



# Leczenie nadczynności tarczycy jodem promieniotwórczym

Douglas S. Ross, MD

Thyroid Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, USA

Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism

N Engl J Med 2011;364:542-50

Tłum. dr n. med. Izabella Czajka-Oraniec

Artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku klinicznego. Następnie omówiono problem i korzyści wynikające z przedstawionej formy leczenia. Dalej można znaleźć przegląd badań, informacje na temat klinicznego zastosowania omówionego leczenia i potencjalnych działań niepożądanych. Przedstawiono również wytyczne, jeśli zostały opracowane. Artykuł kończą zalecenia kliniczne autora.

**37**-letnia kobieta zgłosiła się do lekarza z powodu kołatania serca, nasilonego drżenia mięśniowego, duszności i utraty 9 kg masy ciała. Rozpoznano nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. Stwierdzono też wtrzeszcz łagodnego stopnia, bez dwojenia i bez objawów oftalmopatii. Tarczycza była dwukrotnie powiększona, bez guzków. Początkowe stężenie trijodotyroniny ( $T_3$ ) w surowicy wynosiło 655 ng/dl (9,2 nmol/l), a stężenie wolnej tyroksyny ( $fT_4$ ) 5,7 ng/dl (73 pmol/l). Przez rok pacjentka była leczona tiamazolem, dzięki czemu stężenia hormonów tarczycowych wróciły do normy. Na 10 tygodni przed obecną wizytą kobieta odstawiła tiamazol i kołatania serca oraz drżenie mięśni nawróciły. Stężenie  $T_3$  wynosi 345 ng/dl (5,4 nmol/l), a  $fT_4$  2,8 ng/dl (36,0 pmol/l). Pacjentka nie pali tytoniu. Ma trzyletnią córkę i chciałaby ponownie zająć w ciąży. Endokrynolog zaproponował jej zastosowanie jodu promieniotwórczego w celu ablacji tarczycy.

## Problem kliniczny

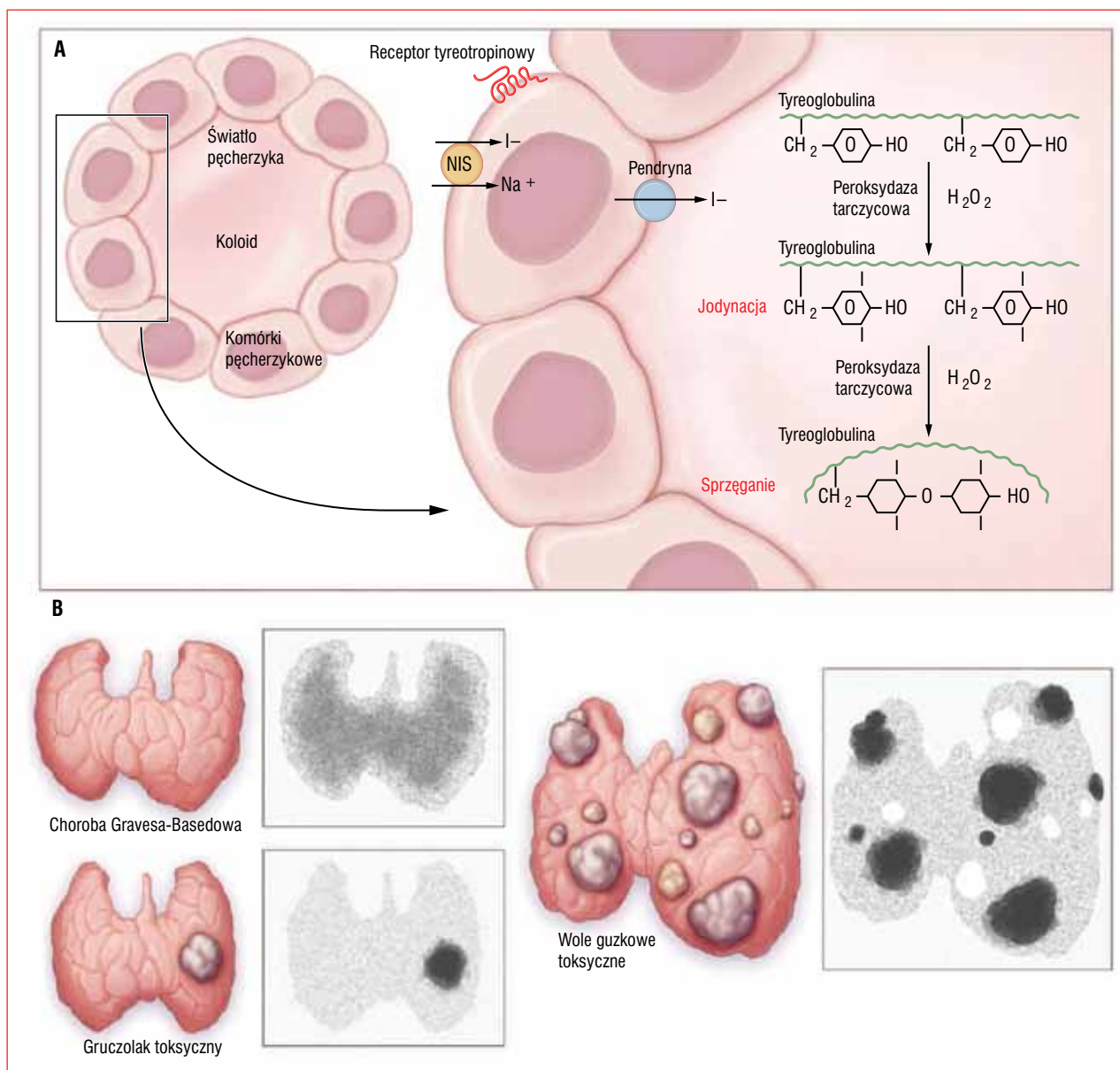
Nadczynność tarczycy występuje głównie u kobiet. Jawna nadczynność tarczycy, definiowana jako zmniejszone poniżej normy stężenie tyreotropiny oraz zwiększone stężenie  $fT_3$  lub  $fT_4$ , rozwija się u około 0,6% kobiet.<sup>1</sup> Z przeglądu kilku dużych badań wynika, że zachorowalność na nadczynność tarczycy wynosi około 0,4 na 1000 kobiet na rok, wśród mężczyzn zaś to  $\leq 25\%$  przypadków stwierdzanych wśród kobiet.<sup>1</sup> W USA częstość występowania subklinicznej nadczynności tarczycy (zmniejszone stężenie tyreotropiny przy prawidłowych stężeniach  $fT_3$  i  $fT_4$ ) wynosi 0,7%.<sup>2</sup> Choroba Gravesa-Basedowa jest tam najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy we wszystkich grupach wiekowych.<sup>3</sup> Z kolei w populacjach mieszkających na terenach, gdzie stwierdzony jest niedobór jodu, częstość występowania toksycznych gruczolaków oraz wola wieloguzkowego toksycznego wzrasta wraz z wiekiem. U osób starszych zmiany te są powszechniejsze niż choroba Gravesa-Basedowa.<sup>4</sup>

Nieleczona nadczynność tarczycy może powodować zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym migotanie przedsionków, kardiomiopatię i przewlekłą niewydolność serca.<sup>5</sup> W przebiegu ciężkiej nadczynności tarczycy (lub przełomu tarczycowego) śmiertelność sięga 20 do 50%.<sup>6</sup> Nieleczona nadczynność tarczycy prowadzi do zwiększonego obrotu kostnego, a w konsekwencji do osteoporozy i złamań osteoporotycznych.<sup>7</sup>

## Patofizjologia i skuteczność leczenia

Hormony tarczycowe działają po związaniu się ze specyficznymi receptorami, które łączą się z odpowiednimi fragmentami DNA w wielu genach zwanymi elementami odpowiedzi na hormony tarczycowe (*thyroid hormone response elements*), modyfikując transkrypcję genów we wszystkich tkankach. Opisano również wiele działań pozagenomowych.<sup>8</sup> Do takich mechanizmów zaliczyć można wzrost ekspresji receptorów  $\beta$ -adrenergicznych i produkcji cyklicznego adenosynomonofosforanu (cAMP – *cyclic adenosine monophosphate*), ekspresję różnych izoform cAMP i zmniejszenie ekspresji hamujących podjednostek białka G. Wszystkie te mechanizmy prowadzą do zwiększonej termogenezy.<sup>9</sup> Nadczynność tarczycy ma niekorzystny wpływ nie tylko na układ krążenia i kości, lecz także na pozostałe układy i narządy. Nadmierna aktywacja układu współczulnego prowadzi do pobudzenia i bezsenności. Z powodu zwiększonego zużycia tlenu, niedokrwistości i osłabienia mięśni oddechowych może pojawić się duszność. Pobudzenie pracy jelit skutkuje biegunką, a miopatia objawia się osłabieniem siły mięśni proksymalnych.

Choroba Gravesa-Basedowa jest schorzeniem autoimmunologicznym wywołanym przez przeciwciała będące agonistami receptorów tyreotropinowych. Taka stymulacja prowadzi do niekontrolowanej syntezy hormonów tarczycowych. Spontaniczna remisja choroby występuje u około 30% pacjentów.<sup>10</sup> U około 1/3 pacjentów obserwowana jest oftalmopatia objawiająca się nacie-



**Rycina 1. Wychwyt jodu promieniotwórczego przez tarczycę**

**Panel A** przedstawia przemiany jodu promieniotwórczego w pęcherzyku tarczycowym. Receptor tyreotropinowy i symporter sodowo-jodowy (NIS) są zlokalizowane w błonie podstawno-bocznej. Jod jest transportowany aktywnie przez błonę szczytową przez pendrynę. W obecności nadtlenu wodoru peroksydaza tarczycowa katalizuje jodynację reszt tyrozynowych tyroksyny. Powstające cząsteczki łączą się, tworząc tyroksynę ( $T_4$ ) i trijodotyroninę ( $T_3$ ). **Panel B** przedstawia wzory jodochwytności tarczycy w chorobie Gravesa-Basedowa (równomierny wychwyt jodu promieniotwórczego), w gruczolaku toksycznym (wychwyt ogniskowy) i w wolu guzkowym toksycznym, w którym obecne są guzki autonomiczne i nieczynne (ogniskowy lub plamisty).

kiem zapalnym w około- i zagałkowej tkance łącznej oraz tłuszczowej, a także w mięśniach okołogałkowych. Oftalmopatia jest patognomiczna dla choroby Gravesa-Basedowa. Receptory tyreotropinowe znajdują się na fibroblastach oraz adipocytach i najprawdopodobniej są celem autoprzeciwciał odpowiedzialnych za rozwój oftalmopatii.<sup>11</sup>

W przebiegu gruczolaka toksycznego i wola wieloguzkowego toksycznego dochodzi do autonomicznej, niekontrolowanej syntezy hormonów tarczycowych. W niektórych przypadkach

przyczyną jest mutacja genu receptora tyreotropinowego prowadząca do konstytutywnej aktywności receptora.<sup>12</sup> Gruczolak toksyczny i wole wieloguzkowe nie wiążą się z występowaniem oftalmopatii. Choroby te nie ustępują samoistnie poza przypadkami nadczynności wywołanej podażą farmakologicznych dawek jodu lub, rzadko, samoistnego udaru niedokrwienego gruczolaka.

Jod jest substratem do syntezy hormonów tarczycowych i jest aktywnie transportowany do komórek pęcherzykowych

tarczycy przez symporter jodowy. Tam zostaje utleniony i związany kowalencyjnie z resztami tyrozyłowymi tyreoglobuliny. Łączenie się jodowanych reszt tyrozyłowych prowadzi do powstania  $T_4$  i  $T_3$ , które są magazynowane w koloidzie (ryc. 1A). Jod promieniotwórczy ( $^{131}\text{I}$ ) jest metabolizowany podobnie. Emituje on promieniowanie  $\beta$ , które prowadzi do martwicy tkanki tarczycowej,<sup>13</sup> co hamuje czynność tarczycy w ciągu 6 do 18 tygodni lub dłużej.

W prawidłowej tkance tarczycowej tyreotropina jest konieczna do stymulacji wychwytu jodu przez komórki pęcherzykowe. W chorobie Gravesa-Basedowa przeciwciała przeciw receptorom tyreotropinowym aktywują je, co skutkuje gromadzeniem jodu promieniotwórczego w całym gruczole tarczowym. W przeciwieństwie do tego w przypadku toksycznego gruczolaka lub wola guzkowego toksycznego nadczynność tarczycy hamuje wydzielanie tyreotropiny i jod promieniotwórczy gromadzi się tylko w tkance autonomicznej tarczycy (tj. niepodlegającej prawidłowej regulacji przez tyreotropinę) (ryc. 1B). Niemniej, gdy stężenie tyreotropiny wraca do normy lub jest zwiększone na skutek terapii tyreostatykami przed podaniem jodu promieniotwórczego, gromadzi się on zarówno w autonomicznej, jak i prawidłowej tkance tarczycy.

## Doświadczenie kliniczne

Jod promieniotwórczy w leczeniu nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa stosuje się od lat 40. XX w. Wnioski dotyczące jego skuteczności wynikają przede wszystkim z dużego doświadczenia klinicznego, a nie z badań klinicznych prowadzonych z randomizacją. W kontrolowanym badaniu z randomizacją obejmującym 179 pacjentów z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa porównano skuteczność terapii jodem promieniotwórczym z leczeniem operacyjnym i stosowaniem tyreostatyków.<sup>14-17</sup> Do grupy pacjentów leczonych jodem promieniotwórczym nie włączono pacjentów <35. r.ż. Spośród 71 pacjentów otrzymujących 18-miesięczne leczenie tiamazolem u 16% wystąpiły działania niepożądane, 6% miało niewystarczającą odpowiedź na leczenie, a 37% miało nawrót choroby. U żadnego spośród 67 pacjentów leczonych operacyjnie nie stwierdzono komplikacji, a 6% miało nawrót choroby. U 39 z 41 osób leczonych jodem promieniotwórczym rozwinęła się niedoczynność tarczycy, pozostałe dwie odmówiły zaleconego im leczenia.<sup>14</sup> Średnia pierwsza dawka jodu promieniotwórczego była stosunkowo mała (6,8 mCi [252 MBq]), a 18 pacjentom trzeba było podać więcej niż jedną dawkę. Według wyników badania oftalmopatia nasiliła się u pacjentów leczonych jodem promieniotwórczym w porównaniu z osobami otrzymującymi alternatywne leczenie: jej zaostrzenie stwierdzono u 10% pacjentów stosujących tiamazol, 16% pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu i 33% leczonych jodem promieniotwórczym.<sup>15</sup> Niemniej zadowolenie pacjentów z leczenia bezpośrednio po jego zakończeniu<sup>16</sup> oraz 14-21 lat później<sup>17</sup> było podobne we wszystkich grupach.

## Leczenie

W terapii nadczynności tarczycy skuteczne są trzy metody. Leczenie jodem promieniotwórczym i leczenie operacyjne to metody radykalne, ponieważ ich podstawowym celem jest zniszczenie nadczynnej tkanki tarczycowej. Tyreostatyki (tiamazol, karbimazol i propylotiouracyl) stosuje się na dwa sposoby. Kilkutygodniową terapię można prowadzić przed podaniem jodu promieniotwórczego i zwykle przed operacją w celu osiągnięcia eutyreozy (wyrównanej czynności tarczycy). Leki z tej grupy podaje się też przez 1-2 lata lub dłużej w chorobie Gravesa-Basedowa, oczekując jej remisji.<sup>18</sup> Długotrwała terapia tyreostatykami stosowana w leczeniu gruczolaka toksycznego lub wola wieloguzkowego toksycznego nie powoduje remisji nadczynności tarczycy. W tych przypadkach zaleca się wczesne leczenie radykalne jodem promieniotwórczym lub leczenie operacyjne.

Przy wyborze terapii trzeba wziąć pod uwagę wiele czynników (tab. 1). Endokrynolog powinien szczegółowo omówić z pacjentem korzyści i ryzyko wynikające z wyboru poszczególnych metod leczenia i przedstawić swoje stanowisko, a przy podejmowaniu decyzji uwzględnić preferencje pacjenta. Wynik sondażu z 1991 r. przeprowadzonego wśród członków towarzystw tyreologicznych w Ameryce, Europie i Japonii wykazał, że stosowanie jodu promieniotwórczego jest najpopularniejsze w Ameryce Północnej, gdzie jako leczenie I rzutu w typowych przypadkach choroby Gravesa-Basedowa zalecało je 69% lekarzy w porównaniu z 22% lekarzy w Europie i 11% w Japonii.<sup>19</sup> Przyczyny tych różnic nie są znane.

Bezwzględny przeciwwskazaniem do leczenia jodem promieniotwórczym jest ciąża, laktacja i brak możliwości przestrzeżenia przepisów bezpieczeństwa radiacyjnego. Metodę tę uznaje się za bezpieczną u kobiet w wieku reprodukcyjnym i starszych dzieci.<sup>20</sup> Pacjenci uczuleni na jodowe środki kontrastowe zwykle nie są uczuleni na jod promieniotwórczy.

Średnio nasilona oftalmopatia może się pogłębić po leczeniu jodem promieniotwórczym, dlatego bywa przeciwwskazaniem do tej formy terapii.<sup>15,21,22</sup> Nasilenie oftalmopatii częściej występuje u palaczy tytoniu.<sup>21</sup> Jednoczesowe zastosowanie glikokortykosteroidów ogranicza jej zaostrzenie, przynajmniej u pacjentów z oftalmopatią łagodnego stopnia.<sup>22-24</sup>

W momencie rozpoznania nadczynności tarczycy zwykle stosuje się  $\beta$ -adrenolityki w celu złagodzenia objawów. Większość endokrynologów u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zleca również przyjmowanie tyreostatyków przez kilka tygodni przed podaniem jodu promieniotwórczego, aby osiągnąć prawidłową lub bliską prawidłowej czynność tarczycy tak szybko, jak to możliwe.<sup>25</sup> Do pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem zalicza się osoby starsze, z chorobami układu krążenia, z ciężkimi objawami nadczynności tarczycy lub stężeniem hormonów tarczycowych dwu- lub trzykrotnie przekraczającym górną granicę normy. Wstępne leczenie tyreostatykami może zwiększać ryzyko niepowodzenia terapii pierwszą dawką jodu promieniotwórczego.<sup>25</sup> W jednym z badań obserwowano taką zależność po

**Tabela 1. Wskazówki dotyczące wyboru leczenia u pacjentów z nadczynnością tarczycy\***

Rozpoznanie i charakterystyka pacjenta	<sup>131</sup> I bez glikokortykosteroidów	<sup>131</sup> I z glikokortykosteroidami	Operacja	Tyreostatyk <sup>†</sup>
Choroba Gravesa-Basedowa	Leczenie z wyboru	Dopuszczalne leczenie	Leczenie z wyboru	Leczenie z wyboru
Ciążarna	Bezwzględnie przeciwwskazane	Bezwzględnie przeciwwskazane	Dopuszczalne leczenie <sup>‡</sup>	Leczenie z wyboru <sup>§</sup>
Karmiąca piersią	Bezwzględnie przeciwwskazane	Bezwzględnie przeciwwskazane	Leczenie z wyboru	Leczenie z wyboru
Brak możliwości zapewnienia opieki dla dzieci	Bezwzględnie przeciwwskazane	Bezwzględnie przeciwwskazane	Dopuszczalne leczenie	Leczenie z wyboru
Łagodna aktywna oftalmopatia	Dopuszczalne leczenie	Leczenie z wyboru	Leczenie z wyboru	Leczenie z wyboru
Palacz tytoniu	Dopuszczalne leczenie	Leczenie z wyboru	Leczenie z wyboru	Leczenie z wyboru
Ciężka lub umiarkowana oftalmopatia	Bezwzględnie przeciwwskazane	Względnie przeciwwskazane lub dopuszczalne leczenie	Leczenie z wyboru	Leczenie z wyboru
Duże wole, objawy uciskowe	Dopuszczalne leczenie	Dopuszczalne leczenie	Leczenie z wyboru	Dopuszczalne leczenie
<b>Guzek tarczycy</b>				
Zmiana podejrzana w biopsji	Przeciwwskazane	Przeciwwskazane	Leczenie z wyboru	Przeciwwskazane
Zmiana łagodna w biopsji	Leczenie z wyboru	Dopuszczalne leczenie	Leczenie z wyboru	Leczenie z wyboru
Wysokie ryzyko operacyjne	Leczenie z wyboru	Dopuszczalne leczenie	Względnie przeciwwskazane	Leczenie z wyboru
Wysokie ryzyko operacyjne, krótki przewidywany czas przeżycia i nietrzymanie moczu lub stolca	Względnie przeciwwskazane	Względnie przeciwwskazane	Względnie przeciwwskazane	Leczenie z wyboru
Ciąża planowana w czasie krótszym niż 6 miesięcy	Bezwzględnie przeciwwskazane	Bezwzględnie przeciwwskazane	Leczenie z wyboru	Dopuszczalne leczenie
Stan po operacji tarczycy	Leczenie z wyboru	Dopuszczalne leczenie	Względnie przeciwwskazane	Leczenie z wyboru
Gruczolak toksyczny i wole guzkowe toksyczne	Leczenie z wyboru	Nie dotyczy	Leczenie z wyboru	Dopuszczalne, lecz mniej wskazane leczenie
Duże wole z objawami uciskowymi	Dopuszczalne leczenie	Nie dotyczy	Leczenie z wyboru	Względnie przeciwwskazane
Guzek tarczycy z podejrzanym wynikiem biopsji	Względnie przeciwwskazane	Nie dotyczy	Leczenie z wyboru	Względnie przeciwwskazane
Wysokie ryzyko operacyjne	Leczenie z wyboru	Nie dotyczy	Względnie przeciwwskazane	Dopuszczalne leczenie
Wysokie ryzyko operacyjne, krótki przewidywany czas przeżycia i nietrzymanie moczu lub stolca	Względnie przeciwwskazane	Nie dotyczy	Względnie przeciwwskazane	Leczenie z wyboru

\* Zalecenia autora artykułu. Możliwy inny wybór przez innych lekarzy i pacjentów.<sup>131</sup> – jod promieniotwórczy

† Zalecenia odnoszą się do długotrwałego leczenia tyreostatykami, a nie krótkotrwałego zastosowania przed podaniem jodu promieniotwórczego lub przed operacją.

‡ Operację można wykonać podczas drugiego trymestru ciąży.

§ Propylotiouracyl jest lekiem z wyboru podczas pierwszego trymestru ciąży.

zastosowaniu propylotiouracylu, lecz nie po tiamazolu.<sup>26</sup> Efekt ten może zniwelować podanie większej dawki jodu promieniotwórczego.<sup>25</sup> Na 2-3 dni przed jego zastosowaniem należy odstawić tyreostatyki.<sup>27</sup>

Jod promieniotwórczy podawany jest doustnie jako pojedyncza dawka jodku sodu znakowanego <sup>131</sup>I (Na<sup>131</sup>I) w formie płynu lub kapsułki. Wyniki badania klinicznego przeprowadzonego z randomizacją<sup>28</sup> wskazują na przewagę metody wyliczania dawki na podstawie przybliżonej masy tarczycy w gramach, niezbędnej dawki (100 do 200  $\mu$ Ci/g) i 24-godzinnej wychwyty jodu promieniotwórczego. W innym badaniu stwierdzono natomiast, że tak samo skuteczne jest zastosowanie trzech stałych dawek w zależności od wielkości tarczycy stwierdzonej w badaniu palpacyjnym (5, 10 lub 15 mCi [185, 370 lub 555 MBq]).<sup>29</sup> Według mnie lepszą metodą jest stosowanie wyliczanej dawki, gdyż ocena jodochwytności może przy okazji pomóc określić przyczynę nadczynności tarczycy. Jod jest szybko wchłaniany, gromadzony w tarczycy i usuwany przez nerki lub w trakcie hemodializy. U pacjentów z niewydolnością nerek wydalanie jodu promieniotwórczego jest zmniejszone, co oznacza, że narządy i szpik kostny są narażone na większe dawki.<sup>30</sup>

Martwica komórek wywołana przez jod promieniotwórczy następuje stopniowo i zanim dojdzie do wyrównania czynności tarczycy lub rozwoju jej niedoczynności, zwykle mija 6 do 18 tygodni lub nawet dłużej. W tym czasie może wystąpić przejściowe nasilenie nadczynności tarczycy. Jeśli pacjent był uprzednio leczony tyreostatykami, można powrócić do ich stosowania około 3 do 7 dni po podaniu jodu promieniotwórczego. Zwykle kontynuuje się również leczenie  $\beta$ -adrenolitykami. Czynność tarczycy monitoruje się co 4-6 tygodni. W momencie jej normalizacji przerywa się leczenie  $\beta$ -adrenolitykami i tyreostatykami, a w razie potrzeby rozpoczyna podawanie lewotyrosyny, tak aby zachować prawidłową czynność tarczycy. Supresja stężenia tyreotropiny w surowicy może się przedłużać nawet po skutecznym leczeniu, dlatego przez kilka miesięcy po terapii jodem promieniotwórczym konieczne należy oznaczać stężenie  $fT_4$  i  $T_3$ .<sup>31</sup>

W przypadku podania wystarczającej dawki jodu promieniotwórczego u 80 do 90% pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa rozwija się niedoczynność tarczycy. U 14% pacjentów trzeba natomiast podać dodatkową dawkę.<sup>32</sup> Nieskuteczność pierwszej dawki i potrzebę kolejnego leczenia można stwierdzić już po 3 miesiącach, gdy rozmiary gruczołu się nie zmniejszają, a stężenie hormonów tarczycowych pozostaje dość wysokie. Jeżeli jednak po 3 miesiącach utrzymuje się nadczynność tarczycy o niewielkim nasileniu, istnieje duża szansa na to, że bez kolejnego leczenia stężenia hormonów tarczycowych powoli wrócą do normy lub rozwinię się niedoczynność tarczycy. Uzyskanie prawidłowej czynności tarczycy po zastosowaniu pojedynczej daw-

ki jodu promieniotwórczego jest trudne do osiągnięcia. Nawrót nadczynności tarczycy może powodować utrzymująca się stymulacja receptorów tyreotropinowych w tkance, która nie uległa ablacji. Niemniej po zakończeniu terapii częściej pojawia się niedoczynność tarczycy.<sup>33</sup> U pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa celem leczenia jodem promieniotwórczym jest całkowita ablacja gruczołu tarczowego.

U pacjentów z gruczolakiem toksycznym celem terapii jest ablacja jedynie samego gruczolaka. Jeśli jod promieniotwórczy jest podany przy obniżonym stężeniu tyreotropiny wynikającym z nadczynności, wówczas nie jest on gromadzony w prawidłowej tkance tarczycy poza guzkiem i po ablacji gruczolaka powinno się osiągnąć eutyreozę.<sup>34</sup> Rozwój niedoczynności tarczycy jest jednak bardzo prawdopodobny, jeśli pacjenta leczy się wstępnie tyreostatykami i stężenie tyreotropiny nie jest u niego zmniejszone w momencie podania jodu promieniotwórczego,<sup>35</sup> co wpływa na jego gromadzenie się w prawidłowym nabłonku tarczycy. U pacjentów z wolem guzkowym toksycznym wynik terapii zależy od ilości autonomicznej tkanki tarczycowej i stężenia tyreotropiny w momencie leczenia. Innym celem terapii może być zmniejszenie rozmiarów wola. Prawidłowe lub zwiększone stężenie tyreotropiny sprzyja wychytowi jodu zarówno przez tkankę autonomiczną, jak i nieautonomiczną, co zmniejsza rozmiary wola, ale zwiększa ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy.

Ponowne leczenie jodem promieniotwórczym jest konieczne u 10-30% pacjentów z gruczolakiem toksycznym<sup>36</sup> i 6-18% pacjentów z wolem guzkowym toksycznym.<sup>37</sup> Po upływie roku od terapii niedoczynność tarczycy rozwija się tylko u 3% chorych, ale po 20-24 latach pojawia się u 24-60% osób i znacznie częściej występuje u pacjentów ze współistniejącą chorobą Hashimoto.<sup>38,39</sup> Zastosowanie jodu promieniotwórczego zmniejsza wielkość wola o 40%<sup>37</sup> i łagodzi objawy wynikające z ucisku u prawie 50% pacjentów.<sup>40</sup>

W USA jod promieniotwórczy podaje się ambulatoryjnie, jednak w niektórych krajach w zależności od zastosowanej dawki pacjent może wymagać kilkudniowej hospitalizacji, co wynika z przepisów ochrony radiacyjnej. Wymagania dotyczące bezpieczeństwa radiacyjnego różnią się w zależności od stanu, a tym bardziej kraju i mogą być uzależnione od podanej i zatrzymanej dawki promieniowania. Zazwyczaj pacjenci są instruowani, aby unikać kontaktu z dziećmi i kobietami w ciąży przez tydzień lub dłużej, ograniczyć kontakt z pozostałymi dorosłymi przez kilka dni (np. maksymalnie 2 godziny kontaktu w odległości mniejszej niż 1,8 m) i by przestrzegać zaleceń dotyczących mycia i korzystania z toalety (tab. 2).

Podanie średniej dawki jodu promieniotwórczego kosztuje od 392 do 750 dol. W jednej z analiz policzono całkowity koszt leczenia nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-



**Tabela 2. Instrukcje dla pacjentów z nadczynnością tarczycy leczonych ambulatoryjnie jodem promieniotwórczym\***

- Należy unikać kontaktów z dziećmi przez 5 dni, zachowując odległość co najmniej 1,8 m. Aby zastosować się do tego wskazania, osoby mające małe dzieci powinny zorganizować dla nich na ten czas opiekę.
- Należy unikać kontaktów z kobietami w ciąży przez 10 dni.
- Należy unikać spędzania więcej niż 2 godzin w odległości mniejszej niż 1,8 m z dorosłymi, nieciążnymi osobami przez 5 dni. Aby zastosować się do tego wskazania, nie należy podróżować komercyjnymi liniami lotniczymi, innymi środkami publicznego transportu na długich trasach i przebywać w miejscu pracy, jeśli nie jest możliwe zachowanie bezpiecznej odległości od innych pracowników.
- Jeśli to możliwe, należy mieć łazienkę tylko do własnej dyspozycji.
- W trakcie oddawania moczu należy siadać, a następnie dwukrotnie sptukiwać wodę z opuszczoną deską, aby unikać rozpryskiwania, i myć ręce.
- Należy unikać całowania i innych intymnych kontaktów przez 5 dni. Należy unikać zachowań, które mogą narazić inne osoby na kontakt z płynami ustrojowymi pacjenta.
- Nie należy dzielić się z inną osobą szczoteczką do zębów, przyborami toaletowymi, naczyniami lub ręcznikami. Należy trzymać, myć i prać te przedmioty osobno. Również ubrania i bieliznę pościelową należy prać osobno.
- Jeśli to możliwe, należy używać przedmiotów jednorazowego użytku, które mogą zostać splukane w toalecie po tym, jak zostaną zanieczyszczone wydzielinami ciała.

\* Zalecenia dla pacjentów po leczeniu jodem promieniotwórczym dotyczące bezpieczeństwa znacznie się różnią między instytucjami w USA oraz w innych krajach i mogą być modyfikowane w zależności od zastosowanej dawki. Z powodu tego zróżnicowania American Thyroid Association powołało ostatnio grupę roboczą w celu opracowania zaleceń dotyczących bezpieczeństwa radiacyjnego. Przedstawione powyżej zalecenia są stosowane przez autora artykułu u pacjentów z nadczynnością tarczycy leczonych ambulatoryjnie średnią dawką jodu promieniotwórczego.

-Basedowa, biorąc pod uwagę badania laboratoryjne, obrazowe, wizyty lekarskie i możliwe komplikacje. Według stawek Medicare z 2007 r. leczenie jodem promieniotwórczym wyceniono na 23 610 dol., a leczenie operacyjne na 33 195 dol.<sup>41</sup> Dodatkowe koszty dla pacjenta mogą wynikać z przerwy w pracy lub konieczności zapewnienia opieki dla dzieci zgodnie z zasadami bezpieczeństwa radiacyjnego.

### Działania niepożądane

U 1% pacjentów występuje popromienne zapalenie tarczycy, które jest bolesnym odczynem zapalnym trwającym do kilku tygodni. Zwykle towarzyszy mu nasilenie nadczynności tarczycy spowodowane uwolnieniem hormonów tarczycowych z uszkodzonej tkanki tarczycowej. Leczenie polega zazwyczaj na stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych i  $\beta$ -adrenolityków, jednak u niektórych pacjentów w celu złagodzenia bólu trzeba podać glikokortykosteroidy.

Po leczeniu jodem promieniotwórczym choroba Gravesa-Basedowa rozwija się u <5% pacjentów z wolem guzkowym toksycznym.<sup>42</sup> Najprawdopodobniej jest to wynikiem uwolnienia antygenów tarczycowych ze zmienionej zapalnie tkanki tarczycy, które inicjują produkcję przeciwciał przeciw receptorowi tyreotropinowemu. Terapia polega na podaniu drugiej dawki jodu promieniotwórczego.

W większości badań nie wykazano zwiększonego ryzyka nowotworów po leczeniu jodem promieniotwórczym. W badaniu Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group obserwowano 35 593 pacjentów po leczeniu nadczynności tarczycy. Po średnio 21 latach obserwacji nie stwierdzono wzrostu ryzyka zgonu z powodu raka ogółem wśród pacjentów, którzy

otrzymali jod promieniotwórczy.<sup>43</sup> Wykazano natomiast niewielki wzrost ryzyka raka tarczycy, głównie wśród pacjentów z wolem guzkowym toksycznym, co mogło częściowo wynikać z samej choroby, a nie metody leczenia. W innym badaniu, w którym przez 36 lat obserwowano 107 pacjentów z nadczynnością tarczycy leczonych przed ukończeniem 20. r.ż., nie stwierdzono zwiększonego ryzyka raka.<sup>20</sup> W brytyjskim badaniu, które objęło 7417 pacjentów, wykazano zmniejszone ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek nowotworu, ale ryzyko raka tarczycy i jelita grubego było nieznacznie zwiększone.<sup>44</sup> Z kolei w fińskim badaniu, w którym wzięło udział 2793 pacjentów, stwierdzono zwiększone ryzyko raka żołądka, nerek i piersi.<sup>45</sup>

Pacjenci otrzymujący leczenie jodem promieniotwórczym są obciążeni zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, głównie w pierwszym roku po terapii. Uważa się to jednak za wynik nadczynności tarczycy, a nie leczenia.<sup>46</sup>

Po ablacji jodem promieniotwórczym tkanka guzkowa tarczycy może się zmniejszyć, jednak rzadko całkowicie zanika i z czasem mogą się w niej pojawić zwapnienia. Zwapniałe guzki są widoczne w badaniach obrazowych i radiolodzy mogą je opisywać jako możliwe zmiany przednowotworowe wymagające przeprowadzenia operacji tarczycy.

### Problemy wymagające wyjaśnienia

Brakuje przekonujących danych pochodzących z dużych, dobrze zaplanowanych badań z randomizacją i grupą kontrolną, z których wynikałoby, jakie są optymalne metody leczenia nadczynności tarczycy. Co więcej, przekonanie o tym, co jest najlepszym sposobem terapii, różni się znacznie wśród lekarzy, pacjentów oraz towarzystw naukowych i w dużej mierze zależy od

subiektywnej oceny ryzyka i wyników leczenia. Dobrze opracowane badania kliniczne powinny odpowiedzieć na następujące pytania: Którzy pacjenci otrzymujący jod promieniotwórczy wymagają wstępnego leczenia za pomocą tyreostatyków? Czy pacjenci, którzy przed podaniem jodu promieniotwórczego byli wstępnie leczeni tyreostatykami, powinni je nadal otrzymywać, a jeśli tak, to w jakim odstępie czasowym? Jakie są najlepsze metody dalszego leczenia i jakie są koszty opieki po terapii jodem promieniotwórczym nad pacjentami z wolem guzkowym toksycznym?

Istnieją też kontrowersje wokół wytycznych dotyczących bezpieczeństwa radiacyjnego po zastosowaniu jodu promieniotwórczego. Przykładowo w 2008 r. Nuclear Regulatory Commission wydała oświadczenie dotyczące ochrony dzieci, które mogą mieć kontakt z pacjentami leczonymi tą metodą. Zaproponowano w nim, aby lekarze brali pod uwagę konieczność hospitalizacji pacjentów, którzy mieszkają z niemowlętami i małymi dziećmi.<sup>47</sup> Według niektórych ekspertów to zalecenie, choć nieobowiązkowe, będzie skutkowało niepotrzebnym ograniczeniem dostępu do leczenia.<sup>48</sup> Brak pewności co do tej i innych kwestii dotyczących bezpiecznego i właściwego zastosowania jodu promieniotwórczego wynika z małej liczby przekonujących danych, na których można by oprzeć szczegółowe zalecenia.

### Wytyczne towarzystw naukowych

W 2011 r. spodziewana jest publikacja wstępnej wersji wytycznych dotyczących leczenia nadczynności tarczycy przygotowanych przez American Thyroid Association i American Association of Clinical Endocrinologists. Według nich w terapii nadczynności tarczycy uzasadnione jest stosowanie wszystkich trzech metod leczenia: jodem promieniotwórczym, tyreostatykami i operacyjnie (Bahn RS: doniesienie ustne). W wytycznych podkreśla się znaczenie szczegółowego omówienia z pacjentem korzyści i ryzyka każdej z opcji, zależnych od współistniejących chorób, stylu życia i wartości wyznawanych przez chorego. Wstępne leczenie tyreostatykami należy rozważyć u pacjentów w starszym wieku, ze współistniejącymi chorobami układu krążenia, ciężkimi objawami nadczynności tarczycy lub stężeniami hormonów tarczycowych 2-3-krotnie przekraczającymi górną

granice normy. U pacjentów z aktywną, umiarkowaną ciężką oftalmopatią lepszą zalecaną metodą leczenia w porównaniu z podaniem jodu promieniotwórczego jest operacja. W przypadku pacjentów z aktywną łagodną oftalmopatią i palaczy tytoniu należy uwzględnić jednoczesowe leczenie glikokortykosteroidami. Dzieci zazwyczaj leczą się tiamazolem przez 1-2 lata, ale trzeba zaznaczyć, że zarówno leczenie jodem promieniotwórczym, operacyjne, jak i tiamazolem jest odpowiednie dla dzieci >10. r.ż.

### Zalecenia

Pacjentka opisana na wstępie jest idealną kandydatką do leczenia jodem promieniotwórczym. Podstawową przeszkodą może być konieczność przestrzegania zasad bezpieczeństwa radiacyjnego, gdyż kobieta powinna unikać bliskiego kontaktu ze swoją trzyletnią córką przez tydzień. Zapewnienie opieki dla dziecka byłoby również konieczne, jeśli pacjentka zamiast na podanie jodu promieniotwórczego zdecydowałaby się na tyroidektomię, jednak w tym wypadku nie byłoby ograniczeń co do bliskiego kontaktu zaraz po operacji. Po leczeniu jodem promieniotwórczym zwykle należy odłożyć zajście w ciążę na 6 miesięcy. Pacjentka może wybrać leczenie operacyjne, gdyby chciała skrócić ten okres lub z obawy, że ekspozycja na jod promieniotwórczy nasili oftalmopatię. Kobieta może również odrzucić leczenie radykalne i powrócić do przyjmowania tyreostatyku z obawy przed znieczuleniem do operacji lub w celu uniknięcia blizny. Dane wskazują jednak na małe prawdopodobieństwo skutecznego długotrwałego wyleczenia dzięki takiej terapii. Co prawda w opisywanym przypadku zalecałbym leczenie jodem promieniotwórczym, jednak kluczową kwestią pozostaje szczegółowe przedyskutowanie z pacjentką wszystkich opcji.

#### Oświadczenie

Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

Wypełnione przez autorów formularze dotyczące potencjalnego konfliktu interesów są dostępne wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

© From The New England Journal of Medicine 2011;364:6:542-50. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2011 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

#### Piśmiennictwo:

1. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-218.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
3. Tibaldi JM, Barzel US, Albin J, Surks M. Thyrotoxicosis in the very old. *Am J Med* 1986;81:619-22.
4. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991;229:415-20.
5. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-9.
6. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:263-77.
7. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 1994;4:319-26.
8. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 2010;31:139-70.
9. Silva JE, Bianco SDC. Thyroid-adrenergic interactions: physiological and clinical implications. *Thyroid* 2008;18:157-65.
10. Codaccioni JL, Orgiazzi J, Blanc P, et al. Lasting remissions in patients treated for Graves' hyperthyroidism with propranolol alone: a pattern of spontaneous evolution of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:656-62.
11. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362:726-38.
12. Parma J, Duprez L, Van Sande J, et al. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs alpha genes as a cause of toxic thyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2695-701.
13. Dobyns BM, Vickery AL, Maloof F, Chapman EM. Functional and histologic effects of the therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroid of man. *J Clin Endocrinol Metab* 1953;13:548-67.
14. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine – a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2986-93.



15. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992;326:1733-8.
16. Ljunggren JG, Tørring O, Wallin G, et al. Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. *Thyroid* 1998;8:653-9.
17. Abraham-Nordling M, Tørring O, Hamberger B, et al. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow-up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid* 2005;15:1279-86.
18. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905-17.
19. Wartofsky L, Glinooer D, Solomon B, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991;1:129-35.
20. Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioiodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4229-33.
21. Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3700-7.
22. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73-8.
23. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989;321:1349-52.
24. Lai A, Sassi L, Compri E, et al. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1333-7.
25. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *BMJ* 2007;334:514.
26. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, et al. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduced the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:685-7.
27. Kubota S, Ohye H, Yano G, et al. Two-day thionamide withdrawal prior to radioiodine uptake sufficiently increases uptake and does not exacerbate hyperthyroidism compared to 7-day withdrawal in Graves' disease. *Endocr J* 2006;53:603-7.
28. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated 131iodine activity: results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 1995;25:186-93.
29. Jarløv AE, Hegedüs L, Kristensen LO, et al. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:325-9.
30. Holst JP, Burman KD, Atkins F, et al. Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Thyroid* 2005;15:1321-31.
31. Uy HL, Reasner CA, Samuels MH. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med* 1995;99:173-9.
32. Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1073-7.
33. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, et al. Long-term follow-up study of compensated low-dose <sup>131</sup>I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 1984;311:426-32.
34. Ross DS, Ridgway EC, Daniels GH. Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984;101:488-90.
35. Goldstein R, Hart IR. Follow-up of solitary autonomous thyroid nodules treated with <sup>131</sup>I. *N Engl J Med* 1983;309:1473-6.
36. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:197-202.
37. Nygaard B, Hegedüs L, Ulriksen P, et al. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med* 1999;159:1364-8.
38. Holm LE, Lundell G, Israelsson A, Dahlqvist I. Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1982;23:103-7.
39. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, et al. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:331-5.
40. Porterfield JR Jr, Thompson GB, Farley DR, et al. Evidencebased management of toxic multinodular goiter (Plummer's disease). *World J Surg* 2008;32:1278-84.
41. In H, Pearce E, Wong AK, et al. Treatment options for Graves disease: a cost-effectiveness analysis. *J Am Coll Surg* 2009;209:170-9.
42. Nygaard B, Faber J, Vejle A, et al. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by 131I therapy. *Thyroid* 1999;9:477-81.
43. Ron E, Doody MM, Becker DV, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *JAMA* 1998;280:347-55.
44. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, et al. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;353:2111-5.
45. Metso S, Auvinen A, Huhtala H, et al. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer* 2007;109:1972-9. [Erratum, *Cancer* 2007;110:1875.]
46. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998;338:712-8.
47. Nuclear Regulatory Commission. Precautions to protect children who may come into contact with patients released after therapeutic administration of iodine-131. NRC regulatory issues summary 2008-11. (<http://www.nrc.gov/html/doh/downloads/pdf/radioh/radioh-nrc-regulatory-issuesummary.pdf>.)
48. Siegel JA, Silberstein EB. A closer look at the latest NRC patient release guidance. *J Nucl Med* 2008;49:17N-20N.