

©Borgis

*Ewa Szczepańska, Helena Jastrzębska, Małgorzata Gietka-Czernel

Współczesne zasady leczenia radiojodem nadczynności tarczycy

Management of hyperthyroidism using radioactive iodine – current principles

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

nadczynność tarczycy, choroba Gravesa, wole wieloguzkowe nadczynne, guz autonomiczny, leczenie radiojodem

Keywords

hyperthyroidism, Graves disease, toxic multinodular goiter, toxic adenoma, radioiodine treatment

Streszczenie

Leczenie radiojodem jest skuteczną, bezpieczną i tanią metodą leczenia nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, wole wieloguzkowego nadczynnego i pojedynczego guza autonomicznego. Leczenie radiojodem jest leczeniem radykalnym nadczynności tarczycy i polega na nieodwracalnym uszkodzeniu tkanki tarczycowej. Celem leczenia jest wyleczenie nadczynności tarczycy, a jego skuteczność wynosi 74-93%. Niedoczynność tarczycy występuje z częstością 74-81% po roku u leczonych z powodu choroby Gravesa-Basedowa. Niedoczynność tarczycy rozwija się postępująco u chorych leczonych z powodu wola guzowatego nadczynnego. Występuje ona z częstością 3% po roku i 64% po 24 latach po leczeniu z powodu wola wieloguzkowego nadczynnego i z częstością 7,6% po roku i 60% po 20 latach po leczeniu z powodu pojedynczego guza autonomicznego. U 6-20% leczonych występuje przetrwała lub nawrotowa tyreotoksykoza wymagająca ponownego leczenia. Przeciwwskazaniami do leczenia radiojodem są: ciąża i okres karmienia piersią, rozpoznanie i podejrzenie raka tarczycy oraz niezdolność do przestrzegania zasad ochrony radiologicznej. Podanie radiojodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia lub nasilenia orbitopatii Gravesa. Ze względu na duże ryzyko nasilenia sięgające 32% u chorych z łagodnymi zmianami ocznymi, mianem TRAb > 8,8 IU/l oraz palących, konieczne jest stosowanie w tej grupie chorych prewencji glikokortykoidami w dawce początkowo 0,3-0,5 mg prednizonu/kg na dobę, a następnie stopniowo zmniejszanej w ciągu trzech miesięcy. Takie postępowanie skutecznie chroni przed nasileniem orbitopatii.

Przed leczeniem ¹³¹I należy wykonać BACC guzów tarczycy podejrzanych ultrasonograficznie oraz guzów „zimnych” scyntygraficznie, gdyż podanie radiojodu wiąże się z ryzykiem odróżnicowania zróżnicowanego raka tarczycy i wystąpienia agresywnych, nisko zróżnicowanych postaci raka o dużym zaawansowaniu i złym rokowaniu.

Summary

Radioiodine treatment is effective, safe and inexpensive method of management of hyperthyroidism due to Graves disease, toxic multinodular goiter and toxic adenoma. Radioiodine treatment is a radical method and consists in irreversible thyroid tissue damage. The goal of treatment is the cure of hyperthyroidism and effectiveness of the method is 74-93%. Hypothyroidism occurs in 74-81% patients with Graves disease after a year. Hypothyroidism develops progressively following radioiodine treatment for autonomic thyroid nodules. It occurs in 3% after a year and 64% after 24 years after treatment for toxic multinodular goiter and in 7.6% after a year and in 60% after 20 years after treatment for toxic adenoma. In 6-20% of patients occurs persistent or recurrent thyrotoxicosis and need to repeat treatment. Contraindications to radioiodine therapy include pregnancy, lactation, coexisting thyroid cancer, or suspicion of thyroid cancer and individuals unable to comply with radiation safety guidelines. Radioiodine treatment is a risk factor for development or worsening of Graves orbitopathy. Because of the risk of progression of thyroid eye disease after radioiodine treatment reaching 32% in benign orbitopathy, when TRAb level is > 8.8 IU/l and in smokers, there is a need to administer glucocorticosteroids prophylaxis i.e. prednisone initially 0.3-0.5 mg/kg per day than tapered over 3 months. This proceeding effectively prevents Graves orbitopathy deterioration.

Before radioiodine treatment fine needle biopsy of thyroid nodules with suspicious ultrasonographic features or nonfunctioning on ¹³¹I scan should be performed, because radioiodine therapy may cause a transformation of preexisting differentiated thyroid cancer to more aggressive, poorly differentiated forms of thyroid cancer clinically more advanced and with poor prognosis.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Ewa Szczepańska
Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 834-31-31
klinendo@cmkp.edu.pl

Tyreotoksykoza to stan nadmiaru hormonów tarczycy i ich nadmiernego działania w tkankach. Nadczynność tarczycy (hypertyreoza) to stan tyreotoksykozy związanej z nadmierną syntezą i uwalnianiem hormonów tarczycy. Najczęstszymi przyczynami nadczynności tarczycy jest zwiększone powstawanie i uwalnianie hormonów tarczycy na skutek niekontrolowanej stymulacji receptora TSH przez przeciwciała TRAb w chorobie Gravesa-Basedowa lub produkcja hormonów przez tkankę autonomiczną w wolu wieloguzkowym nadczynnym i pojedynczym guzie autonomicznym.

Rzadziej tyreotoksykoza może być spowodowana uszkodzeniem mięszu i uwolnieniem uprzednio zgromadzonych w nim hormonów w przebiegu limfocytarnego zapalenia tarczycy – w poporodowym zapaleniu tarczycy, „*silent*” *thyreoiditis*, podczas terapii litem, interferonem alfa lub inhibitorami kinaz tyrozynowych, destrukcją mięszu bez nacisku limfocytarnego w zapaleniu indukowanym amidaronelem czy destrukcją mięszu w przebiegu infekcji wirusowej w podostrym zapaleniu tarczycy. Przyczyną tyreotoksykozy może być nadmierna stymulacja tarczycy przez TSH produkowane przez przysadki o charakterze *tyreotropinoma* lub hCG w czasie ciąży oraz pozatarczycowa synteza hormonów tarczycy w wolu jajnikowym, przerzutach raka pęcherzykowego tarczycy. Przyczyną tyreotoksykozy może być też przedawkowanie egzogennej tyroksyny.

Częstość występowania nadczynności tarczycy wynosi 1,2% (0,5% jawna nadczynność, 0,7% subkliniczna nadczynność tarczycy).

Subkliniczna nadczynność tarczycy przejawia się obniżeniem TSH poniżej normy, przy prawidłowych wartościach hormonów tarczycy. Postępuje ona do jawnej nadczynności z częstością około 1% na rok. Subkliniczna nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa może u ponad 30% chorych ulec samoistnej remisji.

Subkliniczna nadczynność tarczycy spowodowana przez tkankę autonomiczną w przebiegu wola wieloguzkowego lub guza autonomicznego ma stopniowo postępujący przebieg lub może być nasiloną przez farmakologiczne dawki jodu, np. badania z kontrastem jodowym.

Rozpoznanie nadczynności tarczycy oparte jest na stwierdzeniu obniżonego TSH (zwykle $< 0,01$ uIU/ml) i podwyższonych wartości fT4 lub fT3.

BADANIA IZOTOPOWE W NADCZYNNOŚCI TARCZYCY

Ustalenie stopnia ciężkości nadczynności tarczycy oparte jest na badaniach klinicznych uwzględniających powikłania sercowo-naczyniowe i nerwowo-mięśniowe. Stopień ciężkości tyreotoksykozy nie zawsze koreluje z wartościami hormonów tarczycy.

Ustalenie przyczyny nadczynności niekiedy może być oparte na badaniach klinicznych. Gdy stwierdzamy symetryczne wole, świeżo ujawnioną orbitopatię i umiarkowaną lub ciężką tyreotoksykozę, rozpoznanie

choroby Gravesa-Basedowa jest na tyle prawdopodobne, że dopuszczalne jest odstępianie od dalszych badań. W przypadku wątpliwości wskazane jest oznaczenie TRAb, wykonanie USG tarczycy z oceną przepływu krwi nad tarczycą lub wykonanie scyntygrafii tarczycy z użyciem ^{99m}Tc , ^{123}I lub ^{131}I .

W badaniu scyntygraficznym w chorobie Gravesa-Basedowa obserwujemy zwiększoną jodochwytność tarczycy i równomierne gromadzenie znacznika. Pojedynczy guz autonomiczny charakteryzuje się zwiększoną lub prawidłową jodochwytnością, wychwytem wyłącznie w guzie tarczycy i brakiem lub śladowym gromadzeniem ^{131}I w pozostałym mięszu gruczołu. W wolu wieloguzkowym nadczynnym jodochwytność tarczycy jest zwiększona lub prawidłowa, a znacznik gromadzi się nierównomiernie w mięszu tarczycy z obszarami zwiększonej i osłabionej jodochwytności. Jeśli przyczyną nadczynności tarczycy jest kontaminacja jodem, wówczas wychwyty znacznika w tarczycy jest zmniejszony.

Jodochwytność tarczycy jest bliska zeru w przypadku destrukcyjnego zapalenia tarczycy, jak: „*silent*” *thyreoiditis*, poporodowe zapalenie tarczycy, podostre zapalenie tarczycy czy destrukcyjna postać zapalenia indukowanego amidaronelem.

Scyntygrafia tarczycy jest przeciwwskazana w ciąży i okresie karmienia piersią, nie może być więc wykonywana celem ustalenia etiologii nadczynności tarczycy w okresie ciąży i laktacji.

Scyntygrafia z użyciem ^{99m}Tc nie jest przydatna do oceny jodochwytności tarczycy, gdyż nadtechnecjan nie wchodzi w proces organifikacji i tarczyca wychwytuje jedynie 1-5% podanej dawki. Scyntygrafia technetowa wiąże się z mniejszym narażeniem pacjenta na promieniowanie i jest dogodniejsza dla chorego, gdyż ze względu na krótki czas półtrwania radioizotopu odczytu dokonuje się już po 20 minutach. Scyntygrafia technetowa jest preferowana w ustaleniu przyczyn nadczynności tarczycy w wolu guzowatym, gdyż w tym przypadku większe znaczenie ma rozkład radioznacznika w tarczycy niż wartość jodochwytności.

Gdy scyntygrafia tarczycy jest przeciwwskazana lub niedostępna, ustalenie etiologii nadczynności opiera się na określeniu przepływu nad tarczycą w badaniu dopplerowskim, oznaczeniu TRAb i ustaleniu stosunku T3/T4. W chorobie Gravesa-Basedowa obserwujemy zwiększony przepływ nad tarczycą, podwyższone TRAb i stosunek T3/T4 (ng/mcg) > 20 . W poporodowym zapaleniu tarczycy i innych postaciach destrukcyjnego zapalenia przepływ nad tarczycą nie jest wzmożony, TRAb niepodwyższone, a T3/T4 < 20 . W podostrym zapaleniu tarczycy typowe jest trzycyfrowe OB. W tyreotoksykozie spowodowanej egzogenną podażą hormonów tarczycy przydatne jest oznaczenie tyreoglobuliny, która jest w tym przypadku niska.

LECZENIE ^{131}I CHOROBY GRAVESA-BASEDOWA

W chwili obecnej dostępne są trzy alternatywne metody leczenia nadczynności tarczycy w przebiegu

choroby Gravesa-Basedowa: leczenie tyreostatykiem, leczenie ^{131}I i operacja tarczycy. Leczenie tyreostatykiem pozwala u części chorych uzyskać remisję choroby przy zachowanej funkcji tarczycy. Leczenie ^{131}I i operacyjne polegają w większości przypadków na przeprowadzeniu chorego w stan niedoczynności tarczycy wymagającej leczenia substytucyjnego do końca życia.

Według zaleceń American Thyroid Association 2016 wszystkie trzy metody leczenia mogą być alternatywnie stosowane w leczeniu nadczynności tarczycy, w zależności od sytuacji klinicznej i preferencji pacjenta. Jeżeli pacjent decyduje się na leczenie tyreostaticzne, powinno być ono prowadzone przez okres 12-18 miesięcy. Po tym czasie leczenia należy oznaczyć TRAb oraz TSH. Jeśli pomimo uzyskania eutyreozy utrzymuje się podwyższone miano TRAb, można przedłużyć terapię o kolejne 12-18 miesięcy lub rozważyć leczenie radykalne nadczynności tarczycy – ^{131}I lub operację tarczycy (1).

W Europie leczenie pierwszego rzutu nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa polega na stosowaniu tyreostatyków przez okres 12-18 miesięcy, co w większości przypadków pozwala osiągnąć eutyreozę i często uzyskać remisję choroby bez konieczności zniszczenia tkanki tarczycowej (2). Jako remisję uznajemy prawidłowe wyniki TSH, fT4 i fT3 rok po odstawieniu tyreostatyku. W Europie odsetek remisji wynosi 50-60%, w Stanach Zjednoczonych jest on niższy i stanowi 20-30% (3).

Obecnie zaleca się stosowanie tiamazolu jako leku pierwszego rzutu w leczeniu tyreotoksykozy. Propylotiouracyl ze względu na możliwość wywołania piorunującego zapalenia wątroby jest obecnie zalecany jedynie w pierwszym trymestrze ciąży, w przypadku uczulenia na tiamazol przy braku zgody na leczenie radykalne i do leczenia przełomu tarczycowego (4).

Według rekomendacji europejskich przy nawrocie nadczynności tarczycy po zakończeniu leczenia tyreostaticznego istnieją wskazania do leczenia radiojodem lub operacji tarczycy w zależności od oceny klinicznej.

Leczenie ^{131}I może być jednak leczeniem pierwszego rzutu u kobiet planujących ciążę w okresie 6-12 miesięcy po przebytych leczeniu, w przypadku nietolerancji tyreostatyków czy w przypadku dużego wola przy przeciwwskazaniach do operacji.

Leczenie operacyjne może być leczeniem pierwszego rzutu w przypadku: dużego wola o objętości > 80 ml, wola z objawami ucisku, niskiej jodochwytności, podejrzenia lub rozpoznania raka tarczycy, dużych guzów „zimnych”, współistnienia pierwotnej nadczynności przytarczyc wymagającej operacji, u kobiet planujących ciążę w czasie krótszym niż 6 miesięcy oraz w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej orbitopatii Gravesa.

Bez względu na przeciwwskazania do terapii radiojodem są: ciąża i laktacja, podejrzenie lub stwierdzenie raka tarczycy i brak możliwości przestrzegania zasad ochrony radiologicznej przez pacjenta. Test ciążowy powinien być wykonany 48 godzin przed leczeniem i lekarz musi poznać jego wynik przed podaniem radioizotopu.

Powikłaniem po terapii ^{131}I może być nasilenie orbitopatii Gravesa.

PRZYGOTOWANIE PACJENTA DO TERAPII ^{131}I

Z uwagi na ryzyko nasilenia nadczynności tarczycy po terapii radiojodem leczenie powinno się odbyć w stanie eutyreozy lub zbliżonym do eutyreozy. Uzyskanie tego stanu jest możliwe poprzez przygotowanie tiamazolem. Propylotiouracyl nie powinien być w tym celu stosowany, ponieważ powoduje radiooporność, jak też z uwagi na ogólne ograniczenia do stosowania tego leku. Przygotowanie tyreostatykiem łagodzi objawy przejściowego nasilenia nadczynności tarczycy po terapii ^{131}I i obniża wartości hormonów tarczycy po jego zastosowaniu. Jednakże wykazano, że stosowanie tyreostatyku na tydzień przed leczeniem i tydzień po jego zakończeniu zmniejsza skuteczność terapii ^{131}I .

Według zaleceń ATA/AACE przygotowanie tyreostatykiem do terapii ^{131}I jest polecane u pacjentów, którzy mają większe ryzyko powikłań związanych z nasileniem tyreotoksykozy. Dotyczy to chorych z nasiloną nadczynnością tarczycy, gdy fT4 dwu-, trzykrotnie przekracza normę, u osób starszych, pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, migotaniem przedsionków, niewydolnością serca, nadciśnieniem płucnym, niewydolnością nerek, chorobami infekcyjnymi, źle wyrównaną cukrzycą, chorobami naczyń mózgowych i płuc. Choroby współistniejące, jeśli to możliwe, powinny być wyrównane przed terapią jodem promieniotwórczym (1).

Jeśli stosowany, tiamazol powinien być odstawiony na 3-5 dni przed leczeniem i ponownie podany po 3-7 dniach po podaniu dawki leczniczej ^{131}I i kontynuowany przez około 4-6 tygodni, aż do uzyskania normalizacji funkcji tarczycy (6).

Pacjenci leczeni radiojodem powinni otrzymywać beta-bloker celem złagodzenia objawów nadczynności tarczycy.

Istnieją dane o celowości podania węglańku litu przed terapią jodem promieniotwórczym. Węglan litu łagodzi objawy tyreotoksykozy, zwiększa jodochwytność i poprzez zahamowanie uwalniania hormonów tarczycy i zwiększenie retencji jodu w gruczole zwiększa skuteczność leczenia. Jednakże takie leczenie nie jest rutynowym sposobem postępowania.

Przed terapią ^{131}I nie jest konieczna specjalna dieta, jednakże zaleca się nieprzyjmowanie preparatów witaminowych zawierających jod w ciągu tygodnia przed leczeniem.

W przypadku niskiej jodochwytności tarczycy wskazane jest stosowanie diety niskojodowej (bezsolnej) przez okres miesiąca.

USTALENIE DAWKI ^{131}I

Celem leczenia jest wyleczenie nadczynności tarczycy, co zwykle łączy się z przeprowadzeniem pacjenta w stan niedoczynności tarczycy. Zalecane w piśmiennictwie dawki wahają się w zakresie 50-200 $\mu\text{Ci/g}$ tkanki tarczycowej. W przeszłości starano się stosować

mniejsze dawki, co zmniejszało skuteczność leczenia i zwiększało odsetek chorych wymagających powtórzenia terapii. Obecnie zaleca się stosowanie większych dawek, zwykle $> 150 \mu\text{Ci/g}$ tkanki tarczycowej.

Według zaleceń ATA/AACE celem leczenia radiojodem u chorych z chorobą Gravesa-Basedowa jest wyleczenie nadczynności tarczycy i uzyskanie stanu hypotyreozy. Leczenie to jest bardzo skuteczne, pod warunkiem zastosowania dostatecznej dawki ^{131}I .

Dawkę ustala się metodą stałej dawki (ang. *fixed dose*) lub poprzez obliczenie dawki ze wzoru uwzględniającego objętość tarczycy i jodochwytność albo poprzez obliczenie dawki promieniowania pochłoniętego przez tarczycę (ang. *radiation absorbed dose* – RAD) z uwzględnieniem efektywnego czasu połowicznego rozpadu ^{131}I .

Metoda stałej dawki jest prosta i bardzo skuteczna. Polega na podaniu dawki 10 mCi (370 MBq) ^{131}I , co pozwala na osiągnięcie hypotyreozy, czyli wyleczenie u 74% chorych w ciągu roku po leczeniu, lub dawki 15 mCi (555 MBq), co pozwala na osiągnięcie hypotyreozy u 81% leczonych w ciągu 6 miesięcy po leczeniu (5).

Druga metoda polega na obliczeniu dawki według wzoru uwzględniającego jodochwytność, masę tarczycy i planowaną aktywność/g tkanki tarczycowej: masa tarczycy (g) $\times 50\text{--}200 \mu\text{Ci/g} \times (1/T_{24} \text{ jodochwytność po 24 godzinach})$. Obliczona aktywność w μCi jest przeliczona na mCi przez podzielenie uzyskanej wartości przez 1000. Obliczenie dawki wymaga wykonania scyntygrafii tarczycy i ustalenia jodochwytności po 24 godzinach oraz ustalenie objętości tarczycy w badaniu USG. Trzecia, rzadko stosowana metoda opiera się na wielokrotnym pomiarze jodochwytności i obliczeniu efektywnego czasu połowicznego rozpadu ^{131}I , co pozwala obliczyć dawkę pochłoniętą przez tarczycę. Metoda ta jest rzadko stosowana, gdyż wymaga dodatkowych pomiarów i obliczeń, a jej skuteczność nie jest większa w porównaniu z metodą stałej dawki.

Istnieją dowody, że zastosowanie dawki $> 150 \mu\text{Ci/g}$ tkanki tarczycowej pozwala zwykle uzyskać wyleczenie i przeprowadzić chorego w stan niedoczynności tarczycy.

USG tarczycy jest konieczne przed leczeniem ^{131}I celem wykluczenia współistnienia zmian ogniskowych w tarczycy i ewentualnego wykonania BACC podejrzanych zmian, ponieważ rak tarczycy może współistnieć z chorobą Gravesa-Basedowa w 2% przypadków.

MONITOROWANIE PACJENTA Z CHOROBA GRAVESA-BASEDOWA PO LECZENIU ^{131}I

Pierwsza wizyta powinna mieć miejsce po upływie 1-2 miesięcy po przeprowadzeniu terapii, a następnie jeśli utrzymuje się nadczynność co 4-6 tygodni.

U większości pacjentów w ciągu 4-6 tygodni po leczeniu dochodzi do normalizacji hormonów tarczycy. Niedoczynność tarczycy może wystąpić 4 tygodnie po leczeniu, najczęściej po upływie 2-6 miesięcy po leczeniu. Wdrożenie leczenia substytucyjnego l-tyroksyną

zależne jest od obrazu klinicznego i wyników badań hormonalnych. Dawka l-tyroksyny zwykle jest mniejsza niż wymagana w pełnej substytucji, gdyż zachowana jest pewna resztkowa funkcja tarczycy. W ustaleniu dawki należy kierować się głównie poziomem fT4, gdyż TSH może długo pozostawać obniżone na skutek bezpośredniego, obniżającego TSH wpływu TRAb na przysadkę. Niedoczynność tarczycy po terapii radiojodem może rzadko być przejściowa, a jej ustąpienie może skutkować powrotem prawidłowej funkcji tarczycy lub nawrotem nadczynności. Należy unikać jawnej klinicznie hypotyreozy, szczególnie u chorych z orbitopatią Gravesa, gdyż w tej sytuacji nasilają się zmiany oczne.

Jeśli nadczynność tarczycy utrzymuje się 6 miesięcy po leczeniu, oznacza to nieskuteczne leczenie i skłania do powtórzenia terapii. Pacjenci, u których uzyskano normalizację fT4 i fT3, a utrzymuje się supresja TSH, nie mają wskazań do powtórzenia leczenia, natomiast wymagają monitorowania w kierunku nawrotu nadczynności tarczycy lub wystąpienia hypotyreozy. U niewielkiej liczby pacjentów, u których nie uzyskano wyleczenia, po kilkakrotnej terapii ^{131}I należy rozważyć operację tarczycy.

LECZENIE ^{131}I Z POWODU WOLA WIELOGUZZKOWEGO NADCZYNNEGO I POJEDYNCZEGO GUZA AUTONOMICZNEGO

Istnieją dwie alternatywne metody leczenia chorych z wolem wieloguzkowym nadczynnym lub pojedynczym guzem autonomicznym – terapia ^{131}I lub strumektomia. Celem leczenia jest wyleczenie nadczynności tarczycy. Decyzja co do wyboru sposobu leczenia powinna uwzględnić sytuację kliniczną i preferencje pacjenta.

Zaletami operacji tarczycy są: duża skuteczność leczenia, szybkie wyleczenie nadczynności tarczycy oraz możliwość badania histopatologicznego guzów tarczycy. Polecany zakres zabiegu to lobektomia lub istmusektomia w przypadku pojedynczego guza autonomicznego i totalna lub prawie totalna strumektomia w przypadku wola wieloguzkowego nadczynnego. Po totalnej lub prawie totalnej strumektomii niedoczynność tarczycy jest konsekwencją operacji i występuje u ponad 99% chorych. Po usunięciu płata z powodu pojedynczego guza autonomicznego hypotyreoza pojawia się u 2-3% chorych. Powikłania totalnego usunięcia tarczycy to trwała niedoczynność przytarczyc (< 2%) i uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego (< 2%). Obustronne porażenie nerwów krtaniowych wstecznych występuje sporadycznie. Po usunięciu płata z cieśnią istnieje niewielkie ryzyko porażenia nerwu krtaniowego wstecznego (7, 8).

Leczenie ^{131}I wola wieloguzkowego nadczynnego pozwala uzyskać wyleczenie u 81% chorych w ciągu roku po podaniu radioizotopu. U około 20% pacjentów utrzymuje się tyreotoksykoza, co skłania do powtórzenia terapii jodem promieniotwórczym. Niedoczynność tarczycy występuje u 3% chorych po roku, a u 64% po 24 latach po leczeniu (9).

U pacjentów z pojedynczym guzem autonomicznym terapia ^{131}I pozwala uzyskać wyleczenie nadczynności tarczycy u 93% chorych w ciągu roku po leczeniu. Istnieje ryzyko 6-18% przetrwałej tyreotoksykozy i 5,5% nawrotu tyreotoksykozy po terapii radiojodem. Ryzyko niedoczynności wynosi 7,6% po roku, 46% po dziesięciu latach i 60% po 20 latach (10).

Ryzyko niedoczynności tarczycy po terapii ^{131}I z powodu wola wieloguzkowego nadczynnego i pojedynczego guza autonomicznego jest większe w przypadku obecności przeciwciał przeciwciwotarczycowych i gdy w momencie leczenia TSH jest w zakresie normy lub podwyższone na skutek stosowania tyreostatyków.

Powikłaniem po leczeniu ^{131}I może być indukowana radiojodem choroba autoimmunizacyjna tarczycy (ang. *Graves like disease*) (4%) oraz sporadycznie w przypadku bardzo dużego wola z objawami uciskowymi, obrzęk tarczycy z towarzyszącym bólem, dusznością i stridorem wymagający stosowania glikokortykoidów. Istnieje również obawa związana z możliwością odróżnicowania i przyspieszeniem wzrostu raka tarczycy i minimalnym zwiększeniem ryzyka nowotworów złośliwych innych narządów.

PRZYGOTOWANIE PACJENTA Z WOLEM WIELOGUZZKOWYM NADCZYNNYM I POJEDYNCZYM GUZEM AUTONOMICZNYM DO TERAPII ^{131}I

Ta grupa pacjentów obejmuje częściej ludzi starszych ze współistnieniem schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Nasilenie nadczynności tarczycy po terapii radiojodem może spowodować przyspieszenie czynności serca i nadkomorowe zaburzenia rytmu z migotaniem i trzepotaniem przedsionków włącznie. Zalecane jest przygotowanie beta-blokerem u wszystkich chorych po 60. roku życia, ze współistnieniem chorób układu sercowo-naczyniowego i z nasiloną nadczynnością tarczycy. W tej grupie chorych należy również rozważyć przygotowanie tiamazolem, tak aby uzyskać normalizację hormonów tarczycy, przy utrzymującej się supresji TSH. Podanie ^{131}I przy prawidłowym i podwyższonym TSH zwiększa ekspozycję miąższu pozaguzkowego i nasila ryzyko niedoczynności tarczycy po leczeniu.

Młodzi, ogólnie zdrowi pacjenci z niewielką nadczynnością tarczycy nie wymagają przygotowania tiamazolem i można u nich zastosować wyłącznie beta-bloker.

Przed leczeniem konieczne jest wykonanie USG tarczycy oraz BACC guzów podejrzanych w USG oraz „zimnych” w scyntygrafii tarczycy, ponieważ występowanie raka tarczycy w wolu wieloguzkowym nadczynnym wynosi 9%.

Rozpoznanie lub podejrzenie raka tarczycy jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do terapii radiojodem i stanowi wskazanie do leczenia operacyjnego.

USTALENIE DAWKI ^{131}I U CHOREGO Z WOLEM WIELOGUZZKOWYM NADCZYNNYM I POJEDYNCZYM GUZEM AUTONOMICZNYM

Celem leczenia jest skuteczne wyleczenie nadczynności tarczycy, co szczególnie dotyczy osób starszych

z obciążeniami kardiologicznymi. Zastosowanie większych aktywności pozwala uzyskać większy odsetek wyleczeń, ale jednocześnie zwiększa odsetek niedoczynności tarczycy.

Aktywność radiojodu stosowana w leczeniu wola wieloguzkowego nadczynnego wynosi 150-200 $\mu\text{Ci/g}$ tkanki tarczycowej i jest wyliczana na podstawie wzoru (masa tarczycy (g) \times 150-200 μCi \times 1/T24 jodochwytność po 24 godzinach). Maksymalna aktywność dopuszczalna w warunkach ambulatoryjnych to 22 mCi (814 MBq).

Aktywność terapeutyczna ^{131}I w przypadku pojedynczego guza autonomicznego może być ustalona jako stała dawka 10-20 mCi lub może być obliczona z założeniem zastosowania 150-200 $\mu\text{Ci/g}$ tkanki guza. Długotrwała obserwacja pacjentów z małymi guzami < 4 cm, którym podano 13 mCi i z dużymi guzami, którym podano 17 mCi ^{131}I wykazała stopniowe występowanie hypotyreozy w obu grupach pacjentów, co wskazuje, że niedoczynność tarczycy rozwija się z czasem niezależnie od dostosowania dawki do wielkości guza. Obliczenie dawki pozwala jednak zmniejszyć stosowaną aktywność przy takiej samej skuteczności leczenia.

MONITOROWANIE CHOREGO PO LECZENIU ^{131}I Z POWODU WOLA WIELOGUZZKOWEGO NADCZYNNEGO I POJEDYNCZEGO GUZA AUTONOMICZNEGO

Wizyta kontrolna z oznaczeniem TSH, fT4, fT3 lub total T3 powinna mieć miejsce po upływie 1-2 miesięcy po przeprowadzeniu terapii. Kolejne wizyty są wyznaczane co 1-2 miesiące, aż do uzyskania stabilizacji funkcji tarczycy, a następnie w zależności od potrzeby.

W wolu wieloguzkowym nadczynnym terapia ^{131}I powoduje ustąpienie tyreotoksykozy u 55% po 3 miesiącach leczenia i u 80% po 6 miesiącach leczenia. Objętość wola zmniejsza się w ciągu 3 miesięcy, z dalszym zmniejszeniem w ciągu 24 miesięcy w sumie o 40%.

W pojedynczym guzie autonomicznym nadczynność tarczycy ustępuje u 75% chorych po 3 miesiącach, a objętość guza zmniejsza się o 35% po 3 miesiącach i o 45% po 2 latach. Ryzyko przetrwałej lub nawrotowej nadczynności wynosi 0-30%. Niedoczynność tarczycy w wolu wieloguzkowym występuje u 3% chorych po roku i u 64% po 24 latach, niedoczynność tarczycy w pojedynczym guzie autonomicznym występuje u 8% po roku i u 60% po 20 latach. Może być ona jawna lub subkliniczna i wymaga leczenia l-tyroksyną, zwykle w mniejszych dawkach niż pełna dawka substytucyjna, gdyż zachowana jest częściowo funkcja tarczycy.

Jeśli po 6 miesiącach utrzymuje się tyreotoksykoza, istnieją wskazania do powtórzenia terapii radiojodem.

LECZENIE ^{131}I DZIECI Z CHOROBA GRAVESA-BASEDOWA

Leczenie dzieci z nadczynnością tarczycy budzi wiele kontrowersji. W tej grupie pacjentów trwała remisja po leczeniu tyreostatykiem występuje niezwykle

rzadko, nawet jeżeli leczenie było kontynuowane przez wiele lat. Ponieważ niektóre dzieci osiągają remisję, pierwszoplanowym leczeniem jest stosowanie tiamazolu przez okres 1-2 lat. Propylotiouracyl nie może być stosowany u dzieci ze względu na ryzyko piorunującego zapalenia wątroby występującego częściej w tej grupie wiekowej. Jeśli leczenie tyreostatykiem nie doprowadziło do remisji choroby, należy rozważyć terapię ^{131}I lub strumektomię, która jednak u dzieci obarczona jest większym ryzykiem powikłań. Alternatywą jest długotrwałe leczenie tyreostatykiem, do momentu gdy leczenie radiojodem lub operacja będą bezpieczne.

Leczenie ^{131}I jest przeciwwskazane u dzieci poniżej 5. roku życia, u dzieci w wieku 5-10 lat jest dopuszczalne pod warunkiem nieprzekraczania dawki 10 mCi, u dzieci po 10. roku życia jest dopuszczalne pod warunkiem zastosowania dawki $> 150 \mu\text{Ci/g}$ tkanki tarczycowej (11).

Celem terapii radiojodem u dzieci jest raczej spowodowanie niedoczynności tarczycy niż uzyskanie eutyreozy, ponieważ pozostawienie częściowo napromienionej tkanki tarczycowej wiąże się z ryzykiem rozwoju nowotworów tarczycy. Promieniowanie jonizujące, które nie doprowadza do zniszczenia tyreocyta, wywołuje działanie mutagenne i u dzieci leczonych małymi dawkami ^{131}I zwiększa się ryzyko łagodnych guzów i raka tarczycy (12).

Dawki stosowane u dzieci powinny być dawkami ablacyjnymi ($> 150 \mu\text{Ci/g}$ tkanki tarczycowej). W przypadku dużego wola (50-80 g) wskazane jest stosowanie aktywności 200-300 $\mu\text{Ci/g}$ tkanki tarczycowej. W przypadku bardzo dużego wola ($> 80 \text{ g}$) preferowana jest operacja tarczycy.

W niektórych ośrodkach dzieciom po 10. roku życia podaje się stałą aktywność 15 mCi. Ponieważ obie metody posiadają zbliżoną skuteczność, a obliczanie dawki umożliwia zmniejszenie zastosowanej aktywności, u dzieci preferuje się metodę obliczania dawki.

Zastosowanie aktywności $> 150 \mu\text{Ci}$ $^{131}\text{I/g}$ tkanki tarczycowej doprowadza do hypotyreozy u 95% leczonych. Hypotyreoza rozwija się najczęściej w ciągu 2-3 miesięcy po leczeniu i wymaga wdrożenia terapii l-tyroksyną.

LECZENIE ^{131}I U DZIECI A RYZYKO RAKA TARCZYCY

Pozostawienie resztkowej, częściowo napromienionej tkanki tarczycowej u dzieci wiąże się z teoretycznym ryzykiem rozwoju raka tarczycy. Małe dzieci eksponowane na promieniowanie zewnętrzne i nieablacyjne dawki izotopu ^{131}I w wyniku eksplozji w Hiroszynie, jak też awarii elektrowni w Czarnobylu wykazują zwiększoną częstość łagodnych guzów, jak też raka tarczycy. Jednakże w tym przypadku mogły odegrać rolę: promieniowanie zewnętrzne, izotopy inne niż ^{131}I oraz niedobór jodu w populacji (13). Ryzyko raka tarczycy nie wzrosło u 3000 dzieci eksponowanych na promieniowanie radioaktywne podczas awarii elektrowni jądrowej w Hanford, w rejonie o dostatecznej podaży jodu.

Badanie, gdzie poddano analizie 602 osoby leczone małą dawką 80 $\mu\text{Ci/g}$ tkanki tarczycowej, przed 20. rokiem życia, obserwowane przez 10 lat, wykazało dwa przypadki raka tarczycy, co jest istotnym zwiększeniem ryzyka w porównaniu z oczekiwanym w tym okresie 0,1 przypadku w tej grupie chorych. Badanie, gdzie poddano obserwacji 116 pacjentów w wieku 3-19 lat leczonych ^{131}I , nie wykazało po 36 latach obserwacji zwiększonego ryzyka raka tarczycy ani białaczki. Nie wykazano również większego ryzyka poronień i wad wrodzonych u potomstwa.

U dzieci leczonych radiojodem nie wykazano zwiększonego ryzyka nowotworów pozatarczycowych, jednakże oceniana grupa jest zbyt mała, aby w pełni je wykluczyć. Ze względu na możliwe ryzyko związane z ekspozycją całego ciała na małą dawkę promieniowania jonizującego, nie powinny być leczone małe dzieci w wieku poniżej 5 lat, a dzieci w wieku 5-10 lat nie mogą przyjąć aktywności większej niż 10 mCi.

LECZENIE ^{131}I U CHORYCH Z ORBITOPATIA GRAVESA

Orbitopatia Gravesa pogarsza wygląd i funkcję oczu i istotnie wpływa na jakość życia pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa. Łagodne objawy oczne stwierdza się u 30% pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa. Umiarkowana i ciężka orbitopatia występuje rzadko – u około 5% chorych. Orbitopatia Gravesa jest chorobą autoimmunologiczną, a jej patogenezą nie jest do końca poznana. Przyczyną jest rozpoznawanie antygeny wspólnego dla tarczycy i oczodołu, zapewne receptora TSH lub IGF-1 przez autoreaktywne limfocyty T, co powoduje uwalnianie cytokin i indukcję procesu zapalnego w oczodole – nacieku komórkowy, gromadzenie glikozaminoglikanów, rozplętkowanie tkanki łącznej i tłuszczowej oraz pogrubienie i dysfunkcję mięśni okoruchowych. W skrajnie ciężkich przypadkach dochodzi do uszkodzenia nerwu wzrokowego i owrozdzenia rogówki, co zagraża utratą wzroku. 80% przypadków orbitopatii rozpoczyna się łącznie z nadczynnością tarczycy lub w krótkim czasie po jej wystąpieniu. Naturalny przebieg choroby polega na pojawieniu się fazy aktywnej z nasilaniem się objawów, fazie plateau, a następnie samoistnej remisji w ciągu około 2 lat. Leczenie ma na celu przeprowadzenie chorego przez aktywną fazę choroby bez uszkodzenia funkcji oczu.

Sposób leczenia nadczynności tarczycy wpływa na przebieg orbitopatii Gravesa. Leczenie tyreostatykiem i strumektomią nie mają wpływu na przebieg zmian ocznych, natomiast podanie radiojodu powoduje uwolnienie antygenów tarczycowych, wzrost TRAb utrzymujący się do 5 lat po leczeniu, co może być przyczyną pojawienia się lub nasilenia aktywnej orbitopatii. Progresa orbitopatii Gravesa obserwowano u 32% chorych po leczeniu radiojodem, 10% chorych po tyreoidektomii i u 11% chorych leczonych tyreostatykami.

Nasilenie orbitopatii lub jej *de novo* wystąpienie zdarza się częściej u osób palących papierosy. Palacze mają większe ryzyko zmian ocznych niezależnie od

sposobu leczenia, jednakże po leczeniu jodem promieniotwórczym jest ono największe.

Kolejnym czynnikiem ryzyka nasilenia orbitopatii po terapii radiojodem jest ciężka nadczynność tarczycy i wysoki poziom T3. Wykazano większe prawdopodobieństwo nasilenia zmian ocznych, gdy T3 przekracza 5 nmol/l. Wysoki poziom TRAb (> 8,8 IU/l) pozwala zidentyfikować chorych, u których może dojść do wystąpienia lub pogorszenia orbitopatii po terapii jodem promieniotwórczym. Również niewyrównana hypotyreoza po terapii ¹³¹I jest istotnym czynnikiem ryzyka zmian ocznych. W jednej pracy wykazano, iż profilaktyczne podanie l-tyroksyny – jeszcze przed wystąpieniem niedoczynności tarczycy – zapobiega nasileniu orbitopatii Gravesa. Brak zajęcia oczu przed terapią ¹³¹I nie wyklucza pojawienia się zmian *de novo* po przebytych leczeniu. Ryzyko jest szczególnie wysokie u chorych z niedawno rozpoznaną tyreotoksykozą.

U pacjentów obarczonych ryzykiem pojawienia się lub nasilenia orbitopatii po leczeniu ¹³¹I profilaktyczne podanie glikokortykoidów jest prawie zawsze skuteczne.

W metaanalizie 378 chorych bez zmian ocznych lub z łagodną orbitopatią zostało poddanych terapii ¹³¹I po zastosowaniu lub bez prewencji glikokortykoidami. Orbitopatia Gravesa wystąpiła lub pogorszyła się u 108 pacjentów, tzn. u około 30% chorych. Progresji nie obserwowano u żadnego ze 171 pacjentów, którzy otrzymali profilaktykę glikokortykoidami.

Według zaleceń ETA/EUGOGO jako profilaktykę zmian ocznych należy podawać prednizon w dawce 0,3-0,5 mg/kg, poczynając od 1.-3. dnia po terapii ¹³¹I i kontynuując leczenie stopniowo, zmniejszając dawkę przez 3 miesiące, przy czym leczenie krótsze – przez 1-2 miesiące – może być równie skuteczne (15).

Według zaleceń ATA/AACE należy stosować prednizon 0,4-0,5 mg/kg, zaczynając 1-3 dni po leczeniu ¹³¹I, kontynuując przez miesiąc, a następnie stopniowo odstawiać w ciągu 2 miesięcy (1).

Alternatywną metodą leczenia jest podanie niskich dawek prednizonu 0,2 mg/kg, poczynając od dnia następnego po terapii jodem promieniotwórczym i kontynuując leczenie przez okres 6 tygodni. Takie postępowanie jest zwykle skuteczne i pozbawione efektów ubocznych, jednakże, jak ostatnio wykazali autorzy japońscy, u niektórych chorych może być niewystarczające.

Profilaktyka orbitopatii powinna być stosowana u chorych z łagodnymi zmianami ocznymi oraz u chorych bez zmian ocznych, ale przy współistnieniu innych czynników ryzyka, przede wszystkim palenia papierosów oraz wysokiego miana TRAb.

Można odstąpić od profilaktycznego podania glikokortykoidów u chorych bez zmian ocznych lub z nieaktywną orbitopatią Gravesa, jeżeli nie współistnieją inne czynniki ryzyka.

W przypadku umiarkowanej i ciężkiej aktywnej orbitopatii ze znacznym zajęciem tkanek miękkich, proptozą, zajęciem mięśni okoruchowych, neuropatią nerwu wzrokowego lub uszkodzeniem rogówki leczenie ¹³¹I

jest przeciwwskazane. Najczęściej zaleca się postępowanie zachowawcze polegające na opanowaniu nadczynności tarczycy tyreostatykiem, intensywnym leczeniu orbitopatii, a definitywne leczenie choroby tarczycy przeprowadza się w okresie późniejszym.

Alternatywnym sposobem leczenia jest totalna strumektomia lub totalna strumektomia z późniejszą ablacją tarczycy radiojodem. Eliminacja antygenu tarczycowego powoduje obniżenie TRAb i wpływa korzystnie na przebieg orbitopatii Gravesa. W chwili obecnej leczenie ablacyjne nie znajduje miejsca w rekomendacjach, ze względu na małą ilość leczonych tą metodą chorych, jednakże w niektórych przypadkach można rozważyć ablację tarczycy ¹³¹I u chorych z ciężką orbitopatią Gravesa poddanych strumektomii.

LECZENIE ¹³¹I A RYZYKO RAKA TARCZYCY

Leczenie ¹³¹I zapewne nie zwiększa ryzyka raka tarczycy u osób dorosłych. Rak tarczycy występuje w populacji osób po przebytej terapii z taką samą częstością jak w ogólnej populacji. Jednakże po podaniu radiojodu zwiększa się ryzyko występowania nieodróżnionych postaci raka tarczycy, o agresywnym przebiegu, dużym zaawansowaniu w chwili rozpoznania i bardzo złym rokowaniu. Jest to zapewne związane z odróżnieniem raka zróżnicowanego pod wpływem ¹³¹I. Dlatego przed przeprowadzeniem terapii konieczna jest BACC wszystkich guzów podejrzanych w USG oraz guzów „zimnych”. Stwierdzenie lub podejrzenie raka tarczycy jest bezwzględny przeciwwskazaniem do przeprowadzenia terapii.

W analizie obejmującej 21 714 pacjentów leczonych radiojodem z powodu nadczynności tarczycy w latach 1946-1964 w USA wykazano wystąpienie raka tarczycy u 19 chorych, co nie różniło tej grupy od ogólnej populacji. Jednakże rozpoznano 5 raków anaplastycznych i stwierdzono wzrost śmiertelności z powodu raka tarczycy. Podobne wyniki uzyskali autorzy szwedzcy na dużej populacji.

Autorzy włoscy poddali analizie retrospektywnej 6647 pacjentów poddanych terapii ¹³¹I z powodu choroby Gravesa-Basedowa, wola wieloguzkowego nadczynnego i pojedynczego guza autonomicznego. Okres obserwacji wynosił 3-24 lata, średnio 7 lat. W grupie badanej wystąpiło 10 przypadków raka tarczycy, co nie różni się częstością od ogólnej populacji, w okresie od 2 do 13 lat po leczeniu, średnio 7 lat. Przypadki raka stwierdzono u 5 chorych leczonych z powodu wola wieloguzkowego nadczynnego i u 5 chorych leczonych z powodu pojedynczego gruczolaka autonomicznego. Żaden z pacjentów nie był leczony z powodu choroby Gravesa-Basedowa. W grupie chorych występowały bardzo złośliwe nowotwory: 2 przypadki raka anaplastycznego, 3 przypadki raka pęcherzykowego pT4, w tym niskozróżnicowanego, 3 przypadki raka Hürthle'a, jeden przypadek raka mieszanego brodawkowato-pęcherzykowego i jeden przypadek raka rdzeniastego. Pięciu pacjentów zmarło z powodu raka tarczycy w ciągu roku po rozpoznaniu.

W Anglii przeprowadzono analizę retrospektywną 7417 pacjentów po terapii jodem promieniotwórczym. W populacji tej wystąpiło 11 przypadków raka tarczycy – częstość trzykrotnie większa od populacji kontrolnej. Były to: rak pęcherzykowy – 3 przypadki, rak brodawkowaty – 2 przypadki, rak anaplastyczny – 2 przypadki, rak tarczycy nieokreślony – 4 przypadki. Rak tarczycy wystąpił 4-11 lat po leczeniu, oprócz jednego przypadku raka brodawkowatego ujawnionego kilka miesięcy po aplikacji ^{131}I najpewniej niezwiązanego z terapią. Pięciu pacjentów zmarło na skutek raka tarczycy, czterech w ciągu roku od rozpoznania.

W badanych populacjach nie ustalono związku raka tarczycy z: dawką radiojodu, czasem po leczeniu i wiekiem pacjenta. Ponieważ wrażliwość tarczycy na działanie mutagenne promieniowania jonizującego jest największa u dzieci i ludzi poniżej 20. roku życia, na co wskazuje zwiększenie odsetka raka tarczycy u ludzi < 20. roku życia po wybuchu w Hiroszynie, próbach jądrowych w Nevada Desert i po awarii w Czarnobylu, należy zakładać, że ryzyko raka tarczycy po terapii ^{131}I jest zapewne większe u ludzi młodszych.

Jest to trudne do udowodnienia, gdyż leczone jodem promieniotwórczym populacje obejmują zwykle osoby po 50. roku życia (14).

Badania na dużych populacjach nie wykazują związku leczenia ^{131}I z nowotworami innych narządów i białaczką, jednakże niektóre z nich wskazują na niewielki wzrost ryzyka raka żołądka, jelita cienkiego, nerki i mózgu.

PODSUMOWANIE

Leczenie ^{131}I jest skuteczną, bezpieczną i taną procedurą stosowaną w leczeniu nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, wola wieloguzkowego nadczynnego i pojedynczego guza autonomicznego. Skuteczność leczenia ^{131}I definiowana jako wyleczenie nadczynności tarczycy wynosi 74-94%. Konsekwencją leczenia jest często niedoczynność tarczycy. W przypadku orbitopatii Gravesa konieczna jest prewencja glikokortykoidami, która skutecznie chroni przed nasileniem zmian ocznych.

Przed przeprowadzeniem terapii konieczna jest ewaluacja cytologiczna podejrzanych guzów tarczycy, ze względu na ryzyko odróżnicowania raka tarczycy.

PIŚMIENNICTWO

- Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al.: American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10): 1343-1407.
- Wartofsky L, Glinoe D, Solomon D et al.: Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves disease in Europe, Japan and United States. *Thyroid* 1991; 1: 129-135.
- Mazza E, Carlini M, Flecchia D et al.: Long term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves disease with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 2008, 31: 866-872.
- Otsuka F, Noh JY, Chino T et al.: Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. *Clin Endocrinol (OXF)* 2012; 77: 310-315.
- Santos RB, Romaldini JH, Ward LS: A randomised controlled trial to evaluate the effectiveness of 2 regimens of fixed iodine (^{131}I) doses for Graves disease treatment. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 241-244.
- Walter MA, Briel M, Christ-Crain M et al.: Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2007; 334: 514.
- Erickson D, Gharib H, Li H et al.: Treatment of patients with toxic multinodular goiter. *Thyroid* 1998; 8: 277-282.
- Verloop H, Louwerens M, Schoones JW: Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systemic relief and meta-analysis of prognostic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2243-2255.
- Holm LE, Lundell G, Israelsson A et al.: Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine 131 therapy for hyperthyroidism. *J. Nucl Med* 1982; 23: 103-107.
- Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P: Outcome of radioiodine-131 therapy hyper functioning thyroid nodules: a 20 years retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 331-335.
- Rivkees SA, Dinauer C: An optimal treatment for pediatric Graves disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 797-800.
- Lee JA, Grumbach MM, Clark OH: The optimal treatment for pediatric Graves disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 801-803.
- Boice JD: Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. *JAMA* 2006; 295: 1060-1062.
- Hieu TT, Russel AW, Cuneo R et al.: Cancer risk after medical exposure radioactive iodine in benign thyroid disease: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 645-655.
- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K et al.: The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves Orbitopathy guidelines for the management of Graves orbitopathy. *Eur Thyroid* 2016; 5: 9-26.

otrzymano/received: 03.11.2016
zaakceptowano/accepted: 30.11.2016