

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych  
Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi



**mgr Piotr Jarek**

OCENA CZYNNIKÓW DOZYMETRYCZNYCH WPŁYWAJĄCYCH NA EFEKT  
LECZENIA NADCZYNNOSCI TARCZYCY IZOTOPEM JODU <sup>131</sup>I U CHORYCH  
Z GUZKIEM AUTONOMICZNYM

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

Promotor: dr hab. n. med. Zbigniew Adamczewski

Łódź 2022

*Dziękuję każdemu za cierpliwość i wsparcie w trakcie powstawania tej pracy.  
Przede wszystkim dziękuję mojemu promotorowi dr. hab. n. med. Zbigniewowi Adamczewskiemu  
za jego wszechstronną pomoc, za to jak wspierał jest naukowcem i człowiekiem.  
Dziękuję Panu dr. n. med. Jackowi Makarewiczowi, który mnie wspierał  
i zawsze dzielił się swoją ogromną wiedzą.  
Wdzięczność wyrażam dr n. med. Małgorzacie Bieńkiewicz za ogrom życzliwości oraz nieocenioną  
pomoc, której mi udzieliła.  
Ukłony kieruję dr. n. med. Sławomirowi Mikosińskiemu za okazaną pomoc i inspirację.  
Dziękuję wszystkim Koleżankom i Kolegom z Oddziału Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii  
Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im Marii Skłodowskiej-Curie w Zgierzu  
za stałe wsparcie i cierpliwość.  
Podziękowania dla Koleżanek i Kolegów z Pracowni PET-TK VOXEL w Łodzi za  
życzliwość i wyrozumiałość.  
Dziękuję mojej Siostrze, która zawsze we mnie wierzyła.  
Ukłony dla Marioli Hille za wiele dni pomocy.  
Wyrazy wdzięczności dla Babci za wiarę i Dziadka, który z pewnością byłby ze mnie dumny.  
Dziękuję moim Rodzicom  
- bez nich nie byłbym, tym kim jestem.  
Wreszcie dziękuję mojej Malwinie i naszej wspaniałej córce Jaśminie za wielkie wsparcie oraz za  
to, że cierpliwie towarzyszyły mi w tej drodze.  
Dziękuję Wam!*

# SPIS TREŚCI

I WYKAZ SKRÓTÓW .....	5
II SPIS TABEL.....	7
III SPIS RYCIN.....	9
IV WSTĘP.....	10
1. Pojęcia hipertyreozy i tyreotoksykozy .....	10
1.1 Hipertyreoza .....	10
1.2 Tyreotoksykoza .....	10
1.3 Epidemiologia nadczynności tarczycy .....	10
2. Autonomiczny guzek tarczycy .....	11
2.1 Definicja .....	11
2.2 Przyczyny autonomizacji guzka .....	11
2.3 Proces autonomizacji guzka .....	11
2.4 Rozpoznanie AGT .....	12
2.5 Metody leczenia autonomicznego guzka tarczycy .....	16
3. Jod promieniotwórczy w diagnostyce i terapii .....	19
3.1 Rys historyczny .....	19
3.2 Izotopy jodu.....	19
3.3 Otrzymywanie i właściwości fizyczne .....	20
3.4 Biodystrybucja jodu.....	21
3.5 Przyrządy do detekcji jodu promieniotwórczego .....	22
3.6 Zastosowanie promieniowania <sup>131</sup> I.....	23
4. Czynniki wykorzystywane w planowaniu terapii <sup>131</sup> I oraz algorytmy określania aktywności terapeutycznej .....	24
4.1 Czynniki wykorzystywane w planowaniu terapii <sup>131</sup> I .....	24
4.2 Algorytmy określania aktywności terapeutycznej.....	25
V CEL PRACY .....	28
VI MATERIAŁ I METODA.....	29

5. Opis badanej grupy pacjentów .....	29
5.1 Charakterystyka badanej grupy według wieku i płci.....	29
5.2 Kryterium kwalifikacji do leczenia .....	29
5.3 Algorytm obliczania aktywności terapeutycznej w badanej grupie .....	30
5.4. Aplikacja radiojodu .....	30
5.5 Ocena efektu leczenia.....	31
5.6 Analiza statystyczna .....	31
VII WYNIKI.....	33
6.1 Ocena efektu leczenia.....	33
6.2 Stężenie TSH przed leczeniem radiojodem.....	33
6.3 Jodochwytność tarczycy .....	35
6.4 Masa guzków autonomicznych .....	36
6.5 Masa tarczycy .....	38
6.6 Masa nieautonomicznej tkanki tarczycy.....	40
6.7 Podana aktywność <sup>131</sup> I.....	42
6.8 Aktywność podana na gram guzka / gram tarczycy / gram nieautonomicznej tarczycy.....	43
6.9 Stosunek masy guzka do masy tarczycy .....	43
6.10 Jodochwytność względem masy guzka MG i masy całej tarczycy MT .....	45
6.11 Inne parametry .....	46
VIII DYSKUSJA.....	47
IX WNIOSKI.....	55
X STRESZCZENIE.....	56
XI STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM .....	59
XII BIBLIOGRAFIA .....	62
XIII ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....	73

## I WYKAZ SKRÓTÓW

T4	Tyroksyna
T3	Trijodotyronina
HT	Hormony tarczycy
AGT	Autonomiczny guzek tarczycy
TSH	Tyreotropina
TSHR	Receptor TSH
FT3	Wolna trijodotyronina
FT4	Wolna tyroksyna
Usg	Ultrasonografia
NIS	Symporter sodowo-jodowy
SPECT	Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu
TK	Tomografia komputerowa
BACC	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana
LA	Laserowa ablacja termiczna
RFA	Ablacja falą o częstotliwości radiowej
<sup>131</sup> I	Izotop jodu i liczbie masowej 131
T <sub>1/2</sub>	Czas połowicznego rozpadu izotopu
RM	Rezonans magnetyczny
J%	Jodochwytność
EHL	Efektywny czas półrozpadu
T <sub>1/2</sub> biol	Biologiczny okres półtrwania
EANM	Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej
MT	Masa gruczołu tarczowego

MG	Masa guzka autonomicznego
MNT	Masa nieautonomicznej tarczycy
EU	Eutyreoza
HIPO	Hipotyreoza
HIPER	Hipertyreoza
ROC	Krzywa Receiver Operating Characteristic
95%CI	95% przedział ufności
TP	Wartość TRUE POSITIVE
FP	Wartość FALSE POSITIVE
TN	Wartość TRUE NAGATIVE
FN	Wartość FALSE NEGATIVE

## II SPIS TABEL

TAB. 1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ WEDŁUG WIEKU I PŁCI.....	29
TAB. 2 PODZIAŁ BADANEJ GRUPY W ZALEŻNOŚCI OD EFEKTU LECZENIA ...	33
TAB. 3 STATYSTYKI OPISOWE DLA ROZKŁADÓW WYJŚCIOWYCH WARTOŚCI TSH ORAZ WARTOŚCI PRAWDOPODOBIENSTWA TESTOWEGO P PRZY PORÓWNYWANIU ROZKŁADÓW W WYBRANYCH PODGRUPACH PACJENTÓW. ....	34
TAB. 4 STATYSTYKI OPISOWE DLA ROZKŁADÓW JODOCHWYTNOSCI ORAZ WARTOŚCI PRAWDOPODOBIENSTWA TESTOWEGO P PRZY PORÓWNYWANIU ROZKŁADÓW W POSZCZEGÓLNYCH PODGRUPACH PACJENTÓW. ....	35
TAB. 5 STATYSTYKI OPISOWE DLA ROZKŁADÓW MAS GUZKÓW ORAZ WARTOŚCI PRAWDOPODOBIENSTWA TESTOWEGO P PRZY PORÓWNYWANIU ROZKŁADÓW W POSZCZEGÓLNYCH PODGRUPACH PACJENTÓW. ....	37
TAB. 6 STATYSTYKI OPISOWE DLA ROZKŁADÓW MASY TARCZYCY ORAZ WARTOŚCI PRAWDOPODOBIENSTWA TESTOWEGO P PRZY PORÓWNYWANIU ROZKŁADÓW W POSZCZEGÓLNYCH PODGRUPACH PACJENTÓW. ....	39
TAB. 7 STATYSTYKI OPISOWE DLA ROZKŁADÓW PARAMETRU MNT ORAZ WARTOŚCI PRAWDOPODOBIENSTWA TESTOWEGO P PRZY PORÓWNYWANIU ROZKŁADÓW W WYBRANYCH PODGRUPACH PACJENTÓW. ....	40
TAB. 8 STATYSTYKI OPISOWE DLA ROZKŁADÓW PARAMETRU A ORAZ WARTOŚCI PRAWDOPODOBIENSTWA TESTOWEGO P PRZY PORÓWNYWANIU ROZKŁADÓW W POSZCZEGÓLNYCH PODGRUPACH PACJENTÓW. ....	42
TAB. 9 STATYSTYKI OPISOWE DLA ROZKŁADÓW PARAMETRÓW A/MG, A/MT I A/MNT ORAZ WARTOŚCI PRAWDOPODOBIENSTWA TESTOWEGO P PRZY PORÓWNYWANIU ROZKŁADÓW W POSZCZEGÓLNYCH PODGRUPACH PACJENTÓW. ....	43
TAB. 10 STATYSTYKI OPISOWE DLA ROZKŁADÓW PARAMETRU MG/MT [%] ORAZ WARTOŚCI PRAWDOPODOBIENSTWA TESTOWEGO P PRZY	

PORÓWNYWANIU ROZKŁADÓW W POSZCZEGÓLNYCH PODGRUPACH PACJENTÓW. ....	44
TAB. 11 STATYSTYKI OPISOWE DLA ROZKŁADÓW PARAMETRÓW J%/MG I J%/MT ORAZ WARTOŚCI PRAWDOPODOBIENSTWA TESTOWEGO P PRZY PORÓWNYWANIU ROZKŁADÓW W POSZCZEGÓLNYCH PODGRUPACH EFEKTÓW TERAPII. ....	45



### III SPIS RYCIN

RYC. 1 SCHEMAT ROZPADU $^{131}\text{I}$ .....	20
RYC. 2 SZYBKOŚĆ WZGLĘDNA PRZENIKANIA $^{131}\text{I}$ DO KRWI Z KAPSUŁKI ŻELATYNOWEJ .....	21
RYC. 3 WYKRES TYPU „PUDEŁKO-WĄSY” PREZENTUJĄCY ROZKŁADY PARAMETRU TSH W ANALIZOWANYCH PODGRUPACH EFEKTÓW TERAPII.....	34
RYC. 4 WYKRES TYPU ‘PUDEŁKO-WĄSY’ PREZENTUJĄCY ROZKŁADY PARAMETRU J% W ANALIZOWANYCH PODGRUPACH EFEKTÓW TERAPII.....	36
RYC. 5 WYKRES TYPU „PUDEŁKO-WĄSY” PREZENTUJĄCY ROZKŁADY PARAMETRU MG W ANALIZOWANYCH PODGRUPACH EFEKTÓW TERAPII.....	37
RYC. 6 WYKRES ROC DLA MASY GUZKA W PREDYKCJI EFEKTU HIPER.....	38
RYC. 7 WYKRES TYPU „PUDEŁKO-WĄSY” PREZENTUJĄCY ROZKŁADY PARAMETRU MT W ANALIZOWANYCH PODGRUPACH EFEKTÓW TERAPII.....	39
RYC. 8 WYKRES TYPU „PUDEŁKO-WĄSY” PREZENTUJĄCY ROZKŁADY PARAMETRU MNT W ANALIZOWANYCH PODGRUPACH EFEKTÓW TERAPII.....	41
RYC. 9 WYKRES ROC DLA MNT W PREDYKCJI EFEKTU HIPO.....	41
RYC. 10 WYKRES TYPU „PUDEŁKO-WĄSY” PREZENTUJĄCY ROZKŁADY PARAMETRU MG/MT W ANALIZOWANYCH PODGRUPACH EFEKTÓW TERAPII.....	44
RYC. 11 WYKRES TYPU „PUDEŁKO-WĄSY” PREZENTUJĄCY ROZKŁADY PARAMETRU J/MT W ANALIZOWANYCH PODGRUPACH EFEKTÓW TERAPII.....	46

## **IV WSTĘP**

### **1. Pojęcia hipertyreozy i tyreotoksykozy**

#### **1.1 Hipertyreoza**

Hipertyreoza to stan zwiększonej syntezy hormonów tarczycy (tyroksyny T4 i/lub trijodotyroniny T3) przez komórki pęcherzykowe gruczołu tarczowego oraz nadmiernego ich wydzielania do krwiobiegu [1, 2].

#### **1.2 Tyreotoksykoza**

Termin często w praktyce zamiennie stosowany z hipertyreozą [3]. Tyreotoksykoza jest pojęciem szerszym, opisującym stan nadmiaru hormonów tarczycy (HT) w surowicy krwi niekoniecznie będący efektem zwiększonej ich syntezy [3,4]. Tego typu zjawiska możemy obserwować w przypadku gwałtownego uwolnienia HT na skutek uszkodzenia mięszu tarczycy (pochodzenie endogenne) lub w przypadku nadmiernej podaży hormonów tarczycy (pochodzenie egzogenne) [3,5]. Stan ten wywołuje objawy kliniczne i zmiany w biochemicznych procesach zachodzących na poziomie komórkowym charakterystyczne dla jawnej hipertyreozy [2,4].

#### **1.3 Epidemiologia nadczynności tarczycy**

Jawna nadczynność tarczycy obserwowana jest u około 0,8% populacji Europy oraz 1,3% populacji USA [5], średnio 1-1,5% populacji świata [6]. Choroba ta występuje 5-10 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn [6]. W Europie jest to 82,47 przypadków na 100000 kobiet i 16,24 przypadków na 100000 mężczyzn [7]. Zdecydowanie rzadziej występuje u dzieci – 0,1 przypadków na 100000 małych dzieci do 3 na 100000 w grupie młodzieży [8]. Częściej przebiega w postaci utajonej - według różnych badań subkliniczna nadczynność tarczycy dotyczy od 3 do 15% populacji. Autonomiczny guzek tarczycy (AGT) jest drugą najczęstszą przyczyną pierwotnej nadczynności tarczycy po chorobie Gravesa-Basedowa, stanowi około 1% wszystkich guzków tarczycy [9].

## **2. Autonomiczny guzek tarczycy**

### **2.1 Definicja**

Autonomiczny guzek tarczycy składa się z komórek pęcherzykowych tarczycy wykazujących autonomiczną czynność wydzielniczą – niezależną od stężenia tyreotropiny (TSH) w surowicy krwi [5,10,11,12].

### **2.2 Przyczyny autonomizacji guzka**

Problem dotyczy zwłaszcza pacjentów zamieszkujących tereny charakteryzujące się przewlekłym niedoborem jodu. Potwierdzają to dane statystyczne wskazujące, iż częstość występowania wola guzkowego na terenach endemicznego niedoboru tego pierwiastka jest około dziesięć razy większa niż na terenach charakteryzujących się prawidłową podażą jodu [5,12,13].

U podłoża tych zjawisk najczęściej leży mutacja genów prowadzących do stałej aktywizacji receptora dla TSH (TSHR): Mutacje genu TSHR powodują zmianę struktury receptora TSH na dwa sposoby:

- powodując, że TSHR jest aktywny pomimo niskich stężeń TSH oraz jednocześnie pobudzając białko  $G\alpha_s$
- powodując nadmierną reakcję TSHR na gonadotropinę kosmówkową [5,12].

### **2.3 Proces autonomizacji guzka**

W początkowej fazie AGT produkuje hormony tarczycy w ilościach mniejszych od wytwarzanych przez zdrową tarczycę. Jednak w stosunku do prawidłowo funkcjonującej tkanki gruczołowej tarczycy synteza hormonów przez AGT jest wyższa. Pacjent nie prezentuje objawów tyreotoksykozy, dopóki stężenia wolnych hormonów tarczycy - wolnej trijodotyroniny (FT3) i wolnej tyroksyny (FT4) zawierają się w granicach wartości

referencyjnych - guzek skompensowany. Dalszy wzrost aktywności hormonalnej AGT początkowo powoduje obniżenie stężenia TSH prowadzące do stopniowego zahamowania funkcji prawidłowych tyreocytów. Objawia się to przede wszystkim zmniejszeniem wychwytu jodu i syntezy HT przez prawidłowo funkcjonującą (nieautonomiczną) tkankę gruczołową tarczycy zlokalizowaną poza guzkiem autonomicznym [14,15].

Stan, w którym stwierdza się stężenia wolnych hormonów zawierające się w granicach wartości referencyjnych, przebiegający jednocześnie z obniżonym stężeniem TSH we krwi jest podstawą do rozpoznania subklinicznej nadczynności tarczycy [1,3,16].

Dalszy rozwój choroby prowadzi do zwiększania produkcji hormonów tarczycy, a w efekcie wystąpienia jawnej klinicznie formy nadczynności tarczycy (utrzymująca się supresja TSH, podwyższone stężenia wolnych frakcji HT) – guzek zdekompensowany. Towarzyszy temu zespół objawów klinicznych składających się na obraz tyreotoksykozy. Często bezpośrednim czynnikiem prowokującym rozwój nadczynności tarczycy u chorego z AGT jest otrzymanie dużej, niefizjologicznej dawki jodu np. w związku z podaniem kontrastów radiologicznych i/lub niektórych leków zawierających w swoim składzie jod jak np. Amiodaron [1,3,16].

## **2.4 Rozpoznanie AGT**

### **2.4.1 Badanie podmiotowe**

W przypadku zdekompensowanego AGT rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu klinicznych objawów tyreotoksykozy, do których należą:

- zmniejszenie masy ciała w relatywnie krótkim czasie obserwowane u chorych, którzy nie stosują diety redukcyjnej, lub utrzymanie stałej masy ciała pomimo znacznego zwiększenia podaży kalorycznej;
- nietolerancja ciepła z towarzyszącą wzmożoną potliwością;
- poczucie szybkiej i/lub nierównej pracy serca;
- niepokój, nerwowość i/lub bezsenność;
- luźne stolce;
- ogólne osłabienie
- osłabienie mięśniowe.

W grupie pacjentów z AGT wywiad rodzinny, tak istotny w przypadku rozpoznania choroby Gravesa i Basedowa, ma mniejsze znaczenie. Bardzo istotną informacją stają się dane na temat miejsca zamieszkania - w kontekście podaży jodu - zwłaszcza w okresie dzieciństwa.

Ponadto konieczne jest uzyskanie informacji na temat możliwej wcześniejszej kontaminacji jodem, która może mieć miejsce np. poprzez podanie jodowych środków kontrastowych wykorzystywanych w badaniach radiologicznych lub stosowanie niektórych leków zawierających jod - szczególnie preparatu Amiodaron [14,17].

U pacjentów ze skompensowanym AGT nie obserwuje się objawów podmiotowych choroby tarczycy, zaś u chorych prezentujących biochemiczne cechy subklinicznej nadczynności tarczycy mogą one pojawiać się okresowo i zwykle są skąpo wyrażone. Należy jednak podkreślić bardzo istotny wpływ wieku na tolerancję rozwijającej się choroby - u osób starszych jest ona znacznie gorsza.

#### **2.4.2 Ocena objawów przedmiotowych**

Podczas badania przedmiotowego poza możliwym stwierdzeniem obecności guzka/guzków w tarczycy stwierdza się najczęściej nieprawidłowości z zakresu funkcjonowania [14,17]:

- układu krążenia - objawy krążenia hiperkinetycznego tj. przyspieszona czynność serca, naciśnienie skurczowe, zwiększenie amplitudy ciśnienia tętniczego, głośne/dźwięczne tony serca, a ponadto zaburzenia rytmu serca (skurcze dodatkowe lub niemiarowość całkowita) i niekiedy objawy niewydolności serca;
- układu nerwowego np. drżenie rąk, wzmożenie odruchów ścięgniastych;
- skóry – wilgotna, gładka, nadmiernie ucieplona;
- mięśni – osłabienie, zwłaszcza proksymalnych mięśni kończyn;

Ponadto w przebiegu nadczynności tarczycy często stwierdza się łagodne objawy oczne, które nie upośledzają zdolności widzenia, jak również nie stanowią zagrożenia utratą wzroku i ustępują wraz z redukcją stężeń HT podczas leczenia tyreotoksykozy. Do powyższych należą:

- objaw Graefego, opisany przez Friedricha Wilhelma Ernsta Albrechta von Graefe polegający na nienadążaniu ruchu powieki za ruchem gałki ocznej podczas śledzenia

przez pacjenta obniżającego się obiektu - uwidacznianie rąbka białkówki między brzegiem tęczówki a górną powieką [18];

- objaw Kochera po raz pierwszy zdefiniowany przez Emila Theodora Kochera - zaburzenie objawiające się w trakcie podnoszenia w górę obiektu znajdującego się przed oczyma chorego polegające na szybszym unoszeniu się powieki w porównaniu do gałki ocznej – jest to wariant objawu Graefego ujawniający się przy ruchach gałki ocznej do góry [18,19,20];
- objaw Dalrymple'a polegający na retrakcji powieki górnej powodującej wyraz przerażenia oczu [18];
- Objaw Stellwaga, który jako pierwszy opisał Carl Stellwag von Carion polegający na rzadkim mruganiu [18].

### **2.4.3 Badania biochemiczne**

Ocena funkcji gruczołu tarczowego opiera się o oznaczenie stężeń TSH, FT4 i FT3 w surowicy krwi. Badania te upoważniają do rozpoznania:

- subklinicznej nadczynności tarczycy – TSH obniżone, FT3 i FT4 w zakresie wartości referencyjnych (TSH ↓, FT3 i FT4 N) [1,3,16]
- jawnej klinicznie nadczynności tarczycy (TSH ↓, FT3 ↑, FT4 ↑)
- jawnej klinicznie T3-toksykozy (TSH ↓, FT3 ↑, FT4 N) [4,21,22].

### **2.4.4 Badanie ultrasonograficzne tarczycy**

Ultrasonografia (usg) jest najdokładniejszym badaniem służącym do oceny struktury tarczycy. Jednocześnie jest najtańszym i najbezpieczniejszym badaniem obrazowym gruczołu tarczowego. Pozwala na określenie jego położenia, wielkości, echogeniczności oraz pozwala uwidocznić zmiany ogniskowe w obrębie tarczycy oraz ocenić ich wymiary i morfologię [23,24]. Stwierdzenie pojedynczej zmiany litej lub lito-płynowej w usg u chorego z hormonalnymi cechami nadczynności tarczycy powinno stanowić wskazanie do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku AGT.

#### **2.4.5 Badanie scyntygraficzne tarczycy**

Fizjologiczna zdolność gromadzenia jodu przez tarczycę jest podstawą wykonywania badań scyntygraficznych z użyciem izotopów promieniotwórczych jodu. Proces ten zachodzi dzięki obecności w błonie komórkowej tyreocytów symportera sodowo-jodowego (NIS), który jest odpowiedzialny za wychwytywanie jodu przez te komórki. Stopień wychwytu jodu przez tarczycę jest zależny od podaży jodu i/lub zaburzeń czynności gruczołu [24,25].

Badanie scyntygraficzne wykonywane metodą planarną lub tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) pozwala na ocenę lokalizacji gruczołu tarczowego, w tym również w okolicy zamostkowej – tzw. wole zamostkowe. Należy podkreślić, że w takich przypadkach pełna ocena ultrasonograficzna jest najczęściej niemożliwa. Ponadto badanie izotopowe ujawnia charakter rozmieszczenia izotopu wewnątrz tarczycy - jest jedynym badaniem umożliwiającym ujawnienie AGT [26,27,28].

#### **2.4.6 Tomografia komputerowa**

Tomografia komputerowa (TK) traktowana jest jako badanie uzupełniające do scyntygrafii i usg. Najczęściej wykonywane w przypadku konieczności oceny morfologii tchawicy (przemieszczenia lub ucisku na nią) u pacjentów ze znacznych rozmiarów wolem. Służy również precyzyjnej ocenie wielkości i lokalizacji ujawnionego w badaniach scyntygraficznych wola zamostkowego [29,30].

#### **2.4.7 Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana**

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa, celowana (BACC) wykonywana pod kontrolą usg jest mało inwazyjnym badaniem polegającym na pobraniu materiału komórkowego z tarczycy i jego mikroskopowej ocenie. Pozwala z dużym prawdopodobieństwem na wykluczenie złośliwej choroby nowotworowej gruczołu tarczowego, której obecność jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do leczenia jodem promieniotwórczym, stanowi zaś wskazanie do zabiegu operacyjnego [31,32,33].

## **2.5 Metody leczenia autonomicznego guzka tarczycy**

U pacjentów z objawami tyreotoksykozy konieczne jest wdrożenie leczenia służącego redukcji stężeń hormonów tarczycy najczęściej z użyciem leków przeciwtarczycowych (leczenie zachowawcze nieinwazyjne). Jednak z uwagi na genezę hipertyreozы w grupie pacjentów z AGT, w celu uzyskania trwałego ustąpienia nadczynności tarczycy, konieczne jest przeprowadzenie leczenia radykalnego. Do klasycznych form leczenia radykalnego należą zabieg operacyjny wycięcia tarczycy (częściowego - lobektomia lub całkowitego - tyreoidektomia – leczenie radykalne inwazyjne) lub leczenie jodem radioaktywnym  $^{131}\text{I}$  (radykalne nieinwazyjne). Nie wszyscy pacjenci mogą być poddani lub nie akceptują leczenia w powyższy sposób. W związku z powyższym w ostatnich latach podejmowane są próby leczenia AGT za pomocą małoinwazyjnych niechirurgicznych technik terapii wchodzących w zakres przezskórnej ablacji termicznej np. laserowa ablacja termiczna (LA) lub ablacja falą o częstotliwości radiowej (RFA) [34,35]. Należy podkreślić, że chorzy, w zależności od wyboru formy leczenia radykalnego, przed wdrożeniem terapii powinni pozostawać w stanie eutyreozy (operacja, przezskórna ablacja termiczna) lub subklinicznej nadczynności tarczycy (leczenie radiojodem) [12,33].

### **2.5.1 Leczenie radiojodem**

Terapia izotopem jodu  $^{131}\text{I}$  jest uznaną metodą leczenia radykalnego wszystkich rodzajów pierwotnej nadczynności tarczycy [36]. Jod jest pierwiastkiem służącym tarczycy do wytwarzania HT. Leczenie możliwe jest ze względu na fakt, iż jod stabilny i promieniotwórczy są chemicznie prawie identyczne. Tak więc komórki posiadające w swojej błonie aktywny NIS gromadzą każdy izotop jodu.  $^{131}\text{I}$  emituje m.in. promieniowanie  $\beta$  [37,38], w efekcie czego uszkadza bezpośrednio komórki, w których się gromadzi [39,40], a dzięki swojemu krótkiemu zasięgowi w tkance (średnio 0,4mm, maksymalnie ok. 2mm) w minimalnym stopniu wywiera wpływ na otaczające struktury [33,41]. Jonizacja wywołana promieniowaniem oddziałuje na dwa sposoby. Po pierwsze bezpośrednio uszkadza części składowe komórek pęcherzykowych tarczycy, po drugie powoduje tworzenie wolnych rodników [40,41,42].



Skuteczność wyleczenia rozumiana jako uzyskanie eutyreozy (wyrównanej czynności tarczycy) lub hipotyreozy (niedoczynności tarczycy) według różnych badaczy szacowana jest na 73-100% [43,44,45,46].

### **2.5.2 Leczenie operacyjne**

Zabieg operacyjny wycięcia tarczycy już na początku ubiegłego wieku stał się szeroko stosowaną metodą leczenia nadczynności tarczycy w przebiegu wola guzkowego toksycznego. Skuteczność wyleczenia poprzez uzyskanie eutyreozy lub hipotyreozy oceniana jest na 100%. W zależności od wyboru formy leczenia – lobektomia lub całkowite wycięcie tarczycy - prawdopodobieństwo rozwoju hipotyreozy po wycięciu jednego płata oscyluje w granicach od 5 - 49%, zaś totalna tyreoidektomia wiąże się z pewnym rozwojem hipotyreozy [47,48,49]. Operacja wycięcia tarczycy wykonywana w ośrodku referencyjnym jest zabiegiem bezpiecznym, obciążonym małą liczbą powikłań, do których należy niedoczynność przytarczyc i/lub uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego – najczęściej przejściowe. Ryzyko powikłań rośnie wraz ze zwiększeniem zakresu zabiegu operacyjnego. Ta forma terapii obciążona jest minimalnym ryzykiem śmierci pacjenta zwłaszcza w przypadku operacji planowych [48,49,50,51]. Należy podkreślić, że zabieg operacyjny jest najszybszą metodą wyleczenia z nadczynności tarczycy [1,48].

### **2.5.3 Leczenie lekami przeciwtarczycowymi**

Leczenie farmakologiczne stosowane jest w jawnej, rzadziej w subklinicznej nadczynności tarczycy (TSH ↓, FT3 N, FT4 N) – gdy wystąpią zaburzenia czynności serca (np. napadowe migotanie przedsionków) [48,52]. Podanie leków przeciwtarczycowych (tiamazol, propylotiouracyl) powoduje zahamowanie syntezy hormonów przez AGT, prowadzące do zmniejszenia stężenia HT w surowicy krwi, a w efekcie wzrostu stężenia TSH stymulującego pozostały, nieautonomiczny miąższ tarczycy [52,53]. Właśnie z powodu hamowania organifikacji jodu poprzez powstrzymanie tworzenia kompleksu peroksydaza-jod ważne jest odpowiednio wczesne odstawienie leku przed podjęciem terapii radiojodem [14].

W jawnej nadczynności tarczycy, przed wdrożeniem leczenia jodem promieniotwórczym zwykle konieczne jest podanie leków przeciwtarczycowych. Zastosowanie  $^{131}\text{I}$  u chorego z cechami klinicznymi jawnej nadczynności tarczycy z towarzyszącymi wysokimi stężeniami HT w surowicy krwi mogłoby spowodować zaostrzenie objawów tyreotoksykozy, aż do przełomu tarczycowego włącznie [54]. Optymalnym momentem kwalifikacji chorych z AGT do terapii z użyciem  $^{131}\text{I}$  jest stan hormonalny odpowiadający definicji subklinicznej nadczynności tarczycy [5,55,56].

#### **2.5.4 Czynniki wpływające na wybór metody leczenia**

##### **Terapia lekami przeciwtarczycowymi:**

- zaawansowany wiek
- choroby współistniejące związane ze zwiększeniem ryzyka powikłań w trakcie zabiegu operacyjnego
- pacjenci, z przeciwwskazaniami do terapii radiojodem (ciąża/karmienie piersią; rozpoznanie lub podejrzenie raka tarczycy przed zabiegiem operacyjnym)

##### **Terapia radiojodem:**

- zaawansowany wiek
- przebyta wcześniejsza operacja w obrębie szyi
- mała objętość tarczycy

##### **Leczenie operacyjne:**

- występowanie ucisku w obrębie szyi
- obawa o współistnienie złośliwej choroby nowotworowej tarczycy
- niewystarczający wychwyty jodu [47,56,57,58]

### **3. Jod promieniotwórczy w diagnostyce i terapii**

#### **3.1 Rys historyczny**

Jako pierwszy jod promieniotwórczy pozyskał Enrico Fermi w 1934 roku, a badanie opublikowano w czasopiśmie Nature. Pomysłodawcami zastosowania tego pierwiastka w leczeniu nadczynności tarczycy byli Saul Hertz - kierownik Kliniki Tarczycy w Bostonie oraz dr Arthur Roberts, zainspirowani wykładem Karla Comptona (Massachusetts Institute of Technology) na temat „Jak fizyka może wpłynąć na biologię i medycynę?”. Na przełomie lat 30-tych i 40-tych ubiegłego wieku rozpoczęto podawanie jodu promieniotwórczego w celach medycznych. Początkowo wykorzystywano izotop  $^{128}\text{I}$ , jednak zrezygnowano z niego ze względu na krótki okres półtrwania (25 minut). Dalsze badania pozwoliły na uzyskanie  $^{130}\text{I}$  (czas półrozpadu 12 godzin) oraz  $^{131}\text{I}$  (czas półrozpadu 8,02 dnia). W styczniu 1941 roku Saul Hertz podał po raz pierwszy człowiekowi w celach leczniczych jod promieniotwórczy - tę datę uważa się za narodziny medycyny nuklearnej. W Polsce jod promieniotwórczy po raz pierwszy został zastosowany 1956 roku przez prof. dr hab. n. med. Macieja Gembickiego [59,60,61,62,63].

#### **3.2 Izotopy jodu**

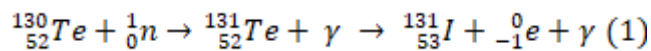
Wszystkie pierwiastki chemiczne występujące w naturze posiadają swoje promieniotwórcze odpowiedniki (radionuklidy) charakteryzujące się tą samą liczbą protonów (ta sama liczba atomowa) i różną liczbą neutronów (różna liczba masowa). Są to substancje pod względem chemicznym prawie identyczne, dzięki czemu mogą uczestniczyć w tych samych reakcjach i procesach (tyreocyty nie są w stanie odróżnić jodu stabilnego od promieniotwórczego) [64,65,66].

Obecnie najczęściej stosowanymi w medycynie izotopami jodu są:  $^{131}\text{I}$  w diagnostyce i leczeniu oraz  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  w diagnostyce [67,68].

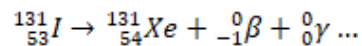
### 3.3 Otrzymywanie i właściwości fizyczne

Sztucznie wytwarzane izotopy promieniotwórcze można otrzymać w efekcie rozszczepienia lub napromienienia stabilnych pierwiastków neutronami za pomocą reaktora jądrowego lub cyklotronu. W przypadku  $^{131}\text{I}$  najczęściej wykorzystywaną metodą (m.in. w Narodowym Centrum Badań Jądrowych Polatom) jest napromienianie telluru (Te) [69,70].

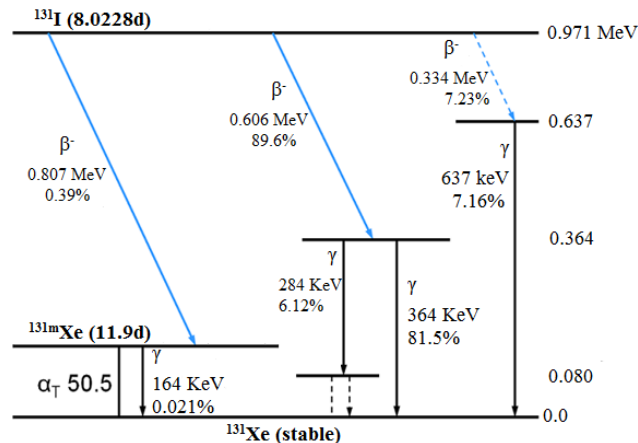
Proces zachodzi w reaktorze jądrowym poprzez napromienianie dwutlenku telluru neutronami pochodzącymi z rozszczepienia izotopu uranu  $^{235}\text{U}$ .



Na skutek tej reakcji powstaje krótkożyłowy  $^{131m}\text{Te}$ , którego produktem rozpadu jest  $^{131}\text{I}$ . Promieniotwórczy  $^{131}\text{I}$  rozpada się poprzez rozpad beta do stabilnego ksenonu  $^{131}\text{Xe}$ , czemu towarzyszy emisja kwantów gamma [71].



Pełen schemat i wszystkie linie rozpadu  $^{131}\text{I}$  widoczne są na rycinie 1:



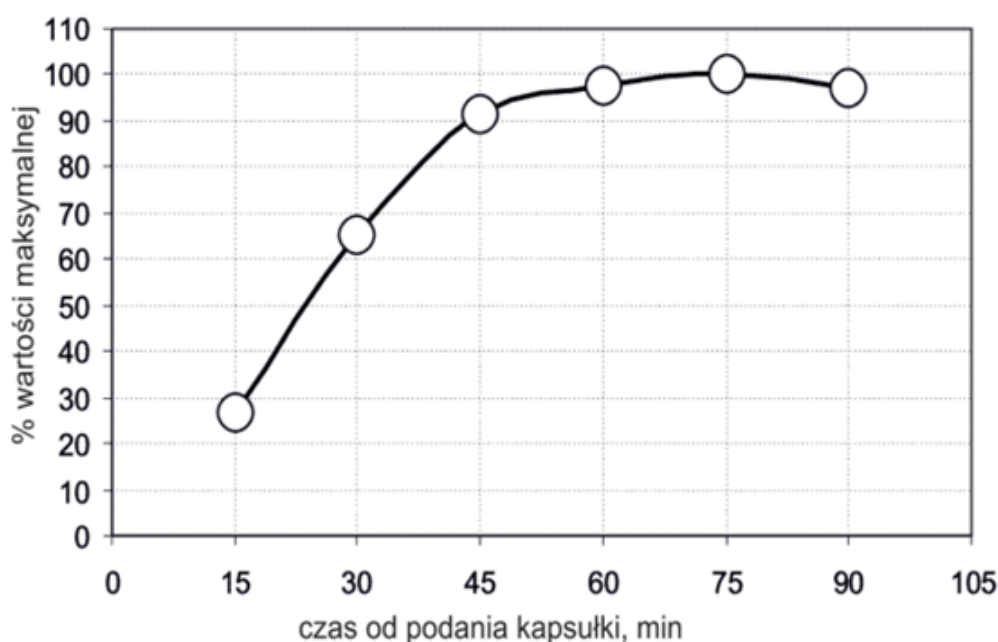
Ryc. 1 Schemat rozpadu  $^{131}\text{I}$

$^{131}\text{I}$  charakteryzuje się kilkoma liniami rozpadu, jednak dla uproszczenia przyjmuje się podawać energię najczęściej występujących cząstek beta równą 0,606 MeV i kwantów

gamma wynoszącą 364 keV. Czas fizycznego półrozpadu  $^{131}\text{I}$  ( $T_{1/2}$ ) wynosi 8,02 dnia [72].

### 3.4 Biodystrybucja jodu

Jod promieniotwórczy stosuje się najczęściej w postaci kapsułki żelatynowej przyjmowanej doustnie lub rzadziej w postaci jałowego roztworu, który może być podany dożylnie [73]. Jod zawarty w kapsułce wchłaniany jest w przewodzie pokarmowym na całej długości jelit, ale przede wszystkim w jelicie cienkim - średnio w ciągu 1,5 godziny rozprowadzany jest w przestrzeni pozakomórkowej i przenika do krwi pacjenta, skąd większość wychwytywana jest przez tarczycę. Poza tym niewielki procent wchłaniany jest przez ślinianki, śluzówkę żołądka i mózg. Należy również podkreślić, że jod przenika przez łożysko. Ponadto gruczoły piersiowe karmiących kobiet są również zdolne do wychwytu jodu. W związku z powyższym ciąża i okres karmienia są bezwzględnie przeciwwskazaniami do leczenia i diagnostyki z użyciem  $^{131}\text{I}$ . Niewychwycona część radiojodu w ciągu około 48 godzin zostaje wydalona z organizmu w 37-75% z moczem, w 10% ze stolcem oraz w śladowych ilościach z potem. Zgodnie z danymi producenta średnio 60% podanego jodu ma efektywny okres półtrwania równy 8 dni, a pozostałe 40% jedynie 6 godzin [74].



Ryc. 2 Szybkość względna przenikania  $^{131}\text{I}$  do krwi z kapsułki żelatynowej

### **3.5 Przyrządy do detekcji jodu promieniotwórczego**

W diagnostyce i planowaniu terapii jodem promieniotwórczym wykorzystuje się głównie dwa typy urządzeń do detekcji jodu promieniotwórczego – gamma kamery i sondy scyntylicyjne [75,76,77,78].

#### **3.5.1 Sonda scyntylicyjna**

Sonda scyntylicyjna jest detektorem używanym do analizy widma oraz oceny ilościowej promieniowania. Sonda scyntylicyjna charakteryzuje się dużą grubością kryształu (2-3 cale) oraz wysokim stopniem wzmocnienia sygnału, co zapewnia wysoką czułość i rozdzielczość energetyczną [78].

#### **3.5.2 Gamma kamera**

Gamma kamera, to urządzenie, które umożliwia zobrazowanie rozmieszczenia zgromadzonego izotopu w tkankach. Charakteryzuje się małą grubością zastosowanego kryształu scyntylicyjnego (najczęściej 5/8 cala) oraz jego dużą powierzchnią ok. 50 x 40 cm. W odróżnieniu od sondy scyntylicyjnej, posiada macierz wielu fotopowielaczy. Taka budowa umożliwia zlokalizowanie miejsca padania fotonu poprzez pomiar różnicy natężeń rejestrowanego światła. Obrazy otrzymywane tą metodą nazywane są scyntygramami. Szybko rozwijająca się technologia pozwoliła w ostatnich kilku dekadach na wprowadzenie techniki SPECT umożliwiającej rejestrację obrazu w trzech wymiarach oraz sprzężenie gamma kamer z innymi urządzeniami służącymi do diagnostyki obrazowej: tomografem komputerowym, rezonansem magnetycznym (RM). Takie połączenie pozwala na otrzymanie fuzji obrazowania czynnościowego z anatomicznym [78,79].

### **3.6 Zastosowanie promieniowania $^{131}\text{I}$**

Jod promieniotwórczy  $^{131}\text{I}$  dzięki swoim właściwościom chemicznym i fizycznym może być używany zarówno w diagnostyce jak i terapii. Taki sposób postępowania wypełnia definicję teranostyki, a jego zastosowanie pozwala na:

- określenie lokalizacji zmiany;
- zbadanie wychwytu i biodystrybucji, w celu kalkulacji optymalnej dawki terapeutycznej;
- przeprowadzenie terapii;
- monitorowania efektów leczenia [80].

#### **3.6.1 Diagnostyka**

Do celów diagnostycznych wykorzystywana jest emisja kwantów gamma zachodząca podczas rozpadu  $^{131}\text{I}$ . Fotony gamma charakteryzują się wysoką przenikliwością i wynikającym z tego niskim przekrojem czynnym na reakcję w tkance. W efekcie większość kwantów z łatwością opuszcza ciało człowieka, co umożliwia ich detekcję poza organizmem. Rejestracja kwantów gamma za pomocą sond scyntylicyjnych i gamma-kamer pozwala na określenie liczby fotonów, a w przypadku gamma kamer również do określenia miejsca, z którego zostały wyemitowane [78,79,81].

#### **3.6.2 Terapia**

W celach leczniczych z użyciem  $^{131}\text{I}$  wykorzystuje się emitowane podczas rozpadu tego izotopu cząsteczki beta minus - elektrony. Ich energia (średnio 69,35 – 191,59 keV oraz maksymalnie 606 keV) i krótki zasięg w tkance (poniżej 2 mm, średnio 0,4mm) powodują, że wyemitowana cząsteczka deponuje całą swoją energię na bardzo małym obszarze, skutecznie niszcząc/uszkadzając jedynie tkankę otaczającą miejsce gromadzenia  $^{131}\text{I}$  - zachodzenia rozpadów promieniotwórczych [33,41,72,82].

## 4. Czynniki wykorzystywane w planowaniu terapii <sup>131</sup>I oraz algorytmy określania aktywności terapeutycznej

### 4.1 Czynniki wykorzystywane w planowaniu terapii <sup>131</sup>I

#### 4.1.1 Aktywność

Aktywność - pojęcie oznaczające szybkość z jaką atomy ulegają rozpadowi. Jednostką SI określającą liczbę aktów rozpadu promieniotwórczego na sekundę jest Becquerel [83].

#### 4.1.2 Dawka pochłonięta

Dawka pochłonięta - jest ilością energii zdeponowanej przez promieniowanie jonizujące w jednostce masy. W układzie SI wartość ta wyrażana jest w dżulach na kilogram, czyli w Grejach [84].

#### 4.1.3 Masa guzka/masa tarczycy

Masa guzka/tarczycy - parametr określany pośrednio poprzez wykorzystanie założenie Kimmiga, że 1 gram tkanki gruczołowej tarczycy równy jest objętości 1 ml tarczycy [85]. Objętość najczęściej określana jest w oparciu o pomiary uzyskane podczas badania usg i wyznaczana z użyciem wzoru Brunna [86].

Poniżej wzór na objętość tarczycy wyrażony jako suma objętości płatów:

$$V = 0,479 \times (S_{pp} \times G_{pp} \times D_{pp} + S_{pl} \times G_{pl} \times D_{pl})$$

gdzie:

V – objętość guzka,

0,479– uproszczony współczynnik

S– szerokość,

G – grubość,

D – długość.

pp – płat prawy

pl – płat lewy



#### 4.1.4 Jodochwytność

Jodochwytność J% - parametr określający procentowy wychwyt radiojodu przez tarczycę z uwzględnieniem jego rozpadu fizycznego. Wyznaczany jest poprzez określenie stosunku liczby zliczeń ocenionych nad szyją pacjenta po 24 godzinach od przyjęcia diagnostycznej aktywności jodu, do liczby zliczeń nad kapsułką umieszczoną w fantomie szyi, której pomiar wykonywany jest przed podaniem pacjentowi [87].

#### 4.1.5 Efektywny czas półtrwania jodu w organizmie

Efektywny czas półtrwania jodu w organizmie (EHL) - czas potrzebny, aby aktywność radiojodu dostarczona do żywego organizmu zmniejszyła się dwukrotnie. EHL uwzględnia wpływ połowicznego rozpadu izotopu ( $T_{1/2}$ ) oraz biologicznego okresu półtrwania ( $T_{1/2}^{biol}$ ). Wzór teoretyczny na EHL to [88,89]:

$$EHL = \frac{T_{1/2}^{biol} \times T_{1/2}}{T_{1/2}^{biol} + T_{1/2}}$$

#### 4.2 Algorytmy określania aktywności terapeutycznej

W terapii  $^{131}\text{I}$  przywrócenie stanu eutyreozy jest najbardziej pożądanym efektem leczenia nadczynności tarczycy spowodowanej AGT. Niestety ze względu na możliwy wpływ wielu czynników fizycznych i biologicznych, uzyskanie zaplanowanego efektu leczenia nie zawsze kończy się powodzeniem. Obserwacje tego typu były i są czynnikami inspirującymi do poszukiwania optymalnego z punktu widzenia skuteczności leczenia i bezpieczeństwa chorych metod kalkulacji aktywności  $^{131}\text{I}$ . Wieloletnie doświadczenia w leczeniu AGT zaowocowały wypracowaniem kilku możliwych sposobów postępowania, które różnią się od siebie czasochłonnością, stopniem skomplikowania oraz kosztem [87,90,91].

#### 4.2.1 Metoda stosowania stałej aktywności <sup>131</sup>I

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (EANM) stała ablacyjna dawka promieniowania (wyznaczona empirycznie) mieści się w przedziale 300-400 Gy, natomiast stosowana aktywność powinna zawierać się w przedziale 200-800 MBq [87,92], (większe aktywności w przypadku guzków toksycznych powyżej 3 cm średnicy [90,93]). Powyższe zalecenia sugerują również dostosowanie podawanej aktywności do objętości gruczołu tarczowego ocenionej na podstawie usg, scyntygrafii lub badania palpacyjnego.

#### 4.2.2 Metoda podawania ustalonej aktywności na gram tkanki

Uzależnienie stosowanej aktywności <sup>131</sup>I w leczeniu AGT od jego objętości jest wstępem do dalszego indywidualizowania procesu leczniczego w celu uzyskania bardziej precyzyjnego efektu terapeutycznego. Metoda podawania ustalonej aktywności na gram tkanki jodochwytniej opiera się o zastosowanie następującej formuły [87,93]:

$$\text{aktywność [MBq]} = \text{masa AGT [g]} \times \text{ustalona aktywność na gram}$$

Aktywność na gram guzka ustalana jest w zależności od stanu klinicznego pacjenta oraz rodzaju choroby. W celu zwiększenia dokładności metody, w procesie kalkulacji aktywności terapeutycznej radiojodu wprowadzono kolejną zmienną – jodochwytność tarczycy wyrażoną w procentach [87,90,92,93]. Ostatecznie stosuje się wzór:

$$A \text{ [MBq]} = \frac{MBq/g \times m \text{ [g]} \times 100}{J\%}$$

gdzie:

$MBq/g$  – ustalona aktywność na gram tkanki [MBq/g]

A – aktywność [MBq]

m – masa guzka [g]

J% – maksymalna jodochwytność tarczycy [%]

### 4.2.3 Metoda Marinello

Metodą dozymetryczną stosowaną do określenia aktywności radiojodu potrzebnej do leczenia jest zaproponowany w 1948 wzór Marinello [88]. Metoda wprowadza kolejny parametr jakim jest EHL [87,88].

Poniżej zmodyfikowany wzór Marinello używany w praktyce [44]:

$$A [MBq] = \frac{25 \times D[Gy] \times m[g]}{J\% \times EHL [d]}$$

gdzie:

A – aktywność potrzebna do dostarczenia założonej dawki [MBq]

D – dawka promieniowania, która ma zostać dostarczona do guzka [Gy]

m – masa guzka [g]

J% – maksymalna jodochwytność tarczycy [%]

EHL – Efektywny czas półtrwania jodu w organizmie [d]

## **V CEL PRACY**

Celem pracy była analiza wpływu czynników dozymetrycznych wykorzystywanych w planowaniu terapii radiojodem  $^{131}\text{I}$  na efekt leczenia u pacjentów z guzkiem autonomicznym tarczycy.

## VI MATERIAŁ I METODA

### 5. Opis badanej grupy pacjentów

Przedmiotowa grupa pacjentów poddana została leczeniu radiojodem ( $^{131}\text{I}$ ) w Oddziale Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej i Zakładzie Medycyny Nuklearnej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Marii Skłodowskiej-Curie w Zgierzu, oraz w Pracowni Medycyny Nuklearnej prowadzonej przez Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „ADA-MED” w Bełchatowie.

#### 5.1 Charakterystyka badanej grupy według wieku i płci

Analizą objęto 191 chorych w tym 166 kobiet i 25 mężczyzn. Średni wiek chorych w badanej grupie wynosił 66 lat. Tabela przedstawia statystyki opisowe rozkładu wieku i płci badanych chorych.

	Wiek chorych (lata)					
Płeć	Min	Max	Średnia	Mediana	Odch. st.	Liczba chorych
Kobiety	29	93	65	64	12	166
Mężczyźni	51	90	72	72	10	25
Razem	29	93	66	65	12	191

*Tab. 1 Charakterystyka grupy badanej według wieku i płci*

#### 5.2 Kryterium kwalifikacji do leczenia

Kwalifikacji do leczenia radiojodem u pacjentów z rozpoznaniem guzkiem autonomicznym dokonywano po spełnieniu dwóch warunków. Pierwszym było potwierdzenie supresji TSH (średnia wartość TSH wyjściowego dla wszystkich pacjentów

wyniosła 0,09  $\mu\text{IU/ml}$ ), drugim - obecność guzka „gorącego” uwidocznionego w badaniu scyntygraficznym tarczycy.

### **5.3 Algorytm obliczania aktywności terapeutycznej w badanej grupie**

Pacjenci byli leczeni według schematu będącego rozwinięciem metody podawania ustalonej aktywności na gram tkanki jodochwytnej skorygowanej o wynik badania jodochwytności po 24 godzinach.

#### **5.3.1 Ocena dozymetryczna pacjentów przed leczeniem**

Wszyscy pacjenci w badanej grupie mieli wykonywane badania: jodochwytności, scyntyografię tarczycy oraz usg szyi na podstawie których określano wychwyty jodu, masę tarczycy oraz guzka oraz stwierdzano obecność guzka „gorącego”.

#### **5.3.2 Badanie jodochwytności i scyntygrafia**

U wszystkich chorych wykonano diagnostykę scyntygraficzną. Po 24 godzinach, od podania 4 MBq radiojodu  $^{131}\text{I}$ , oceniono jodochwytność (J%) oraz wykonano scyntyografię tarczycy.

#### **5.3.3 Obliczenie masy gruczołu tarczowego i guzka**

Wszyscy chorzy przed terapią  $^{131}\text{I}$  mieli wykonywane badanie ultrasonograficzne szyi. W badaniu określano wymiary obu płatów gruczołu tarczowego oraz AGT. Korzystając ze wzoru Brunna [86] oraz założenia Kimmiga [85] wyznaczono masę tarczycy (MT) oraz masę AGT (MG). Dodatkowo wyznaczono masę nieautonomicznej tarczycy (MNT).

### **5.4. Aplikacja radiojodu**

Procedura podawania aktywności leczniczej radiojodu  $^{131}\text{I}$  przeprowadzana była w przeznaczonych do tego celu pomieszczeniach. Przeszkolony oraz odpowiednio zabezpieczony personel podawał kapsułkę z radiojodem. Wszyscy pacjenci w przedmiotowej grupie leczenia byli jedną frakcją radiojodu. Po aplikacji radiojodu osoby leczone w trybie ambulatoryjnym wracały do domu, natomiast pacjenci hospitalizowani

pozostawali w izolacji do momentu spadku aktywności poniżej granicznej wartości 800 MBq (zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa) [94].

### **5.5 Ocena efektu leczenia**

Efekt leczenia pacjentów oceniano na podstawie badania stężenia TSH w surowicy krwi po upływie minimum 6 miesięcy od daty podania radiojodu  $^{131}\text{I}$ . Większość pacjentów miała wykonywaną ocenę stężenia TSH metodą ELISA. Wartości referencyjne w zależności od miejsca wykonywania badania różniły się tylko w niewielkim stopniu, w związku z tym jako kryterium oceny efektu leczenia przyjęto [95,96]:

- eutyreoza (EU) u chorych, u których stężenie TSH mieściło się w zakresie referencyjnym;
- hipotyreoza (HIPO) u chorych, u których stężenie TSH było wyższe od poziomu referencyjnego;
- hipertyreoza (HIPER) u chorych, u których stężenie TSH było niższe od poziomu referencyjnego;

### **5.6 Analiza statystyczna**

W opracowaniu statystycznym zebranego materiału posługiwano się podstawowymi metodami opisu i oceny wyników.

Analizowane zmienne miały charakter ilościowy, opisywano je przy wykorzystaniu standardowych miar położenia (średnia arytmetyczna i mediana) oraz miar rozrzutu (zakres wartości i odchylenie standardowe).

Rozkłady większości analizowanych zmiennych ilościowych istotnie odbiegały od rozkładu normalnego. Hipotezy o równości tych rozkładów weryfikowano przy użyciu metod nieparametrycznych - testu U Manna-Whitney'a w przypadku dwóch niezależnych podgrup i testu ANOVA Kruskalla-Walisa dla jednoczesnego porównania trzech podgrup różnych efektów terapii.

Analizę korelacji dla oceny zależności pomiędzy cechami jakościowymi i ilościowymi przeprowadzono z zastosowaniem nieparametrycznego testu Spearmana.

Metodę krzywych Receiver Operating Characteristic (ROC) zastosowano do wyznaczenia optymalnych progów decyzyjnych dla analizowanych parametrów, które mogłyby posłużyć do predykcji efektów terapii. Przydatność diagnostyczną badanych wskaźników opisywano typowymi parametrami skuteczności diagnostycznej, jak czułość, swoistość i wielkość pola AUC pod krzywą ROC (z 95% przedziałem ufności).

Za istotny statystycznie wynik weryfikacji hipotez statystycznych przyjmowano poziom prawdopodobieństwa testowego  $p \leq 0,05$ .

Analizę wykonano za pomocą pakietu statystycznego Statistica 13.0.



## VII WYNIKI

### 6.1 Ocena efektu leczenia

Efekt leczenia radiojodem oceniany na podstawie stężenia TSH w surowicy krwi po minimum 6 miesiącach od przeprowadzenia terapii, skutkowało podziałem badanej grupy na trzy podgrupy pacjentów.

<b>Efekt</b>	<b>Liczba pacjentów</b>	<b>Odsetek [%]</b>	<b>Wiek (średnia ± SD)</b>
Eutyreoza	125	65,45%	65 ± 12
Hipertyreoza	22	11,51%	67 ± 10
Hipotyreoza	44	23,04%	67 ± 14
Wszyscy	191		66 ± 12

*Tab. 2 Podział badanej grupy w zależności od efektu leczenia*

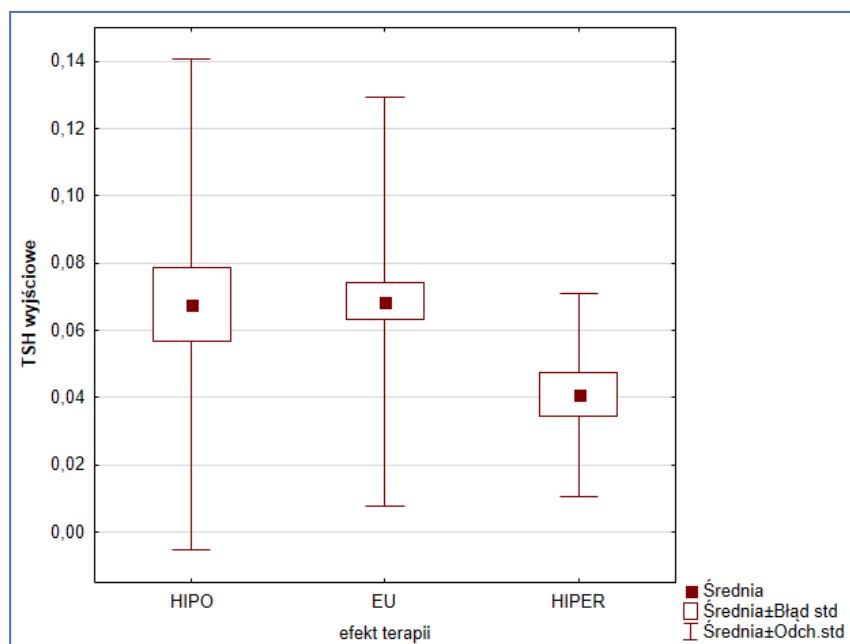
### 6.2 Stężenie TSH przed leczeniem radiojodem

Wyjściowe stężenie TSH w surowicy zostało oznaczone jako jeden z czynników branych pod uwagę w kwalifikacji pacjentów do leczenia. W badanej grupie stężenie TSH wynosiło od 0,001  $\mu\text{IU/ml}$  do 0,260  $\mu\text{IU/ml}$ , średnia 0,065  $\mu\text{IU/ml}$  ± 0,062  $\mu\text{IU/ml}$ .

W podgrupie 22 pacjentów, u których nie uzyskano efektu terapeutycznego - przetrwała nadczynność tarczycy, wyjściowe stężenie TSH było przeciętnie niższe niż u wszystkich pozostałych, ale zaobserwowana różnica nie była istotna statystycznie ( $p = 0,10$ ). Różnica między rozkładami stężeń TSH u pacjentów z podgrup HIPER i EU była natomiast na granicy istotności statystycznej ( $p = 0,06$ ).

Efekt leczenia	N	TSH [ $\mu$ IU/ml]
EU	125	0,069 $\pm$ 0,061
HIPER	22	0,041 $\pm$ 0,030
HIPO	44	0,068 $\pm$ 0,073
Wszyscy	191	0,065 $\pm$ 0,062
EU vs HIPER vs HIPO	<i>p</i>	0,15
EU vs (HIPER, HIPO)	<i>p</i>	0,08
EU vs HIPER	<i>p</i>	0,06
EU vs HIPO	<i>p</i>	0,32
HIPER vs (EU, HIPO)	<i>p</i>	0,10
HIPO vs (EU, HIPER)	<i>p</i>	0,48
HIPER vs HIPO	<i>p</i>	0,48

Tab. 3 Statystyki opisowe dla rozkładów wyjściowych wartości TSH oraz wartości prawdopodobieństwa testowego *p* przy porównywaniu rozkładów w wybranych podgrupach pacjentów.



Ryc. 3 Wykres typu „pudełko-wąsy” prezentujący rozkłady parametru TSH w analizowanych podgrupach efektów terapii.

### 6.3 Jodochwytność tarczycy

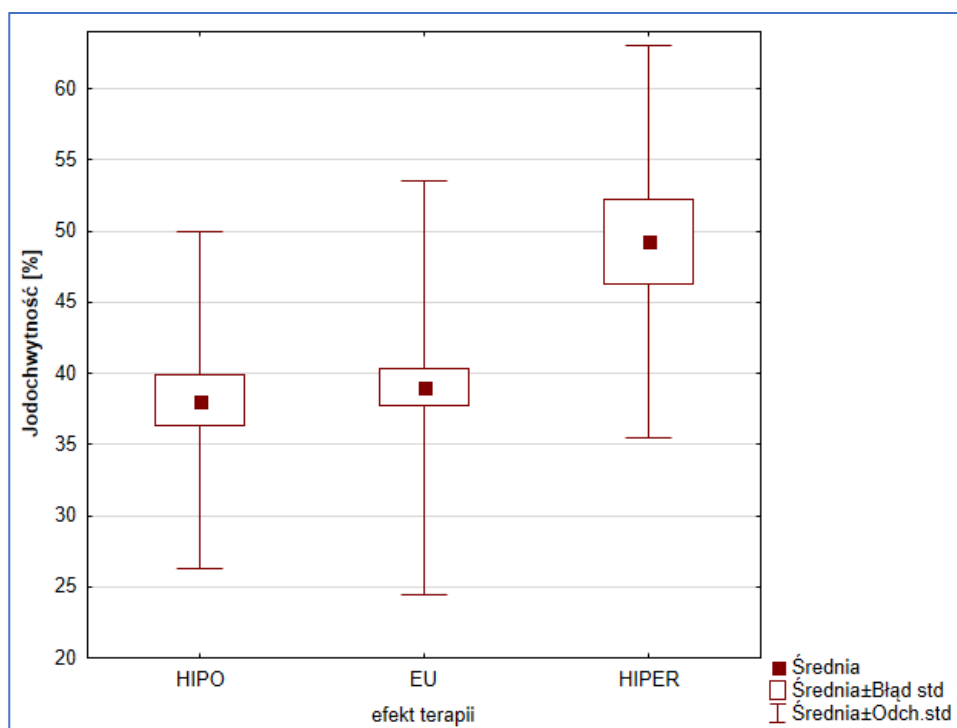
Wyniki badania jodochwytności tarczycy wykonane przed terapią zawierają się w przedziale 15 - 74%.

Grupa pacjentów, u których nie uzyskano efektu terapeutycznego - przetrwała nadczynność tarczycy - charakteryzuje się istotnie wyższym wychwytem jodu w tarczycy w porównaniu do wszystkich pozostałych pacjentów ( $p = 0,001$ ). Różnica ta jest wysoce istotna statystycznie również w odniesieniu do poszczególnych podgrup pacjentów, którzy wskutek terapii osiągnęli stan eutyreozy ( $p = 0,002$ ) lub hipotyreozę ( $p = 0,003$ ).

Szczegółowe wyniki zawarte są w poniższej tabeli.

<b>Efekt leczenia</b>	<b>N</b>	<b>J% [%]</b>
EU	125	39 ± 15
HIPER	22	49 ± 14
HIPO	44	38 ± 12
Wszyscy	191	40 ± 14
EU vs HIPER vs HIPO	<i>p</i>	0,007
EU vs (HIPER, HIPO)	<i>p</i>	0,13
EU vs HIPER	<i>p</i>	0,002
EU vs HIPO	<i>p</i>	0,99
HIPO vs (EU, HIPER)	<i>p</i>	0,50
HIPER vs (EU, HIPO)	<i>p</i>	0,001
HIPER vs HIPO	<i>p</i>	0,003

*Tab. 4 Statystyki opisowe dla rozkładów jodochwytności oraz wartości prawdopodobieństwa testowego *p* przy porównywaniu rozkładów w poszczególnych podgrupach pacjentów.*



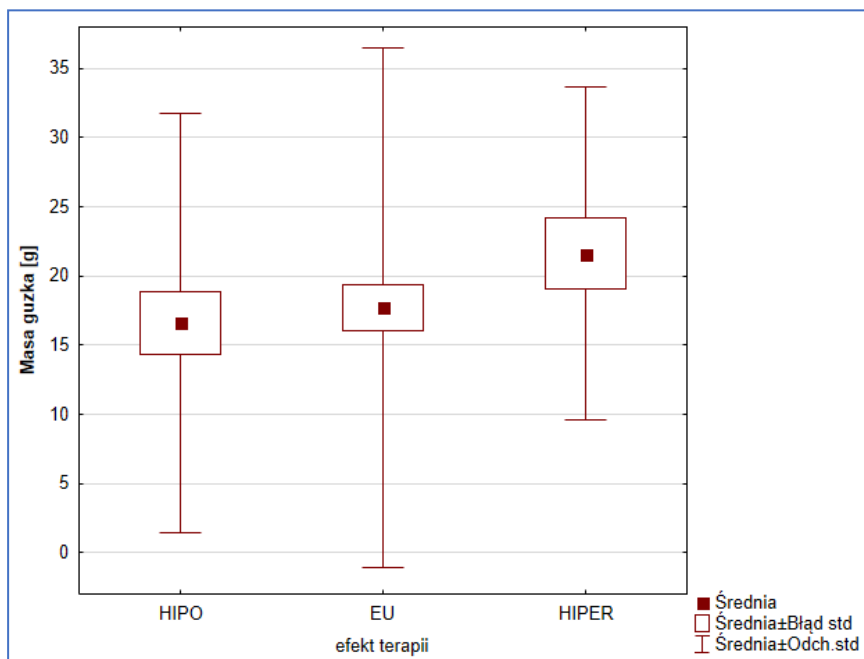
Ryc. 4 Wykres typu 'pudełko-wąsy' prezentujący rozkłady parametru J% w analizowanych podgrupach efektów terapii.

#### 6.4 Masa guzków autonomicznych

Masa guzka obliczona została ze wzoru na elipsoidę obrotową na podstawie pomiarów wykonanych podczas badania usg. Uzyskane wyniki zawierają się w przedziale od 1,1 g do 105,0 g, średnio:  $17,9 \text{ g} \pm 17,3 \text{ g}$  ( $x \pm \text{SD}$ ). Istotnie większa masa AGT obserwowana była wśród pacjentów, u których po leczeniu utrzymała się nadczynność tarczycy. Średnia masa guzków w tej podgrupie była istotnie większa niż u pacjentów z efektem EU ( $p = 0,020$ ), pacjentów HIPO ( $p = 0,046$ ) oraz wszystkich pozostałych razem ( $p = 0,033$ ).

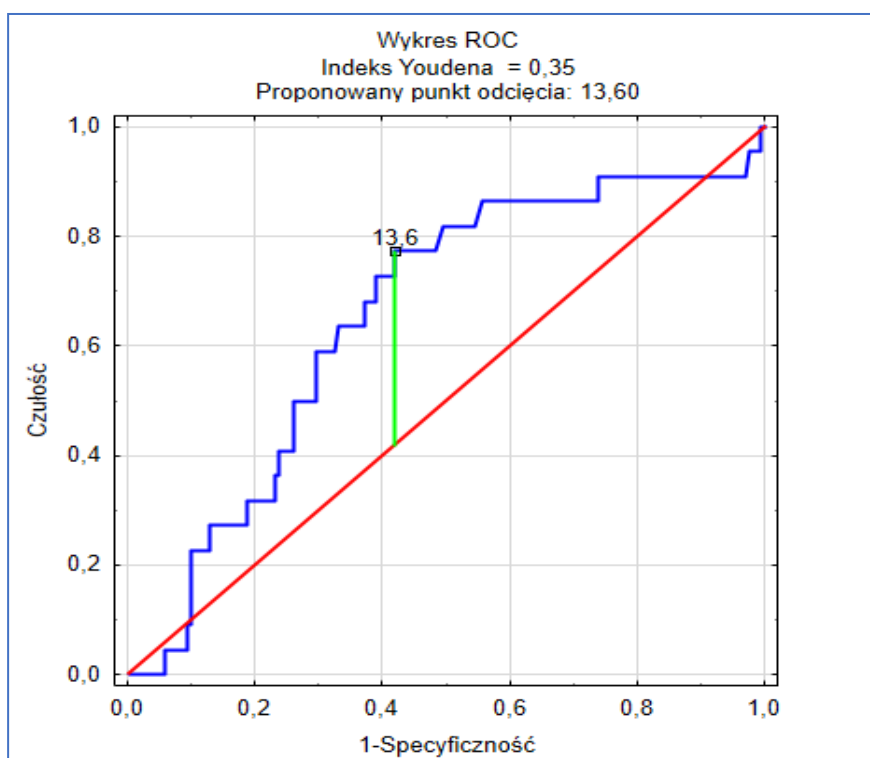
Efekt leczenia	N	MG [g]
EU	125	17,7 ± 18,8
HIPER	22	21,6 ± 12,1
HIPO	44	16,6 ± 15,2
Wszyscy	191	17,9 ± 17,3
EU vs HIPER vs HIPO	<i>p</i>	0,06
EU vs (HIPER, HIPO)	<i>p</i>	0,15
HIPER vs EU	<i>p</i>	0,020
EU vs HIPO	<i>p</i>	0,74
HIPO vs (EU, HIPER)	<i>p</i>	0,87
HIPER vs HIPO	<i>p</i>	0,046
HIPER vs (EU, HIPO)	<i>p</i>	0,033

Tab. 5 Statystyki opisowe dla rozkładów mas guzków oraz wartości prawdopodobieństwa testowego *p* przy porównywaniu rozkładów w poszczególnych podgrupach pacjentów.



Ryc. 5 Wykres typu „pudełko-wąsy” prezentujący rozkłady parametru MG w analizowanych podgrupach efektów terapii.

Na podstawie uzyskanych danych wykreślono krzywą ROC dla predykcji efektu HIPER w zależności od masy guzka. Dla proponowanego punktu odcięcia  $MG = 13,6$  g, czułość metody wynosi 77%, natomiast swoistość 58% (TP-17, FP-71, TN-5, FN-98). Oznacza to, że z 22 pacjentów z efektem HIPER, 17 byłoby prawidłowo sklasyfikowanych, ale 71 innych byłoby niewłaściwie wskazanych jako potencjalne HIPER.  $AUC=0,65$ ; 95%CI (0,54; 0,77).



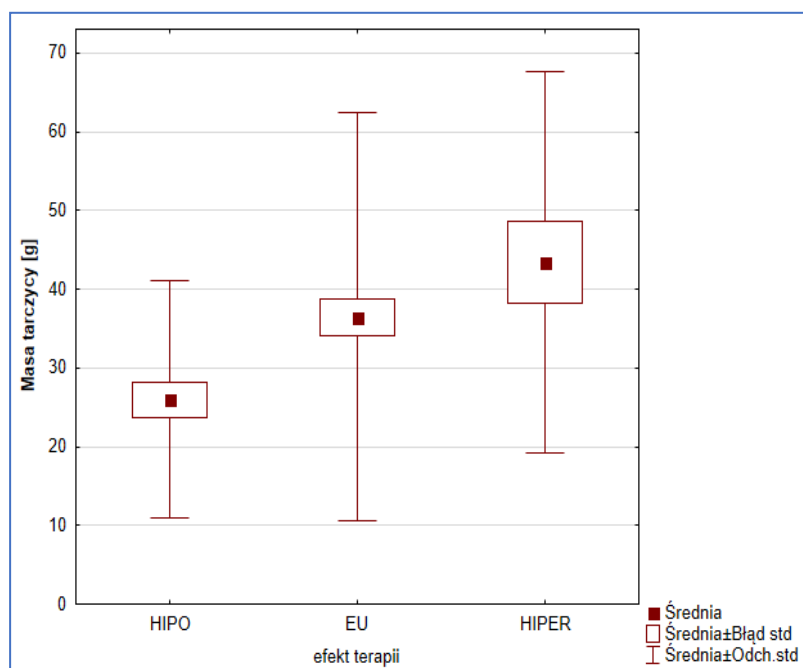
Ryc. 6 Wykres ROC dla masy guzka w predykcji efektu HIPER

### 6.5 Masa tarczycy

Masa tarczycy obliczana była ze wzoru Brunna na podstawie pomiarów wykonanych podczas badania usg. W badanej grupie widoczna jest istotna zależność między tym parametrem, a efektem leczenia. Wykazano, że w grupie pacjentów HIPO średnia masa tarczycy była istotnie statystycznie niższa niż u pozostałych pacjentów ( $p = 0,0008$ ), dotyczyło to zarówno podgrupy EU (25,9 g vs 36,5 g;  $p = 0,003$ ), jak i HIPER, gdzie zaobserwowana różnica mas była najbardziej widoczna (25,9 g vs 43,4 g;  $p = 0,0007$ ).

Efekt leczenia	N	MT [g]
EU	125	36,5 ± 26,0
HIPER	22	43,4 ± 24,1
HIPO	44	25,9 ± 15,1
Wszyscy	191	34,8 ± 24,2
EU vs HIPER vs HIPO	<i>p</i>	0,0012
EU vs (HIPER, HIPO)	<i>p</i>	0,12
EU vs HIPER	<i>p</i>	0,13
HIPO vs EU	<i>p</i>	0,003
HIPO vs (EU, HIPER)	<i>p</i>	0,0008
HIPO vs HIPER	<i>p</i>	0,0007

Tab. 6 Statystyki opisowe dla rozkładów masy tarczycy oraz wartości prawdopodobieństwa testowego *p* przy porównywaniu rozkładów w poszczególnych podgrupach pacjentów.



Ryc. 7 Wykres typu „pudełko-wąsy” prezentujący rozkłady parametru MT w analizowanych podgrupach efektów terapii.

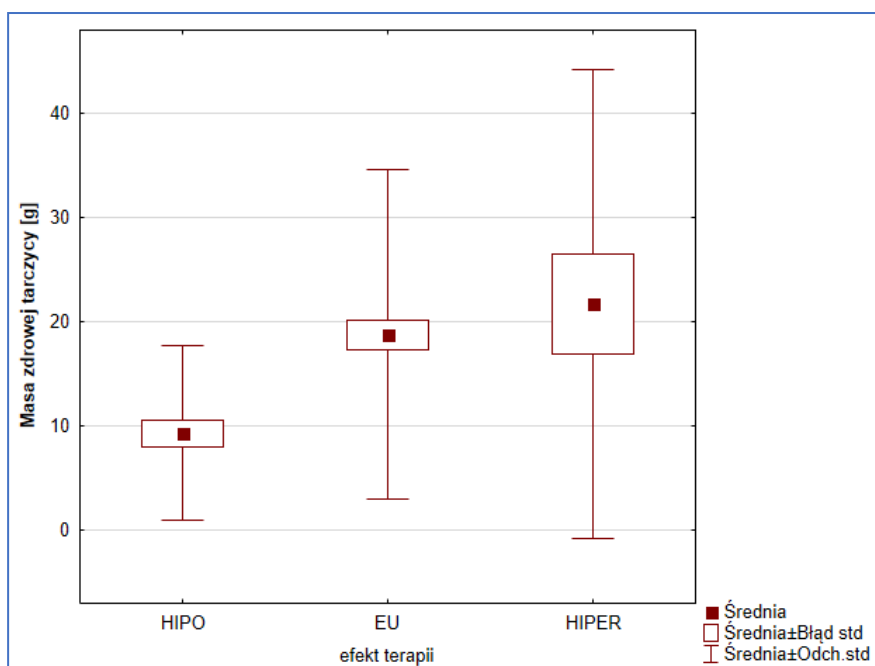
## 6.6 Masa nieautonomicznej tkanki tarczycy

Masa nieautonomicznej tarczycy (MNT) wyrażona jako różnica masy tarczycy i guzka(ów) tarczycy jest parametrem, który bardzo silnie koreluje z wynikiem terapii (EU vs HIPER vs HIPO;  $p < 0,000001$ ). Wykazano, że wśród pacjentów HIPO średnia MNT jest najniższa ( $9,3 \pm 8,4\text{g}$ ), wyższa dla EU ( $18,8 \text{ g} \pm 15,8 \text{ g}$ ) i najwyższa dla grupy HIPER ( $21,8 \pm 22,5\text{g}$ ).

Efekt leczenia	N	MNT [g]
EU	125	$18,8 \pm 15,8$
HIPER	22	$21,8 \pm 22,5$
HIPO	44	$9,3 \pm 8,4$
Wszyscy	191	$16,9 \pm 15,9$
EU vs HIPER vs HIPO	<i>p</i>	$< 0,000001$
EU vs (HIPER, HIPO)	<i>p</i>	0,0004
EU vs HIPER	<i>p</i>	0,90
HIPO vs EU	<i>p</i>	0,000007
HIPO vs (EU, HIPER)	<i>p</i>	0,000008
HIPO vs HIPER	<i>p</i>	0,0163

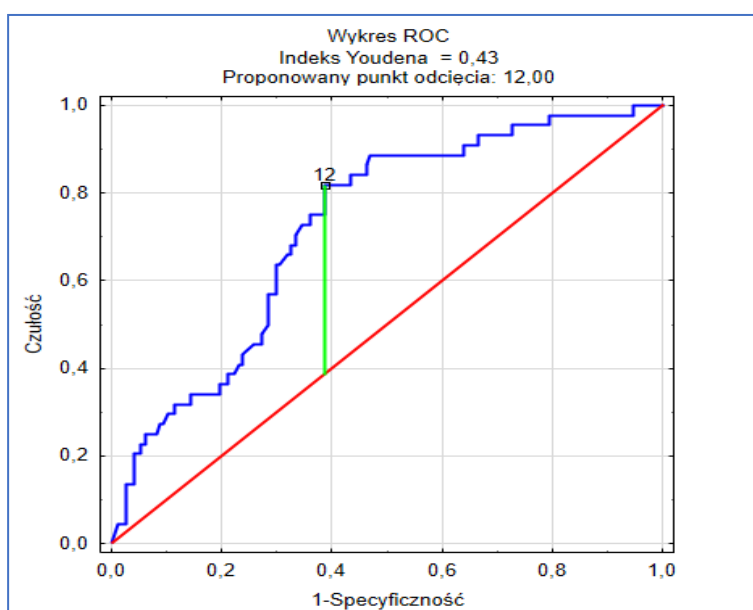
*Tab. 7 Statystyki opisowe dla rozkładów parametru MNT oraz wartości prawdopodobieństwa testowego *p* przy porównywaniu rozkładów w wybranych podgrupach pacjentów.*





Ryc. 8 Wykres typu „pudełko-wąsy” prezentujący rozkłady parametru MNT w analizowanych podgrupach efektów terapii.

Na podstawie uzyskanych danych wykreślono krzywą ROC dla predykcji efektu HIPO w zależności od MNT. Dla proponowanego punktu odcięcia MNT równego 12,0 g, otrzymano czułość równą 82% oraz swoistość wynoszącą 61% (TP-36, FP-58, TN-90, FN-8), czyli z 44 przypadków HIPO 36 byłoby dobrze przewidzianych, ale 58 innych byłoby niewłaściwie wskazanych jako przyszłe HIPO. AUC = 0,72; 95%CI (0,64; 0,80).



Ryc. 9 Wykres ROC dla MNT w predykcji efektu HIPO

## 6.7 Podana aktywność <sup>131</sup>I

Aplikowane aktywności izotopu zawierały się w przedziale od 199,8 MBq do 1546,6 MBq (średnio 681,7 MBq). Analiza wpływu aktywności zastosowanych w terapii na efekt leczenia, nie wykazała istnienia takiej zależności.

<b>Efekt leczenia</b>	<b>N</b>	<b>Aktywność</b>
EU	125	666 MBq ± 251,6 MBq (18,3 mCi ± 6,8 mCi)
HIPER	22	699,3 MBq ± 177,6 MBq (18,9 mCi ± 4,8 mCi)
HIPO	44	691,9 MBq ± 225,7 MBq (18,7 mCi ± 6,1 mCi)
Wszyscy	191	681,7 MBq ± 236,8 MBq (18,4 mCi ± 6,4 mCi)
EU vs HIPER vs HIPO	<i>p</i>	0,67
EU vs (HIPER, HIPO)	<i>p</i>	0,39
EU vs HIPER	<i>p</i>	0,45
EU vs HIPO	<i>p</i>	0,54
HIPO vs (EU, HIPER)	<i>p</i>	0,69
HIPO vs HIPER	<i>p</i>	0,79

*Tab. 8 Statystyki opisowe dla rozkładów parametru A oraz wartości prawdopodobieństwa testowego p przy porównywaniu rozkładów w poszczególnych podgrupach pacjentów.*

W związku z brakiem istotności statystycznej powyższego parametru analizie poddano stosunki podanej aktywności na masę guzka (A/MG), masę tarczycy (A/MT) oraz na masę nieautonomicznej tarczycy (A/MNT).

### 6.8 Aktywność podana na gram guzka / gram tarczycy / gram nieautonomicznej tarczycy.

Analiza statystyczna wykazała wzrost ryzyka efektu HIPO wraz ze wzrostem stosunków aktywności: A/MT ( $p = 0,00002$ ) i A/MNT ( $p = 0,000006$ ).

Efekt leczenia	N	A/MG [mCi/g]	A/MT [mCi/g]	A/MNT [mCi/g]
EU	125	1,9 ± 1,4	0,6 ± 0,3	2,4 ± 5,0
HIPER	22	1,8 ± 3,4	0,6 ± 0,3	4,2 ± 8,8
HIPO	44	2,2 ± 2,4	0,8 ± 0,3	6,6 ± 11,4
Wszyscy	191	1,9 ± 1,4	0,7 ± 0,3	3,6 ± 7,6
EU vs HIPER vs HIPO	<i>p</i>	0,074	0,0001	<0,000001
EU vs (HIPER, HIPO)	<i>p</i>	0,24	0,013	0,00012
EU vs HIPER	<i>p</i>	0,1	0,25	0,51
HIPO vs EU	<i>p</i>	0,99	0,00006	0,000005
HIPO vs (EU, HIPER)	<i>p</i>	0,68	0,00002	0,000006
HIPO vs HIPER	<i>P</i>	0,076	0,0004	0,013

*Tab. 9 Statystyki opisowe dla rozkładów parametrów A/MG, A/MT i A/MNT oraz wartości prawdopodobieństwa testowego *p* przy porównywaniu rozkładów w poszczególnych podgrupach pacjentów.*

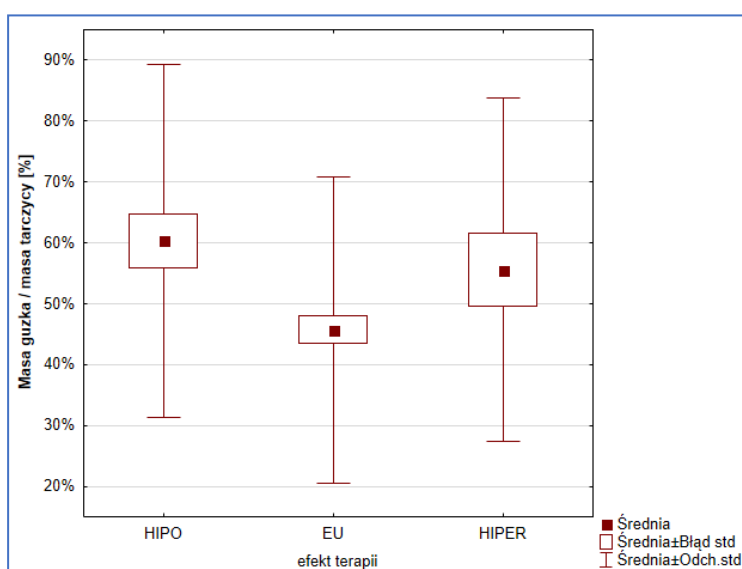
### 6.9 Stosunek masy guzka do masy tarczycy

Badanie usg wykonywane przed terapią <sup>131</sup>I pozwoliło na wyznaczenie procentowego udziału masy leczonego guzka do masy całej tarczycy (tabela 10).

Zaobserwowano, że średni stosunek masy guzka do masy tarczycy u pacjentów z efektem HIPO był istotnie wyższy niż u pacjentów z podgrupy EU ( $p = 0,003$ ) i wszystkich pozostałych ( $p = 0,007$ ). Natomiast przeciętny stosunek masy guzka do masy tarczycy u pacjentów z efektem HIPER nie różnił się istotnie od średniej wartości tego parametru u pozostałych pacjentów.

<b>Efekt leczenia</b>	<b>N</b>	<b>MG/MT [%]</b>
EU	125	45,7 ± 25,2
HIPER	22	55,6 ± 28,3
HIPO	44	60,3 ± 29,0
Wszyscy	191	50,2 ± 27,1
EU vs HIPER vs HIPO	<i>p</i>	0,007
EU vs (HIPER, HIPO)	<i>p</i>	0,002
EU vs HIPER	<i>p</i>	0,09
EU vs HIPO	<i>p</i>	0,003
HIPO vs (EU, HIPER)	<i>p</i>	0,007
HIPO vs HIPER	<i>p</i>	0,51

Tab. 10 Statystyki opisowe dla rozkładów parametru MG/MT [%] oraz wartości prawdopodobieństwa testowego *p* przy porównywaniu rozkładów w poszczególnych podgrupach pacjentów.



Ryc. 10 Wykres typu „pudełko-wąsy” prezentujący rozkłady parametru MG/MT w analizowanych podgrupach efektów terapii.

## 6.10 Jodochwytność względem masy guzka MG i masy całej tarczycy MT

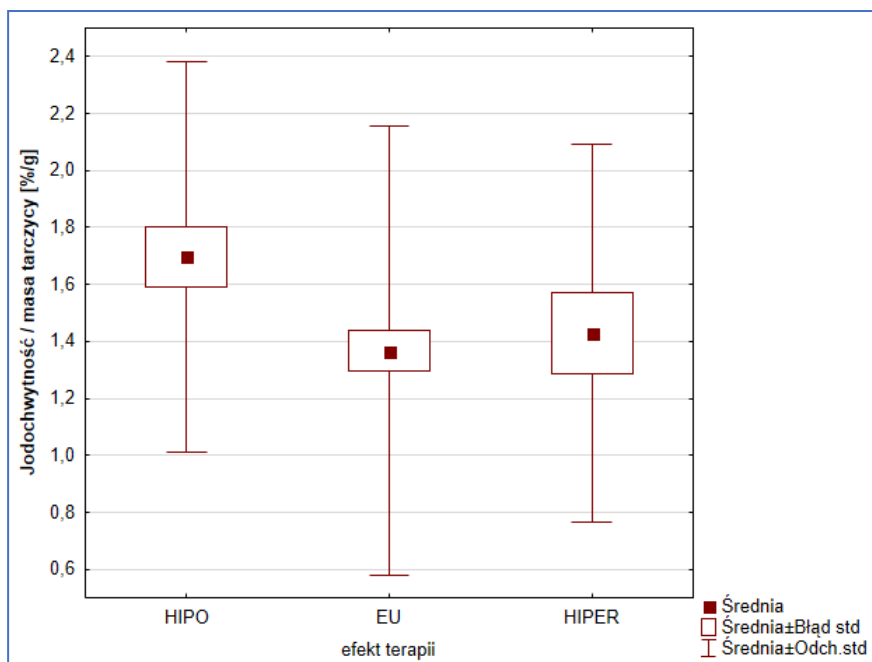
Rozkłady wartości jodochwytności przypadającej na jednostkową masę guzka nie różniły się istotnie w analizowanych podgrupach pacjentów ( $p = 0,48$ ).

Rozkłady wartości jodochwytności przypadająca na jednostkową masę całej tarczycy różniły się istotnie w podgrupach pacjentów;  $p = 0,004$ .

U pacjentów HIPO średnia wartość jodochwytności względem masy tarczycy była istotnie wyższa niż u pacjentów EU ( $p = 0,0009$ ) i u wszystkich pozostałych (EU i HIPER);  $p = 0,0015$ .

<b>Efekt leczenia</b>	<b>N</b>	<b>J%/MG</b>	<b>J%/MT</b>
EU	125	4,0 ± 3,3	1,4 ± 0,8
HIPER	22	4,0 ± 4,7	1,4 ± 0,7
HIPO	44	4,6 ± 6,6	1,7 ± 0,7
Wszyscy	191	4,1 ± 4,4	1,5 ± 0,8
EU vs HIPER vs HIPO	$p$	0,48	0,004
EU vs (HIPER, HIPO)	$p$	0,37	0,003
EU vs HIPER	$p$	0,22	0,38
EU vs HIPO	$p$	0,72	0,0009
HIPO vs (EU, HIPER)	$p$	0,88	0,0015
HIPO vs HIPER	$p$	0,48	0,21

*Tab. 11 Statystyki opisowe dla rozkładów parametrów J%/MG i J%/MT oraz wartości prawdopodobieństwa testowego  $p$  przy porównywaniu rozkładów w poszczególnych podgrupach efektów terapii.*



Ryc. 11 Wykres typu „pudełko-wąsy” prezentujący rozkłady parametru  $J/MT$  w analizowanych podgrupach efektów terapii.

### 6.11 Inne parametry

W ramach badań analizie statystycznej poddano również inne parametry: wiek, płeć oraz lokalizację guzka, jednak żaden z nich nie korelował z efektem leczenia.

## VIII DYSKUSJA

Sposoby leczenia chorych z guzkami autonomicznymi tarczycy analizowane są przez badaczy od wielu lat. Z jednej strony metoda leczenia determinowana jest stanem klinicznym pacjenta, z drugiej preferencjami osoby poddawanej terapii. W ten sposób można wyróżnić pacjentów, którzy decydują się na zabieg wycięcia tarczycy oraz grupę wybierającą użycie jodu promieniotwórczego. Nieco rzadziej bierze się pod uwagę preferencje pacjenta związane z konsekwencjami wyboru stosowanej terapii. Powszechnie uważa się, że za kryterium wyleczenia nadczynności tarczycy uznawane jest również wyindukowanie w wyniku terapii stanu niedoczynności tego gruczołu.

U pacjentów z chorobą Gravesa i Basedowa hipotyreoza jest oczekiwanym efektem terapii. Inaczej jest w przypadku pacjentów z AGT, gdzie w większości przypadków zakłada się, że efektem leczenia powinno być osiągnięcie stanu eutyreozy. Jest to spowodowane odmienną genezą choroby - w przypadku nadczynności o podłożu autoimmunizacyjnym powodem jest nieprawidłowość w działaniu układu immunologicznego wyrażana poprzez produkcję przeciwciał - agonistów receptora dla TSH (TRAb). Obecność przeciwciał aktywujących receptor powoduje nadprodukcję hormonów tarczycy i w efekcie rozwój tyreotoksykozy. Z kolei w przypadku AGT najczęstszym powodem rozwoju choroby jest długotrwała obniżona podaż jodu w diecie, co skutkuje kolejno pojawieniem się mutacji genu GNAS, a w efekcie autonomiczną syntezą hormonów tarczycy w guzku. Powoduje to rozwój subklinicznej, a następnie jawnej nadczynności tarczycy. Zjawisko to jest nieodwracalne, w związku z tym efekt leczenia farmakologicznego obserwowany jest jedynie w okresie stosowania leków przeciwtarczycowych. Tak więc pacjent z nadczynnością tarczycy w przebiegu wola guzkowego toksycznego, od momentu jej rozpoznania, powinien być poinformowany o wskazaniach do leczenia radykalnego.

Należy podkreślić, że niedoczynność tarczycy - z punktu widzenia klinicznego - jest schorzeniem łatwym do wyrównania za pomocą bezpiecznego leku, którym jest preparat L-tyroksyny, podawanego doustnie. Z drugiej strony nadczynność tarczycy - choroba w swoim najcięższym przebiegu mogąca zagrażać życiu - nawet w formie ustabilizowanej stosowaniem leków przeciwtarczycowych wiąże się z ryzykiem nawrotu fazy tyreotoksykozy np. po podaniu farmakologicznych dawek jodu (środki kontrastujące w radiologii, leczenie np. amiodaronem). Jednak nie każdy pacjent akceptuje konieczność

stałego przyjmowania leków do końca życia - szczególnie dotyczy to osób młodych. Tak więc kwalifikując pacjenta do leczenia radykalnego (operacja wycięcia tarczycy lub leczenia jodem promieniotwórczym) należy brać pod uwagę możliwość rozwoju niedoczynności tarczycy.

Przewaga stosowania jodu promieniotwórczego nad zabiegiem operacyjnym polega przede wszystkim na mniejszym obciążeniu dla chorego (brak ryzyka powikłań charakterystycznych dla zabiegu operacyjnego, leczenie w warunkach ambulatoryjnych, leczenie przyjazne - polegające na połknięciu kapsułki). Jest ono korzystne również z punktu widzenia ekonomicznego w kontekście analizy efektywności kosztowej. Czynniki te łącznie z cechami charakterystycznymi dla AGT - gromadzenie jodu promieniotwórczego jedynie w obrębie odpowiedzialnego za nadprodukcję hormonu tarczycy guzka, przy jednoczesnym braku wychwytu w tkance poza AGT powoduje, że przez wielu klinicystów leczenie radiojodem jest traktowane jako leczenie z wyboru w tej grupie pacjentów. Jednocześnie takie postępowanie często postrzegane jest jako leczenie wolne od ryzyka rozwoju niedoczynności tarczycy lub tylko z bardzo małym prawdopodobieństwem jej rozwoju.

W mojej pracy podjąłem próbę retrospektywnej oceny efektu leczenia jodem promieniotwórczym  $^{131}\text{I}$  u pacjentów z AGT ze szczególnym uwzględnieniem czynników dozymetrycznych standardowo wykorzystywanych podczas kwalifikacji i planowania terapii radiojodem.

Obecnie dostępnych jest wiele opracowań dotyczących leczenia AGT, jednak żadnego szczegółowo badającego czynniki dozymetryczne oraz ich wzajemne zależności wpływające na efekt leczenia.

W moim badaniu wśród 191 pacjentów łącznie 34,54% pacjentów nie osiągnęło stanu eutyreozy (w tym u 23,04% doszło do rozwoju niedoczynności tarczycy, a 11,51% prezentowało hormonalnie cechy przetrwałej nadczynności tarczycy).

Jednym z czynników upoważniających do rozpoznania formy zdekompensowanej AGT, a tym samym jednym z kryteriów kwalifikacji do leczenia radiojodem jest obecność supresji TSH. W przedmiotowej grupie wszyscy pacjenci charakteryzowali się stężeniem TSH w surowicy krwi poniżej dolnej granicy wartości referencyjnych dla TSH przyjętej w większości laboratoriów - 0,27  $\mu\text{IU/ml}$ . W moim badaniu nie wykazałem istotnej



statystycznie różnicy między wyjściowym stężeniem TSH a efektem leczenia ( $p = 0,15$ ) Mimo, że najniższe stężenia TSH obserwowane były u pacjentów z przetrwałą nadczynnością tarczycy -  $0,041 \pm 0,030 \mu\text{IU/ml}$ , którzy jednocześnie charakteryzowali się największą masą AGT, to różnice te jednak nie były istotne statystycznie. Podobne spostrzeżenia ma Goundan i wsp. [97]. Wskazuje to, że efekt terapii nie zależy od stopnia supresji TSH, pod warunkiem, że zakwalifikowani do leczenia pacjenci prezentują w badaniu scyntygraficznym tarczycy z użyciem  $^{131}\text{I}$  obecność guzka/guzków “gorących” (jednoczesny braku wychwytu w pozostałym miększu tarczycy), co miało miejsce w badanej przez mnie grupie. Mimo niepełnej supresji TSH obserwowanej w grupie pacjentów zakwalifikowanych do terapii radiojodem przez Cervelli i wsp. [98] (TSH  $0,16 + 0,18 \mu\text{IU/ml}$ ) odsetek niedoczynności tarczycy był porównywalny do mojego badania i wynosił 28%, a u wszystkich pozostałych pacjentów poddanych ocenie uzyskano stan eutyreozy [5]. Takie podejście znajduje odzwierciedlenie również w pracach Filesi i wsp [99] oraz Schenke i wsp. [100], gdzie bezwzględny kryterium kwalifikacji do leczenia nie była całkowita supresja TSH ( $<0,1 \mu\text{IU/ml}$ ), a jedynie stężenia TSH poniżej wartości referencyjnych. Podobnie brak całkowitej supresji TSH nie był istotnym statystycznie czynnikiem i nie determinował wyniku terapii w pracy Nilssona i wsp. [101], w której średnie stężenie TSH w grupie pacjentów wyleczonych i nieodpowiadających na terapię wynosiło odpowiednio  $0,07 \mu\text{IU/ml}$  vs  $0,12 \mu\text{IU/ml}$  ( $p=0,39$ ) (średnie TSH  $0,12 \mu\text{IU/ml}$ ).

Z drugiej strony publikacje danych obejmujących pacjentów z AGT leczonych radiojodem przy zachowanej pełnej supresji TSH wskazują na znaczne rozbieżności w kontekście rozwoju niedoczynności tarczycy po terapii, gdzie odsetek pacjentów z hipotyreozą wynosił od 4 do 29,1% odpowiednio u Szumowskiego i wsp. [44] i u Nilssona i wsp. [101].

W prawie każdym przypadku w trakcie kwalifikacji do leczenia radiojodem i szacowania aktywności terapeutycznej uwzględniany jest parametr masy AGT. W zależności od ośrodka i metodyki, parametr ten określany jest z różną dokładnością. Począwszy od metody palpacyjnej stosowanej np. przez Zakavi i wsp [102] oraz Kok i wsp. [103] poprzez bardziej precyzyjną wykorzystującą do tego celu scyntyografię tarczycy i określenie powierzchni guzka w  $\text{cm}^2$ - posługiwali się nią m.in Khanna i wsp. [104], oraz Huysmans i wsp. [105], po najbardziej dokładną i uznawaną za złoty standard ultrasonografię wykorzystaną w badaniach m.in. Jarlov i wsp. [106] oraz Ustun i wsp. [107].

Ostatnia z metod, poza precyzyjnym określeniem wymiarów i lokalizacji samego guzka, pozwala również na określenie masy całego gruczołu tarczowego.

W przedmiotowej grupie wszystkim pacjentom wykonano badanie ultrasonograficzne, na podstawie którego określono wymiary gruczołu tarczowego oraz AGT. Dodatkowo u wszystkich pacjentów określono masę nieautonomicznej tkanki gruczołowej tarczycy wyrażonej jako różnica masy tarczycy i masy AGT.

Ze względu na metodykę kalkulacji aktywności dla pacjentów z AGT, która nie uwzględnia masy całego gruczołu tarczowego a jedynie masę guzka - parametr ten dość rzadko pojawia się w dostępnej literaturze. Jednym z wyjątków jest praca Szumowskiego i wsp. [44], w której jednym z parametrów determinujących wynik leczenia jest masa tarczycy. Badacze wskazują dość wysoki odsetek wystąpienia hipotyreozy u pacjentów z niską masą gruczołu tarczowego ( $20\text{--}30\text{ cm}^3$ ) - 89% EU vs 10% HIPO vs 1% HIPER. Powyższe wyniki są spójne z uzyskanymi w moim badaniu. Wśród leczonych pacjentów, u których zaobserwowałem poterapeutyczną niedoczynność tarczycy masa gruczołu była najniższa ( $25,9\text{ g} \pm 15,1\text{ g}$ ) w porównaniu z pacjentami, u których uzyskano stan hormonalnej eutyreozy ( $36,5\text{ g} \pm 26,0\text{ g}$ ) oraz grupą z przetrwałą nadczynnością tarczycy ( $43,4\text{ g} \pm 24,1\text{ g}$ ) i była to różnica istotna statystycznie  $p = 0,0012$ .

W tym samym badaniu Szumowskiego i wsp. [44] leczenie nie powiodło się u 10% pacjentów charakteryzujących się wysoką - ponad  $60\text{ cm}^3$  - objętością gruczołu tarczowego. Powyższe wyniki są sprzeczne z moją analizą, gdzie taka zależność nie była istotna statystycznie. Zgodnie z założeniami metodyki prowadzonego leczenia w analizowanej przeze mnie grupie brak efektu terapii  $^{131}\text{I}$  (przetrwała nadczynność tarczycy) nie powinien być zależny od wielkości całej tarczycy, a jedynie od wielkości leczonego guzka. Powyższa teza znajduje potwierdzenie w wynikach mojego badania. Chorzy, u których leczenie było nieskuteczne mieli istotnie statystycznie większą masę AGT wynoszącą  $21,6\text{ g} \pm 12,1\text{ g}$  vs  $17,7\text{ g} \pm 18,8\text{ g}$  dla EU. Powyższa zależność nie została stwierdzona w pracach Goldstein i wsp. [108] czy Rudzkiego i wsp. [11] - jednak ci ostatni wskazują potrzebę dalszej analizy tego czynnika. Jednocześnie należy podkreślić brak istotnej statystycznie różnicy mas AGT między grupami EU vs HIPO ( $16,6\text{ g} \pm 15,2\text{ g}$ ), co wskazuje, że ten parametr nie odgrywa kluczowej roli w predykcji rozwoju niedoczynności tarczycy. Ponadto pozyskane dane nie wskazują na liniową zależność między masą AGT a efektem terapii – ale mogą świadczyć o fakcie, że w leczeniu „większych” guzków

standardowo podawana aktywność radiojodu jest niewystarczająca dla uzyskania wyleczenia z nadczynności tarczycy. Podobne dane zaprezentowali Ronga i wsp. [109] mimo znacznego ograniczenia w kalkulacji stosowanej do terapii aktywności wynikającego z określenia masy AGT w oparciu o badanie palpacyjne.

Czynnikiem, który najpewniej dotychczas nie był badany w kontekście wpływu na efekty leczenia radiojodem chorych z AGT, jest masa nieautonomicznej tkanki tarczycy. W mojej ocenie ten parametr ma strategiczne znaczenie dla wyróżnienia grupy pacjentów zagrożonych potężną niedoczynnością tarczycy. Chorzy ci charakteryzowali się istotnie niższą (o 50%) MNT (9,3 g ± 8,4 g HIPO, 18,8 g ± 15,8 g EU, 21,8 g ± 22,5 g HIPER), co bardzo silnie koreluje z wynikami leczenia: HIPO vs EU  $p = 0,000007$ , HIPO vs HIPER  $p = 0,0163$ , HIPO vs (EU, HIPER)  $p = 0,000008$ . Biorąc pod uwagę brak wychwytu  $^{131}\text{I}$  w tej części tarczycy, hipotyreoza u tych pacjentów jednak nie jest wynikiem błędów popełnionych w procesie kwalifikacji do leczenia a najpewniej zbyt małą MNT, która nie będzie w stanie wyprodukować odpowiedniej ilości HT (aby utrzymać stan eutyreozy) po uzyskaniu zniszczenia AGT. Należy jednocześnie zwrócić uwagę na możliwy uszkadzający wpływ promienienia na sąsiadujące z AGT komórki pęcherzykowe tarczycy.

W poszukiwaniu optymalnego modelu predykcyjnego w odniesieniu do masy AGT i MNT wykorzystano krzywe ROC. Należy jednak podkreślić, że wyznaczone punkty odcięcia – 13,6 g dla AGT w predykcji HIPER (czułość 77%, swoistość 58%) i 12 g dla MNT w predykcji HIPO (czułość 82%, swoistość 61%) są charakterystyczne jedynie dla badanej grupy i nie należy stosować ich jako wartości bezwzględnych służących planowaniu leczenia innych pacjentów.

Natomiast powyższe wyniki wskazują na potrzebę dalszych badań, służących zwłaszcza zwiększeniu swoistości wyznaczonych parametrów. Uwagę zwraca, fakt, że u pacjentów z efektem EU MNT jest porównywalna do średniej masy tarczycy zdrowego człowieka. Ustalenie powyższych wartości pozwoliłoby na modyfikację metody obliczania aktywności poprzez podjęcie próby dozymetrii w oparciu o formułę Marinellogo.

W mojej pracy analizie poddałem również oznaczenie jodochwytności ocenianej po 24 godzinach od podania aktywności diagnostycznej  $^{131}\text{I}$ , która była kolejnym parametrem służącym określeniu aktywności radiojodu potrzebnej do terapii chorych z AGT. Co ciekawe

najwyższą jodochwytność ( $49\% \pm 14\%$ ) zaobserwowałem w grupie pacjentów z przetrwałą nadczynnością tarczycy, którzy również charakteryzowali się najwyższą masą AGT. Jednocześnie nie zaobserwowałem różnic w jodochwytności w grupie EU ( $39\% \pm 15\%$ ) vs HIPO ( $38\% \pm 12\%$ ). Zupełnie przeciwne wyniki badań prezentowali Ceccarelli i wsp. [110], w których jodochwytność powyżej 50% wiązała się z większym ryzykiem niedoczynności tarczycy. Natomiast w badaniu Szumowskiego i wsp. [44] predyktorem efektu HIPO była niska jodochwytność.

Wyższa jodochwytność u pacjentów z przetrwałą nadczynnością tarczycy może być tłumaczona faktem, że większej masie AGT towarzyszy proporcjonalnie większy wychwyty radiojodu. To założenie znajduje odzwierciedlenie w wynikach obliczeń stosunku  $J\%/MG$  – gdzie nie stwierdziłem występowania istotnej statystycznie różnicy we wszystkich grupach pacjentów charakteryzujących się różnym efektem terapii. Spostrzeżenie to jest szczególnie istotne w kontekście poszukiwania przyczyn niedoczynności tarczycy po leczeniu radiojodem i jednoznacznie wskazuje na inne czynniki determinujące ten efekt. Z drugiej strony nie można wykluczyć, iż brak efektu terapeutycznego  $^{131}I$  u pacjentów charakteryzujących się bezwzględnie większą masą AGT jest wynikiem mniejszej promieniowrażliwości takich guzków czy odmienności w dystrybucji radiojodu w zależności od masy AGT. Wskazuje to na potrzebę uwzględnienia tego faktu w trakcie przygotowania do leczenia z użyciem  $^{131}I$ .

Termin aktywność radioizotopu dość często mylone jest z pojęciem dawki. Ta pierwsza określa jedynie ilość rozpadów promieniotwórczych w czasie, ale bezpośrednio nie przekłada się na efekt biologiczny, czyli dawkę dostarczoną do guzka. Pojęciem szeroko stosowanym przez badaczy jest natomiast aktywność podana na gram guzka/tarczycy. Jej empirycznie wyznaczone wartości pozwalają na pewne zindywidualizowanie metod fixed dose o masę leczonego guzka/tkanki gruczołowej tarczycy oraz osiągnięcia odpowiedniego efektu leczenia- im większa aktywność na gram tym większa szansa uzyskania ablacji tkanki jodochwytnej. Powyższy czynnik nie jest wykorzystywany w przygotowaniu do terapii zgodnie z formułą Marinello, gdzie efekt leczenia planowany jest precyzyjniej, a w stosowanym praktycznie wzorze uwzględniona jest dawka pochłonięta promieniowania. Takie podejście potwierdzają uzyskane przeze mnie dane statystyczne, które nie wykazują wpływu (wartość  $p$  w zakresie 0,39 - 0,79) podawanej aktywności na efekt leczenia. Aplikowane aktywności są bardzo podobne i wynoszą kolejno: EU  $18,3 \text{ mCi} \pm 6,8 \text{ mCi}$ ,

HIPER  $18,9 \text{ mCi} \pm 4,8 \text{ mCi}$ , HIPO  $18,7 \text{ mCi} \pm 6,1 \text{ mCi}$ . Powyższe obserwacje zdają się mieć potwierdzenie we wcześniejszych badaniach. W metaanalizie opublikowanej przez Ahmadi wsp. [96] podsumowującej 13 różnych badań różnych grup nie stwierdza się wpływu podawanej aktywności radiojodu na efekt terapii.

Brak różnic statystycznych w przypadku podanej aktywności na gram guzka ( $p = 0,074$ ) dla wszystkich grup pacjentów jest czynnikiem, który potwierdza poprawne oszacowanie podawanej aktywności.

Wybór metody leczenia AGT nie zawsze jest prosty. Każdy rodzaj terapii, czy to farmakologicznej, czy radykalnej niesie za sobą pewne ograniczenia oraz możliwe komplikacje. Wśród metod radykalnych leczenia AGT najczęściej stosuje się terapię jodem promieniotwórczym. Mimo kilkudziesięciu lat doświadczeń badacze nadal są podzieleni co do metodyki kalkulacji aktywności terapeutycznej. Mimo wielu publikacji, z których wynika, że proste metody np. fixed dose są skuteczne w leczeniu AGT, to metaanalizy - w tym Rokni i wsp. [111] wskazują jednak nieco wyższą skuteczność metody podawania ustalonej aktywności na gram guzka (oraz jej odmian) oraz metody dozymetrycznej opartej o formułę Marinellogo. To co warto jest podkreślić w tym miejscu to dwa ważne założenia terapii radiojodem u chorych z AGT. Po pierwsze założenie o całkowitej supresji nieautonomicznej tkanki gruczołowej tarczycy, której obecność prawie zupełnie wyklucza działanie radiojodu na nią w trakcie leczenia guzka. Drugim jest fakt, że charakter choroby jaką jest AGT sprawia, że jedyną możliwością jej wyleczenia jest terapia radykalna – wycięcie lub zniszczenie guzka (użycie  $^{131}\text{I}$  lub przezskórnej ablacji termicznej). Co za tym idzie, nawet jeżeli podana aktywność będzie wyższa od niezbędnej do zniszczenia AGT, to nie powinno to mieć wpływu na pozostałą tkankę tarczycy. Stąd wystąpienie efektu HIPO może mieć swoją przyczynę jedynie wśród czynników wejściowych do leczenia, a nie „przedawkowania”  $^{131}\text{I}$ . Takim czynnikiem jest właśnie niedostateczna MNT, która może się okazać zbyt niska do zapewnienia syntezy odpowiedniej ilości HT po zniszczeniu guzka.

Przeprowadzone badania nie dały prostych odpowiedzi. Uzyskane wyniki wręcz skomplikowały postrzeganie wydawałoby się doskonale znanej i powszechnie akceptowanej formy leczenia. Brak zależności między zastosowaną aktywnością  $^{131}\text{I}$  a efektem leczenia stanowi zaskoczenie. Jednocześnie ujawnienie związków między dużą masą AGT, która wiąże się z większym prawdopodobieństwem nieuzyskania efektu terapeutycznego zastosowanego radiojodu, ale przede wszystkim zależnością między niską

MNT a zwiększonym ryzykiem niedoczynności tarczycy stanowi o konieczności uwzględnienia tych parametrów w kwalifikacji do terapii <sup>131</sup>I.

Nie zapominajmy jednak, że podczas kwalifikacji do leczenia radykalnego, w tym z użyciem <sup>131</sup>I, konieczne jest określenie jaki powinien być główny cel terapii: długotrwała eutyreoza czy wyleczenie z nadczynności tarczycy. Kluczowy staje się właściwy dobór chorych – w przypadku pacjentów bez współistniejących chorób, u których proces wyboru terapii i przygotowania do niej nie jest w sposób wyraźny limitowany czasem, powinniśmy dążyć do zastosowania leczenia wiążącego się z najmniejszym ryzykiem niedoczynności tarczycy, jak również takiego, które zmniejsza potrzebę prowadzenia aktywnego, wieloletniego follow-up – np. wycięcie guzka (lobektomia) zamiast przezskórnej ablacji termicznej. Jeśli jednak głównym celem terapii ma być wyleczenie z nadczynności tarczycy (zabiegi ablacyjne), co dotyczy zwłaszcza pacjentów charakteryzujących się wielochorobowością, powinniśmy dążyć do jak najszybszego rozwoju niedoczynności tarczycy -priorytetem powinno być długofalowe bezpieczeństwo chorego. Niezależnie od celu leczenia i formy leczenia izotopowego, stosowanie izotopów powinno być zawsze prowadzone zgodnie z zasadą ALARA (As Low As Reasonably Achievable). Oznacza to, że w dążeniu do osiągnięcia oczekiwanego celu terapeutycznego powinno stosować się najmniejszą, jednak skuteczną aktywność izotopu. Oba cele powinny być brane pod uwagę przy rozważaniu celu terapii jodem radioaktywnym w nadczynności tarczycy: najlepszy efekt kliniczny przy możliwie najniższej aktywności.

## IX WNIOSKI

1. Wykazany związek pomiędzy masą AGT, MT, MNT a efektem leczenia, przy jednoczesnym braku zależności między zastosowaną aktywnością i jodochwytnością a efektem terapii, sugeruje potrzebę spersonalizowania procesu kwalifikacji do leczenia pacjentów z guzkiem „gorącym”.
2. Powyższe wyniki wskazują, że w planowaniu leczenia z użyciem  $^{131}\text{I}$  należy analizować nie tylko standardowe parametry dozymetryczne, ale również wziąć pod uwagę dane kliniczne.
3. W przypadku pacjentów z dużymi AGT (dla opisywanej grupy powyżej 13,6 g) obserwuje się wyższe ryzyko przetrwałej nadczynności tarczycy. Zgodnie z tą obserwacją należy rozważyć stosowanie wyższych aktywności na gram guzka.
4. Pacjenci, u których wskutek leczenia stwierdzono poterapeutyczną hipotyreozę charakteryzowali się istotnie mniejszą MT oraz niską MNT. Wobec powyższego wskazane jest poinformowanie pacjentów z AGT i niską MNT (w badanej grupie <12 g) o wyższym ryzyku wystąpienia niedoczynności tarczycy po leczeniu radiojodem.

## X STRESZCZENIE

Autonomiczne guzki tarczycy (AGT) stanowią około 1% wszystkich zmian ogniskowych w gruczole tarczowym. Są one drugą najczęstszą przyczyną pierwotnej nadczynności tarczycy po chorobie Gravesa i Basedowa.

Obecnie najczęściej stosuje się trzy metody leczenia: farmakologiczną, zabieg operacyjny oraz podanie jodu promieniotwórczego  $^{131}\text{I}$ . Leczenie farmakologiczne tyreostatykami powoduje ustąpienie objawów jawnej nadczynności tarczycy, jednak po ich odstawieniu symptomy nadczynności powracają. W związku z tym, w celu trwałego wyleczenia nadczynności tarczycy spowodowanej AGT, konieczne jest podjęcie leczenia radykalnego – ablacja guzka radiojodem lub jego chirurgiczne usunięcie. Za metodę terapii z wyboru obecnie uważa się leczenie jodem promieniotwórczym  $^{131}\text{I}$ , nieco rzadziej wybiera się operację wycięcia tarczycy (lobektomię lub tyreoidektomię). Leczenie radiojodem jest skuteczną i bezpieczną metodą terapii AGT. Skuteczność tej formy leczenia – uzyskanie eutyreozy lub hipotyreozy - wynosi około 95%.

Rozpoznanie guzka autonomicznego tarczycy opiera się przede wszystkim na ujawnieniu w badaniu scyntygraficznym przy użyciu izotopu jodu guzka „gorącego” tarczycy (obecność wychwytu w guzku przy jednoczesnym braku wychwytu w pozostałym miąższu gruczolu tarczowego), któremu towarzyszą biochemiczne cechy subklinicznej lub jawnej nadczynności tarczycy.

Strategie leczenia radiojodem nadczynności tarczycy spowodowanej AGT ewoluują od kilku dziesięcioleci. W praktyce klinicznej wykorzystywane są różne metody, od najprostszych takich jak podawanie stałej aktywności radiojodu, czy metodę podawania ustalonej aktywności na gram guzka, po metody uwzględniające wychwyty radiojodu, po najbardziej skomplikowane metody dozymetryczne oparte na formule Marinelli.

Celem pracy była analiza wpływu czynników dozymetrycznych wykorzystywanych w planowaniu terapii radiojodem  $^{131}\text{I}$  na efekt leczenia u pacjentów z guzkiem autonomicznym tarczycy.

Badaniem retrospektywnym objęto 191 pacjentów w wieku 29–93 lat (średnio 65 lat) w tym 166 kobiet i 25 mężczyzn, u których rozpoznano nadczynność tarczycy w przebiegu AGT. Wszyscy pacjenci leczeni byli w oparciu o algorytm podawania ustalonej



aktywności radiojodu na gram guzka z uwzględnieniem wychwytu radiojodu ocenianego po 24 godzinach od podania kapsułki diagnostycznej. Masa guzka ustalana była na podstawie badania ultrasonograficznego.

W badanej grupie podano  $^{131}\text{I}$  o aktywności od 199,8 MBq do 1546,6 MBq (średnio 681,7 MBq  $\pm$  238,4 MBq).

Kontrola efektu leczenia w oparciu o oznaczenie stężenia TSH przeprowadzana była po minimum 6 miesiącach od terapii. W badanej grupie stwierdzono eutyreozę u 125 pacjentów (65,45%), hipotyreozę u 44 osób (23,04%) oraz przetrwałą nadczynność tarczycy u 22 leczonych (11,51%).

W badaniu analizie poddano standardowe czynniki dozymetryczne takie jak: masa guzka, jodochwytność, podana aktywność oraz podana aktywność na gram guzka. Przeanalizowano również takie, które nie są wykorzystywane w planowaniu leczenia u chorych z AGT. Należą do nich masa tarczycy (MT), masa nieautonomicznej tarczycy (MNT) czy stosunki podanych aktywności do MT i MNT.

W badaniu nie stwierdzono korelacji między podaną aktywnością oraz podaną aktywnością na gram guzka a efektem leczenia.

W predykcji przetrwałej nadczynności tarczycy istotna okazała się wyższa masa AGT obserwowana w tej grupie pacjentów w porównaniu do pozostałych grup. Pacjenci z wysoką masą guzka (w badanej grupie powyżej 13,6g - czułość 77%, swoistość 58%) częściej nie odpowiadali na terapię radiojodem, co przejawiało się, między innymi, utrzymującą się po 6 miesiącach supresją TSH.

Jednak szczególnie istotne spostrzeżenia dotyczą grupy chorych, u których obserwowano rozwój poterapeutycznej niedoczynności tarczycy. Pacjenci ci charakteryzowali się istotnie mniejszą MT, ale przede wszystkim istotnie mniejszą MNT wyrażonej jako różnica mas tarczycy i guzka. W badanej grupie w predykcji rozwoju niedoczynności tarczycy dla poziomu odcięcia MNT 12g otrzymano czułość wynoszącą 82% oraz swoistość równą 61%.

Wyniki badania upoważniają do postawienia następujących wniosków:

1. Wykazany związek pomiędzy masą AGT, MT, MNT a efektem leczenia, przy jednoczesnym braku zależności między zastosowaną aktywnością i jodochwytnością a efektem terapii, sugeruje potrzebę spersonalizowania procesu kwalifikacji do leczenia pacjentów z guzkiem „gorącym”.
2. Powyższe wyniki wskazują, że w planowaniu leczenia z użyciem  $^{131}\text{I}$  należy analizować nie tylko standardowe parametry dozymetryczne, ale również wziąć pod uwagę dane kliniczne.
3. W przypadku pacjentów z dużymi AGT (dla opisywanej grupy powyżej 13,6 g) obserwuje się wyższe ryzyko przetrwałej nadczynności tarczycy. Zgodnie z tą obserwacją należy rozważyć stosowanie wyższych aktywności na gram guzka.
4. Pacjenci, u których wskutek leczenia stwierdzono poterapeutyczną hipotyreozę charakteryzowali się istotnie mniejszą MT oraz niską MNT. Wobec powyższego wskazane jest poinformowanie pacjentów z AGT i niską MNT (w badanej grupie <12 g) o wyższym ryzyku wystąpienia niedoczynności tarczycy po leczeniu radiojodem.

## **XI STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM**

Autonomously functioning thyroid nodules (AFTN) account for approximately 1% of all thyroid focal lesions. They are the second most common cause of primary hyperthyroidism after Graves' disease.

Nowadays there are three most commonly used methods of treatment: pharmacological, surgical and <sup>131</sup>I therapy. Pharmacological treatment with thyrostatic drugs relieves the overt symptoms of hyperthyroidism, but after their discontinuation, the symptoms of hyperthyroidism relapse. Therefore, to permanently cure AFTN-induced hyperthyroidism, radical treatment is necessary - complete destruction of the nodule or its removal. The method of therapy of choice is currently radioactive iodine <sup>131</sup>I, while thyroidectomy (lobectomy or thyroidectomy) is chosen somewhat less frequently. Radioiodine treatment is a recognized, effective, and safe method of AFTN therapy. The effectiveness of this form of treatment - achieving euthyroidism or hypothyroidism - is approximately 95%.

The diagnosis of autonomic thyroid nodule is based primarily on the detection of a "hot" thyroid nodule in a scintigraphic examination using the iodine isotope (presence of uptake in the nodule with no uptake in the remaining parenchyma of the thyroid gland), accompanied by biochemical features of subclinical or overt hyperthyroidism.

Strategies for the treatment of radioiodine for AFTN-induced hyperthyroidism have evolved over several decades. In clinical practice, various methods are used, from the simplest, such as the administration of constant radioiodine activity or the method of administering a fixed activity per gram of nodule, to methods involving radioiodine uptake, to the most complex dosimetric methods based on the Marinelli formula.

The aim of the study was to analyze the influence of dosimetric factors used in planning radioiodine <sup>131</sup>I therapy on its effect in patients with autonomic thyroid nodule.

Retrospective study included 191 patients aged 29–93 years (mean age 65), including 166 women and 25 men, diagnosed with AFTN-related hyperthyroidism. All patients were treated according to the algorithm of administration of the established radioiodine activity per gram of nodule, taking into account the radioiodine uptake assessed 24 hours after administration of the diagnostic capsule. The mass of the nodule was determined based on ultrasound examination.

In the study group, <sup>131</sup>I with an activity of 199.8 MBq to 1546.6 MBq (mean  $681.7 \pm 238.4$  MBq) were administered.

The control of the treatment effect based on the determination of TSH concentration was performed at least 6 months after the treatment. In the study group euthyroidism was found in 125 patients (65.45%), hypothyroidism in 44 patients (23.04%) and persistent hyperthyroidism in 22 patients (11.51%).

Standard dosimetric factors such as nodule weight, iodine uptake, administered activity and reported activity per gram of nodule were analyzed in the study. Also, those that are not used in treatment planning in patients with AFTN were analyzed. These include the mass of the entire thyroid gland, the mass of the non-autonomous thyroid gland, or the ratio of the administered activities to the mass of the thyroid gland and the mass of the non-autonomous thyroid gland.

The study found no correlation between the activity administered and the activity administered per gram of nodule and the treatment effect.

The higher weight of AFTN observed in this group of patients compared to other groups turned out to be significant in the prediction of persistent hyperthyroidism. Patients with a high mass of the nodule (in the study group above 13.6 g - sensitivity 77%, specificity 58%) more often did not respond to radioiodine therapy, which was manifested, inter alia, by the persistent TSH suppression after 6 months.

However, particularly important observations concern the group of patients in whom the development of post-therapeutic hypothyroidism was observed. These patients were characterized by significantly lower weight of the thyroid gland (TGW), but above all, significantly lower weight of the non-autonomous thyroid gland (NTGW), expressed as the difference between the weight of the thyroid gland and the nodule. In the study group, in the prediction of the development of hypothyroidism for the NTGW 12 g cut-off level, a sensitivity of 82% and a specificity of 61% were obtained.

The results of the study allow us to draw the following conclusions:

1. The observed relationship between the weight of AFTN, TGW, NTGW and the treatment effect, with simultaneous no relationship between activity and iodine uptake and the therapy effect, suggests the need to personalize the treatment process of patients with AFTN.
2. The above results indicate that in planning  $^{131}\text{I}$  treatment, not only the standard dosimetric parameters should be analyzed, but also clinical data.

3. Patients with a high AFTN weight (for the described group above 13.6 g), an increased risk of persistent hyperthyroidism is observed. According to this observation, the use of higher activities per gram of nodule should be considered.
  
4. Patients with post-therapeutic hypothyroidism had significantly lower TGW and low NTGW. Therefore, it is advisable to inform patients with AFTN and low NTGW (in the study group <12 g) about an increased risk of post-therapeutic hypothyroidism.

## XII BIBLIOGRAFIA

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1462. PMID: 27521067.
2. Sharma A, Stan MN. Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jun;94(6):1048-1064. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.10.011. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30922695.
3. Blick C, Nguyen M, Jialal I. Thyrotoxicosis. 2021 Sep 28. In: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29489233.
4. Gilbert J. Thyrotoxicosis – investigation and management *Clin Med (Lond)*. 2017 Jun;17(3):274-277. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-274. PMID: 28572231; PMCID: PMC6297572.
5. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):906-918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27038492; PMCID: PMC5014602.
6. Du H, Jia A, Gu M, Li S, Zhang P, Bai J. Thyrotoxicosis and osteomalacia: from symptom to pathogenesis. *Am J Transl Res*. 2021 Feb 15;13(2):803-811. PMID: 33594328; PMCID: PMC7868833.
7. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):923-31. doi: 10.1210/jc.2013-2409. Epub 2014 Jan 1. PMID: 24423323.
8. Birrell G, Cheetham T. Juvenile thyrotoxicosis; can we do better? *Arch Dis Child*. 2004 Aug;89(8):745-50. doi: 10.1136/adc.2003.035980. PMID: 15269076; PMCID: PMC1720046.
9. Gosi SKY, Garla VV. Subclinical Hypothyroidism. 2021 Jul 15. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30725655.
10. Nomoto H, Kameda H, Nakamura A, Tsuchida K, Nagai S, Atsumi T, Miyoshi H. Breakdown of Autonomously Functioning Thyroid Nodule Accompanied by Acromegaly After Octreotide Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Mar 1;10:131. doi: 10.3389/fendo.2019.00131. PMID: 30881346; PMCID: PMC6405443.

11. Rudzki GM, Lenart-Lipińska M, Smoleń A, Chrapko BE, Matyjaszek-Matuszek B. Subclinical hyperthyroidism in the course of autonomous nodules – clinical evaluation. *Endokrynol Pol.* 2019;70(2):157-164. doi: 10.5603/EP.a2018.0088. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30480751.
12. Kopp P. Thyrotoxicosis of other Etiologies. 2010 Dec 1. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA,
13. Nishihara E, Amino N, Maekawa K, Yoshida H, Ito M, Kubota S, Fukata S, Miyauchi A. Prevalence of TSH receptor and Gs alpha mutations in 45 autonomously functioning thyroid nodules in Japan. *Endocr J.* 2009;56(6):791-8. doi: 10.1507/endocrj.k09e-073. Epub 2009 Jun 24. PMID: 19550078.
14. Zgliczyński W. (red nauk.), Jastrzębska H., Bednarczuk T., Kochman M. *Wielka Interna wyd. II Endokrynologia.* Warszawa 2020 ISBN 978-83-957198-6-8 s.271-298
15. Raikov N, Nonchev B, Chaushev B, Vjagova D, Todorov S, Bocheva Y, Malceva D, Vicheva S, Raikova A, Argatska A, Raikov M. Free thyroxine in needle washout after fine needle aspiration biopsy of toxic thyroid nodules. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(1):18-21. doi: 10.5603/NMR.2016.0004. PMID: 26841375.
16. Donangelo I, Suh SY. Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment. *Am Fam Physician.* 2017 Jun 1;95(11):710-716. PMID: 28671443.
17. Gajewski P. (red.- prow.) *Interna Szczeklika Kraków 2021* ISBN 978-83-7430-653-9 s.1352 -1377
18. Orłowski W: *Zarys ogólnej diagnostyki lekarskiej.* Warszawa: 1994. ISBN 83-200-1836-6.
19. Milewicz A.: *Endokrynologia na co dzień.* Wrocław: 2003. ISBN 83-7055-373-7.
20. Salleh NA, Seng WH, Isa HD. Optic Neuropathy in Thyroid Eye Disease: A Case Series. *Korean J Fam Med.* 2016 May;37(3):197-201. doi: 10.4082/kjfm.2016.37.3.197. Epub 2016 May 26. PMID: 27274392; PMCID: PMC4891323. Sriphrapadang C, Bhasipol A. Differentiating Graves' disease from subacute thyroiditis using ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine. *Ann MedSurg (Lond).* 2016 Aug8;10:69-72. doi: 10.1016/j.amsu.2016.07.024. PMID: 27570620; PMCID: PMC4990637.
21. Sriphrapadang C, Bhasipol A. Differentiating Graves' disease from subacute thyroiditis using ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine. *Ann MedSurg*

- (Lond). 2016 Aug;10:69-72. doi: 10.1016/j.amsu.2016.07.024. PMID: 27570620; PMCID: PMC4990637.
22. Syrenicz A. (red. nauk.), Syrenicz A, Koziółek M, Syrenicz J. Zarys Endokrynologii Klinicznej, Szczecin 2017 ISBN 978-83-6490613-8 s.59-71
  23. Trzebińska A, Dobruch-Sobczak K, Jakubowski W, Jędrzejowski M. Standards of the Polish Ultrasound Society - update. Ultrasound examination of thyroid gland and ultrasound-guided thyroid biopsy. *J Ultrason.* 2014 Mar;14(56):49-60. doi: 10.15557/JoU.2014.0005. Epub 2014 Mar 30. PMID: 26676167; PMCID: PMC4579732.
  24. Blum M. Ultrasonography of the Thyroid. 2020 Apr 11. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. SouthDartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905410.
  25. Caillou B, Troalen F, Baudin E, Talbot M, Filetti S, Schlumberger M, Bidart JM. Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study. *J ClinEndocrinolMetab.* 1998 Nov;83(11):4102-6. doi: 10.1210/jcem.83.11.5262. PMID: 9814499
  26. Park HM, Tarver RD, Siddiqui AR, Schauwecker DS, Wellman HN. Efficacy of thyroid scintigraphy in the diagnosis of intrathoracic goiter. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Mar;148(3):527-9. doi: 10.2214/ajr.148.3.527. PMID: 3028110.
  27. Czepczyński R. Nuclear medicine in the diagnosis of benign thyroid diseases. *NuclMedRev Cent East Eur.* 2012 Aug 29;15(2):113-9. PMID: 22936504.
  28. Giovanella L., Ceriani L, Treglia G., Role of isotope scan including positron emission tomography/computed tomography, in nodular goitre. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 28, 507–518 (2014)
  29. Hurley DL, Gharib H. Evaluation and management of multinodular goiter. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996 Aug;29(4):527-40. PMID: 8844728.
  30. Vurdem UE, Acer N, Ertekin T, Savranlar A, Topuz O, Keceli M. Comparison of three volumetric techniques for estimating thyroid gland volume. *Turk J MedSci* 2012; 42:1299-1306.
  31. Araque KA, Gubbi S, Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the Management of Thyroid Cancer. *HormMetab Res.* 2020 Aug;52(8):562-577. doi: 10.1055/a-1089-7870. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32040962; PMCID: PMC7415555.



32. Padda IS, Nguyen M. Radioactive Iodine Therapy. 2021 Nov 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32491673.
33. Gurgul E, Sowinski J. Primary hyperthyroidism--diagnosis and treatment. Indications and contraindications for radioiodine therapy. *NuclMedRev Cent East Eur.* 2011;14(1):2932. PMID: 21751169.
34. Kim HJ, Cho SJ, Baek JH, Suh CH. Efficacy and safety of thermal ablation for autonomously functioning thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2021 Feb;31(2):605-615. doi: 10.1007/s00330-020-07166-0. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32816198.
35. Vu DL, Pham MT, Nguyen VB, Le TM. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for the Treatment of Autonomously Functioning Thyroid Nodules: A Long-Term Prospective Study. *TherClinRiskManag.* 2022 Jan 6;18:11-19. doi: 10.2147/TCRM.S344464. PMID: 35023921; PMCID: PMC8747785.
36. Meller J, Sahlman CO, Becker W. Radioiodine-treatment (RIT) of functional thyroidal autonomy. *NuclMedRev Cent East Eur.* 2002;5(1):1-10. PMID: 14600939.
37. Hong CM, Ahn BC. Redifferentiation of Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer for Reapplication of I-131 Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Oct12;8:260. doi: 10.3389/fendo.2017.00260. PMID: 29085335; PMCID: PMC5649198.
38. Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. *SeminNucl Med.* 1996 Jul;26(3):155-64. doi: 10.1016/s0001-2998(96)80020-1. PMID: 8829276
39. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Dec 15;458:6-15. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.038. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28153798.
40. Weeks S, Grossman CE. 131 I Sodium Iodide. 2022 Feb 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32310605.
41. Jeon J. Review of Therapeutic Applications of Radiolabeled Functional Nanomaterials. *Int J Mol Sci.* 2019 May 10;20(9):2323. doi: 10.3390/ijms20092323. PMID: 31083402; PMCID: PMC6539387.
42. Sundaram PS, Padma S, Sudha S, Sasikala K. Transient cytotoxicity of <sup>131</sup>I beta radiation in hyperthyroid patients treated with radioactive iodine. *Indian J Med Res.* 2011 Apr;133(4):401-6. PMID: 21537093; PMCID: PMC3103173.
43. Knapska-Kucharska M, Oszukowska L, Lewiński A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. *Arch Med Sci.* 2010 Aug 30;6(4):611-6. doi: 10.5114/aoms.2010.14476. Epub 2010 Sep 7. PMID: 22371808; PMCID: PMC3284079.

44. Szumowski P, Rogowski F, Abdelrazek S, Kociura-Sawicka A, Sokolik-Ostasz A. Iodine isotope <sup>131</sup>I therapy for toxic nodular goitre: treatment efficacy parameters. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012 Apr 24;15(1):7-13. doi: 10.5603/nmr-18724. PMID: 23047567.
45. Wong KK, Shulkin BL, Gross MD, Avram AM. Efficacy of radioactive iodine treatment of graves' hyperthyroidism using a single calculated 131I dose. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018 Nov28;4:20. doi: 10.1186/s40842-018-0071-6. PMID: 30505461; PMCID: PMC6260735.
46. Tzavara I, Tzanela M, Vlassopoulou B, Kouyioumoutzakis G, Kyriazopoulou V, Alevizaki C, Thalassinos NC. Long term thyroid function after (131)I treatment for toxic adenoma. *Hormones (Athens).* 2002 Apr-Jun;1(2):99-103. doi: 10.14310/horm.2002.1157. PMID: 17110361.
47. Yano Y, Sugino K, Akaishi J, Uruno T, Okuwa K, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Ito K, Ito K. Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution: radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy. *Ann Nucl Med.* 2011 Dec;25(10):749-54. doi: 10.1007/s12149-011-0526-7. Epub 2011 Oct 5. PMID: 21971604.
48. Pace-Asciak P, Russell JO, Shaear M, Tufano RP. Novel Approaches for Treating Autonomously Functioning Thyroid Nodules. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct30;11:565371. doi: 10.3389/fendo.2020.565371. PMID: 33250857; PMCID: PMC7673400.
49. Farkas EA, King TA, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of total thyroidectomy and lobectomy in the treatment of dominant thyroid nodules. *Am Surg.* 2002 Aug;68(8):678-82; discussion 682-3. PMID: 12206601.
50. Vashishta R, Mahalingam-Dhingra A, Lander L, Shin EJ, Shah RK. Thyroidectomy outcomes: a national perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Dec;147(6):1027-34. doi: 10.1177/0194599812454401. Epub 2012 Jul 16. PMID: 22807486.
51. Liao D, Ishii LE, Chen LW, Chen J, Juarez M, Darrach HM, Kumar AR, Russell JO, Tufano RP, Ishii M. Transoral neck surgery prevents attentional bias towards the neck compared to open neck surgery. *Laryngoscope.* 2020 Jun;130(6):1603-1608. doi: 10.1002/lary.28305. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31660610.
52. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015 Sep;4(3):149-63. doi: 10.1159/000438750. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26558232; PMCID: PMC4637513.

53. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2016 Mar 1;93(5):363-70. PMID: 26926973.
54. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, Bucher HC, Müller-Brand J, Müller B. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2007 Mar 10;334(7592):514. doi: 10.1136/bmj.39114.670150.BE. Epub 2007 Feb 19. PMID: 17309884; PMCID: PMC1819480.
55. Clerc J. Radioiodine therapy of thyroid autonomy. *Q J NuclMed Mol Imaging*. 2021 Jun;65(2):138-156. doi: 10.23736/S1824-4785.21.03340-9. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33565845.
56. Abdi H, Amouzegar A, Azizi F. Antithyroid Drugs. *Iran J Pharm Res*. 2019 Fall;18(Suppl1):1-12. doi: 10.22037/ijpr.2020.112892.14005. PMID: 32802086; PMCID: PMC7393052.
57. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2005 Aug 15;72(4):623-30. PMID: 16127951.
58. Vija Racaru L., Grunenwald S., Hindie E., Taieb D, Clerc J., Zerdoud S., Management of adenomas and toxic multinodular goiters with Iodine 131, *édecine Nucléaire*, Volume 44, Issue 4, 2020, s 272-276, ISSN 0928-1258,
59. Ahmed AM, Ahmed NH. History of disorders of thyroid dysfunction. *East MediterrHealth J*. 2005 May;11(3):459-69. PMID: 16602467.
60. Piccardo A, Ugolini M, Altrinetti V, Righi S, Fiz F, Foppiani L, Giovanella L. Radioiodine therapy of Graves' disease. *Q J NuclMed Mol Imaging*. 2021 Jun;65(2):132-137. doi: 10.23736/S1824-4785.21.03337-9. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33565844.
61. Tulchinsky M. Selective history of radioactive iodine in medicine: Inexactitudes no longer. *Eur J SurgOncol*. 2019 Apr;45(4):711-712. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.038. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30243466.
62. Fahey FH, Grant FD. Celebrating eighty years of radionuclide therapy and the work of Saul Hertz. *J ApplClinMedPhys*. 2021 Jan;22(1):4-10. doi: 10.1002/acm2.13175. PMID: 33533204; PMCID: PMC7856499.
63. Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *SeminNucl Med*. 2012 May;42(3):164-70. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2011.12.002. PMID: 22475425.
64. Padma S, Sundaram PS. Radioiodine as an adjuvant therapy and its role in follow-up of differentiated thyroid cancer. *J Cancer Res Ther*. 2016 Jul-Sep;12(3):1109-1113. doi: 10.4103/0973-1482.163677. PMID: 28054519.

65. Midani FS, Wynn ML, Schnell S. The importance of accurately correcting for the natural abundance of stable isotopes. *AnalBiochem.* 2017 Mar 1;520:27-43. doi: 10.1016/j.ab.2016.12.011. Epub 2017 Jan 11. PMID: 27989585; PMCID: PMC5343595.
66. Holden, Norman E., Coplen, Tyler B., Böhlke, John K., Tarbox, Lauren V., Benefield, Jacqueline, de Laeter, John R., Mahaffy, Peter G., O'Connor, Glenda, Roth, Etienne, Tepper, Dorothy H., Walczyk, Thomas, Wieser, Michael E. and Yoneda, Shigekazu. "IUPAC Periodic Table of the Elements and Isotopes (IPTEI) for the Education Community (IUPAC Technical Report)" *Pure and Applied Chemistry* 90, no. 12 (2018): 1833-2092. <https://doi.org/10.1515/>
67. Andersson M, Mattsson S. Improved Patient Dosimetry at Radioiodine Therapy by Combining the ICRP Compartment Model and the EANM Pre-Therapeutic Standard Procedure for Benign Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 12;12:634955. doi: 10.3389/fendo.2021.634955. PMID: 33776929; PMCID: PMC7995899.
68. Johansson L, Leide-Svegborn S, Mattsson S, Nosslin B. Biokinetics of iodide in man: refinement of current ICRP dosimetry models. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003 Jun;18(3):445-50. doi: 10.1089/108497803322285206. PMID: 12954132.
69. S. Saha A simple method of recovery of I-131 from tellurium material using a tiny Dowex 1 column Sankha Chattopadhyay, *Das Journal of Nuclear Medicine* May 2010, 51 (supplement 2) 1539;
70. Fllaoui A., Ghamad Y., Zoubir B, Ayaz Z.A., El Morabiti A., Amayoud H., El Mahjoub Chakir, Validation of a New Design of Tellurium Dioxide-Irradiated Target, *Nuclear Engineering and Technology*, Volume 48, Issue 5, 2016, Pages 1273-1279, ISSN 1738-5733, <https://doi.org/10.1016/j.net.2016.05.004>.
71. Abdessamad, Didi&Dadouch, Ahmed & El Bekkouri, Hassane. (2016). Feasibility study for production of iodine-131 using dioxide of tellurium-130. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 8. 327-331. 10.22159/ijpps.2016v8i11.13595
72. Bé M.-M., Chisté V., Dulieu C., Mougeot X. Browne E., Baglin C Chechev V.P., Egorov A, Kuzmenko N.K., Sergeev V.O. Kondev F.G. Luca A. Galán M. Huang X., Wang B. Helmer R.G. Schönfeld E., Dersch R Vanin V.R De Castro R.M. Nichols A.L. Macmahon T.D. Pearce A., Arinc A. Lee K.B. Wu S.C. (2010) *Table Of Radionuclides Bureau International Des Poids Et Mesures*
73. Yavuz S, Puckett Y. Iodine-131 Uptake Study. 2021 May 10. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32644709.
74. Charakterystyka produktu leczniczego. nazwa produktu leczniczego Jodek sodu Na<sup>131</sup>I POLATOM, kapsułki do diagnostyki Kapsułki twarde, 1-37 MBq

75. Joyce JM, Swihart A. Thyroid: nuclear medicine update. *Radiol ClinNorth Am.* 2011 May;49(3):425-34, v. doi: 10.1016/j.rcl.2011.02.004. PMID: 21569902.
76. Pelletier-Galarneau M, Martineau P, Klein R, Henderson M, Zuckier LS. Reproducibility of radioactive iodine uptake (RAIU) measurements. *J ApplClinMedPhys.* 2018 Jan;19(1):239-242. doi: 10.1002/acm2.12217. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29165912; PMCID: PMC5768031.
77. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia wykazu wzorcowych procedur radiologicznych z zakresu medycyny nuklearnej  
Procedura wzorcowa: Scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem 131I/123I
78. Bailey, D.L., Humm, J.L., & Todd-Pokropek, A. Aswegen, A. van (Ed.). (2014). *Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students* Endorsed by: American Association of Physicists in Medicine (AAPM), Asia–Oceania Federation of Organizations for Medical Physics (AFOMP), Australasian College of Physical Scientists and Engineers in Medicine (ACPSEM), European Federation of Organisations for Medical Physics (EFOMP), Federation of African Medical Physics Organisations (FAMPO), World Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB). International Atomic Energy Agency (IAEA): IAEA
79. Li Y, Cai H, Shen G, Pang F, Dong P, Li L. Quantification of radioactivity by planar gamma-camera images, a promoted method of absorbed dose in the thyroid after iodine-131 treatment. *Sci Rep.* 2018 Jul 5;8(1):10167. doi: 10.1038/s41598-018-28571-y. PMID: 29977082; PMCID: PMC6033874.
80. Ballinger JR. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. *Br J Radiol.* 2018 Nov;91(1091):20170969. doi: 10.1259/bjr.20170969. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29474096; PMCID: PMC6475961.
81. Lecoq P. (2020) Scintillation Detectors for Charged particles and Photons. In: Fabjan C., Schopper H. (eds) *Particle Physics Reference Library*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-35318-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-35318-6_3)
82. Lin Y. Internal radiation therapy: a neglected aspect of nuclear medicine in the molecular era. *J Biomed Res.* 2015 Sep;29(5):345-55. doi: 10.7555/JBR.29.20140069. Epub 2015 Jan 12. PMID: 26445567; PMCID: PMC4585428.
83. Abubakar, Muhammad. (2019). *An Introduction to the concept of Radioactive Decay and Radioactivity in Nuclear Chemistry*.
84. Dietze G, Menzel HG. Dose quantities in radiation protection and their limitations. *Radiat Prot Dosimetry.* 2004;112(4):457-63. doi: 10.1093/rpd/nch097. PMID: 15623879.

85. Kimmig B.N.: Selektive Therapiedifferenzierter Schilddrüsenkarzinome. W: Selektive Strahlentherapieendokriner Tumoren. Ferdinand EnkeVerlag Stuttgart, 1988.
86. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetrie der Schilddrüsenlappenmittels Real-time-Sonographie [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *DtschMedWochenschr.* 1981 Oct 9;106(41):1338-40. German. doi: 10.1055/s-2008-1070506. PMID: 7274082.
87. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J NuclMed Mol Imaging.* 2010 Nov;37(11):2218-28. doi: 10.1007/s00259-010-1536-8. Epub 2010 Jul 13. PMID: 20625722.
88. Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther.* 1948 Feb;59(2):260-81. PMID: 18905884.
89. Berg GE, Michanek AM, Holmberg EC, Fink M. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. *J Nucl Med.* 1996 Feb;37(2):228-32. PMID: 8667049.
90. Mariani G, Tonacchera M, Grosso M, Orsolini F, Vitti P, Strauss HW. The Role of Nuclear Medicine in the Clinical Management of Benign Thyroid Disorders, Part 1: Hyperthyroidism. *J Nucl Med.* 2021 Mar;62(3):304-312. doi: 10.2967/jnumed.120.243170. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33008929.
91. Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schneider P, Schober O; Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. Leitlinie zur Radioiodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 4) [Guideline for radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 4)]. *Nuklearmedizin.* 2007;46(5):220-3. German. PMID: 17938758.
92. Hänscheid H, Canzi C, Eschner W, Flux G, Luster M, Strigari L, Lassmann M. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J NuclMed Mol Imaging.* 2013 Jul;40(7):1126-34. doi: 10.1007/s00259-013-2387-x. Epub 2013 Apr 11. PMID: 23576099
93. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, Goldsmith SJ, Jadvar H, Marcus CS, Martin WH, Parker JA, Royal HD, Sarkar SD, Stabin M, Waxman AD. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with <sup>131</sup>I 3.0. *J Nucl Med.* 2012 Oct;53(10):1633-51. doi: 10.2967/jnumed.112.105148. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22787108.

94. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej Dz. U. 2011 nr 51 poz. 265
95. Younis J, Hussein S. Role and Outcome of RA131 I Therapy in Patients with Autonomous Toxic Adenoma. *Egyptian J Nucl Med.* 2015;11(1):51.
96. Ahmad T, Khoja A, Rashid NH, Ashfaq MA. Outcome of radioactive iodine therapy in Toxic Nodular Goiter in Pakistan. *Pak J MedSci.* 2018 Sep-Oct;34(5):1146-1151. doi: 10.12669/pjms.345.15244. PMID: 30344566; PMCID: PMC6191791.
97. Goundan PN, Lee SL. Lack of a threshold size for autonomously functioning thyroid nodules that excludes hyperthyroidism. *Endocr Pract.* 2019 Dec;25(12):1263-1267. doi: 10.4158/EP-2019-0042. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31412235.
98. Cervelli R, Mazzeo S, Boni G, Boccuzzi A, Bianchi F, Brozzi F, Santini P, Vitti P, Cioni R, Caramella D. Comparison between radioiodine therapy and single-session radiofrequency ablation of autonomously functioning thyroid nodules: A retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Apr;90(4):608-616. doi: 10.1111/cen.13938. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30657603.
99. Filesi M, Travascio L, Montesano T, Di Nicola AD, Colandrea M, Ugolini F, Bruno R, Gross MD, Vestri A, Rubello D, Ronga G. The relationship between 24 h/4 h radioiodine-131 uptake ratio and outcome after radioiodine therapy in 1402 patients with solitary autonomously functioning thyroid nodules. *Ann Nucl Med.* 2009 May;23(3):229-34. doi: 10.1007/s12149-009-0232-x. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19322512.
100. Schenke SA, Wuestemann J, Zimny M, Kreissl MC. Ultrasound Assessment of Autonomous Thyroid Nodules before and after Radioiodine Therapy Using Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS). *Diagnostics (Basel).* 2020 Dec 2;10(12):1038. doi: 10.3390/diagnostics10121038. PMID: 33276695; PMCID: PMC7761536.
101. Nilsson JN, Elovsson R, Thor D, Calissendorff J, Ardenfors O. Radioiodine treatment outcome by dosimetric parameters and renal function in hyperthyroidism. *Thyroid Res.* 2022 Apr 25;15(1):8. doi: 10.1186/s13044-022-00126-4. PMID: 35462539; PMCID: PMC9036725.
102. Zakavi SR, Mousavi Z, Davachi B. Comparison of four different protocols of I-131 therapy for treating single toxic thyroid nodule. *NuclMedCommun.* 2009 Feb;30(2):169-75. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283169148. PMID: 19194214.
103. Kok SW, Smit JW, de Craen AJ, Goslings BM, van Eck-Smit BL, Romijn JA. Clinical outcome after standardized versus dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism: an equivalence study. *NuclMedCommun.* 2000 Nov;21(11):1071-8. doi: 10.1097/00006231-200011000-00014. PMID: 11192714.

104. Khanna CM, Magdum M, Ravishankar L, Dham DN, Chugh P. Evaluation of long-term results of two schedules of treatment for toxic multinodular goiter with radioiodine therapy (I 131). *Journal of the Association of Physicians of India* 1996 44 102–105.
  105. Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH, Kloppenborg PW. Long term results of two schedules of radioiodine treatment for toxic multinodular goiter. *Eur J Nucl Med.* 1993;20(11):1056–62.
  106. Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worthwhile? *ClinEndocrinol (Oxf).* 1995;43(3):325–9.
  107. Ustun F, Yuksel M, Durmus-Altun G, Kaya M, Cermik TF, Sarikaya A, et al. The incidence of recurrence and hypothyroidism after radioiodine treatment in patients with hyperthyroidism in Trakya, a mild iodine deficiency area, during the period 1991-2003. *Ann Nucl Med.* 2005;19(8):737–42.
  108. Goldstein R, Hart IR. Follow-up of solitary autonomous thyroid nodules treated with 131I. *N Engl J Med.* 1983 Dec 15;309(24):1473-6. doi: 10.1056/NEJM198312153092401. PMID: 6646172.
  109. Ronga G, Filesi M, D'Apollonio R, Totoda M, Di Nicola AD, Colandrea M, Travascio L, Vestri AR, Montesano T. Autonomous functioning thyroid nodules and 131I in diagnosis and therapy after 50 years of experience: what is still open to debate? *ClinNucl Med.* 2013 May;38(5):349-53. PMID: 23531770.
  110. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Mar;62(3):331-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02218.x. PMID: 15730415.
  111. Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J EndocrinolMetab.* 2014 Apr 1;12(2):e14424. doi: 10.5812/ijem.14424. PMID: 24803943;
- Ryc. 1 Aljube W. Shaheen,A. Zalloum, O.. (2012). Radioiodine I-131 for Diagnosing and Treatment of Thyroid Diseases.
- Ryc. 2 Charakterystyka produktu leczniczego. nazwa produktu leczniczego Jodek sodu Na131I POLATOM, kapsułki do diagnostyki Kapsułki twarde, 1-37 MBq



## **XIII ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ**