

Sonia Kaniuka-Jakubowska

**OCENA CZYNNIKÓW WPŁYWAJĄCYCH NA EFEKTYWNOŚĆ
TERAPII ORAZ JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z WOŁEM
NIETOKSYCZNYM OLBRZYMIM LECZONYCH JODEM
PROMIENIOTWÓRCZYM**

Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Praca naukowa finansowana ze środków na naukę w latach 2009-2013 jako
projekt badawczy numer N N402 477137

Promotor: Prof. dr hab. med. Krzysztof Sworczak



GDAŃSK 2013

“It has been said that something as small as the flutter of a butterfly's wing can ultimately cause a typhoon halfway around the world” - Chaos Theory

Jest wiele osób, bez których ta praca by nie powstała.

Chciałam szczególnie podziękować:

Mojemu promotorowi, Panu Prof. Krzysztofowi Sworczakowi, za „drewno, które dorzucał isierkom” i spokój, który podziwiam i którego z wielkim trudem próbuję się uczyć.

Panu Prof. Piotrowi Lassowi za zawsze pozytywną motywację.

Pani doktor Annie Lewczuk za wsparcie, którego nigdy mi nie odmówiła.

Pani doktor Krystynie Mizan-Gross za otwartość i zaufanie.

Mojemu mężowi i synkowi, którym dedykuję tę pracę, za codzienność.

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY	4
WSTĘP	6
1. DEFINICJA WOLA.....	6
1.1. Wole guzowate proste/nietoksyczne.....	7
2. ROZWÓJ I PRZEBIEG CHOROBY	8
3. ETIOPATOGENEZA.....	9
4. OBJAWY	9
5. DIAGNOSTYKA.....	10
5.1. Ocena laboratoryjna.....	11
5.2. Ocena wielkości gruczołu	12
5.2.1. Badanie fizykalne.....	12
5.2.2. Diagnostyka obrazowa.....	13
5.2.2.1. Badanie ultrasonograficzne.....	13
5.2.2.2. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana (BACC).....	14
5.2.2.3. Scyntygrafia	15
5.2.2.4. Tomografia Komputerowa i Rezonans Magnetyczny	15
6. LECZENIE.....	16
6.2. Postępowanie wyczekujące	17
6.2. Supresja L-tyroksyną	17
6.3. Strumektomia	18
6.4. Terapia radiojodem	19
CELE PRACY	27
MATERIAŁ I METODYKA	28
1. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY	28
2. PROTOKÓŁ BADANIA.....	31
3. BADANIA LABORATORYJNE, OCENA WYRÓWNIANIA METABOLICZNEGO	32
4. BADANIA OBRAZOWE, OCENA WIELKOŚCI GRUCZOŁU	34
5. OCENA KOMPRESJI GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH.....	35
5. OCENA JODOCHWYTNOSCI	36
7. OCENA JAKOŚCI ŻYCIA.....	36
8. PODAŻ RADIOJODU.....	41
9. ANALIZA STATYSTYCZNA	42
WYNIKI BADAŃ.....	44
1. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY	44
2. OCENA OBJĘTOŚCI TARCZYCY.....	47
2.1. Błąd pomiaru.....	53
3. OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA WOLA OBOJĘTNEGO PRZY UŻYCIU 131-I.....	57
3.1. Redukcja objętości w badaniach USG i TK.....	57
3.2. Redukcja objawów uciskowych ocenianych za pomocą TK i spirometrii.....	59
3.2.1. Spirometria.....	59
3.2.2. TK ocena dróg oddechowych	62
3.3. Jakość życia	65
4. OCENA ROKOWANIA W ZAKRESIE SKUTECZNOŚCI LECZENIA W ZALEŻNOŚCI OD OCENIANYCH ZMIENNYCH	69
5. ANALIZA POWIKŁAŃ LECZENIA	77

DYSKUSJA	80
1. OCENA OBJĘTOŚCI TARCZYCY.....	80
2. OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA WOLA OBOJĘTNEGO PRZY UŻYCIU 131-I.....	85
2.1. Redukcja objętości w badaniach USG i TK.....	85
2.2. Redukcja objawów uciskowych ocenianych za pomocą TK i spirometrii.....	88
2.2.1. Spirometria.....	88
2.2.2. TK ocena dróg oddechowych	90
2.3. Jakość życia	91
3. OCENA ROKOWANIA W ZAKRESIE SKUTECZNOŚCI LECZENIA W ZALEŻNOŚCI OD OCENIANYCH ZMIENNYCH	92
3.1. Czas obserwacji	92
3.2. Wstępny efekt leczenia	92
3.3. Redukcja wola a zastosowana aktywność 131-I	93
3.4. Redukcja wola a wyjściowa objętość tarczycy.....	94
3.5. Redukcja wola a stan metaboliczny przed leczeniem	95
3.6. Redukcja wola a pozostałe zmienne	95
4. ANALIZA POWIKŁAŃ LECZENIA	96
WNIOSKI.....	101
STRESZCZENIE.....	102
SUMMARY	104
PIŚMIENNICTWO	106
PIŚMIENNICTWO	106
WYKAZ TABEL I RYCIN	111

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY

131-I	Promieniotwórczy izotop jodu 131, radiojod
antyTg	Przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie
antyTPO	Przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej
antyTSHr	Przeciwciała przeciwko receptorowi dla TSH
BACC	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana
błąd BA	Błąd pomiaru w analizie Blanda-Altmana
BP _{SF-36}	Ból
ER _{SF-36}	Ograniczenia emocjonalne w pełnieniu ról
FEV1	(forced expiratory volume in 1 second) Natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa
FEV1/FVC	Wskaźnik Tiffeneau
ft3	(free Triiodothyronine) Wolna trijodotyronina
ft4	(free Thyroxine) Wolna tyroksyna
FVC	(Forced Vital Capacity) Natężona pojemność życiowa
GH _{SF-36}	Ogólna ocena zdrowia
LP	Lewy Płat tarczycy
L-T4	(L-Tyroksyna) Lewoskrętna tyroksyna
MH _{SF-36}	Ocena zdrowia psychicznego
MR	Badanie Rezonansu Magnetycznego
PEF	(Peak Expiratory Flow) Szczytowy przepływ wydechowy
PIF	(Peak Inspiratory Flow) Szczytowy przepływ wdechowy
PF _{SF-36}	Funkcjonowanie fizyczne
PP	Prawy Płat tarczycy
QL	(Quality of Life) kwestionariusz jakości życia
rhTSH	(recombinant human TSH, recombinant human thyrotropin) Ludzka rekombinowana tyreotropina
RP _{SF-36}	Ograniczenia fizyczne w pełnieniu ról
SocF _{SF-36}	Funkcjonowanie społeczne
Tg	Tyreoglobulina

TK	Badanie Tomografii Komputerowej
TK JO	Tomografia Komputerowa Jeden Opisujący
TK PI	Tomografia Komputerowa Planimetria
TK WO	Tomografia Komputerowa Wielu Opisujących
TSH	(Thyroid Stimulating Hormone, Thyrotropin) Hormon tyreotropowy, Tyreotropina
USG	Badanie Ultrasonograficzne
VC	(Vital Capacity) Pojemność życiowa płuc
V _{SF-36}	Witalność
PPM _{TK}	Pole Powierzchni Minimalne tchawicy w ocenie TK
PPN _{TK}	Pole Powierzchni Należne tchawicy w ocenie TK
rtg	Badanie rentgenowskie

WSTĘP

1. DEFINICJA WOLA

Wolem nazywamy każde powiększenie tarczycy w wyniku nadmiernego wzrostu tego gruczołu. Wole obserwujemy czterokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn [1]. Na terenach, gdzie rutynowo prowadzona jest suplementacja jodu częstość występowania wola ocenia się na 4 do 7%. Odsetek ten jest prawdopodobnie wyższy w regionach z niedoborem tego pierwiastka [2]. Z wolem endemicznym mamy do czynienia, gdy powiększenie gruczołu występuje u więcej niż 10% populacji na danym terenie, w pozostałych przypadkach mówimy o wolu sporadycznym [3].

Nieodłącznym elementem dyskusji na temat wola jest ocena prawidłowej wielkości gruczołu tarczowego, oraz skale oceniające nasilenie rozrostu tarczycy. Według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) wolem określamy takie powiększenie gruczołu tarczowego, gdzie każdy boczny płąt ma objętość większą od dystalnego paliczka kciuka osoby badanej. Uproszczoną klasyfikację wielkości wola w ocenie palpacyjnej wg WHO z 2007 roku przedstawiono poniżej (tabela 1) [4]. Niestety, takim skalom oceny klinicznej opierającym się na badaniu fizykalnym: oglądaniu i palpacji, zarzuca się subiektywizm, a elementem wpływającym na ocenę jest doświadczenie kliniczne badającego.

Uproszczona klasyfikacja wielkości wola^a w ocenie palpacyjnej wg WHO 2007

Stopień 0	wole niewidoczne, niewyczuwalne
Stopień 1A	wole jest wyczuwalne, ale niewidoczne w normalnym ustawieniu szyi. Guzki w tarczycy, która nie jest powiększona, zalicza się do tej kategorii.
Stopień 2A	widoczne powiększenie obwodu szyi w normalnym ustawieniu z wyczuwalnym powiększeniem tarczycy w badaniu palpacyjnym.

^aGruczoł tarczowy traktujemy jako powiększony, kiedy każdy boczny płąt ma objętość większą od dystalnego paliczka kciuka osoby badanej.

Tabela 1. Klasyfikacja wielkości wola w ocenie palpacyjnej wg WHO 2007.

Skale ultrasonograficznej oceny objętości gruczołu w mililitrach opierają się na wyznaczaniu górnej granicy wartości referencyjnych wielkości tarczycy. Wiadomo, że

objętość tarczycy u dzieci i młodzieży rośnie z wiekiem i masą ciała oraz jest nieznacznie większa u mężczyzn niż u kobiet [5]. Hegedus i wsp. ustalili zakres wartości referencyjnych w populacji duńskiej na 13,3-21,7 ml u kobiet i 14,9-24,3 ml u mężczyzn [6]. Obniżanie wartości referencyjnych, związane z nadrozpoznavalnością wola, lub przyjęcie wyższych wartości, prowadzące do niedoszacowania problemu, nadal pozostaje kwestią dyskusyjną.

Zależnie od czynności hormonalnej tarczycy stosujemy podział na wole:

- obojętne, inaczej nietoksyczne
- niedoczynne
- nadczynne, czyli toksyczne.

Dodatkowo stosuje się klasyfikację uwzględniającą morfologię tarczycy. Jednolity przerost tkanki gruczołowej nazywamy:

1. wolem mięsistym
2. o wolu jedno- lub wieloguzkowym mówimy natomiast w przypadku, gdy w skutek nierównomiernego wzrostu w tarczycy powstają pojedyncze lub mnogie guzki.

W badaniach ultrasonograficznych (USG) tarczycy wykazano, że ponad 50% ogólnej populacji ma guzki tarczycy nawet, jeśli struktura gruczołu tarczowego wydaje się być prawidłowa w trakcie palpacji [7-9]. Podobne wyniki otrzymano w badaniach pośmiertnych, gdzie obecność guzków potwierdzono u 50% poddanych autopsji, z czego większość to mnogie zmiany w wolu wieloguzkowym [2]. O częstoci zmian mnogich mówi ocena USG tarczycy u osób z wyjściowo palpacyjnie wyczuwalnym pojedynczym guzkiem lub rozlanym powiększeniem gruczołu, wskazująca na istnienie mnogich zmian guzkowych u blisko 50% badanych [7;9-11].

1.1. Wole guzowate proste/nietoksyczne

Wole guzowate (guzkowe) definiujemy jako klinicznie rozpoznawalne powiększenie tarczycy charakteryzujące się nadmiernym wzrostem i strukturalną lub/i funkcjonalną przebudową jednego lub kilku obszarów w obrębie zdrowej tkanki tarczycy. Przy braku innych zaburzeń, choroby autoimmunologicznej, zapalenia lub nowotworu tarczycy mówimy o tak zwanym wolu guzowatym prostym (Simple Nodular Goiter SNG). Szacuje się, że wole

wieloguzkowe dotyczy 5% ogólnej populacji [2]. Rozpoznanie wola wieloguzkowego to najczęściej stawiana diagnoza, gdy mamy do czynienia z powiększeniem tarczycy bez towarzyszących zaburzeń hormonalnych [12].

2. ROZWÓJ I PRZEBIEG CHOROBY

W naturalnym przebiegu wola obojętnego klinicyści zmuszeni są zmagać się z nieprzewidywalnym u indywidualnego pacjenta problemem ciągłego wzrostu gruczołu, z nasileniem objawów uciskowych i deformacją szyi z jednej strony oraz ryzykiem czynnościowej autonomii prowadzącej do nadczynności tarczycy z drugiej.

Badania kliniczne wykazują stopniowe powiększanie się gruczołu z tworzeniem guzków, które w czasie trwania choroby stają się autonomiczne, powodując subkliniczną i następnie pełnoobjawową nadczynność tarczycy [13;14]. Współczynnik wzrostu wola wynosi od 10 do 20% w okresie roku [15]. Jednakże duże osobnicze różnice w tym względzie sprawiają, że trudno przewidzieć, czy wielkość wola będzie stabilna i postępowanie obserwacyjno-wyczekujące okaże się wystarczające, czy też dojdzie do dynamicznego wzrostu gruczołu wymagającego leczenia inwazyjnego.

Odnosząc się do powstających w czasie zaburzeń hormonalnych i autonomii tkanki gruczołowej, wykazano, że nadczynność tarczycy rozwija się u ok. 10% chorych z SNG, po średnio 10 latach trwania choroby [16]. Stąd, nawet w przypadku niewielkiego wola niewymagającego leczenia inwazyjnego, należy mieć na uwadze możliwość rozwoju nadczynności tarczycy i regularnie monitorować parametry hormonalne.

Innym problemem w omawianej grupie chorych jest ryzyko rozwoju raka. Częstość powstawania nowotworów złośliwych w powiększonej tarczycy, wbrew wcześniejszym doniesieniom jest stała, niezależnie od budowy gruczołu: jedno- czy wieloguzkowego i wynosi ok. 5 do 10% [7;9;10;17;18]. Dlatego też każdy dominujący guzek w wolu wieloguzkowym powinien być diagnozowany w taki sam sposób, jak pojedyncza zmiana guzkowa w tarczycy [12].

3. ETIOPATOGENEZA

Przyczyny rozwoju wola obojętnego do dziś nie są sprecyzowane. Bierze się pod uwagę złożone mechanizmy wpływające na zaburzenia metabolizmu uzależnione od czynników genetycznych, środowiskowych (zewnętrznych) i wewnętrznych [19;20].

Jako dwa główne środowiskowe czynniki predysponujące do powstania wola prostego, zarówno endemicznego jak i sporadycznego, wymienia się niedobór jodu [21] i palenie papierosów [19;22]. Relację objętości tarczycy w stosunku do ilości jodu w środowisku potwierdzają badania wykazujące odwrotnie proporcjonalną zależność wielkości tarczycy do ilości wydalanego z moczem pierwiastka [5]. Innymi sugerowanymi czynnikami ryzyka są: płeć, stres emocjonalny, naturalnie występujące goitrogeny, niektóre leki i infekcje [19;23].

Wpływ czynników genetycznych potwierdzają badania częstości występowania wola u bliźniąt jednojajowych w stosunku do bliźniąt dwujajowych (na terenach endemicznych 80% vs 40-50%, na terenach nieendemicznych 42% vs 13%) [23-26].

Dotychczas nie wyszczególniono żadnego specyficznego genu odpowiedzialnego za rozwój wola guzowego. Jakkolwiek istnieją doniesienia dotyczące udziału poszczególnych genów w przekazywaniu choroby w niektórych rodzinach np.: gen tyreoglobuliny (Tg), gen kodujący receptor dla TSH (thyroid-stimulating hormone receptor - TSHR), gen kodujący symporter sodowo/jodkowy (NIS), oraz gen MNG1 (multinodular goitre marker 1) na chromosomie 14, to jednak badania te nie znajdują swojego odniesienia do ogólnej populacji [23;27-30].

4. OBJAWY

W wolu obojętnym z definicji czynność hormonalna gruczołu pozostaje w granicach normy. Wykluczając zaburzenia metaboliczne obserwowane w nadczynności lub niedoczynności tarczycy, na pierwszy plan wysuwają się objawy wynikające z powiększenia gruczołu. Wielkość tarczycy waha się od trudno wyczuwalnego badaniem palpacyjnym powiększenia gruczołu, po ogromnych rozmiarów wole. Nieznaczne powiększenie tarczycy, przy prawidłowym wyrównaniu hormonalnym, zwykle poza stałym monitorowaniem nie wymaga leczenia.

Dyskusja na temat terapii rozpoczyna się w momencie, gdy pojawiają się objawy. Najczęstszymi dolegliwościami i przyczyną zgłaszania się pacjentek do lekarza (70%) jest ucisk tchawicy i innych struktur w obrębie szyi oraz względy kosmetyczne [31].

Objawy uciskowe różnie wyrażone w zależności od struktur, których dotyczą, czyli górnych dróg oddechowych, naczyń szyjnych oraz przełyku, są wyraźnie bardziej nasilone w sytuacji, gdy tarczyca schodzi do śródpiersia. W wolem obojętnym obserwujemy:

- ucisk tchawicy – powoduje uczucie duszności, dławienia, stridor i kaszel. Objawy te początkowo głównie wysiłkowe, w dalszym okresie stają się dokuczliwe także w spoczynku.
- ucisk przełyku – do którego w porównaniu z uciskiem tchawicy dochodzi znacznie rzadziej, głównie w przypadku wola zamostkowego, charakteryzują: dysfagia i uczucie ciała obcego w gardle [20;23].
- ucisk i zaburzenia przepływu w żyłach szyjnych, rzadziej podobojczykowych czy żyły głównej górnej, wywołuje zaczerwienienie twarzy z poszerzeniem oraz wzrostem ciśnienia w żyłach szyjnych, co w połączeniu ze stridorem, wykonując manewr uniesienia obu rąk ponad głowę, odczytujemy jako dodatni objaw Pembertona [32].
- jednostronny lub obustronny ucisk nerwu krtaniowego wstecznego może objawiać się chrypką lub zanikiem głosu. Są to objawy bardzo rzadkie i zawsze w ich obecności należy mieć na uwadze ryzyko nowotworu [20;23;33;34].

Pacjenci z wolem obojętnym, którzy w badaniach laboratoryjnych dodatkowo wykazują cechy subklinicznej tyreotoksykozy, nierzadko zgłaszają subiektywne objawy przypominające zaburzenia charakterystyczne dla jawnej nadczynności tarczycy. Wówczas w postępowaniu terapeutycznym należy mieć na uwadze również wyrównanie metaboliczne. Wole toksyczne mimo podobieństw morfologicznych w aspekcie kliniczno-czynnościowym traktujemy jako odrębną jednostkę chorobową [23;35].

5. DIAGNOSTYKA

Mimo że wole obojętne to jednostka chorobowa występująca powszechnie, wciąż brak jest jednolitych wytycznych i konsensusu, w kwestii jej diagnostyki. Rozbieżności w podejściu diagnostycznym badaczy w różnych krajach i na różnych kontynentach zaprezentowali Bonnema i wsp. [36;37]. Kwestionariusz z opisem przypadku 42-letniej

kobiety z nieregularnym obustronnym powiększeniem tarczycy, bez podejrzenia rozrostu nowotworowego był podstawą do oceny strategii diagnostycznych członków European Thyroid Association [37] oraz American Thyroid Association [36].

5.1. Ocena laboratoryjna

Oznaczenie stężenia tyreotropiny (Thyroid Stimulating Hormone - TSH) uznawane za najczulszy wskaźnik oceny funkcji tarczycy jest zalecane jako badanie przesiewowe w rozpoznawaniu schorzeń tyreologicznych. Nie ulega wątpliwości, że również w diagnostyce wola obojętnego należy rozpocząć od oznaczenia stężenia TSH. Potrzebę oceny TSH potwierdza stuprocentowa zgodność respondentów w kwestii wyboru badań w kwestionariuszach Bonnemy i wsp. [36;37].

Dyskusyjna natomiast nadal pozostaje ocena hormonów tarczycy, szczególnie w przypadku prawidłowych wartości TSH. O ile oznaczenie wolnej tyroksyny (free thyroxine, free-T4, fT4) celem potwierdzenia eutyreozy wydaje się być uzasadnione, to badanie wolnej trijodotyroniny (free triiodothyronine, free-T3, fT3) nie jest postępowaniem niezbędnym. W przytoczonym powyżej kwestionariuszu oznaczenie poziomu fT4 zaleciło 74% badaczy europejskich vs 53% kolegów zza oceanu. Propozycja oznaczenia fT3 znalazła jeszcze mniej zwolenników (43% vs 31%). Ogólnie w kwestii oznaczeń laboratoryjnych średnia liczba badań wynosiła cztery, przy czym jedna trzecia respondentów wybrała sześć lub więcej z 14 proponowanych testów. Najczęściej proponowanym zestawem oznaczeń było: TSH, fT4, fT3, przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (antyTPO), przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (antyTG) i kalcytonina [36;37].

Uzupełniając diagnostykę w kwestii oceny autoimmunologicznej, biorąc pod uwagę nieprawidłowy przerost tkanki tarczycy, z jakim mamy do czynienia w wolu obojętnym, należy wziąć pod uwagę elementy autoagresji i rozważyć pomiar stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych. Badania populacyjne wykazują, że antyTPO i antyTG są najczęściej występującymi przeciwciałami przeciw-tarczycowymi. Przeciwciała antyTPO występują u około 10% populacji ogólnej, częściej u kobiet niż u mężczyzn. Częstość ich rośnie z wiekiem, ponadto ich obecność jest istotnie statystycznie związana zarówno z nadczynnością jak i niedoczynnością tarczycy [38;39]. Częstość występowania przeciwciał przeciw-tarczycowych w chorobach tarczycy jest wyższa niż w populacji ogólnej (75,5%

u pacjentów w hipotyreozy, 73,6% w hipertyreozie, 48,9% u pacjentów z wolem obojętnym i 35,8% bez choroby tarczycy), co potwierdza patognomoniczną rolę przeciwciał w autoimmunologicznych i nieautoimmunologicznych schorzeniach tarczycy [40]. O ile w ocenie i monitorowaniu wola obojętnego badanie przeciwciał antyTPO wydaje się mieć znaczenie wyłącznie informacyjne, potwierdzając autoimmunologiczną etiologię schorzenia bez jakiegokolwiek wartości predykcyjnej, to inaczej sytuacja przedstawia się w przypadku planowanego leczenia radiojodem. Wówczas podwyższony wyjściowo poziom przeciwciał antyTPO traktowany jest jako czynnik ryzyka postterapeutycznego zapalenia i niedoczynności tarczycy oraz wyindukowania *de novo* choroby Gravesa-Basedowa [41]. W dostępnym piśmiennictwie nie wykazano podobnej zależności w przypadku przeciwciał antyTg.

Badanie ostatniego najczęściej oznaczanego przeciwciała: przeciwno receptorowi dla TSH (antyTSHr) niezastąpionego w sytuacji różnicowania przyczyn nadczynności tarczycy (pomiędzy chorobą Gravesa-Basedowa przy ich obecności oraz nieautoimmunologiczną przyczyną nadczynności w przypadku ich braku) nie znajduje uzasadnienia w stanie eutyreozy szczególnie u chorych z wolem obojętnym. Badania negują obecność antyTSHr w wolu obojętnym, zróżnicowanych rakach tarczycy i gruczolakach nadczynnych [42].

W kwestii oznaczania tyreoglobuliny (Tg) stwierdzając jej wyjściowo podwyższony poziom u pacjentów z wolem obojętnym, oraz jej obniżenie po leczeniu, zarówno chirurgicznym [43] jak i izotopowym [44], parametr ten możemy traktować jako marker odrostu wola. Jednakże rutynowe oznaczenie Tg u pacjentów z wolem obojętnym nie ma znaczenia diagnostycznego ani predykcyjnego zarówno w przebiegu tego schorzenia, jak też wyborze i skuteczności metody leczenia, stąd brak wskazań do jej rutynowego oznaczania.

5.2. Ocena wielkości gruczołu

5.2.1. Badanie fizykalne

W ocenie wielkości i struktury gruczołu tarczowego pierwszym i, co bardzo ważne, zawsze dostępnym dla klinicysty narzędziem diagnostycznym, jest badanie fizykalne. Bezspornie palpacja jest techniką powszechnie dostępną, łatwą i taną, mimo to tracącą na wartości wśród niedoświadczonych i ukierunkowanych na interpretację wyników badań obrazowych lekarzy praktyków. Klinikistów reprezentujących taką postawę, dodatkowo utwierdzają badania wskazujące na 63% rozbieżność w ocenie tarczycy za pomocą palpacji

i USG [9]. Porównując częstość rozpoznawania zmian guzowatych w tarczycy w badaniu fizykalnym w stosunku do badania USG mamy prawie 10-krotną przewagę na korzyść USG (3-7% vs 50%) [7;9-11;45]. Jeśli chodzi o ważne w ocenie wola szacowanie objętości tarczycy, wykazano, że badanie palpacyjnie wykonywane nawet przez doświadczonego lekarza obarczone jest 32-39% błędem z tendencją do niedoszacowania u mężczyzn i przeszacowania u kobiet [46].

Przewaga badania USG nad palpacją w ocenie tarczycy nie ulega wątpliwości, podobnie jak rola USG w ocenie morfologii szczególnie w przypadku stwierdzanych w badaniu palpacyjnym zmian. Jednak pominięcie badania fizykalnego pacjenta jest nie tyle nieracjonalne, co niedopuszczalne.

5.2.2. Diagnostyka obrazowa

W diagnostyce obrazowej schorzeń tarczycy możemy posłużyć się badaniami: USG, scyntygrafią, tomografią komputerową (TK) i rezonansem magnetycznym (MR). Jak zwykle w sytuacji gdy do wyboru mamy kilka metod, żadna z nich nie jest narzędziem doskonałym, stąd każda ma swoje zalety i nie jest pozbawiona wad.

5.2.2.1. Badanie ultrasonograficzne

Najtańszą, najmniej inwazyjną, najdogodniejszą z punktu widzenia pacjenta oraz najbardziej dostępną techniką obrazową jest USG. W ostatnim dziesięcioleciu badanie to stało się „złotym standardem” w ocenie gruczołu tarczowego. USG znajduje zastosowanie w ocenie objętości gruczołu oraz jego morfologii z wizualizacją zmian ogniskowych czy torbieli oraz oceną przepływów i unaczynienia gruczołu w funkcji Doppler. Na korzyść USG przemawiają: duża dostępność badania, precyzja oceny morfologii gruczołu, brak narażenia na promieniowanie, wysoki komfort badania dla pacjenta. Niestety, USG nie dostarcza informacji na temat funkcji gruczołu, jest badaniem nieprecyzyjnym w przypadku wola zamostkowego, a ponadto poza obrazowaniem pewnych cech o potencjalnej złośliwości nie różnicuje zmian rozrostowych tarczycy [23].

Niepodważalnie jednak USG jest uznawane za najlepszą metodę oceny morfologii i wielkości gruczołu tarczowego. Objętość obliczamy ze wzoru na elipsoidę stanowiącego iloczyn długości, szerokości i grubości każdego z płatów wyrażonej w centymetrach ze stałą, której wartość należy przyjąć pomiędzy 0,494 a 0,554 [47;48]. Całkowitą objętość tarczycy

uzyskujemy sumując pomiary obu pól bez cieśni, która stanowi <5% całkowitej objętości [47]. Szacuje się, że metoda ta obarczona jest średnio 10-17% błędem [49;50].

Prawidłowa objętość tarczycy wynosi średnio $18,6 \pm 4,5$ ml z większą objętością u mężczyzn $19,6 \pm 4,7$ i mniejszą u kobiet $17,5 \pm 4,2$ [6]. U osób wyrównanych hormonalnie objętość tarczycy koreluje z masą ciała i wzrostem, z tendencją do większych objętości u osób starszych, w wyniku zmniejszonego wychwytu jodu w tym wieku [6;46;51;52].

Nierozłącznym przy ocenie wielkości i morfologii gruczołu tarczowego zagadnieniem, zwłaszcza w wolumenie, jest ocena zmian ogniskowych. Opisywana wyżej, duża wykrywalność zmian ogniskowych (u około 50% populacji ogólnej) zdaniem niektórych nie jest zaletą, lecz wadą badania wynikającą z nadmiernej czułości metody. Stwierdzenie zmiany ogniskowej w tarczycy wymaga dalszej diagnostyki, budząc u pacjenta często niepotrzebny niepokój onkologiczny, gdyż zaledwie 5% stwierdzonych guzków ma charakter złośliwy [53]. Oceny ryzyka złośliwości guzka tarczycy dokonujemy na podstawie takich cech jak: obniżona echogeniczność, obecność mikrozwapnień, brak otoczki halo, nieregularność brzegów, wysokie przepływy wewnątrz guzka w funkcji Doppler [23]. Jednak mimo sonograficznych cech przemawiających za lub przeciwko procesowi rozrostowemu, jedynym badaniem rozstrzygającym pomiędzy łagodnym a złośliwym charakterem guza jest celowana aspiracyjna biopsja cienkoigłowa (BACC) pod kontrolą USG [53].

5.2.2.2. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana (BACC)

Zastosowanie BACC w diagnostyce guzów tarczycy pozwoliło na zredukowanie liczby zabiegów operacyjnych o połowę, jednocześnie liczba rozpoznań nowotworów wzrosła z 15 do 50%. Większość wyników biopsji stanowią zmiany łagodne (60 do 80%), tylko 3,5 do 10% to rozpoznania zmian złośliwych. Metodę charakteryzuje wysoka czułość i specyficzność wynosząca odpowiednio 83 i 92%. Liczba wyników fałszywie ujemnych, w przypadku biopsji pod kontrolą USG w porównaniu z metodą biopsji guzów zlokalizowanych palpacyjnie, maleje z 1-11% do 1-2% [54].

W wytycznych American Association of Clinical Endocrinologist/ Associazione Medici Endocrinologi/ European Thyroid Association z 2010 roku dotyczących diagnostyki i postępowania w guzkach tarczycy wszyscy pacjenci z wolem wieloguzkowym lub palpacyjnie wyczuwalnymi guzkami tarczycy powinni mieć wykonane badanie USG.

BACC pod kontrolą USG jest zalecana w przypadku guzków większych od 10 mm. Guzki mniejsze niż 10 mm powinny zostać poddane BACC tylko w sytuacji, gdy w USG mają cechy mogące sugerować zmianę złośliwą. Wytyczne odnoszą się także do postępowania w wolu dającym objawy kliniczne, wskazując na leczenie chirurgicznie lub z użyciem radiojodu, bez preferowania którejś z metod, ograniczając tym samym wskazania do leczenia L-T4 tylko do przypadków niewielkich rozmiarów wola, u osób młodych na terenach z niedoborem jodu [54].

Wracając do oceny postępowania diagnostycznego w kwestionariuszu Bonnemy i wsp. w diagnostyce obrazowej, zdecydowana większość endokrynologów (90%) wybrała USG i/lub scyntygrafię. USG zaleciło 84%, scyntygrafię 75%, obie metody łącznie zastosowałoby 69% ankietowanych [37].

5.2.2.3. Scyntygrafia

Zaletami scyntygrafii są: możliwość oceny funkcji tarczycy z różnicowaniem pomiędzy nadczynnością z powodu nadmiernej aktywności, a destrukcją tkanki gruczołowej, ocena wychwytu radiojodu z kwalifikacją do leczenia ¹³¹I oraz wykrywanie ektopowej tkanki tarczycy. Niestety badanie związane jest z narażeniem na promieniowanie, cechuje je słaba rozdzielczość, nieprecyzyjna ocena objętości, brak różnicowania na guzy lite i torbiele w przypadku wykrycia zmian „zimnych”, ponadto badanie nie może zostać wykonane po wysyceniu jodem [23].

Podsumowując, w ocenie morfologicznej wola wieloguzkowego, scyntygrafia ustępuje miejsca wszystkim pozostałym technikom obrazowym, nie znajduje sobie jednak równych i jest badaniem niezastąpionym w ocenie aktywności tkanki gruczołowej.

5.2.2.4. Tomografia Komputerowa i Rezonans Magnetyczny

Badania TK i MR cechuje lepsza ocena rozmiarów i morfologii w przypadkach wola zamostkowego oraz możliwość obrazowania stopnia ucisku struktur otaczających tarczycę [55]. Ponadto zaletą tych badań jest duża precyzja pomiarów objętości tarczycy mierzonych za pomocą metody planimetrycznej, gdzie szacunkowy błąd pomiaru wynosi mniej niż 4% [50]. Wadą obu badań jest mniejsza dostępność w porównaniu do USG, brak informacji na temat czynności tkanki gruczołowej oraz niska skuteczność w ocenie czynników ryzyka przemiany złośliwej. Dodatkową wadą TK jest narażenie na promieniowanie, a MR długi czas

badania i brak możliwości obrazowania w przypadku obecności ferromagnetyku w ciele pacjenta [23].

6. LECZENIE

Największe rozbieżności wśród tyreologów w kwestii wola obojętnego dotyczą postępowania leczniczego [36;37]. Zaledwie 10% ankietowanych przez Bonnemę i wsp. zaleca leczenie chirurgiczne, połowa proponowała leczenie L-T4, 4% jod radioaktywny. Postępowanie wyczekujące, mimo zaznaczonego w kwestionariuszu umiarkowanego dyskomfortu pacjentki, zaleciło aż 28% respondentów [37].

Głównym celem leczenia wola obojętnego jest zmniejszenie jego rozmiarów. Terapia powinna opierać się na redukcji objawów uciskowych, poprawie wyglądu i estetyki szyi, zapobieganiu progresji choroby w postaci dalszego wzrostu tarczycy, a także kontroli zaburzeń hormonalnych ewentualnie powstałych w wyniku dysfunkcji gruczołu [14]. Jak przedstawiono powyżej, nie istnieje jeden optymalny schemat leczenia. W każdym przypadku pacjenta z wolem terapia powinna być zindywidualizowana. Przy wyborze postępowania należy wziąć pod uwagę wszystkie dostępne metody leczenia: postępowanie wyczekujące, supresję L-T4, strumektomię oraz terapię radiojodem, ich zalety i wady oraz możliwe działania niepożądane.

Wśród czynników wpływających na wybór postępowania należy umieścić:

- Subiektywne poczucie choroby przez pacjenta, jego stosunek do występujących objawów oraz chęć podjęcia leczenia
- Tempo wzrostu wola - w przypadku całkowicie stabilnej choroby można rozważyć postępowanie wyczekujące
- Wiek pacjenta i choroby towarzyszące
- Rozmiar wola i nasilenie objawów uciskowych
- Hormonalną funkcję gruczołu
- Podejrzenie przemiany nowotworowej - które zawsze obliuguje do wnikliwej diagnostyki i leczenia chirurgicznego
- Przeciwwskazania do któregoś ze sposobów leczenia
- Ocenę ryzyka wystąpienia danego typu powikłań po leczeniu

- Wykonywany zawód lub aktywności pozazawodowe
- Zgodę i akceptację przez pacjenta zaproponowanej formy leczenia

6.2. Postępowanie wyczekujące

W kwestionariuszu Bonnema i wsp. [37] postępowanie wyczekujące zaproponowało 28% pytanym, przy czym aż 90% respondentów pochodzących z Wielkiej Brytanii. Wybór metody jest kontrowersyjny, biorąc po uwagę, że naturalny przebieg choroby wiąże się ze stałym wzrostem gruczołu. Jednak w przypadku stabilnego wola, bez objawów miejscowych i zaburzeń hormonalnych, bezpodstawne wydaje się podjęcie aktywnej terapii. Berghout i wsp. w randomizowanym badaniu porównującym postępowanie wyczekujące do leczenia L-T4 w 18-miesięcznej obserwacji stwierdzili redukcję rozmiarów wola u zaledwie 5% poddanych wyłącznie obserwacji vs 58% leczonych farmakologicznie. W grupie otrzymującej placebo średnia objętość tarczycy wzrosła o 6% po 4 miesiącach, 20% po 9 miesiącach i 27% po 18 miesiącach obserwacji, co dowodzi ciągłego wzrostu gruczołu [15]. Ryzyko powiększania się wola, rozwoju nadczynności czy też przemiany nowotworowej obliguje nas do jego ciągłego monitorowania. Nadal jednak niejasne jest, czy monitorując pacjenta wystarczy badanie fizykalne, czy niezbędne jest regularne wykonywanie USG. Jeśli tak, to w jakich odstępach czasu. Kolejne pytanie, to jakie testy laboratoryjne należy wykonać i jak często je powtarzać [14]. Niektórzy badacze zalecają coroczne badania obrazowe połączone z oznaczeniem TSH [56].

6.2. Supresja L-tyroksyną

L-T4 hamuje uwalnianie TSH z przysadki mózgowej, czynnika odpowiedzialnego między innymi bezpośrednio za wzrost tyreocytów. Supresja TSH usuwa ten stymulujący wpływ, co w efekcie prowadzi do zmniejszenia rozmiarów wola lub stabilizacji jego wzrostu [14]. W randomizowanym badaniu porównującym skuteczność leczenia L-T4 i radiojodem Wesche i wsp. wskazują na zaledwie 1% redukcję rozmiarów wola po 2 latach obserwacji w grupie leczonej L-T4 w porównaniu z 44% redukcją objętości wola w grupie leczonej 131-I [57]. W badaniu tym u 57,1% leczonych L-T4 i tylko 3,5% otrzymujących 131-I nie obserwowano efektów leczenia definiowanych jako redukcja objętości tarczycy o ponad 13%. U pozostałych 42,9% leczonych L-T4, z pozytywną odpowiedzią na terapię, średnia redukcja objętości tarczycy wynosiła 22% (vs 46% w grupie leczonej 131-I). W innym

randomizowanym badaniu porównującym supresję L-T4 do placebo, odpowiedź na leczenie uzyskano u 58% badanych w grupie leczonej vs 5% w grupie placebo. Średnia redukcja objętości tarczycy, w tym także u dodatkowo leczonych karbimazolem, wynosiła 25%. Niestety, trudno traktować takie leczenie jako skuteczne, wobec obserwowanego 9 miesięcy po zaprzestaniu terapii ponownego wzrostu objętości wola do rozmiarów sprzed leczenia [15]. Aby uzyskać maksymalny korzystny efekt terapii L-T4, należy utrzymywać stężenie TSH poniżej dolnych wartości referencyjnych, potencjalnie przez kilka lat (do momentu, kiedy odstawienie L-T4 nie wywoła odrostu wola do wielkości sprzed leczenia w okresie 3 miesięcy) [31;58]. Terapia oparta na długotrwałej supresji TSH powodująca jatrogenną nadczynność tarczycy stwarza istotne ryzyko incydentów napadowego migotania przedsionków, szczególnie u chorych po 60 roku życia oraz osteoporozy, zwłaszcza u kobiet po menopauzie [59-61]. Zaznaczyć należy, że w tej właśnie grupie wiekowej olbrzymie wole wieloguzkowe i związane z nim objawy uciskowe występują najczęściej [62]. Kwestionowana skuteczność długotrwałego hamowania TSH i towarzyszące temu objawy uboczne, zmniejszyły znacznie zainteresowanie tą metodą leczenia [14]. Niektórzy autorzy stoją wręcz na stanowisku, że w przypadku dającego objawy kliniczne wola terapia L-T4, mimo że wciąż stosowana, nie powinna być zalecana [23].

6.3. Strumektomia

Największą zaletą chirurgicznego usunięcia tkanki gruczołowej jest natychmiastowy efekt: leczenie takie znosi objawy uciskowe niemal całkowicie i od razu po zabiegu [63;64]. Obawa przed nowotworem jest kolejnym argumentem przemawiającym na korzyść tej metody [65]. Niestety, operacja niesie za sobą ryzyko powikłań, zarówno ze strony chirurgicznej, jak i anestezjologicznej [66;67]. Zaznaczyć należy, że ryzyko komplikacji rośnie wraz z rozmiarem wola i liczbą reoperacji [68;69]. Ryzyko trwałego uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego i gruczołów przytarczycznych przez doświadczonego chirurga nie przekracza 1% [68-70]. Im więcej usuniętej tkanki tarczycy tym mniejsze ryzyko wznowy wola, ale wyższe powikłań chirurgicznych [63;64]. Odsetek nawrotów zależy od rozległości operacji i waha się od 0% przy całkowitym usunięciu tarczycy, do 60% przy usunięciu jednego płata [71]. Wskaźnik nawrotów nie zależy od pooperacyjnego podawania L-T4 [72-74]. Pomimo niepodważalnych zalet leczenia chirurgicznego, niektórzy pacjenci odmawiają

poddania się operacji, lub z uwagi na choroby towarzyszące zostają zdyskwalifikowani z zabiegu.

Wielu badaczy przekonuje, że leczenie chirurgiczne jest najbardziej odpowiednim postępowaniem u pacjentów ogólnie zdrowych z dużym objawowym i dobrze dostępnym chirurgicznie wolem [14].

6.4. Terapia radiojodem

Jod radioaktywny w kontroli przerostu i nadmiernej aktywności komórek gruczołu tarczowego jest stosowany z powodzeniem od ponad 50 lat [75]. Pierwsze publikacje na temat leczenia wola obojętnego przy użyciu radiojodu pochodzą z 1960 roku, co nie wyklucza oczywiście faktu jego wcześniejszego stosowania oraz przeprowadzania wielu niekontrolowanych badań w tym zakresie [14].

Działanie radiojodu polega na emisji promieniowania beta, które zakłóca podziały komórek i ich funkcje, prowadząc do ich destrukcji [75]. Skuteczność radiojodoterapii zależy od rozmieszczenia jodu wewnątrz gruczołu tarczowego, ponieważ energia promieniowania pochodząca prawie w całości z promieniowania beta jest pochłaniana w odległości 2 mm od źródła. Funkcjonujące i „ciepłe” ogniska chłone jod ulegają niszczeniu, natomiast w obszarach „zimnych” działanie to jest zredukowane. Stąd tak istotna z punktu widzenia tej terapii jest znajomość rozmieszczenia radiojodu w tarczycy [75;76].

6.4.2. Dawka

Kwestia dotycząca podaży optymalnej aktywności radiojodu w leczeniu wola obojętnego wieloguzkowego nadal pozostaje nierozstrzygnięta. Większość danych literaturowych i badań klinicznych dotyczących tej terapii opiera się na zasadach podaży radiojodu stosowanych u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Jest to o tyle kontrowersyjne, że nie ma jednego stałego schematu podaży ^{131}I w chorobach przebiegających z tyreotoksykozą. Nie mając jednolitego punktu odniesienia, trudno oczekiwać uzasadnienia lub podważenia dla wyboru takiego postępowania w wolu obojętnym.

Trudności z ustaleniem optymalnej aktywności radiojodu celem uzyskania jak największej redukcji objętości tarczycy przy minimalizacji ryzyka lub stopnia niedoczynności, przekładają się na różnorodność stosowanych schematów leczenia radiojodem, scharakteryzowanych poniżej:

1. Biorąc pod uwagę stosowaną aktywność radiojodu, możemy wyróżnić dwa schematy:

- Stała dawka

Arbitralnie ustalona bez względu na czynniki zewnętrzne lub dla danego przedziału wielkości wola, co sprowadza się do ustalania dawki wyłącznie na podstawie objętości tarczycy.

- Dawka wyliczana:

Przeważnie podana aktywność radiojodu jest ustalana na podstawie jodochwytności, mając na uwadze, aby docelowa dawka pochłonięta przez tarczycę wynosiła około 100-150 Gy. W praktyce autorzy przyjmują, że podana aktywność wynosi 3,7-5,55 MBq/g tkanki tarczycy.

W większości badań dawkę radiojodu podawaną doustnie wyliczano na podstawie wzoru [13;57;62;77-79]:

$$D = \left(\frac{100}{U} \right) \times V \times C$$

Gdzie:

D - podana aktywność ¹³¹I w MBq

U – procentowy wychwyt “znacznikowej” dawki 1,85 MBq ¹³¹I po 24 godzinach

V – objętość tarczycy zakładając, że 1 g tkanki tarczycy odpowiada 1 ml objętości

C – dawka promieniowania ustalana zwykle na 3,7-5,5 MBq (81-135 μCi)/g tarczycy.

Należy zaznaczyć, że wyliczanie dawki na podstawie 24-godzinne go wychwy tu ¹³¹I w wolu obojętnym, podobnie jak w schorzeniach przebiegających z nadczynnością tarczycy, nie jest postępowaniem w pełni wiarygodnym. Idealny wzór na obliczanie podanej aktywności powinien uwzględniać indywidualną wrażliwość na ¹³¹I, która pozostaje do określenia, znaczne zróżnicowanie wychwy tu ¹³¹I w czasie, biokinetykę ¹³¹I, modyfikację dawki pochłoniętej w czasie związaną ze zmniejszeniem się gruczołu w trakcie terapii. Dodatkowo w wolu guzowatym skuteczność leczenia zmniejsza nieregularny wychwyt ¹³¹I związany z liczbą nieczynnych lub wyhamowanych guzków i ilością zdegenerowanej tkanki [23].

2. Biorąc pod uwagę czasowe rozłożenie podaży ustalonej wcześniej aktywności ¹³¹I leczenie możemy stosować w dwóch schematach [23]:

- Jednorazowo (pojedyncza dawka)

W przypadku aktywności powyżej >800 MBq wymaga hospitalizacji i izolacji pacjenta po leczeniu

- W dawkach frakcjonowanych

Howarth i wsp. uważają, że stosowanie powtarzalnych dawek radiojodu jest szczególnie korzystne u pacjentów z wolem olbrzymim [80]. Duże wola o wieloletnim przebiegu często charakteryzuje znaczna niejednorodność budowy. Podawanie frakcjonowanych dawek jodu powoduje niszczenie ognisk ciepłych, pozwalając przy kolejnej dawce na wzrost wychwytu w obszarach pierwotnie zimnych [81]. Ponadto zastosowanie takiego schematu jest korzystne, gdy wyliczona dawka izotopu jodu przekracza maksymalną dawkę dopuszczalną dla pacjenta [13] lub gdy odpowiedź na leczenie jest niesatysfakcjonująca [78]. Daje też możliwość podaży radiojodu w warunkach ambulatoryjnych. Ponadto stanowi opcję dla olbrzymich rozmiarów wola, gdzie mamy możliwości redukcji pojedynczej dawki, stosując w rezultacie dużą dawkę całkowitą. Stosując powtarzalne dawki radiojodu, należy pamiętać o efekcie "Thyroid Stunning", co tłumaczyć można jako ogłuszenie lub zamrożenie tarczycy (przejściowe wyhamowanie jodochwytności przez tyreocyty wywołane wcześniejszym podaniem jodu – w tym przypadku izotopu ^{131}I), co znacznie wydłuża czas leczenia i przy podaży wielu dawek może być kłopotliwe [23;82]. Stopień opóźnienia wychwytu zależy od dawki jodu pochłoniętej pierwotnie przez tarczycę [82]. Zjawisko to ma dodatkowo znaczenie w rozważaniach, czy diagnostyczna dawka izotopu jodu osłabia działanie późniejszej dawki terapeutycznej [83]. Jednak w przypadku stosowania frakcjonowanych dawek terapeutycznych, zachowanie jednego miesiąca przerwy pomiędzy nimi wydaje się być wystarczające, aby zapobiec procesom obserwowanym w „ogłuszeniu” tarczycy [84].

6.4.2. Efekty leczenia

W tabeli 2. zebrano i porównano wyniki 13 badań dotyczących leczenia wola obojętnego ^{131}I .

Hegedus i wsp. oceniają, uśredniając, że terapia jodem promieniotwórczym pozwala na redukcję rozmiarów wola od 40 do 60% w okresie 1-2 lat od podania radiojodu z największą redukcją objętości wola w pierwszych 3 miesiącach terapii [23;78;81]. Poniżej zestawione w tabeli 2. wyniki wydają się być zgodne w tej kwestii, wskazując na minimalną

34% redukcję rok po leczeniu z maksymalnym 71,9% zmniejszeniem wielkości tarczycy po 3 latach od zakończenia terapii [78;85].

W zebranych poniżej zestawieniu wyniki leczenia dla pojedynczych i wielokrotnych dawek ^{131}I przedstawiają się porównywalnie. W pracy z zastosowaniem pojedynczej dawki ^{131}I uzyskano 38% zmniejszenie rozmiarów wola po roku i 44% po dwóch latach od zakończenia leczenia vs 34% po roku i 55% po dwóch latach po leczeniu w pracy z 4 dawkami dzielonymi. W innych publikacjach uzyskano zbliżone wartości, 56% po roku leczenia 4 dawkami z medianą aktywności 814 MBq i 49% po roku od zakończenia leczenia pojedynczą dawką z medianą 999 MBq.

Tabela 2. Zestawienie wyników badań oceniających skuteczność leczenia radiojodem.

Ref.	N	Wiek lata (mediana) średnia±SD	Wielkość wola ml (mediana) średnia±SD	Odpowiedź na leczenie	Redukcja Rozmiarów (mediana) średnia	Badanie obrazowe	Czas obserwacji w latach	Aktywność podana MBq (mediana) średnia±SD	Jodochwytność (%) (mediana) średnia±SD	Dawka 131-I MBq/g tkanki tarczycy (średnia)	Liczba dawek	Powikłania
Pisarek i wsp. 2007 [81]	7	62-82	100-276 (145)	— ^a	(55%)	USG	1	3256	17-53 (35)	— ^a	4	niedoczynność tarczycy – 28% nadczynność tarczycy (przebiegowa) – 28%
Wesche MF i wsp. 2001 [57]	29	49±14	17-198 (60)	97%	(38%) (44%)	USG ^b	1 2	444-3330 (888)	15-58 (26)	4,44	1	niedoczynność tarczycy pełna – 35% niedoczynność tarczycy subkliniczna – 10% nadczynność tarczycy (przebiegowa) – 14%
Nygaard i wsp. 1997 [13]	10	33-55 (44)	27-160 (41)	— ^a	(47%)	USG scyntygrafia	1	204-740 ^d (333)	— ^a	3,7	1 ^c	niedoczynność tarczycy - przebiegowa-bez leczenia 10% - trwała- wymagająca leczenia 10%
Le Moli i wsp. 1999 [62]	50	30-82 (53)	17-325 (82)	86%	49%	USG ^b	2	444-3330 (999)	11-58 (28)	0,6-15,7 (4,4)	1-2 ^d	niedoczynność tarczycy pełna – 22% niedoczynność subkliniczna – 26%
Nygaard i wsp. 1993 [78]	69	30-83 (57)	21-296 (74)	98%	34% 55%	USG ^b	1 2	148-1110 (555)	— ^a	3,7 ^f	1-4 ^e	niedoczynność tarczycy 16% nadczynność tarczycy - przebiegowa-bez leczenia 2,8% - trwała- wymagająca leczenia 4,3%
Bonnema i wsp. 1999 [77]	23	42-86 (67)	100-703 (311 ±28)	— ^a	33,9%	MR ^b	1	988-4620 (2281)	48,6±6,7	5,55	1	niedoczynność tarczycy 22%
Bonnema i wsp. 2004 [85]	34	27-68 (40)	21-128 (62)	— ^a	71,9%	USG ^b	3	200-600 (600) ^f	— ^a	— ^a	1	niedoczynność tarczycy 36%
Hegedus i wsp. 1988 [79]	25	41-79 (56)	73,2	100%	41%	USG	1	244-1021 (555)	— ^a	3,7	1-2 ^g	niedoczynność tarczycy 8% nadczynność przebiegowa 4%
Howarth i wsp. 1997 [80]	38	37-87 (59)	— ^a	92%	— ^a	TK scyntygrafia	6-45 ^h (18,5)	555-2220	25	3,7	1-4	niedoczynność tarczycy 31% po 3 miesiącach 66% po 1,8 miesiącach
De Klerk i wsp. 1997 [86]	27	36-81 (58)	42-491 (162)	100%	34±17%	TK ^b scyntygrafia	1	507-3700 (1245)	21-83 (39)	3,7 ⁱ	1	niedoczynność tarczycy 14%
Huysmans i wsp. 1994 [87]	19	67±14	108-1002 (288±192)	100%	40±15%	MR ^b	1	1400-5600 2600±1000	10-59	3,7	1	niedoczynność - tak - nie podano odsetka nadczynność tarczycy 5,3%
Sia-Atanacio i wsp. 2011 [88]	82	14-77 (43,5±16,1)	30-65 (23,39±8,10)	— ^a	29,32%	USG	1-38 3,57±3,47 ^h	185-1295 14,4±7,53	— ^a	— ^a	1	niedoczynność - tak - nie podano odsetka
Verelst i wsp. 1990 [89]	15	62-86 (67)	106-252 157±13	100%	39%	scyntygrafia	2,5	740-1850 1184±111	9-69 43±5	2,8-3,7	1	niedoczynność tarczycy 30% po 2 latach 100% po 8 latach

a – nie podano lub nie mierzono

b – planimetria

c – jeden pacjent otrzymał 50% dawki, po roku podano 2-gą dawkę

d – 9 badanych wobec skuteczności <13% otrzymało drugą dawkę 131-I

e-56 badanych otrzymało pojedynczą dawkę 131-I, 12 chorych 2 dawki, 1 chory 4

dawki, 18 badanych otrzymało aktywności <3,7MBq/g

f – dla tarczycy objętości do 30 ml aktywność podana 200 MBq, 30–60 ml 400

MBq, powyżej 60 ml 600 MBq

g – dwóch badanych otrzymało drugą dawkę

h – w miesiącach

i – 9 badanych otrzymało mniejszą aktywność

Interesującym z punktu widzenia endokrynologa jest, co wpływa na osobniczo różne wyniki terapii. Le Moli i wsp. jako bezpośrednie czynniki warunkujące skuteczność leczenia wymieniają dawkę izotopu i rozmiary wola [62]. Według ich oceny redukcja wielkości tarczycy jest proporcjonalna do podanej dawki ^{131}I i odwrotnie proporcjonalna do wielkości wola. Inne czynniki takie jak: wiek pacjenta i czas trwania wola jako parametry bezpośrednio związane z początkowymi rozmiarami wola, aczkolwiek wpływające istotnie na skuteczność terapii, wyłączono z grupy niezależnych czynników rokowniczych. W badaniu nie wykazano związku pomiędzy końcowymi wynikami a wyjściowym poziomem TSH [62].

Jak każdy rodzaj terapii leczenie radiojodem nie jest wolne od działań niepożądanych. Najczęstszym skutkiem ubocznym leczenia radiojodem wynikającym z uszkodzenia komórek pęcherzykowych produkujących hormony tarczycy jest jej niedoczynność. Biorąc pod uwagę naturalne starzenie się gruczołu tarczowego, ryzyko niedoczynności rośnie z upływem czasu od zakończenia terapii.

Odsetek powstałych w wyniku terapii jodem promieniotwórczym niedoczynności tarczycy przedstawiony w tabeli 2. waha się pomiędzy 8 a 100% w okresie 1 do 8 lat [79;89]. Wyższe ryzyko niedoczynności występuje u osób z obecnością przeciwciał antyTPO, dodatnim rodzinnym wywiadem w kierunku chorób tarczycy, oraz pierwotnie mniejszymi rozmiarami wola [13;41;57;62]. Pacjenci z większym wolem, trwającym dłużej, częściej znajdują się w stanie subklinicznej nadczynności i wyraźnie rzadziej przechodzą w niedoczynność w porównaniu z grupą chorych o mniejszym wolu [62]. Co zaskakujące, w badaniach nie wykazano zależności pomiędzy podaną dawką izotopu jodu a ryzykiem niedoczynności [62;78].

Początkowo znaczne obawy związane z zastosowaniem radiojodu, szczególnie w dużym wolu obojętnym i toksycznym budziło ryzyko ostrego popromiennego obrzęku gruczołu i w konsekwencji nasilenia kompresji górnych dróg oddechowych. Na podstawie dostępnych danych literaturowych wiadomo dziś, że leczenie radiojodem wola guzkowego nie prowadzi do istotnego klinicznie wzrostu objętości tarczycy. U pacjentów z wolem wieloguzkowym obojętnym maksymalny wzrost średnicy (mediana) gruczołu tarczowego występował w 7 dniu po leczeniu i było to powiększenie o 4% w stosunku do wielkości wyjściowej. W wolu toksycznym odsetek ten był jeszcze niższy i wyniósł zaledwie 2%.

W badaniu u żadnego z pacjentów nie odnotowano objawów zwiększonego ucisku na tchawicę [90].

Kolejnym powikłaniem radiojodoterapii jest popromienne zapalenie tarczycy. Objawy takie jak: gorączka, ból szyi, zaburzenia połykania, tkliwość tarczycy i nadczynność gruczołu pojawiają się najczęściej w kilka dni po leczeniu ^{131}I [23;90]. Jest to stan przejściowy trwający nie dłużej niż kilka tygodni o samoograniczającym się przebiegu, gdzie zwykle wystarczające jest łagodzenie objawów lekami przeciwzapalnymi [23]. Ryzyko rozwinięcia popromiennego zapalenia gruczołu ocenia się na 3% [90].

Inną przyczyną powstałej po radiojodoterapii nadczynności tarczycy jest indukcja przeciwciał antyTSHr i związana z nimi choroba Gravesa-Basedowa. W nielicznej grupie pacjentów (5%) w okresie około 3 miesięcy po leczeniu dochodzi do nasilenia procesów autoimmunizacyjnych i powstania *de novo* lub wzrostu stężenia już obecnych przeciwciał antyTSHr, prawdopodobnie w wyniku uwolnienia Tg i innych antygenów z uszkodzonych komórek tarczycy [23;41;81]. Wydaje się, że w grupie zwiększonego ryzyka wyindukowania tego typu powikłań są pacjenci z wyjściowo podwyższonym poziomem przeciwciał antyTPO [41]. Powikłanie to występuje rzadko (5%), zwykle ustępuje samoistnie w czasie kilkunastu miesięcy, niekiedy obserwuje się trwałe utrzymywanie się objawów z nasileniem oftalmopatii [23;81].

W rozważaniach na temat powikłań po leczeniu radiojodem należy prześledzić ryzyko karcinogenezy, które zupełnie inaczej niż poprzednie działania niepożądane wymaga długoletniej obserwacji. Huysmans i wsp. [87] ocenili, że ryzyko nowotworu tkanek pozatarczycowych w ciągu całego życia po zastosowaniu radiojodu wynosi 1,6%. Dla osób powyżej 65 roku życia wyliczone ryzyko jest niższe i wynosi 0,5%, co jest porównywalne z odsetkiem śmiertelności po chirurgicznym usunięciu tarczycy. Dla porównania ryzyko raka w okresie całego życia w populacji nieeksponowanej na działanie radiojodu, biorąc pod uwagę wszystkie grupy wiekowe, wynosi przeciętnie 20% [65;91].

W ostatnim 10-leciu istotnym stało się stosowanie rekombinowanego TSH (recombinant human TSH, rhTSH) w celu zwiększania jodochwytności tarczycy. Działanie takie powoduje wzrost absorbowanej przez tarczycę dawki izotopu do przeciętnie 75% oraz bardziej jednolitą dystrybucję radiojodu w tarczycy [44;92-94]. Zastosowanie rhTSH pozwala na zmniejszenie podanej aktywności radiojodu z zachowaniem dotychczasowej skuteczności jego działania wyrażonej w 40% redukcji rozmiarów wola. Takie postępowanie zmniejsza

jednocześnie promieniowanie pozataarczycowe. Natomiast przy utrzymaniu niezmienniej dawki radiojodu stosowanie rhTSH zwiększa dawkę pochłoniętą, co skutkuje wzrostem redukcji rozmiarów wola do 30-50%. Bardziej jednolite rozmieszczenie radiojodu w tarczycy powoduje jednakże uszkodzenie większej liczby aktywnych tyreocytów, co jest związane z wyższym odsetkiem niedoczynności szacowanym na około 65% [44]. Dodatkowo, takie postępowanie może wywołać dolegliwości bólowe w obrębie szyi i objawy przejściowej tyreotoksykozy. W badaniach przeprowadzanych na grupie pacjentów z wolem guzkowym obojętnym po podaniu rhTSH wykazano średnie powiększenie wielkości tarczycy o ponad 24% [95]. Wyniki te należy mieć na uwadze zwłaszcza u pacjentów z dużym wolem, u których zwiększenie objętości gruczołu i nasilenie objawów uciskowych tchawicy może być niebezpieczne.

Niestety, stymulacja rhTSH w leczeniu ^{131}I wola obojętnego, mimo udowodnionej skuteczności w podnoszeniu efektów takiej terapii, nadal nie jest standardem, a zastosowanie rhTSH w leczeniu wola obojętnego jest tzw. procedurą off-label, czyli stosowaniem leku poza wskazaniami. W Polsce rhTSH zarezerwowane jest wyłącznie dla stymulacji jodochwytności w leczeniu radiojodem wysokozróżnicowanych raków tarczycy.

Celem pracy własnej nie było uzyskanie wszelkimi dostępnymi metodami najlepszego efektu terapeutycznego, stąd nie rozważano użycia rhTSH. Głównym celem było zaprezentowanie dużej użyteczności klinicznej schematu leczenia frakcjonowanymi dawkami radiojodu jako metody skutecznej, a przede wszystkim, z uwagi na dzielenie dawki, stosowanej ambulatoryjnie i mogącej znaleźć zastosowanie w każdym ośrodku stosującym izotopy w Polsce.

CELE PRACY

Celem pracy była:

1. Ocena skuteczności leczenia wola obojętnego przy użyciu ^{131}I w zakresie:
 - redukcji objętości wola, ocenianej w badaniu USG i TK
 - redukcji objawów uciskowych tchawicy badanej za pomocą TK i spirometrii
 - poprawy jakości życia mierzonej testami Quality of Life (QL).
2. Ocena rokowania w zakresie skuteczności leczenia w zależności od wieku chorego, czasu trwania wola, wyjściowej wielkości, czynności tarczycy mierzonej poziomem TSH, fT₄, fT₃.
3. Analiza ewentualnych powikłań leczenia.

MATERIAŁ I METODYKA

Badania przeprowadzono w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych w Katedrze i Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz w przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej w okresie od czerwca 2009 roku do grudnia 2012 roku. Leczenie radiojodem w dawkach frakcjonowanych, zgodnie z przepisami ochrony radiologicznej pozwalających na leczenie ambulatoryjne, przeprowadzono w Katedrze Medycyny Nuklearnej i Informatyki Radiologicznej GUMed.

Schemat badania i leczenia uzyskał akceptację Niezależnej Komisji Biotycznej do Spraw Badań Naukowych przy AMG dnia 20 marca 2008 roku.

1. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY

Badaną grupę stworzyli pacjenci z wolem obojętnym, którzy nie wyrazili zgody na leczenie operacyjne, z uwagi na choroby towarzyszące zostali zdyskwalifikowani z zabiegu lub mieli odrost wola po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym. Kryterium włączenia do badania było: widoczne wole objętości powyżej 50 ml, odrost tarczycy po leczeniu operacyjnym lub ciągła progresja objętości wola w czasie. Czynnikiem dyskwalifikującym była również jawna klinicznie nadczynność tarczycy leczona tyreostatykiem. Kryteria włączenia przedstawiono poniżej w tabeli 3. Do badania kwalifikowano chorych spełniających jednocześnie wszystkie 3 kryteria: A, B i C, przy czym kryteria traktowaliśmy jako spełnione, jeśli przynajmniej jedna odpowiedź w grupie pytań była twierdząca. Po zakwalifikowaniu chorego do badania kolejne kryteria wykluczenia stanowiły: podejrzenie procesu nowotworowego w BACC, indukowana jodem choroba Gravesa-Basedowa, powikłania leczenia wykluczające kontynuację terapii lub rezygnacja chorego z udziału w badaniu.

Kryteria włączenia do badania		Wynik pozytywny
A	Wole objętości >50 ml	TAK/NIE
	Odrost tarczycy po leczeniu operacyjnym	TAK/NIE
	Progresja objętości wola w czasie	TAK/NIE

B	Pacjent nie wyraża zgody na leczenie operacyjne Pacjent z uwagi na choroby towarzyszące nie został zakwalifikowany do leczenia operacyjnego	TAK/NIE TAK/NIE	☐
C	Pacjent nie wymaga leczenia tyreostatykiem	TAK/NIE	☐
KWALIFIKACJA OSTATECZNA (pacjent uzyskał wszystkie pozytywne wyniki A, B i C)			☐

Tabela 3. Kryteria włączenia do badania. Kryteria A, B, i C traktujemy jako spełnione – wynik pozytywny – jeśli odpowiedź na przynajmniej jedno z pytań w danej grupie jest twierdząca.

W powyższych kryteriach zastosowaliśmy warunek, że pacjent nie przyjmował tyreostatyku. Sytuację przeciwną uznaliśmy za równoznaczną z klinicznie jawną nadczynnością tarczycy. Dlatego w pracy własnej dopuściłam do udziału w badaniu 10 chorych (28,57%) z wyjściowo obniżonym poziomem TSH, ale bez laboratoryjnych i klinicznych wykładników nadmiaru hormonów tarczycy. U osób tych obserwowano wartości TSH poniżej 0,35 μ IU/ml, przy będących w zakresie wartości referencyjnych oznaczeniach hormonów fT3 i fT4.

Badaniem wyjściowo objęto 38 osób w tym 35 kobiet i 3 mężczyzn w wieku od 49 do 84 lat (średnia 65,4 lata). Podstawową charakterystykę grupy zakwalifikowanej do badania przedstawia tabela 4.

Oceniany parametr	Liczba pacjentów
Liczebność grupy	38
Płeć (K/M)	36/2
Odrost wola po leczeniu operacyjnym	6
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób tarczycy	15
Oceniany parametr	Wartości w jednostkach (średnia)
Wiek (lata)	49-84 lat (65,4)
Czas trwania choroby (lata)	1-50 lat (16,26)
Rozmiary wola (ml)	36,23-301,09 (102,56)

Tabela 4. Charakterystyka podstawowa wstępnie zakwalifikowanej do badania grupy.

Trzech pacjentów wyłączono z badania: u jednej chorej na podstawie wykonanej w badaniach kwalifikujących BACC wysunięto podejrzenie rozrostu nowotworowego, w dwóch pozostałych obserwowano w trakcie leczenia cechy wyindukowanej radiojodem choroby Gravesa-Basedowa:

(TM) Kobieta 68-letnia z około 10-letnim wywiadem w kierunku wola obojętnego. W wykonanej w ramach badań wstępnych BACC cechy niepokoju onkologicznego. Pacjentkę

wyłączono z badania, leczono operacyjnie, po usunięciu tarczycy w badaniu histopatologicznym rozpoznano raka pęcherzykowego. Chora pozostaje pod stałą opieką endokrynologiczną.

(PM) Mężczyzna 50-letni z kilkuletnim wywiadem wola z przesunięciem tchawicy widocznym w rtg klatki piersiowej, wyjściową objętością tarczycy 96,8 ml. Zaplanowano podanie 3 dawek radiojodu o łącznej aktywności 2400 MBq. W okresie 3 miesięcy po podaniu pierwszej dawki ¹³¹I, obserwowano kliniczne i laboratoryjne wykładniki nadczynności tarczycy. Zastosowano leczenie farmakologiczne (Thiamazol) a ostatecznie 1,5 roku po leczeniu ¹³¹I wykonano strumectomię. Do chwili obecnej pacjent nie ma cech odrostu wola, pozostaje pod opieką przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej.

(TK) Kobieta 50-letnia, z odrostem wola po przebytej strumectomii 40 lat wcześniej. W ocenie wstępnej tarczyca objętości 73,5 ml. Zaplanowano podanie 3 dawek radiojodu o łącznej aktywności 2400 MBq. W okresie 3 miesięcy po drugiej dawce ¹³¹I obserwowano kliniczne i laboratoryjne wykładniki nadczynności tarczycy. Zastosowano leczenie farmakologiczne (Thiamazol). Dodatkowo w okresie 9 miesięcy po leczeniu wystąpiły objawy oftalmopatii naciekowej. Pacjentkę leczono dożylnymi pulsami metyloprednizolonu z uzupełniającą radioterapią. Obecnie, w okresie 24 miesięcy od podania ostatniej dawki ¹³¹I, nadal utrzymuje się nadczynność tarczycy, chora wymaga leczenia farmakologicznego (Thiamazol), nie wyraża zgody na leczenie operacyjne i pozostaje pod opieką Przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej.

Ostatecznie badanie zgodnie z protokołem ukończyło 35 osób: 33 kobiety i 2 mężczyzn, u których zrealizowano plan leczenia i dokonano oceny efektów terapii w zaplanowanym okresie czasu. Grupę tę traktujemy jako badawczą i wszystkie przedstawione poniżej wyniki dotyczą tych 35 pacjentów.

W całej badanej grupie 6 osób przebyło wcześniej leczenie operacyjne, jedna pacjentka była operowana dwukrotnie. U 4 osób tej podgrupy obserwowano uszkodzenie strun głosowych. U wszystkich pacjentów poddanych wcześniej strumectomii obserwowano odrost wola. Wśród nich 5 osób przyjmowało substytucyjne dawki L-T₄, najwyższa to 75 µg/dobę. W pozostałej grupie 29 osób wcześniej nieoperowanych leczenie L-T₄ otrzymywała tylko jedna osoba w dawce 37,5 µg/dobę. Nie była to jednak dawka powodująca subkliniczną supresję TSH, a klinicznie pacjentka pozostawała w eutyreozie.

W całej grupie na minimum miesiąc przed leczeniem ^{131}I stosowaną dawkę L-T4 odstawiono.

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do podania izotopu jodu uzyskali informacje na temat alternatywnych metod terapii, jakimi są: obserwacja, stosowanie L-T4 i leczenie chirurgiczne. Wszyscy zakwalifikowani chorzy zostali poinformowani o procedurze projektu, oraz ewentualnych powikłaniach i wyrazili pisemną zgodę na podjęcie leczenia izotopowego.

Jak wszystkie dostępne w piśmiennictwie publikacje na ten temat, tak i praca własna, nie posiadają grupy kontrolnej. Od kiedy dowiedziono, że leczenie ^{131}I jest skuteczne nieetycznym byłoby randomizowanie pacjentów. Oznaczałoby to, że chorych z objawowym wolem uciskowym w jednym z ramion badania skazujemy na brak leczenia przez minimum rok.

2. PROTOKÓŁ BADANIA

W protokole projektu zaplanowano:

1. badania wstępne: wyjściowa ocena i kwalifikacja pacjentów do leczenia radioizotopowego z uwzględnieniem:
 - Badania lekarskiego
 - Podstawowych badań biochemicznych (morfologia krwi obwodowej, elektrolity, kreatynina, profil wątrobowy, profil lipidowy, badanie ogólne moczu)
 - Oznaczeń TSH, fT4, fT3, przeciwciał: antyTPO, antyTg, antyTSHr
 - Badania USG
 - We wskazanych przypadkach BACC
 - Badania TK z oceną tarczycy i ucisku tchawicy
 - Badania spirometrycznego
 - Kwestionariusza ogólnej i związanej z chorobą tarczycy jakości życia oraz subiektywnej oceny objawów związanych z chorobą tarczycy
2. leczenie izotopem jodu: wstęp do leczenia stanowiła ocena jodochwytności. Podaną aktywność radiojodu wyliczano na podstawie wielkości wola oraz jodochwytności. Dawkę frakcjonowano podając kolejne, jeśli były wymagane, w odstępach

3-miesięcznych. Rozpoczęcie okresu leczenia definiowano jako podanie pierwszej dawki radiojodu, okres leczenia kończył się z podaniem ostatniej dawki radiojodu.

W trakcie leczenia pomiędzy kolejnymi dawkami radiojodu monitorowano wyrównanie hormonalne z oceną TSH, fT4 i fT3, a przed każdą kolejną dawką dodatkowo wykonywano badanie USG.

3. roczny okres monitoringu pacjentów po zakończeniu leczenia: 12 miesięcy po leczeniu powtórnie wykonano wszystkie procedury ujęte w ramach badań kwalifikujących (z wyjątkiem BACC), a dodatkowo: w miesiącach 3. i 6. po leczeniu oznaczenia TSH, fT4, fT3, oraz badania USG – w indywidualnych przypadkach wymagających częstszego monitorowania poziomów TSH i hormonów tarczycy wykonywano je z odpowiednią częstotliwością.

3. BADANIA LABORATORYJNE, OCENA WYRÓWNANIA METABOLICZNEGO

Wszystkie badania laboratoryjne wykonano w Uniwersyteckim Centrum Medycyny Laboratoryjnej UCK GUMed.

Funkcję tarczycy oceniano oznaczając TSH, fT4, fT3 metodą immunochemiczną zestawem ARCHITECT (Abbott Laboratories, USA):

Hormon tyreotropowy (TSH):

Zakres kalibracji: 0,0000 – 100,0000 μ IU/ml

Norma: 0,35 – 4,94 μ IU/ml

Czułość analityczna testu: $\leq 0,0025$ μ IU/ml

Wolna tyroksyna (fT4):

Zakres kalibracji: 0,0 – 6,0 ng/dl

Norma: 0,70 – 1,48 ng/dl (9,01 – 19,05 pmol/l)

Czułość analityczna testu: $\leq 0,4$ ng/dl

Wolna trijodotyronina fT3:

Zakres kalibracji: 0,0 - 30,0 pg/ml.

Norma: 1,71 – 3,71 pg/ml (2,63 – 5,7 pmol/l)

Czułość analityczna testu: $\leq 1,0$ pg/ml

Stężenie przeciwciał antyTPO i antyTg oznaczano początkowo metodą ELISA zestawem INOVA (analizator ADALTIS NEXGEN four), następnie metodą immunochemiczną zestawem ARCHITECT (Abbott Laboratories, USA):

Przeciwciała antyTPO:

metodą ELISA zestawem INOVA	metodą immunochemiczną zestawem ARCHITECT
Zakres kalibracji: 0-1000 U/ml	Zakres kalibracji: 0-1000 IU/ml
Norma: <100 U/ml	Norma: <5,61 IU/ml
Czułość analityczna testu: <1,0 U/ml	Czułość analityczna testu: < 1,0 IU/ml

Przeciwciała antyTg:

metodą ELISA zestawem INOVA	metodą immunochemiczną zestawem ARCHITECT
Zakres pomiarowy: 0-1000 IU/ml	Zakres kalibracji: 0-1000 IU/ml
Norma: <150 IU/ml negatywne; 150-250 IU/ml słabo pozytywne; >250 IU/ml wysoko pozytywne	Norma: <4,11 IU/ml
Czułość analityczna testu: <1,0 IU/ml	Czułość analityczna testu: < 1,0 IU/ml

Przeciwciała antyTSHr wstępnie metodą ELISA zestawem INOVA (analizator ADALTIS NEXGEN four) następnie metodą ELISA zestawem EUROIMMUN (analizator EUROIMMUN ANALYZER I)

Przeciwciała antyTSHr:

metodą ELISA zestawem INOVA	metodą ELISA zestawem EUROIMMUN
Zakres pomiarowy: 0-30 U/l	Zakres pomiarowy: 0-40 IU/l
Norma: < 0,4 U/l	Norma: <1,8 IU/l
Czułość funkcjonalna testu: 0,08 U/l	Czułość funkcjonalna testu: 1,0 IU/l

4. BADANIA OBRAZOWE, OCENA WIELKOŚCI GRUCZOŁU

Oceny objętości tarczycy i efektów leczenia dokonywano z użyciem badań USG oraz TK szyi.

Badania USG wykonywano w Zakładzie Radiologii UCK GUMed. Badania wykonywał zawsze ten sam lekarz specjalista radiologii, na aparatach GE Healthcare Voluson E8 EXP, sondą C1-5-D o częstotliwości 2 – 5 MHz i 29L-D o częstotliwości 3 – 8MHz oraz SIEMENS S2000 sondą 18L6 HD o częstotliwości 5,5 – 18 MHz i 6C2 o częstotliwości 2 – 6 MHz.

Wielkość tarczycy obliczano ze wzoru na elipsoidę: sumując objętość obu płatów wyliczaną ze wzoru:

$$V = D \times S \times G \times 0,523$$

gdzie:

D – długość (cm), S – szerokość (cm), G – głębokość (cm).

U wszystkich badanych zmiany guzowate tarczycy, w badaniu USG mające cechy sugerujące złośliwość, zostały poddane BACC. W całej grupie wykonano łącznie 20 BACC. 7 chorych zgłosiło się z wykonaną wcześniej BACC, w związku z czym badania nie powtarzano. Pod kontrolą USG wytypowane zmiany nakłuwano igłą o średnicy zewnętrznej 0,4 mm. Materiał oceniał jeden specjalista patomorfolog w komercyjnym ośrodku leczniczym.

Badania TK z oceną tarczycy bez kontrastu wykonywano w Pracowni Diagnostyki Obrazowej Szpitala św. Wincentego a Paulo w Gdyni. Badania przeprowadzano niezmiennie na tym samym aparacie techniką spiralną z użyciem 32-rzędowego TK firmy GE LightSpeed 32 Slice CT Scanner. Zdjęcia wykonywane były w sekwencjach co 5 mm. Badania TK były oceniane na bieżąco przez specjalistów radiologii. W opisie uwzględniano parametry długości, szerokości i głębokości. Na tej podstawie wstępnie szacowano objętość tarczycy ze wzoru na elipsoidę analogicznego do zastosowanego w ocenie USG. Uzyskane w ten sposób wyniki w pracy opisano jako TK wielu opisujących (TK WO).

Zarchiwizowane badania TK ponownie ocenione zostały zbiorczo przez jednego radiologa z oceną długości, szerokości i głębokości i wyliczeniem objętości ze wzoru na elipsoidę. Tak uzyskane wyniki zyskały w pracy etykietę TK jeden opisujący (TK JO).

Dodatkowo ten sam radiolog dokonał oceny objętości tarczycy metodą planimetryczną. Na przekrojach co 5 mm, obrysowywano tarczycę. Stosując oprogramowanie firmy Simens SYNGO.VIA obliczano pole powierzchni obrysowanej struktury. Objętość tarczycy wyliczano z iloczynu sumy obrysowanych powierzchni na każdym przekroju i odległości pomiędzy ocenianymi warstwami. Tak uzyskane wyniki pomiarów objętości tarczycy opatrzone w pracy sygnaturą TK planimetria (TK Pl).

Traktując jako metodę referencyjną badanie TK Pl, błąd pomiaru szacowano na dwa sposoby:

Błąd pierwszy: iloczyn różnicy objętości w badaniach USG i TK Pl do badania TK Pl

$$\text{błąd pierwszy} = \frac{USG - TK Pl}{TK Pl} * 100\%$$

Błąd w analizie Blanda–Altmana (błąd BA): iloczyn różnicy objętości w badaniach USG i TK Pl do średniej arytmetycznej objętości w badaniach USG i TK Pl

$$\text{błąd BA} = \frac{USG - TK Pl}{\frac{USG + TK Pl}{2}}$$

5. OCENA KOMPRESJI GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

Podjęto próbę oceny nasilenia kompresji górnych dróg oddechowych z użyciem badania TK w procedurze opisanej powyżej oraz w badaniu spirometrycznym. Badanie wykonywano aparatem LUNGTEST 1000 przed i po zakończeniu leczenia. Parametrami ocenianymi były pojemność życiowa (Vital Capacity, VC), natężona pojemność życiowa (Forced Vital Capacity, FVC), natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa (forced expiratory volume in 1 s, FEV1), FEV1/FVC (wskaźnik Tiffeneau), FEV1/VC, szczytowy przepływ wydechowy (Peak Expiratory Flow, PEF). Wyniki opracowano w wartościach bezwzględnych oraz w odniesieniu do wartości referencyjnych dla wieku i płci.

Badania TK z oceną kompresji tchawicy wykonywano jednocześnie z badaniem tarczycy w procedurze opisanej powyżej. Uzyskane wyniki opracowane zostały przez jednego radiologa. Oceniono: pole powierzchni przekroju w największym punkcie tchawicy (PPM_{TK} - pole powierzchni minimalne), długość i szerokość obrysu tchawicy w największym punkcie (wymiar przednio-tylny - długość zwężenia, wymiar boczny - szerokość zwężenia), pole powierzchni przekroju tchawicy poniżej chrząstki tarczowatej (gdzie ze względu na

szkielet chrząstny odkształcenie tchawicy jest najmniejsze, zastosowane jako wartości referencyjne; PPN_{TK} - pole powierzchni należne), zwężenie tchawicy wyrażone w odsetku wartości $100\% - PPM_{TK}/PPN_{TK}$, przemieszczenie tchawicy liczone jako odchylenie podłużnej osi pośrodkowej tchawicy w PPM_{TK} od linii pośrodkowej tylnej ciała (tworzona przez wierzchołki wyrostków kolczystych kręgów, a w przypadku skrzywienia kręgosłupa względem symetrii tkanek miękkich otaczających tchawicę), a także różnicę pól przekroju w największym punkcie tchawicy przed i po leczeniu definiowane jako poprawę.

Na podstawie obrysu zaznaczonego przekroju, stosując oprogramowanie Simens SYNGO.VIA, obliczano szukane pola powierzchni.

5. OCENA JODOCHWYTNOSĆCI

Jodochwytność i scyntyografię tarczycy wykonywano z zastosowaniem jodu ^{131}I (OBRI POLATOM, Świerk, Polska). Radiofarmaceutyk podawano doustnie w postaci kapsułek żelatynowych o aktywności 4 MBq z kalibracją na dzień podania.

Badania wykonywano z zastosowaniem gammakamery DIACAM firmy SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS. Akwizycja była wykonywana z użyciem kolimatora wysokoenergetycznego, w matrycy 64x64, powiększenie 1:2. Przed podaniem radiojodu wykonywano obrazowanie kapsułki w czasie 1 minuty.

Badanie pacjenta wykonywano rejestrując obraz znad regionu szyi przez 5 minut, po 24 godzinach po podaniu kapsułki. Jodochwytność wyliczano z użyciem standardowego programu komputerowego dostarczonego przez producenta gamma kamery, przyjmując że:

$$\text{Jodochwytność} = Z_{24h} / Z_{0h} \times T_{\text{rozpadu}} \times 100\%$$

Gdzie:

Z_{24h} – wystandaryzowana w czasie liczba zliczeń z ROI tarczycy po 24 godzinach

Z_{0h} – wystandaryzowana w czasie liczba zliczeń z ROI kapsułki

T_{rozpadu} – czas połowicznego rozpadu

ROI – region zainteresowania tj. fragment obrazu poddany analizie; region wykreślany jest automatycznie i obejmuje obszar wysokiej aktywności w stosunku do pozostałego tła.

7. OCENA JAKOŚCI ŻYCIA

Celem oceny subiektywnych efektów leczenia wszyscy badani przed rozpoczęciem terapii i po jej zakończeniu zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariusza jakości życia (QL

- Quality of Life) związanego z chorobą sporządzonego na potrzeby obecnego badania przy współpracy z Zakładem Badań nad Jakością Życia GUMed (tabela 5).

Odpowiedzi pogrupowano następująco:

Podgrupa 1	PYTANIA OGÓLNE DOTYCZĄCE CHOROBY
Podgrupa 2	ZMIANA WYGLĄDU SZYI
Podgrupa 3	DUSZNOŚĆ
Podgrupa 4	SKRÓCENIE ODDECHU
Podgrupa 5	UCZUCIE CIAŁA OBCEGO W GARDLE
Podgrupa 6	TRUDNOŚCI W POŁYKANIU
Podgrupa 7	CHRYPKA
Podgrupa 8	INNE

Witaj!

Chcielibyśmy dowiedzieć się, **jaki wpływ ma choroba tarczycy na Twoje samopoczucie**, w związku z tym poprosimy, żebyś odpowiedział/odpowiedziała na kilka pytań, które opracowaliśmy:

- Przeczytaj uważnie każde pytanie
- Pomyśl o tym, jaki wpływ na Ciebie ma choroba, jak wyglądała sytuacja przed rozpoczęciem choroby a jak wygląda obecnie.
- Wybierz odpowiedź która najbardziej do Ciebie pasuje i postaw przy niej X

Pamiętaj, że nie ma tu ani złych, ani dobrych odpowiedzi.

Napisz po prostu, co myślisz.

PRZYKŁAD: Czyli jak rozwiązywać test.

Czy uważasz, że choroba tarczycy wpływa na Twoje codzienne samopoczucie?

Jeśli uważasz że choroba tarczycy **zdecydowanie ma wpływ** na Twoje samopoczucie, postaw krzyżyk na samym końcu z prawej strony.

ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
☐	☐	☐	☐	☐	☒

Jeśli uważasz że choroba tarczycy **zdecydowanie NIE ma wpływu** na Twoje samopoczucie postaw krzyżyk na początku z lewej strony.

ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
☒	☐	☐	☐	☐	☐

Jeśli uważasz że choroba tarczycy **raczej ma wpływ** na Twoje samopoczucie postaw krzyżyk czwartym polu.

ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
☐	☐	☐	☒	☐	☐

Jeśli uważasz że choroba tarczycy **raczej NIE ma wpływu** na Twoje samopoczucie postaw krzyżyk w trzecim polu.

ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
☐	☐	☒	☐	☐	☐

Jeśli uważasz że choroba tarczycy **NIE ma wpływu** na Twoje samopoczucie postaw krzyżyk w drugim polu.

ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
☐	☒	☐	☐	☐	☐

Jeśli uważasz że choroba tarczycy **ma wpływ** na Twoje samopoczucie postaw krzyżyk w piątym polu.

ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
☐	☐	☐	☐	☒	☐

PYTANIA OGÓLNE DOTYCZĄCE CHOROBY

	ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
Czy uważasz się za osobę ogólnie zdrową?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba tarczycy wpływa na Twoje ogólne poczucie zdrowia?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba wpłynęła na Twoje ogólne samopoczucie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba zmieniła w jakiś sposób Twoje życie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba wpłynęła na Twoją aktywność życiową?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba wpłynęła na Twoje funkcjonowanie w społeczeństwie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba wpłynęła na Twoją pracę?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba wpłynęła na Twoje funkcjonowanie w rodzinie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba wpłynęła na Twoje funkcjonowanie w społeczeństwie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba obniża Twoją samoocenę?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba obniża Twoje poczucie własnej wartości?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba może wywoływać lub nasilać u Ciebie uczucie niepokoju?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba może nasilać u Ciebie poddenerwowanie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba nasila Twoje poczucie zmęczenia?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba powoduje problemy seksualne?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba obniża Twoją pewność siebie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba może nasilać u Ciebie uczucie zmęczenia, senności?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

ZMIANA WYGLĄDU SZYI

	ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
Czy choroba wywołała Twoim zdaniem zmianę wyglądu szyi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy deformacja szyi ma wpływ na Twoją codzienną aktywność życiową?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy deformacja szyi ma wpływ na Twoją samoocenę?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy deformacja szyi wpływa na Twoje poczucie zdrowia?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy deformacja szyi wpływa na kontakty z innymi ludźmi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Czy deformacja szyi wpływa na Twoją pracę?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy deformacja szyi ma wpływ na Twoje funkcjonowanie w rodzinie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy deformacja szyi wpływa na Twoją pewność siebie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy deformacja szyi wpływa na Twoje poczucie własnej wartości?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy uważasz, że deformacja szyi jest zauważalna przez inne osoby?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy przeszkadza Ci fakt, że inni zauważają zmianę w wyglądzie Twojej szyi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy uważasz, że deformacja szyi ma wpływ na Twój wygląd ogólny?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy masz niekiedy wrażenie że inni przyglądają się Twojej szyi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
<u>DUSZNOŚĆ</u>						
	ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
Czy choroba tarczycy powoduje u Ciebie zaburzenia oddychania?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy zaburzenia oddychania wpływają na Twoją codzienną aktywność?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy zaburzenia oddychania mają wpływ na Twoje poczucie zdrowia?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy zaburzenia oddychania mają wpływ na kontakty z innymi ludźmi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy zaburzenia oddychania mają wpływ na Twoją pracę?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy zaburzenia oddychania mają wpływ na funkcjonowanie w rodzinie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy zaburzenia oddychania mają wpływ na nasilenie uczucia zmęczenia w ciągu dnia?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
<u>SKRÓCENIE ODDECHU</u>						
	ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
Czy choroba powoduje u Ciebie przyspieszenie lub skrócenie oddechu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba powoduje u Ciebie uczucie braku oddechu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba powoduje, że częściej masz zadyszkę?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba powoduje, że łatwiej i szybciej się męczysz?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

<u>UCZUCIE CIAŁA OBCEGO W GARDLE</u>						
	ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
Czy choroba tarczycy powoduje u Ciebie uczucie obecności ciała obcego w gardle?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
<u>TRUDNOŚCI W POLYKANIU</u>						
	ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
Czy choroba powoduje u Ciebie zaburzenia polykania?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
<u>CHRYPKA</u>						
	ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
Czy choroba wpłynęła na zmianę barwy Twojego głosu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba tarczycy wywołała lub nasiliła u Ciebie chrypkę?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
<u>INNE</u>						
	ZDECYDOWANIE NIE	NIE	RACZEJ NIE	RACZEJ TAK	TAK	ZDECYDOWANIE TAK
Czy choroba wpłynęła na zmianę masy ciała?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba wywołała u Ciebie problemy układu mięśniowego?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba wywołała u Ciebie problemy układu kostno-stawowego?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba powoduje ból?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba wywołała zaburzenia jelitowe?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Czy choroba spowodowała lub nasiliła choroby serca?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Tabela 5. Ankieta dotycząca oceny jakości życia związanej z wolem obojętnym.

Dodatkowo wszyscy pacjenci wypełnili ogólne kwestionariusze jakości życia Quality of Life: drabina Cantrilla oraz Health-Related Quality of Life (HRQL – SF-36).

W kwestionariuszu HRQL – SF-36 odpowiedzi pogrupowano zgodnie z kluczem odpowiedzi załączonym przez autorów testu:

PF_{SF-36} Funkcjonowanie fizyczne (Fizyczne ograniczenia w codziennym życiu)

RP_{SF-36} Ograniczenia fizyczne w pełnieniu ról (Problemy związane z codzienną aktywnością lub pracą, będące wynikiem stanu zdrowia fizycznego)

BP_{SF-36}	Ból (Całkowite nasilenie dolegliwości bólowych)
GH_{SF-36}	Ogólna ocena zdrowia (Ogólne odczuwanie stanu zdrowia)
V_{SF-36}	Witalność (Częstość uczucia pełnej energii/ zmęczenia)
SocF_{SF-36}	Funkcjonowanie społeczne (Ograniczenia w podejmowaniu aktywności społecznych związane ze stanem zdrowia)
ER_{SF-36}	Ograniczenia emocjonalne w pełnieniu ról (Problemy związane z codzienną aktywnością lub pracą, będące wynikiem stanu zdrowia psychicznego)
MH_{SF-36}	Ocena zdrowia psychicznego (Stopień depresyjności i nerwowości)

8. PODAŻ RADIOJODU

Radiojod ¹³¹I podawano doustnie w postaci gotowych kapsułek żelatynowych o aktywności 800 MBq z kalibracją na dzień podania dostarczanych przez firmę POLATOM. Należną aktywność radiojodu oznaczano stosując zmodyfikowany wzór Marinello [96]. Przyjmując ustalone dla wola obojętnego promieniowanie 100-150 Gy, zastosowano używany przez większość badaczy wzór:

$$A = (C \times V \times 100) \div U$$

A – należąca, podana aktywność ¹³¹I [MBq],

C – stała zwykle między 3-5 [MBq/g tkanki tarczycy], w opracowaniu przyjęto wartość stałą 4,44 MBq/g

V – masa tarczycy [g] (na podstawie badania USG, przyjmując że 1 ml=1 g)

U – wychwyt radiojodu 24 godziny po podaniu ¹³¹I [%].

Wyliczoną aktywność ¹³¹I frakcjonowano, podając zawsze jednorazowo 800 MBq Radiofarmaceutyku, co zgodnie z obowiązującymi przepisami ochrony radiologicznej stanowi maksymalną aktywność dopuszczalną do leczenia w warunkach ambulatoryjnych. W przypadku wyliczonych aktywności <800 MBq wynik zaokrąglano, podając pełną dawkę 800 MBq. W przypadku aktywności >800 MBq podawano 800 MBq w dawkach powtarzanych. Liczbę powtórzeń ustalano:

Liczba powtórzeń = aktywność wyliczona (MBq) / 800 MBq

Uzyskując w obliczeniu wartości dziesiętne zawsze niezależnie od wyniku zaokrąglano w górę podając dodatkową aktywność 800 MBq.

Przykład: aktywność wyliczona 1890 MBq

Liczba podań = 1890 (MBq) / 800 (MBq)

Uzyskując wynik liczba powtórzeń = 2,36, podano trzykrotnie aktywność 800 MBq 131-I.

Kolejne dawki radiojodu podawano w odstępach 3 miesięcznych, celem uniknięcia efektu "thyroid stunning". Najmniejszą całkowitą podaną aktywnością z najkrótszym okresem leczenia zawężonym do jednorazowej podaży izotopu była aktywność 800 MBq, konieczność podania najwyższej dawki 5x800 MBq wydłużyła czas leczenia do 12 miesięcy.

W okresie od czerwca 2009 roku do grudnia 2011 roku podano łącznie 79 kapsułek radiojodu o aktywności 800 MBq.

9. ANALIZA STATYSTYCZNA

Wyniki badań analizowano przy współpracy z Zakładem Informatyki Radiologicznej i Statystyki GUMed.

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system). version 10.0. www.statsoft.com. oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95%CI (przedział ufności). Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą liczebności oraz wartości procentowych (odsetka).

Do sprawdzenia, czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Brown-Forsythe'a).

Istotność różnic pomiędzy dwiema grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta (lub w przypadku braku homogeniczności wariancji test Welch) lub test U Manna-Whitneya (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwiema grupami sprawdzono testem F (ANOVA) lub Kruskala-Wallisa (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności ANOVA). W przypadku otrzymania

istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zastosowano testy post hoc (dla F test Tukeya, dla Kruskala-Wallisa test Dunna).

W przypadku modelu dwóch zmiennych powiązanych wykorzystano test t-Studenta lub test kolejności par Wilcoxon (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma zmiennymi w modelu zmiennych powiązanych sprawdzano analizą wariancji z powtarzanymi pomiarami lub testem Friedmana (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej).

Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych (odpowiednio z wykorzystaniem korekcji wg Yatesa dla liczebności komórek poniżej 10, sprawdzeniem warunków Cochran, dokładny test Fishera). W celu stwierdzenia powiązania, siły oraz kierunku między zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Pearsona i/lub Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p=0,05$. Analizą statystyczną Alfa Cronbacha badano rzetelność sporządzonego testu jakości życia. Uzyskując zadowalające wskaźniki spójności, wyniki w danych podgrupach uśredniono.

WYNIKI BADAŃ

1. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY

Badana grupa liczyła 35 pacjentów (33 kobiety, 2 mężczyzn) z wolem obojętnym leczonych 131-I. Średni wiek badanych wynosił $65,6 \pm 9,6$ lat (zakres 49-84 lata). W zebranych wywiadach pacjenci deklarowali średni czas trwania wola $15,83 \pm 14,77$ z zakresem od roku do 50 lat (tabela 6).

U wszystkich pacjentów w USG stwierdzono obecność zmian ogniskowych. U 28 chorych wykonano przed leczeniem BACC. W pozostałej grupie 7 osób nie stwierdzono ultrasonograficznych wskazań do biopsji.

W badanej grupie 6 osób (17,1%) przyjmowało substytucyjne dawki L-T4. Średnia dawka L-T4 dla całej grupy wynosiła $9,23 \pm 22,02$ z zakresem 0-75 $\mu\text{g}/\text{dobę}$. Średnia dawka w grupie stosującej lek wynosiła 53,87 z zakresem 25-75 $\mu\text{g}/\text{dobę}$. 6 osób (17,1%) przebyło wcześniej leczenie operacyjne. Osoby te zostały zakwalifikowane do badania z powodu odrostu wola. W badanej grupie 11 osób (31,4%) było aktywnymi palaczami papierosów. U 21 pacjentów (60%) stwierdzono ucisk lub przemieszczenie tchawicy przez powiększoną tarczycę. U 17 pacjentów (48,6%) dolne bieguny tarczycy schodziły poniżej linii wcięcia mostka (tabela 7).

Tabela 6. Charakterystyka podstawowa grupy badanej (1).

		Grupa badana N=35
wiek (lata)	śr.±od.stand.	65,63±9,64
	zakres	49,00-84,00
czas trwania wola (lata)	śr.±od.stand.	15,83±14,77
	zakres	1,00-50,00
dawka L-T4 ($\mu\text{g}/\text{d}$)	śr.±od.stand.	9,23±22,02
	zakres	0,00-75,00

Tabela 7. Charakterystyka podstawowa grupy badanej (2).

		Grupa badana N=35
biopsja	N (%)	28 (80,0%)
zabieg	N (%)	6 (17,1%)
L-T4 przed leczeniem	N (%)	6 (17,1%)
wywiad rodzinny	N (%)	13 (37,1%)
czy kiedykolwiek palił papierosy	N (%)	17 (48,6%)
papierosy obecnie	N (%)	11 (31,4%)
ucisk lub przemieszczenie tchawicy	N (%)	21 (60,0%)
wole zamostkowe	N (%)	17 (48,6%)

W badanej grupie jodochwytność wynosiła średnio $35,77 \pm 14,68$ z zakresem 15,80-69,00 %. Wyjściową wielkość wola w USG oszacowano średnio na $104,36 \pm 58,91$ z zakresem 36,23-301,09 ml (tabela 8.).

Biorąc pod uwagę wielkość wola (USG) i jodochwytność, średnia oszacowana aktywność ^{131}I wynosiła $1\,457,85 \pm 803,56$ z zakresem 357,50-3 354,12 MBq. Jest to równoważne z podaniem łącznie 82 dawek ^{131}I . Średnio każdy pacjent otrzymał $2,34 \pm 1,06$ dawki, minimalna liczba podań wynosiła 1, maksymalna 5 (tabela 8).

Tabela 8. Charakterystyka podstawowa grupy badanej (3).

		Grupa badana N=35
jodochwytność (%)	śr.±od.stand.	$35,77 \pm 14,68$
	zakres	15,80-69,00
wielkość wola USG (ml)	śr.±od.stand.	$104,36 \pm 58,91$
	zakres	36,23-301,09
aktywność wyliczona z USG (MBq)	śr.±od.stand.	$1\,457,85 \pm 803,56$
	zakres	357,50-3 354,12
liczba dawek podanych wyliczonych z USG	śr.±od.stand.	$2,34 \pm 1,06$
	zakres	1,00-5,00
różnica pomiędzy aktywnością wyliczoną a podaną (MBq)	śr.±od.stand.	$416,44 \pm 210,18$
	zakres	38,64-780,06
aktywność wyliczona z TK (MBq)	śr.±od.stand.	$1\,531,54 \pm 833,39$
	zakres	422,29-3 925,96
liczba dawek wyliczona z TK	śr.±od.stand.	$2,43 \pm 1,04$
	zakres	1,00-5,00
aktywność podana MBq/g tkanki tarczycy	śr.±od.stand.	$6,16 \pm 1,21$
	zakres	4,51-9,94

Należy podkreślić, że w związku z frakcjonowaniem dawki, aktywność podana była zawsze wielokrotnością 800 MBq. To sprawia, że aktywność podana była zawsze wyższa od aktywności wyliczonej o średnio 415,44 MBq z zakresem 38,64-780,06 MBq.

Aktywność podaną obliczano na podstawie wielkości tarczycy w badaniu USG. Średnia, tak wyliczona aktywność wynosiła 1 457,85 MBq. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy aktywnością wyliczoną z USG i z TK (tabela 9). Liczba dawek wyliczona z TK nie różniła się istotnie statystycznie od liczby dawek podanych i obliczonych z USG.

Tabela 9. Porównanie aktywności wyliczonej z USG i z TK.

	USG	TK	Wartość p
aktywność			
śr.±od.stand.	1 457,85±803,56	1 531,54±833,39	t=-0,38
zakres	357,50-3 354,12	422,29-3 925,96	p=0,7076

Tabela 10. Choroby towarzyszące.

		Grupa badana N=35
nadciśnienie tętnicze	N (%)	19 (54,29%)
hiperlipidemia	N (%)	6 (17,14%)
choroba niedokrwienna serca	N (%)	7 (20,00%)
cukrzyca	N (%)	8 (22,86%)
inne	N (%)	16 (45,71%)

Tabela 11. Leki.

		Grupa badana N=35
beta-blokery	N (%)	14 (40,00%)
blokery kanału wapniowego	N (%)	8 (22,86%)
ACE-inhibitory/sartany	N (%)	15 (42,86%)
diuretyki	N (%)	8 (22,86%)
hipolipemizujące	N (%)	11 (31,43%)
kwas acetylosalicylowy	N (%)	7 (20,00%)
insulina	N (%)	3 (8,57%)
doustne leki hipoglikemizujące	N (%)	6 (17,14%)
inhibitory pompy protonowej	N (%)	4 (11,43%)
wziewne leki rozszerzające oskrzela	N (%)	2 (5,71%)
inne	N (%)	12 (34,29%)

Tabela 12. Stan metaboliczny i wyrównanie hormonalne.

		Przed	Po	Wartość p
TSH (μIU/ml)	śr.±od.stand.	0,76±0,84	1,48±0,94	t=-3,28
	zakres	0,01-4,11	0,03-4,15	p=0,0024
fT4 (pmol/l)	śr.±od.stand.	13,84±2,31	14,61±2,67	t=-1,29
	zakres	10,04-19,48	4,61-19,98	p=0,2061
fT3 (pmol/l)	śr.±od.stand.	4,70±0,65	4,59±1,54	Wilcoxon
	zakres	3,60-6,28	3,29-12,57	T=184,00
dawka L-T4 (μg/d)	śr.±od.stand.	9,23±22,02	91,31±34,61	t=-8,51
	zakres	0,00-75,00	25,00-150,00	p=0,0001
eutyreoza	N (%)	25 (71,4%)	20 (57,1%)	
subkliniczna nadczynność	N (%)	10 (28,6%)	-	
niedoczynność	N (%)	-	15 (42,9%)	

Średnia wartość TSH przed leczeniem 131-I wynosiła 0,76 μIU/ml (tabela 12). Wartość ta wzrosła istotnie statystycznie po leczeniu. Wzrost obserwowano pomimo substytucji L-T4,

której stosowanie obniża wartości TSH. Wyraźnie widać, że ze stanu subklinicznej nadczynności i eutyreozy przed leczeniem, równowaga przesunęła się w kierunku eutyreozy i niedoczynności po leczeniu. U żadnego pacjenta po leczeniu nie obserwowano subklinicznej nadczynności.

Celem leczenia substytucyjnego było utrzymanie eutyreozy i poziomów hormonów obwodowych fT4 i fT3 w granicach normy. Leczenie substytucyjne można uznać za zadowalające, gdyż nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie fT4 i fT3 przed i po leczeniu. Biorąc pod uwagę 42,9% niedoczynności tarczycy po leczeniu wymagających substytucji L-T4, oczywiste wydaje się istotne statystycznie zwiększanie się dawki L-T4 po leczeniu 131-I.

Tabela 13. Przeciwciała.

		Przed	Po	Wartość p
antyTPO	dodatnie N (%)	12 (34,29%)	15 (42,86%)	p=0,0001
antyTg	dodatnie N (%)	14 (40,00%)	24 (68,57%)	p=0,0011
antyTSHr	dodatnie N (%)	6 (17,14%)	1 (3,03%)	p=0,6678

Odsetek osób z dodatnimi antyTPO i antyTg istotnie wzrósł po leczeniu. Odsetek osób z dodatnimi przeciwciałami antyTSHr przed leczeniem był niski, ale nie zerowy. Osoby te miały niskie lub graniczne wartości miana przeciwciał i nie prezentowały objawów nadczynności tarczycy. Po leczeniu miano przeciwciał tych uległo obniżeniu, ale z uwagi na niski odsetek wyników dodatnich trudno mówić o zmianach istotnych statystycznie.

2. OCENA OBJĘTOŚCI TARCZYCY

Tabela 14. Porównanie pomiarów objętości w metodach: USG, TK WO, TK JO, TK PI przed i po leczeniu.

	USG	TK WO	TK JO	TK PI	Wartość p
objętość LP - przed (ml)					
śr.±od.stand.	48,72±37,43	52,92±40,52	56,24±40,43		F=0,32
zakres	1,75-153,26	1,25-187,65	0,00-166,65		p=0,7277
mediana	41,49	47,54	52,06		
objętość PP - przed (ml)					
śr.±od.stand.	55,65±38,90	58,66±46,49	66,40±48,53		H=1,07
zakres	0,00-156,11	0,00-259,08	0,00-242,04		p=0,5861
mediana	47,39	45,62	56,16		

objętość całkowita - przed (ml)					
śr.±od.stand.	104,36±58,91	111,58±68,29	122,64±67,13	112,09±62,25	H=1,74
zakres	36,23-301,09	37,05-384,05	46,29-331,94	35,75-315,97	p=0,6291
mediana	92,04	99,05	115,16	91,07	
objętość LP - po (ml)					
śr.±od.stand.	25,42±22,60	26,84±20,24	31,43±24,69		H=1,42
zakres	0,00-79,60	0,44-79,08	0,00-88,55		p=0,4916
mediana	19,49	21,70	24,99		
objętość PP - po (ml)					
śr.±od.stand.	33,25±34,12	33,40±36,05	38,08±40,89		H=0,61
zakres	0,00-176,23	0,00-185,02	0,00-220,34		p=0,7358
mediana	25,83	23,18	25,09		
objętość całkowita - po (ml)					
śr.±od.stand.	58,66±40,57	60,24±44,01	69,51±49,47	65,85±48,80	H=1,09
zakres	10,82-203,32	10,22-224,76	12,28-254,12	11,81-235,23	p=0,7786
mediana	53,20	47,30	55,01	51,04	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w pomiarach objętości tarczycy pomiędzy poszczególnymi metodami: USG, TK WO, TK JO i TK PI, zarówno przed jak i po leczeniu. Objętość każdego z płatów osobno LP i PP, zarówno przed jak i po leczeniu, była porównywalna w badaniach USG, TK JO oraz TK WO (tabela 14).

Tabela 15. Badanie USG przed i po leczeniu 131-I.

		Przed	Po	Wartość p
objętość LP (ml)	śr.±od.stand.	48,72±37,43	25,42±22,60	Wilcoxon
	zakres	1,75-153,26	0,00-79,60	T=16,00
	mediana	41,49	19,49	p=0,0001
objętość PP (ml)	śr.±od.stand.	55,65±38,90	33,25±34,12	Wilcoxon
	zakres	0,00-156,11	0,00-176,23	T=44,00
	mediana	47,39	25,83	p=0,0001
objętość całkowita (ml)	śr.±od.stand.	104,36±58,91	58,66±40,57	t=7,50
	zakres	36,23-301,09	10,82-203,32	p=0,0001
	mediana	92,04	53,20	

Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie objętości LP i PP po zastosowaniu 131-I. Wykazano istotny statystycznie spadek całkowitej objętości tarczycy w badaniu USG przed leczeniem w stosunku do oceny po leczeniu (tabela 15).

Tabela 16. Badanie TK WO.

		Przed	Po	Wartość p
objętość LP (ml)	śr.±od.stand.	52,92±40,52	26,84±20,24	Wilcoxon
	zakres	1,25-187,65	0,44-79,08	T=9,00
	mediana	47,54	21,70	p=0,0001
objętość PP (ml)	śr.±od.stand.	58,66±46,49	33,40±36,05	Wilcoxon
	zakres	0,00-259,08	0,00-185,02	T=11,00
	mediana	45,62	23,18	p=0,0001
objętość całkowita tarczycy (ml)	śr.±od.stand.	111,58±68,29	60,24±44,01	t=7,54
	zakres	37,05-384,05	10,22-224,76	p=0,0001
	mediana	99,05	47,30	

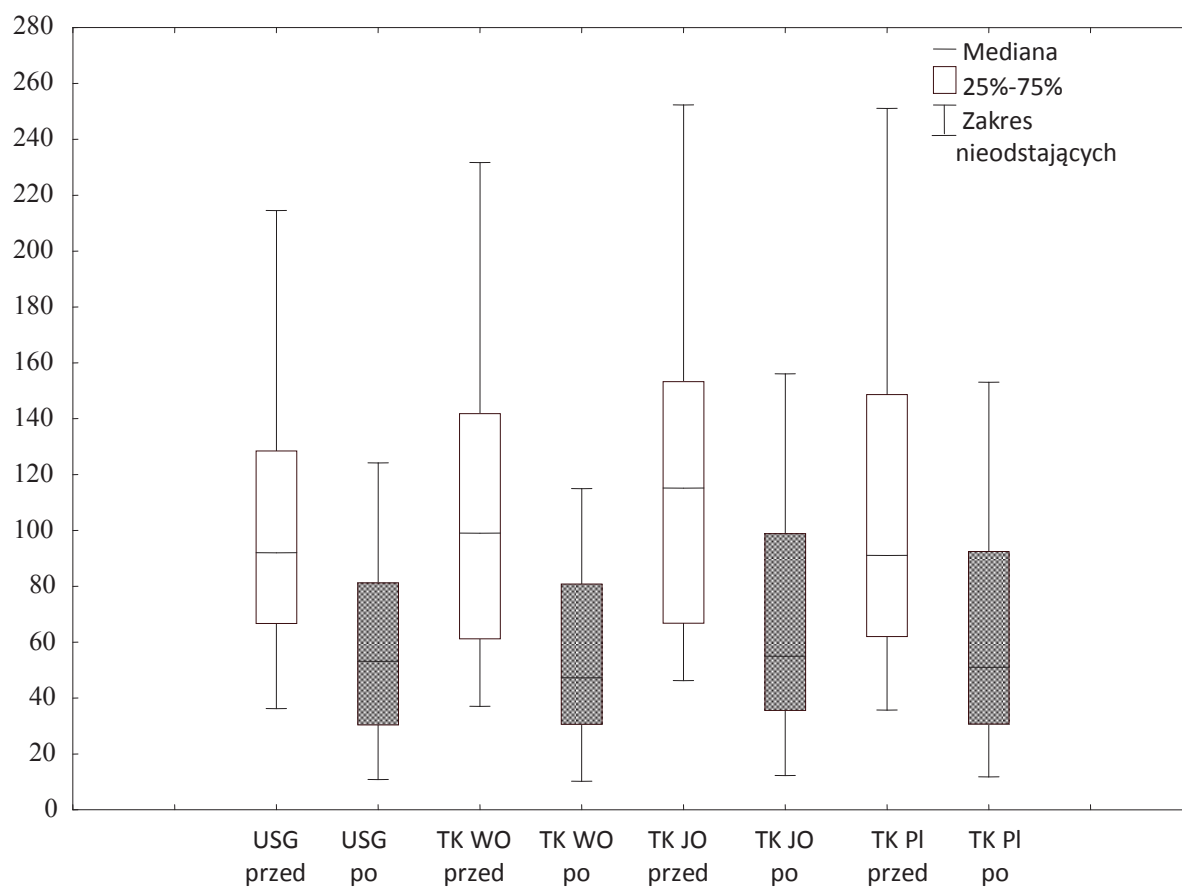
Objętości LP i PP w badaniu TK WO zmniejszyły się istotnie statystycznie po leczeniu. Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie całkowitej objętości tarczycy po zastosowaniu 131-I (tabela 16).

Tabela 17. Badanie TK JO.

		Przed	Po	Wartość p
objętość LP (ml)	śr.±od.stand.	56,24±40,43	31,43±24,69	Wilcoxon
	zakres	0,00-166,65	0,00-88,55	T=5,10
	mediana	52,06	24,99	p=0,0001
objętość PP (ml)	śr.±od.stand.	66,40±48,53	38,08±40,89	Wilcoxon
	zakres	0,00-242,04	0,00-220,34	T=5,07
	mediana	56,16	25,09	p=0,0001
objętość całkowita tarczycy (ml)	śr.±od.stand.	122,64±67,13	69,51±49,47	Wilcoxon
	zakres	46,29-331,94	12,28-254,12	T=5,16
	mediana	115,16	55,01	p=0,0001

Objętości LP i PP w badaniu TK WO zmniejszyły się istotnie statystycznie po leczeniu. Stwierdzono także istotne statystycznie zmniejszenie całkowitej objętości tarczycy po zastosowaniu 131-I (tabela 17).

Rycina 1. Ocena objętości tarczycy w metodach: USG, TK WO, TK JO, TK PI przed i po leczeniu.

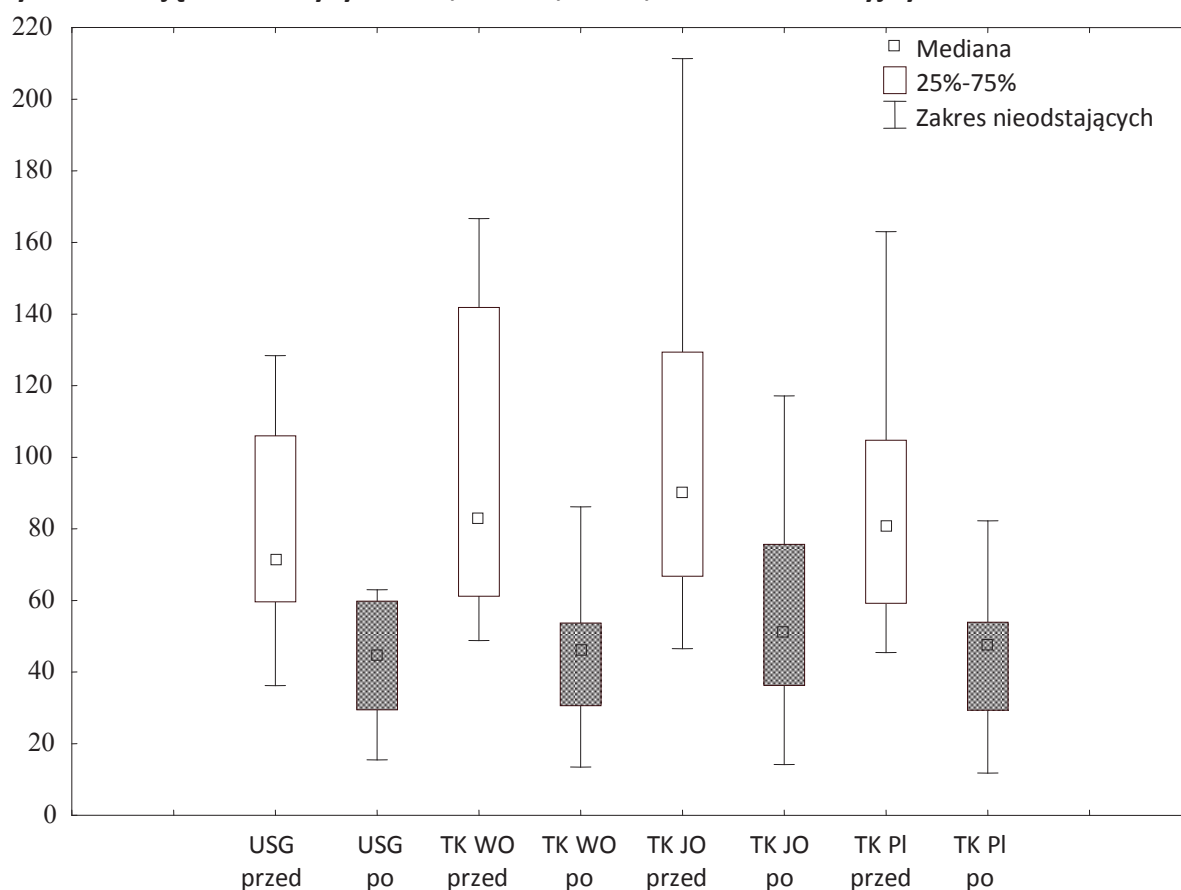


Rycina 1. przedstawia porównanie całkowitej objętości tarczycy przed i po leczeniu w każdej zastosowanej technice pomiaru: USG, TK WO, TK JO, TK PI. Zestawienie ilustruje brak różnic w ocenie objętości tarczycy we wszystkich użytych technikach pomiarowych.

Tabela 18. Porównanie metod: USG, TK WO, TK JO, TK PI w sytuacji, gdy tarczycza nie schodzi za mostek.

	USG	TK WO	TK JO	TK PI	Wartość p
objętość całkowita przed (ml)					
śr.±od.stand.	87,41±47,71	97,37±40,77	103,00±47,44	93,64±43,08	H=1,42
zakres	36,23-246,97	48,81-166,68	46,54-211,37	45,46-200,90	p=0,7006
mediana	71,13	83,29	90,34	81,10	
objętość całkowita po (ml)					
śr.±od.stand.	52,33±34,36	53,10±35,04	59,21±35,31	55,36±37,09	H=0,84
zakres	15,49-124,23	13,46-157,89	14,20-141,54	11,81-134,25	p=0,8409
mediana	44,58	46,51	50,98	47,98	

Rycina 2. Objętość tarczycy w USG, TK WO, TK JO, TK PI w wolu szyjnym.

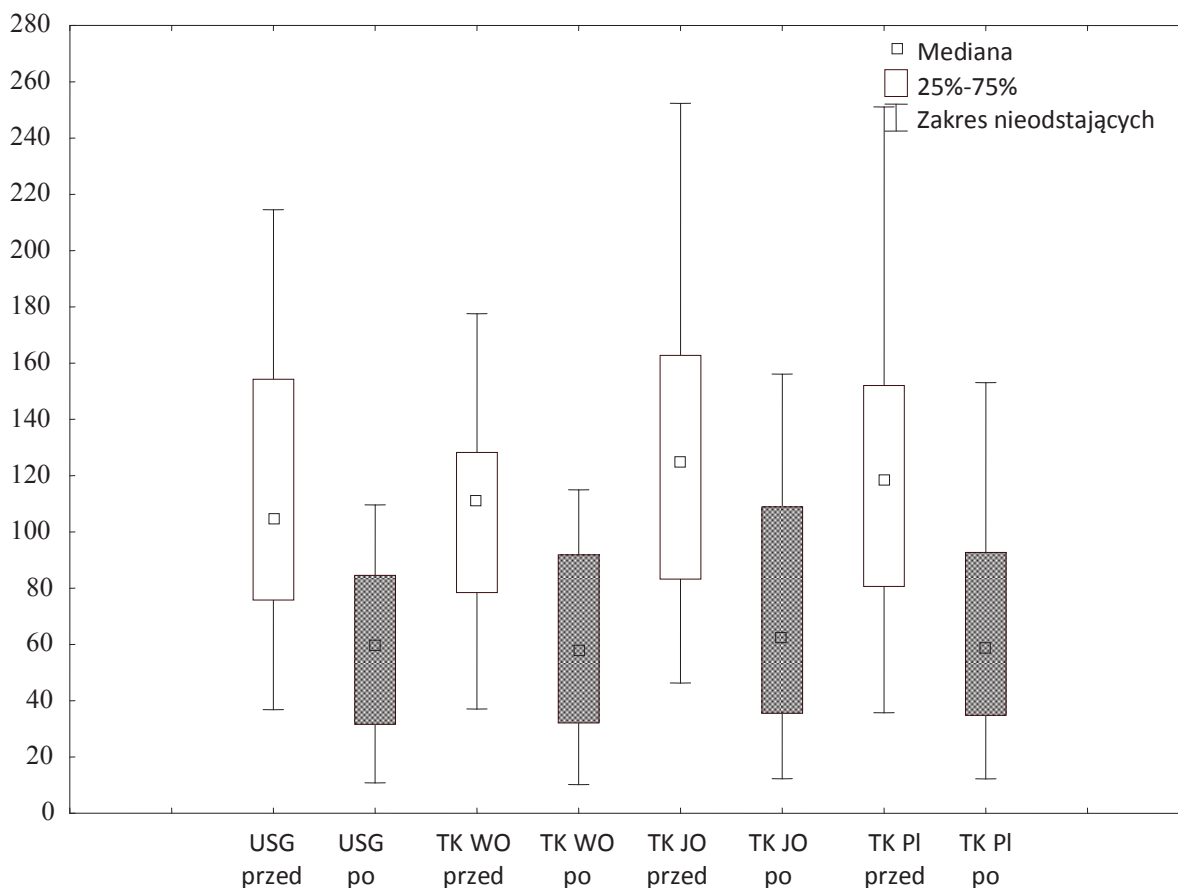


Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie objętości tarczycy mierzonej poszczególnymi technikami: USG, TK WO, TK JO i TK PI w ocenie wola szyjnego, gdzie cała tarczycza położona była powyżej linii wcięcia mostka. Różnic nie potwierdzono zarówno dla badań wykonanych przed jak i po leczeniu (tabela 18, rycina 2).

Tabela 19. Porównanie metod: USG, TK WO, TK JO, TK PI gdy tarczycza schodzi za mostek.

	USG	TK WO	TK JO	TK PI	Wartość p
objętość całkowita przed (ml)					
śr.±od.stand.	122,31±65,50	126,63±87,61	143,44±79,32	131,62±73,98	H=1,12
zakres	36,84-301,09	37,05-384,05	46,29-331,94	35,75-315,97	p=0,7714
mediana	104,64	110,97	124,96	118,50	
objętość całkowita po (ml)					
śr.±od.stand.	65,37±46,37	67,80±51,90	80,41±60,26	76,96±57,84	H=0,85
zakres	10,82-203,32	10,22-224,76	12,28-254,12	12,24-235,23	p=0,8366
mediana	60,04	58,20	62,26	58,54	

Rycina 3. Objętość tarczycy w USG, TK WO, TK JO, TK PI w wolu zamostkowym.



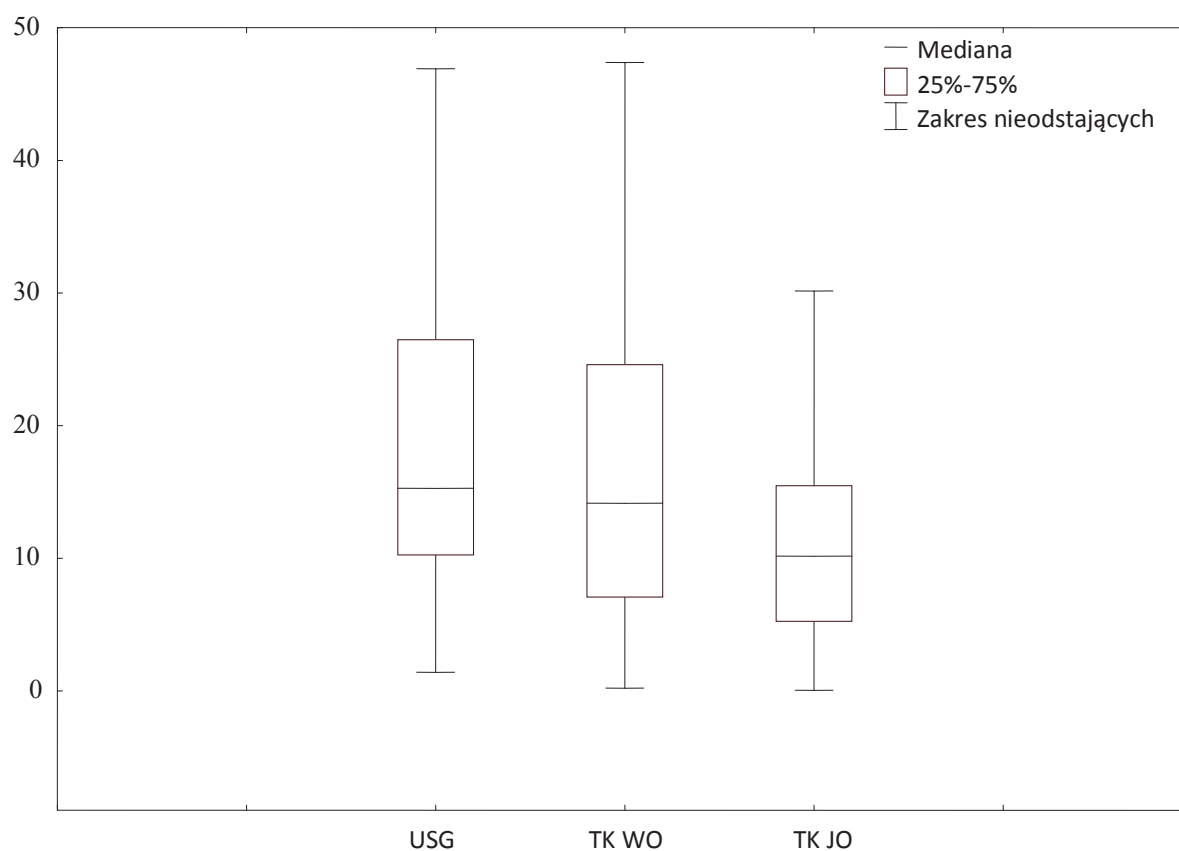
W wolu zamostkowym, czyli sytuacji gdy tarczycza schodzi poniżej linii wcięcia mostka, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie objętości tarczycy mierzonej poszczególnymi technikami: USG, TK WO, TK JO i TK PI. Różnic nie potwierdzono zarówno dla badań wykonanych przed jak i po leczeniu (tabela 19, rycina 3).

2.1. Błąd pomiaru

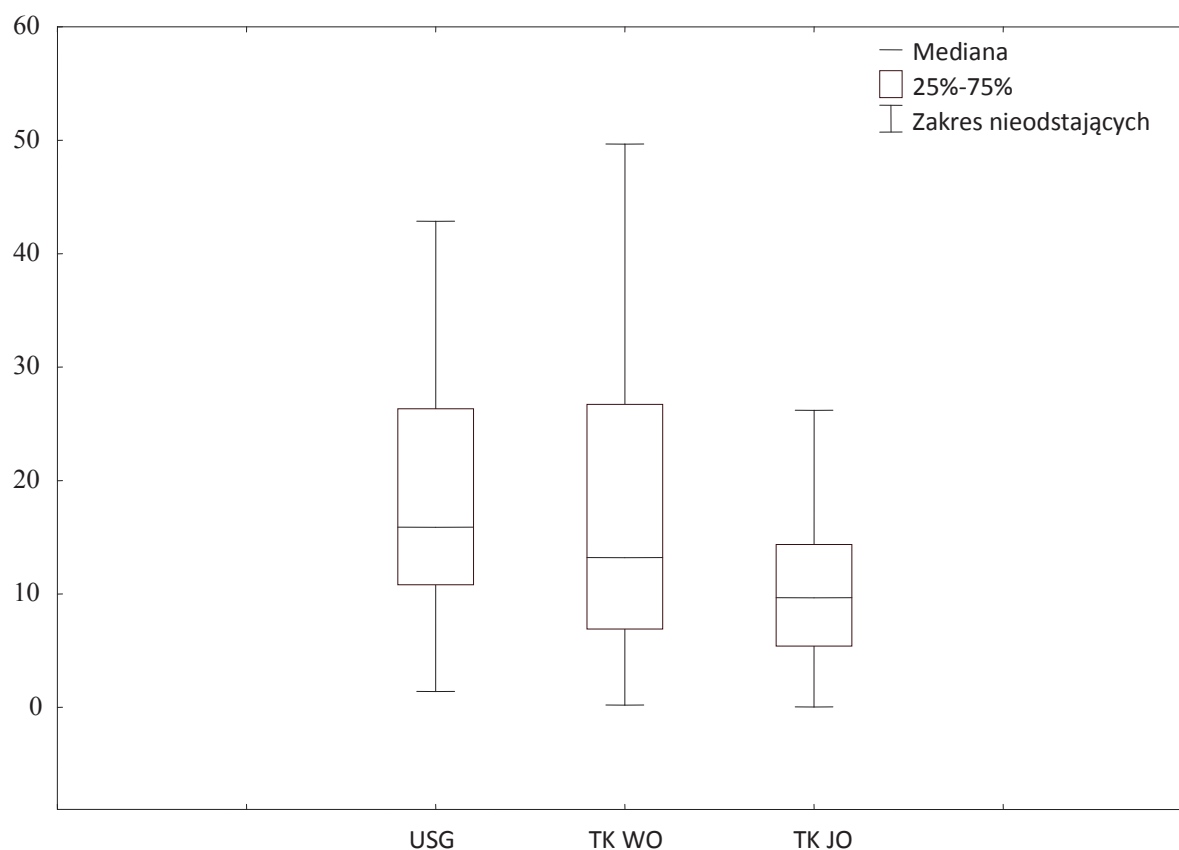
Tabela 20. Błędy pomiaru USG, TK WO, TK JO.

		USG	TK WO	TK JO	Wartość p
błąd pierwszy (%)	śr.±od.stand.	18,20±11,00	17,79±15,24	13,02±11,93	¹ 0,0033
	zakres	1,41-46,91	0,21-82,19	0,05-67,63	
	mediana	15,27 ¹	14,15	10,15 ¹	
błąd BA (%)	śr.±od.stand.	19,20±12,86	18,28±15,42	11,93±9,57	¹ 0,0005 ² 0,0400
	zakres	1,40-61,28	0,21-62,11	0,05-50,54	
	mediana	15,88 ¹	13,21 ²	9,66 ^{1,2}	

Rycina 4. Błąd pomiaru (błąd pierwszy).



Rycina 5. Błąd pomiaru (błąd BA).



Błąd pierwszy różnił się pomiędzy grupami (ANOVA Kruskala-Wallis $H=11,00$, $p=0,0041$). Dokładne testy post hoc pokazały, że błąd pierwszy USG był istotnie większy w porównaniu do błędu TK JO. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla błędu pierwszego w TK WO w porównaniu do błędu TK JO (tabela 20, rycina 4).

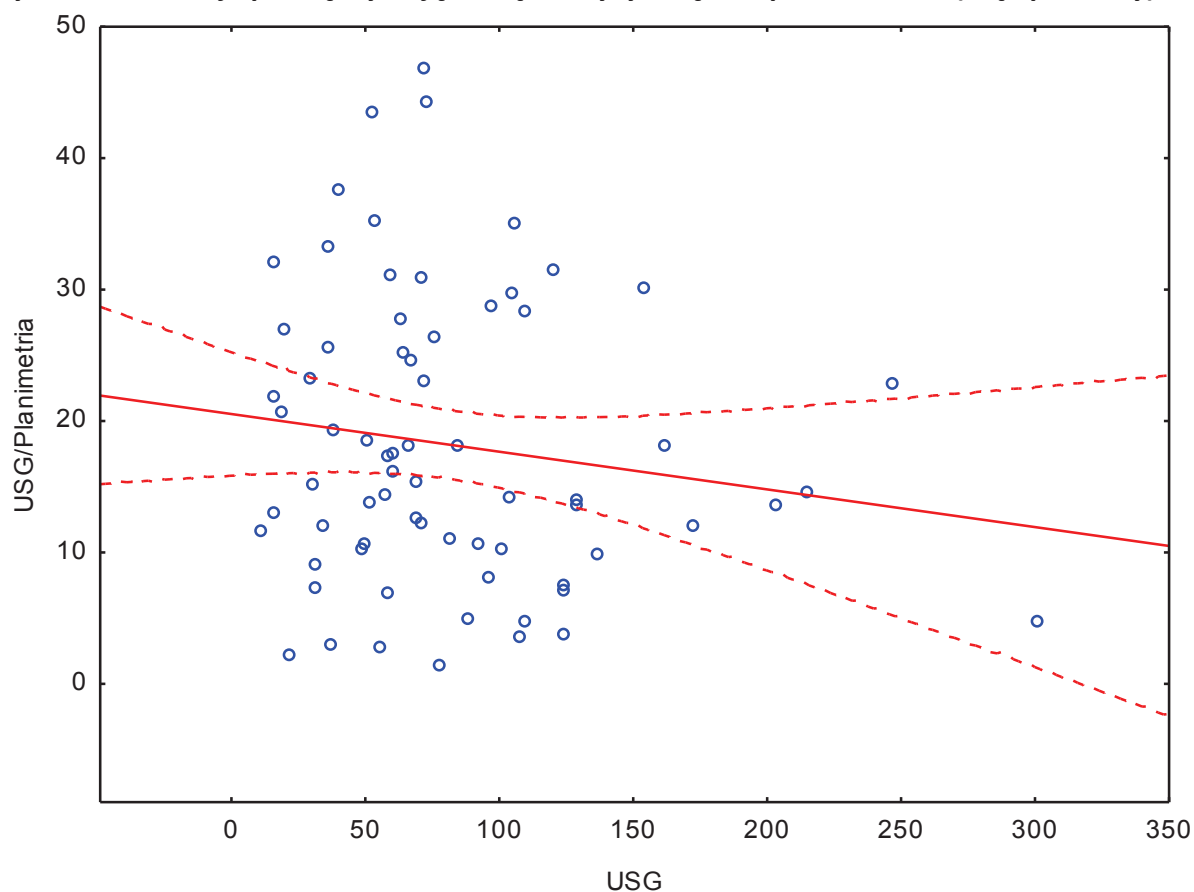
Błąd BA różnił się pomiędzy grupami (ANOVA Kruskala-Wallis $H=14,69$, $p=0,0006$). Dokładne testy post hoc pokazały, że błąd BA USG był istotnie większy w porównaniu do błędu TK JO oraz błąd TK WO był istotnie większy w porównaniu do błędu TK JO (tabela 20, rycina 5).

Tabela 21. Korelacja pomiędzy błędem pomiaru a wielkością wola.

	Współczynnik korelacji	Wartość p
USG		
objętość tarczycy vs błąd pierwszy	-0,12	0,3329
objętość tarczycy vs błąd BA	-0,14	0,2543
TK WO		
objętość tarczycy vs błąd pierwszy	0,10	0,4220
objętość tarczycy vs błąd BA	0,09	0,4783
TK JO		
objętość tarczycy vs błąd pierwszy	-0,02	0,8690
objętość tarczycy vs błąd BA	-0,01	0,9671

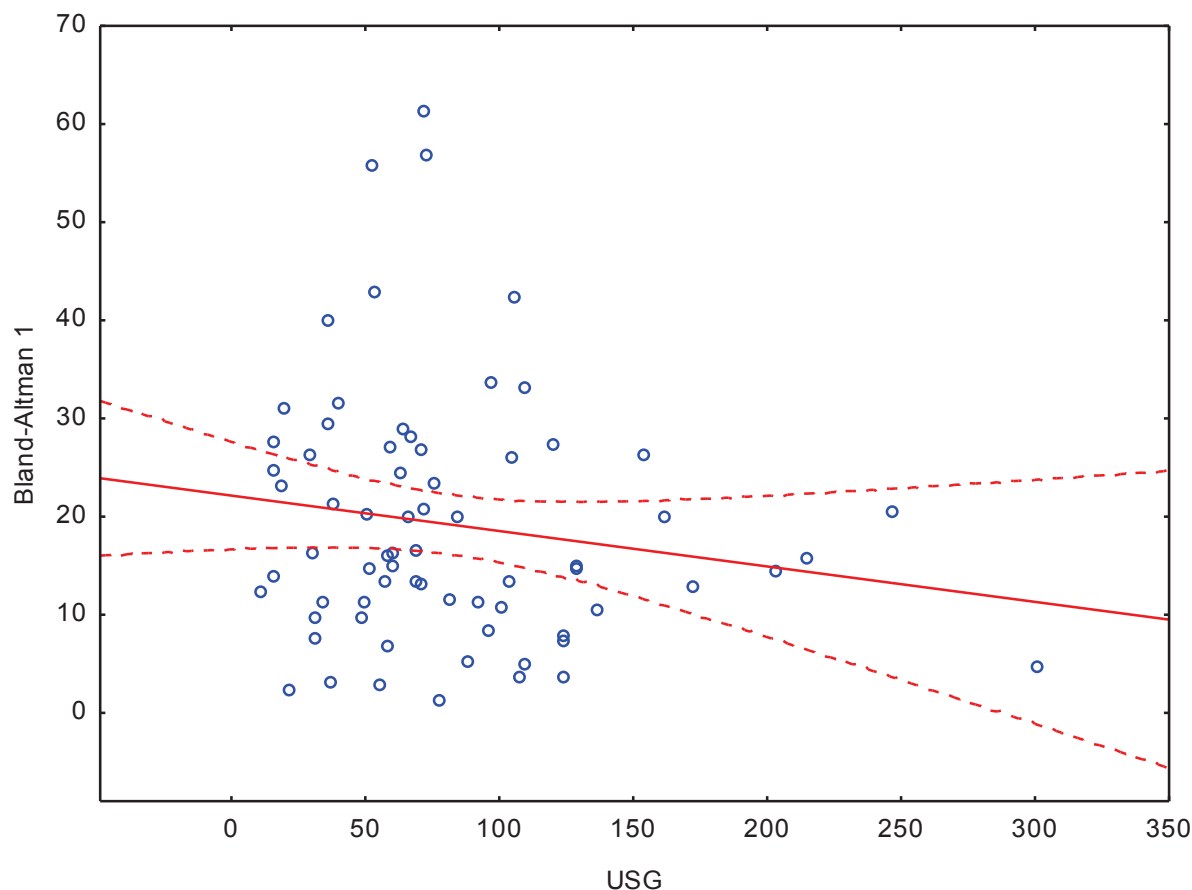
Dla żadnego z badań USG, TK WO, TK JO nie wykazano korelacji pomiędzy błędem pomiaru a objętością tarczycy (tabela 21).

Rycina 6. Korelacja pomiędzy objętością tarczycy i błędem pomiaru USG (błąd pierwszy).



Nie wykazano korelacji pomiędzy błędem pomiaru USG a wielkością tarczycy. Współczynnik korelacji -0,12 przy $p=0,3329$. Błąd pomiaru objętości w badaniu USG nie rośnie wraz ze wzrostem objętości wola (tabela 21, rycina 6).

Rycina 7. Korelacja pomiędzy objętością tarczycy i błędem pomiaru USG (błąd BA).



Nie wykazano korelacji pomiędzy błędem pomiaru USG (błąd BA) a wielkością tarczycy. Współczynnik korelacji -0,14 przy $p=0,2543$. Błąd pomiaru objętości w badaniu USG nie rośnie wraz ze wzrostem objętości wola (tabela 21, rycina 7).

Tabela 22. Korelacja błędów pomiarów szerokości, długości i głębokości płatów (błąd BA) ze wzrostem całkowitej objętości tarczycy w TK PI.

		Współczynnik korelacji	Wartość p
LP	szerokość	-0,05	0,6733
	głębokość	-0,18	0,1465
	długość	0,05	0,7026
PP	szerokość	0,13	0,2972
	głębokość	-0,08	0,4942
	długość	-0,21	0,0849

Brak istotnych statystycznie korelacji (tabela 22).

Tabela 23. Błędy pomiaru dla USG w wolu zamostkowym i szyjnym.

		wole zamostkowe	wole szyjne	Wartość p
błąd pierwszy (%)	śr.±od.stand.	17,02±10,58	19,32±11,41	0,3265
	zakres	1,41-44,30	2,24-46,91	
	mediana	14,30	17,25	
błąd BA (%)	śr.±od.stand.	18,19±12,82	20,15±13,01	0,4415
	zakres	1,40-56,91	2,26-61,28	
	mediana	15,40	18,37	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w błędach pomiaru USG, gdy tarczycza schodzi i nie schodzi poniżej linii wcięcia mostka (tabela 23).

3. OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA WOLA OBOJĘTNEGO PRZY UŻYCIU 131-I

3.1. Redukcja objętości w badaniach USG i TK

Tabela 24. Porównanie wyników oceny stopnia redukcji w wartościach bezwzględnych w metodach: USG, TK WO, TK JO, TK PI.

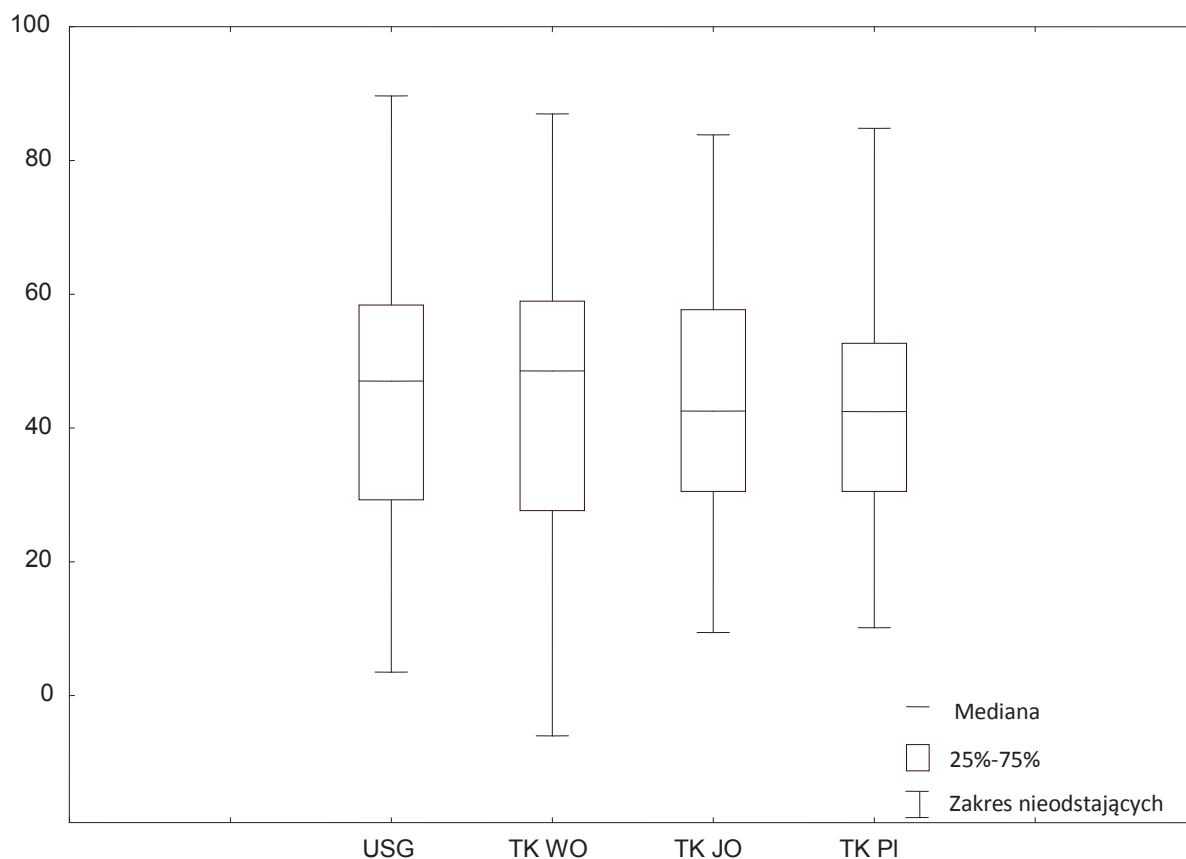
	USG	TK WO	TK JO	TK PI	Wartość p
redukcja (ml) objętości LP					
śr.±od.stand.	23,30±25,43	26,08±26,22	24,81±20,32	-	¹ 0,0004
zakres	-9,92-117,88	-8,94-108,57	0,00-78,10	-	² 0,0001
mediana	18,22 ^{1,2}	15,82 ¹	17,42 ²	-	
redukcja (ml) objętości PP					
śr.±od.stand.	22,40±23,83	25,27±22,30	28,32±20,13	-	0,5800
zakres	-20,12-71,29	-8,95-74,06	-0,17-74,23	-	
mediana	17,51	17,79	20,22	-	
redukcja (ml) objętości całk.					
śr.±od.stand.	45,70±36,04	51,34±40,27	53,13±32,09	46,24±26,03	¹ 0,0001
zakres	-18,26-137,52	-11,58-159,29	12,21-143,19	14,93-106,28	² 0,0001
mediana	39,09 ¹	43,81 ²	42,34 ³	37,57 ^{1,2,3}	³ 0,0001

Wartość bezwzględna redukcji całkowitej objętości różniła się w sposób istotny statystycznie pomiędzy metodami (ANOVA Kruskala-Wallis 45,52, p=0,0001). Dokładne testy post hoc pokazały, że redukcja całkowitej objętości liczonej TK PI była istotnie mniejsza w porównaniu do redukcji metodą TK WO, w porównaniu do redukcji metodą TK JO oraz w porównaniu do metody USG (tabela 24).

Tabela 25. Porównanie wyników oceny stopnia redukcji w wartościach względnych w metodach: USG, TK WO, TK JO, TK PI.

	USG	TK WO	TK JO	TK PI	Wartość p
redukcja (%) objętości LP					
śr.±od.stand.	50,88±29,82	46,16±25,04	45,72±16,76	-	0,5507
zakres	-21,06-100,00	-34,26-84,84	4,10-76,59	-	
mediana	55,51	49,32	44,83	-	
redukcja (%) objętości PP					
śr.±od.stand.	43,61±30,06	44,61±29,46	47,20±22,46	-	0,9581
zakres	-28,34-85,30	-12,89-97,55	-0,79-85,44	-	
mediana	52,53	50,08	49,12	-	
redukcja (%) objętości całk.					
śr.±od.stand.	43,18±24,60	44,38±24,92	45,13±17,90	44,13±17,95	0,9858
zakres	-17,23-89,66	-24,84-86,97	9,44-83,84	10,17-84,82	
mediana	47,02	48,54	42,53	42,48	

Rycina 8. Redukcja objętości całkowitej w wartościach względnych (%).



Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla pomiarów względnej redukcji objętości tarczycy wyrażonej w procentach, dla wszystkich stosowanych metod: USG, TK WO, TK JO i TK PI (tabela 25, rycina 8).

3.2. Redukcja objawów uciskowych ocenianych za pomocą TK i spirometrii

3.2.1. Spirometria

Tabela 26. Spirometria.

		Przed	Po	Wartość p
FEV1 (akt)	śr.±od.stand.	2,02±0,66	1,97±0,63	Wilcoxon
	zakres	0,56-3,34	0,54-3,18	T=127,00
	mediana	2,08	2,01	p=0,0061
FEV1 (%)	śr.±od.stand.	92,54±24,24	90,44±29,69	Wilcoxon
	zakres	30,00-137,00	6,00-174,00	T=168,50
	mediana	93,00	92,50	p=0,0454
FVC (akt)	śr.±od.stand.	2,96±0,84	2,79±0,84	t=4,11
	zakres	1,51-4,71	1,24-4,49	p=0,0002
	mediana	2,92	2,77	
FVC (%)	śr.±od.stand.	111,97±21,67	107,53±23,70	t=2,69
	zakres	71,00-147,00	60,00-154,00	p=0,0112
	mediana	110,00	109,00	
VC (akt)	śr.±od.stand.	3,26±1,02	2,96±0,95	Wilcoxon
	zakres	1,67-5,67	1,28-5,05	T=70,50
	mediana	3,17	2,89	p=0,0009
VC (%)	śr.±od.stand.	118,97±26,40	109,44±24,13	Wilcoxon
	zakres	66,00-173,00	62,00-146,90	T=109,50
	mediana	118,00	108,55	p=0,0039
FEV1%FVC (akt)	śr.±od.stand.	66,56±16,02	70,91±11,03	Wilcoxon
	zakres	2,91-80,36	34,62-90,06	T=213,00
	mediana	71,23	71,75	p=0,2279
FEV1%FVC (%)	śr.±od.stand.	90,00±16,25	90,76±14,74	t=-0,42
	zakres	38,00-121,00	47,00-121,00	p=0,6812
	mediana	93,00	92,00	
FEV1%VC (akt)	śr.±od.stand.	62,86±12,06	66,35±10,64	Wilcoxon
	zakres	29,32-80,83	37,24-86,07	T=182,00
	mediana	65,17	65,58	p=0,1252
FEV1%VC (%)	śr.±od.stand.	82,09±16,01	86,53±14,48	Wilcoxon
	zakres	38,00-108,00	50,00-118,60	T=144,50
	mediana	87,00	85,00	p=0,0703
PEF (akt)	śr.±od.stand.	6,42±9,81	4,88±1,78	Wilcoxon
	zakres	1,30-61,86	0,83-9,52	T=261,00
	mediana	4,82	4,83	p=0,5326

PEF (%)	śr.±od.stand.	80,69±27,28	83,10±29,10	t=-0,35
	zakres	24,00-143,00	15,00-163,00	p=0,7273
	mediana	82,00	79,00	
PIF	śr.±od.stand.	3,9±1,8	3,5±1,6	t=2,39
	zakres	1,0-8,1	0,7-6,8	p=0,0230
	mediana	3,4	3,3	
PEF/PIF	śr.±od.stand.	1,4±0,4	1,6±0,8	T=236,00
	zakres	0,8-2,2	0,6-4,6	p=0,4265
	mediana	1,3	1,4	

Dla parametrów FEV1, FVC i VC wyrażonych zarówno w wartościach bezwzględnych jak i odsetku wartości należnej dla wieku i płci nastąpił istotny spadek. PIF w wartościach bezwzględnych także obniżyło się istotnie statystycznie. Dla pozostałych parametrów nie stwierdzono istotnych różnic w czasie (tabela 26).

Obniżenie FEV1 < 70% obserwowano u 8 pacjentów, co stanowi 22,9% całej badanej grupy. PEF/PIF >1,2 stwierdzono u 20 chorych (59%). W tej grupie u ponad połowy badanych (11 chorych) po leczeniu obserwowaliśmy poprawę tego wskaźnika.

Tabela 27. Różnice FVC i VC w zależności od liczby dawek 131-I.

		1 dawka	>1 dawka	Wartość p
FVC po- FVC przed (akt)	śr.±od.stand.	-0,14±0,31	-0,21±0,26	t=-0,70
	zakres	-0,68-0,46	-0,68-0,21	p=0,4880
	mediana	-0,20	-0,26	
FVC- FVC przed (%)	śr.±od.stand.	-5,00±11,72	-4,92±10,60	t=0,02
	zakres	-23,00-17,00	-19,80-15,00	p=0,9858
	mediana	-5,00	-7,00	
VC po- VC przed (akt)	śr.±od.stand.	-0,19±0,37	-0,30±0,42	
	zakres	-0,62-0,55	-1,64-0,55	U=88,50
	mediana	-0,30	-0,34	p=0,7606
VC po- VC przed (%)	śr.±od.stand.	-8,75±17,55	-9,04±16,58	
	zakres	-39,00-20,00	-64,90-21,00	U=85,00
	mediana	-10,50	-9,00	p=0,6477

Ocena różnicy wybranych parametrów po i przed leczeniem w zależności od liczby zastosowanych dawek 131-I (czasu obserwacji), wykazała większą obniżkę parametrów FVC i VC u osób dłużej obserwowanych, bez istotności statystycznej uzyskanych wyników (tabela 27).

Tabela 28. Korelacja zmiany wybranych parametrów spirometrii po i przed leczeniem z redukcją wielkości wola (%).

	Wsp. korelacji	Wartość p
FEV1 (akt)	0,02	0,9030
FEV1 (%)	-0,14	0,4890
FVC (akt)	-0,06	0,7580
FVC (%)	-0,21	0,2850
VC (akt)	0,04	0,8460
VC (%)	-0,04	0,8550
FEV1%FVC (akt)	0,21	0,3030
FEV1%FVC (%)	0,20	0,3130
FEV1%VC (akt)	-0,01	0,9570
FEV1%VC (%)	-0,01	0,9420
PEF (akt)	0,03	0,8630
PEF (%)	0,01	0,957
PIF	-0,28	0,1049
PEF/PIF	0,27	0,1330

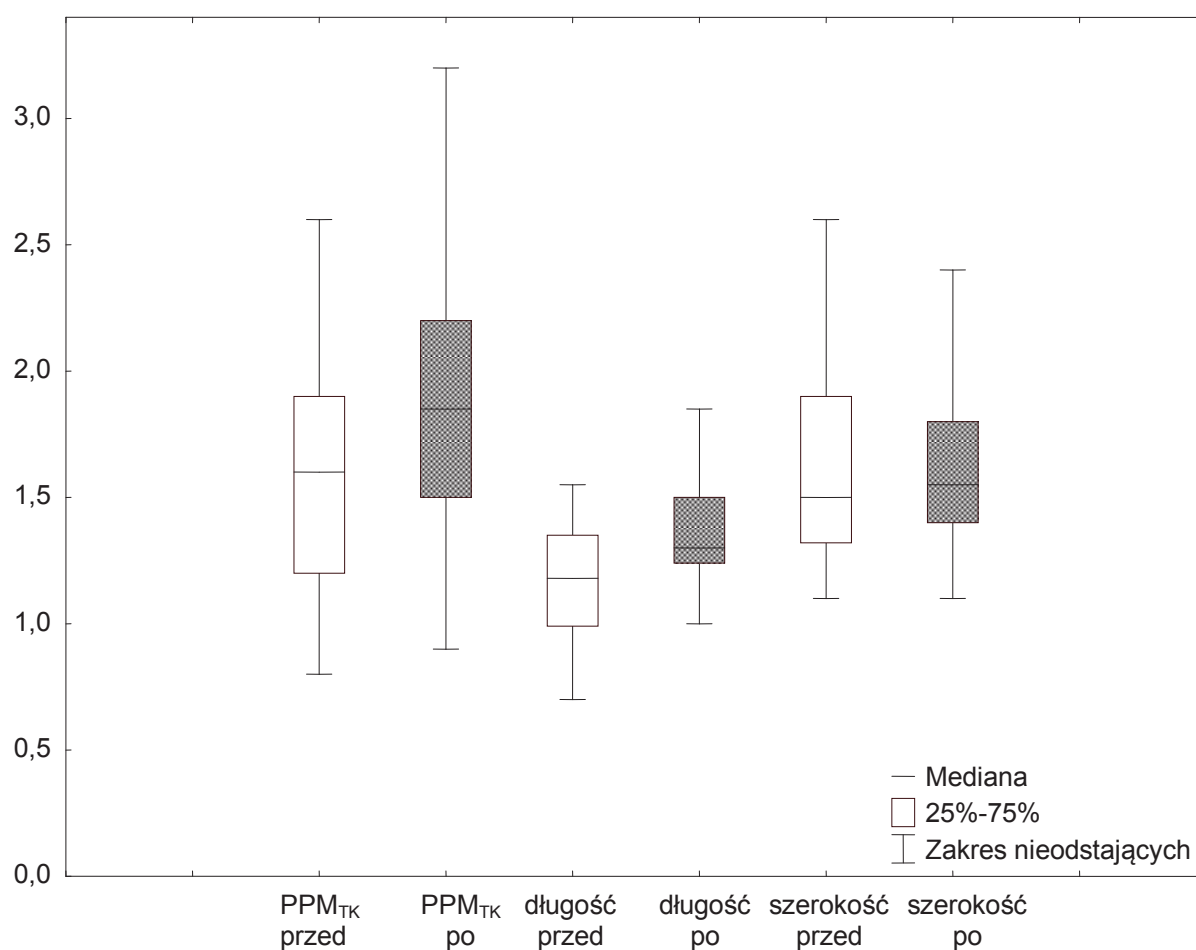
Nie stwierdzono korelacji pomiędzy zmianą żadnego z oznaczonych w spirometrii parametrów a stopniem redukcji wola (tabela 28).

3.2.2. TK ocena dróg oddechowych

Tabela 29. Ocena dróg oddechowych w TK.

		Przed	Po	Wartość p
przesunięcie tchawicy (cm)	śr.±od.stand.	-0,1±1,3	0,1±0,7	Z=0,26
	zakres	-5,5-1,7	-2,0-1,3	p=0,7951
	mediana	0,1	0,0	
PPM _{TK} (cm ²)	śr.±od.stand.	1,6±0,5	1,9±0,6	Z=3,95
	zakres	0,8-3,1	0,9-3,5	p=0,0001
	mediana	1,6	1,9	
długość zwężenia (cm)	śr.±od.stand.	1,2±0,2	1,4±0,2	t=-6,74
	zakres	0,7-1,6	1,0-1,9	p=0,0001
	mediana	1,2	1,3	
szerokość zwężenia (cm)	śr.±od.stand.	1,6±0,4	1,6±0,3	Z=1,51
	zakres	1,1-2,6	1,1-2,4	p=0,1311
	mediana	1,5	1,6	
PPN _{TK} (cm ²)	śr.±od.stand.	2,2±0,4	2,3±0,4	Z=1,40
	zakres	1,5-3,8	1,7-3,8	p=0,1626
	mediana	2,2	2,2	
zwężenie (%)	śr.±od.stand.	0,3±0,2	0,1±0,2	Z=4,03
	zakres	0,0-0,6	-0,5-0,5	p=0,0001
	mediana	0,3	0,2	

Rycina 9. Porównanie PPM_{TK}, długości i szerokości tchawicy w TK przed i po leczeniu.



Obserwowano istotnie statystyczny wzrost PPM_{TK} po leczeniu (tabela 29, rycina 9). Zwężenie tchawicy także zmniejszyło się istotnie po terapii izotopem jodu. Jednocześnie, stwierdzono istotne statystycznie powiększenie długości pola przekroju tchawicy w miejscu ucisku. Podobnie, stwierdzono powiększenie szerokości pola przekroju tchawicy w miejscu ucisku, jednak nie udało się udowodnić istotności statystycznej. PPN_{TK} nie uległo zmianie po leczeniu (tabela 29).

Tabela 30. Poprawa (różnica PPM_{TK} po i przed leczeniem).

		Grupa badana N=35
poprawa (cm ²)	śr.±od.stand.	0,35±0,46
	zakres	-0,80-1,65
	mediana	0,3

Pole przekroju tchawicy w najwyższym punkcie uległo powiększeniu średnio o 0,35 cm², co stanowi 27,48% zwężenia wyjściowego (tabela 30).

Tabela 31. Korelacja poprawy (różnica PPM_{TK} po i przed) i redukcji %.

	Współczynnik korelacji	Wartość p
Poprawa (cm²)	0,17	0,0222

Nie wykazano korelacji pomiędzy stopniem redukcji ucisku tchawicy w TK a stopniem redukcji wola (tabela 31).

Tabela 32. Korelacja pomiędzy PPM_{TK} i QL ocenianym przed leczeniem.

	Współczynnik korelacji	Wartość p
QL-3 przed	-0,25	0,1454
QL-4 przed	-0,18	0,2957
QL-5 przed	-0,03	0,8612
QL-6 przed	0,08	0,6277

Nie odnotowano żadnych istotnych korelacji pomiędzy PPM_{TK} i QL ocenianym przed leczeniem (tabela 32).

Tabela 33. Korelacja pomiędzy poprawą (różnica PPM_{TK} po i przed leczeniem) QL po leczeniu.

	Współczynnik korelacji	Wartość p
QL-3 po	-0,04	0,8357
QL-4 po	-0,13	0,4684
QL-5 po	-0,29	0,0915
QL-6 po	-0,34	0,0500

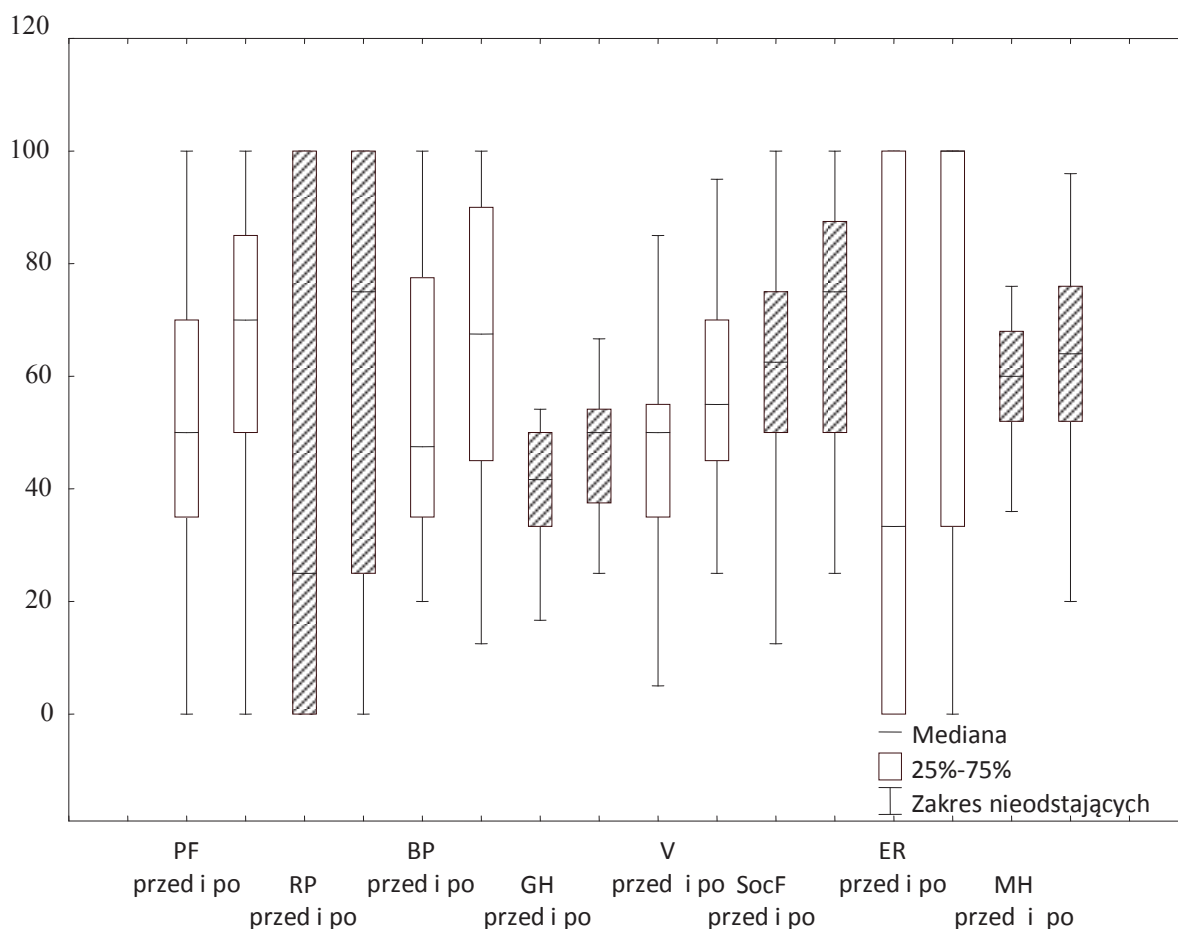
Wykazano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy trudnościami w połykaniu, a stopniem poprawy w TK. Im większą poprawę obserwowano w TK, tym mniejsze trudności w połykaniu podawali pacjenci (tabela 33).

3.3. Jakość życia

Tabela 34. Kwestionariusz SF-36.

		Przed leczeniem	Po leczeniu	Wartość p
PF	śr.±od.stand.	50,86±25,01	62,86±26,85	p=0,0288
	zakres	0,00-100,00	0,00-100,00	
	mediana	50,00	70,00	
RP	śr.±od.stand.	39,29±42,57	60,71±42,13	p=0,0333
	zakres	0,00-100,00	0,00-100,00	
	mediana	25,00	75,00	
BP	śr.±od.stand.	57,71±24,01	66,43±24,49	p=0,0946
	zakres	20,00-100,00	12,50-100,00	
	mediana	47,50	67,50	
GH	śr.±od.stand.	40,12±10,26	47,74±11,31	p=0,0010
	zakres	16,67-54,17	25,00-66,67	
	mediana	41,67	50,00	
V	śr.±od.stand.	46,86±15,68	56,29±16,82	p=0,0040
	zakres	5,00-85,00	25,00-95,00	
	mediana	50,00	55,00	
SocF	śr.±od.stand.	60,71±23,32	70,71±20,99	p=0,0164
	zakres	12,50-100,00	25,00-100,00	
	mediana	62,50	75,00	
ER	śr.±od.stand.	49,52±44,55	69,52±42,30	p=0,0516
	zakres	0,00-100,00	0,00-100,00	
	mediana	33,33	100,00	
MH	śr.±od.stand.	58,17±12,32	63,77±15,25	p=0,0926
	zakres	20,00-76,00	20,00-96,00	
	mediana	60,00	64,00	

Rycina 10. Kwestionariusz SF-36.



Jakość życia istotnie poprawiła się w następujących obszarach: funkcjonowania fizycznego (PF_{SF-36}), ograniczenia fizycznego w pełnieniu ról (RP_{SF-36}), ogólnej oceny zdrowia (GH_{SF-36}), witalności (V_{SF-36}) oraz funkcjonowania społecznego ($SocF_{SF-36}$). Dla pozostałych domen nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (tabela 34, rycina 10).

Tabela 35. Kwestionariusz SF-36 a redukcja.

	Współczynnik korelacji	Wartość p
PF	-0,05	0,7882
RP	0,05	0,7859
BP	0,39	0,0210
GH	0,24	0,1601
V	0,12	0,4821
SocF	0,20	0,2578
ER	0,02	0,9268
MH	0,10	0,5730

Dla bólu występuje istotna statystycznie korelacja. Ból zmniejszył się wraz z większą redukcją wola. Poza tym nie stwierdzono korelacji pomiędzy żadnym badanym obszarem a stopniem redukcji wola (tabela 35).

Tabela 36. Drabina Cantrilla.

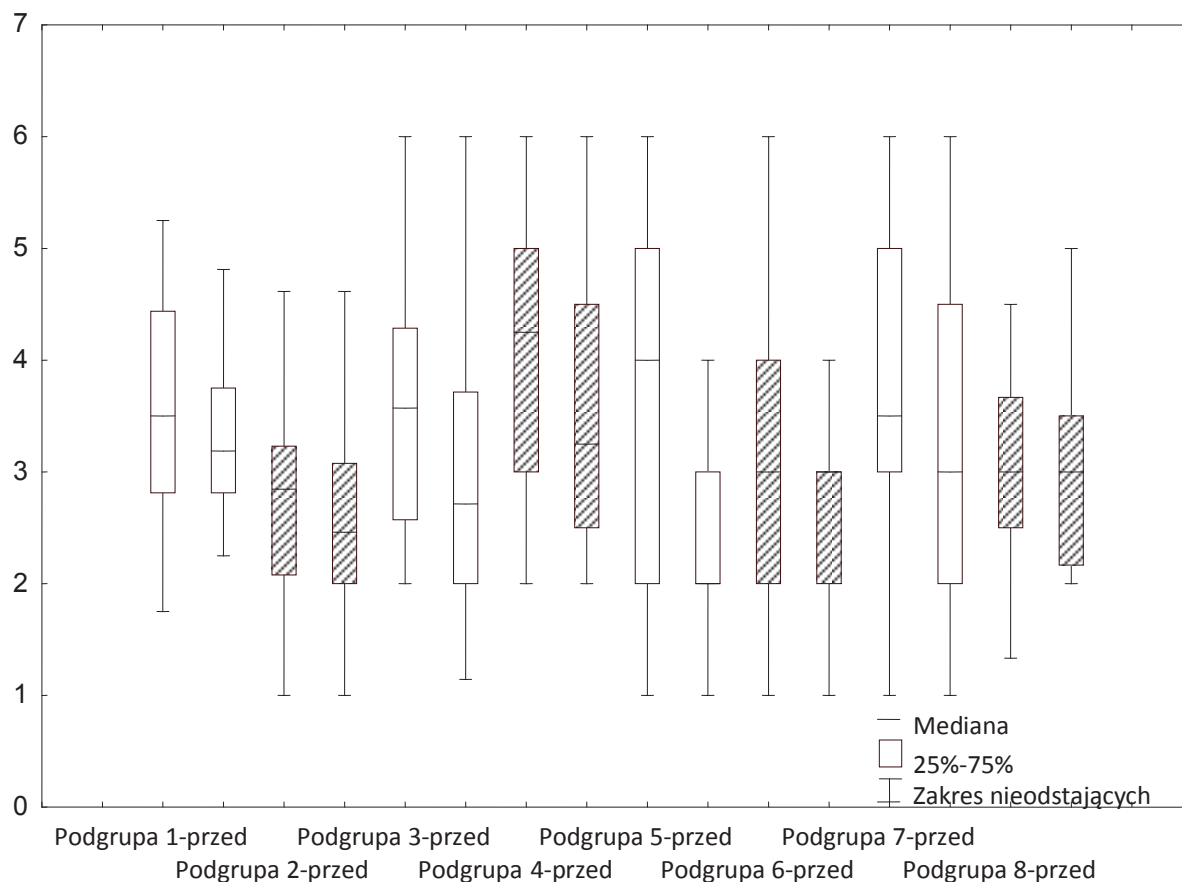
		Przed leczeniem	Po 12 m-c	Wartość p
pytanie 1	śr.±od.stand.	4,89±1,84	5,09±1,98	p=0,5525
	zakres	1,00-9,00	1,00-10,00	
	mediana	5,00	5,00	
pytanie 2	śr.±od.stand.	5,51±2,16	4,86±1,94	p=0,0591
	zakres	2,00-9,00	2,00-9,00	
	mediana	5,00	5,00	
pytanie 3	śr.±od.stand.	4,54±2,43	4,46±2,13	p=0,7537
	zakres	1,00-10,00	2,00-9,00	
	mediana	5,00	5,00	

Nie stwierdzono różnic ocenie Drabiny Cantrilla przed i po leczeniu (tabela 36).

Tabela 37. Kwestionariusz QL własny.

		Przed zabiegiem	Po 12 m-c	Wartość p
podgrupa 1	śr.±od.stand.	3,72±1,28	3,38±0,78	0,4915
	zakres	1,75-9,13	2,25-5,50	
	mediana	3,50	3,19	
podgrupa 2	śr.±od.stand.	2,81±0,93	2,65±1,08	0,0697
	zakres	1,00-5,08	1,00-5,77	
	mediana	2,85	2,46	
podgrupa 3	śr.±od.stand.	3,64±1,20	2,98±1,17	0,0021
	zakres	2,00-6,00	1,14-6,00	
	mediana	3,57	2,71	
podgrupa 4	śr.±od.stand.	4,18±1,22	3,47±1,15	0,0014
	zakres	2,00-6,00	2,00-6,00	
	mediana	4,25	3,25	
podgrupa 5	śr.±od.stand.	3,71±1,53	2,74±1,22	0,0031
	zakres	1,00-6,00	1,00-6,00	
	mediana	4,00	2,00	
podgrupa 6	śr.±od.stand.	2,97±1,42	2,86±1,38	0,7897
	zakres	1,00-6,00	1,00-6,00	
	mediana	3,00	3,00	
podgrupa 7	śr.±od.stand.	3,70±1,51	3,34±1,50	0,0926
	zakres	1,00-6,00	1,00-6,00	
	mediana	3,50	3,00	
Podgrupa 8	śr.±od.stand.	3,00±0,86	3,07±0,83	0,5439
	zakres	1,33-4,50	2,00-5,00	
	mediana	3,00	3,00	

Rycina 11. Kwestionariusz QL własny.



Stwierdzono istotne statystycznie różnice z poprawą w zakresie duszności, skrócenia oddechu i uczucia ciała obcego w gardle. W ocenie pozostałych parametrów nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian (tabela 37, rycina 11).

Tabela 38. Kwestionariusz QL własny a redukcja.

	Współczynnik korelacji	Wartość p
podgrupa 1	-0,07	0,6844
podgrupa 2	-0,25	0,1442
podgrupa 3	-0,12	0,485
podgrupa 4	-0,19	0,2642
podgrupa 5	-0,19	0,2683
podgrupa 6	-0,06	0,7155
podgrupa 7	-0,23	0,1781
podgrupa 8	0,13	0,4673

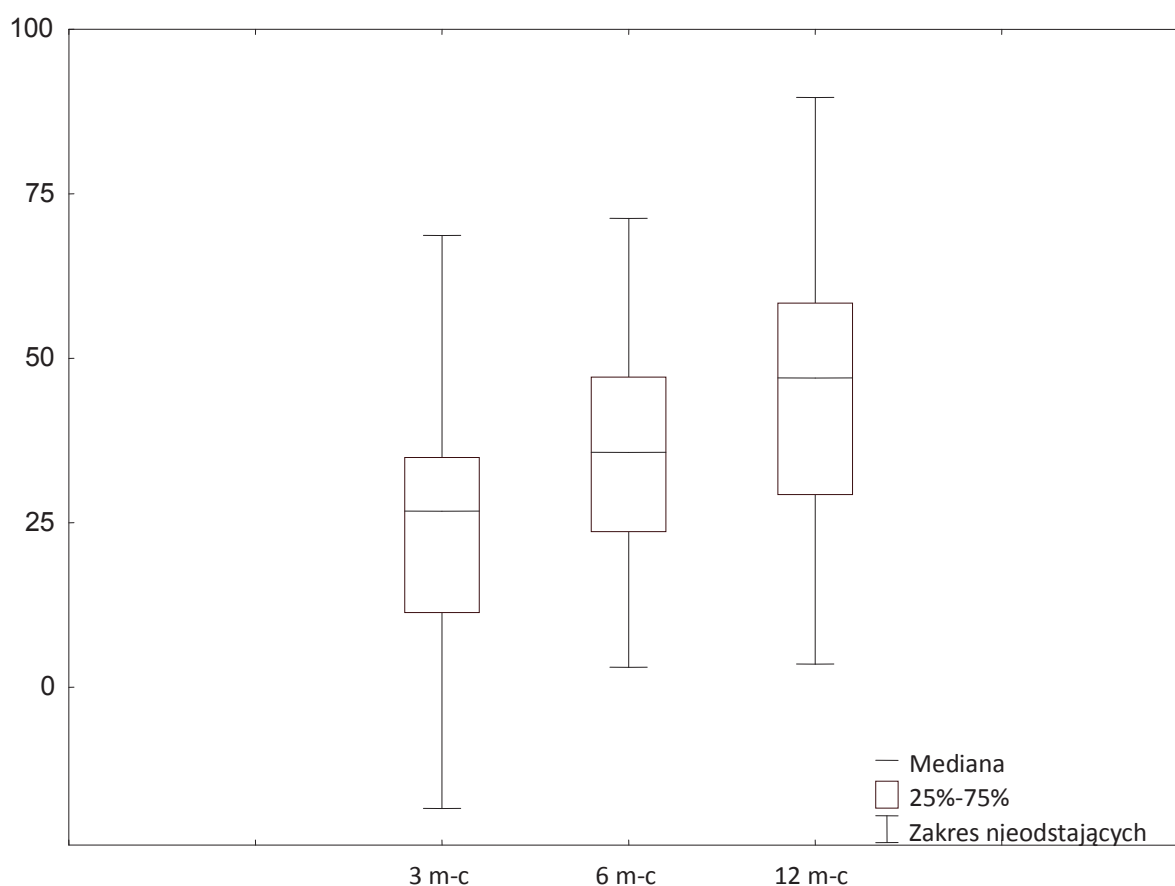
Nie stwierdzono korelacji pomiędzy oceną poprawy mierzoną kwestionariuszem QL a redukcją rozmiarów wola ocenianą w USG (tabela 38).

4. OCENA ROKOWANIA W ZAKRESIE SKUTECZNOŚCI LECZENIA W ZALEŻNOŚCI OD OCENIANYCH ZMIENNYCH

Tabela 39. Redukcja objętości tarczycy w USG.

		Wartości bezwzględne	Wartości procentowe
redukcja 3 m-ce po leczeniu (%)	śr.±od.stand.	29,79±30,44	27,36±21,72
	zakres	-23,65-114,44	-18,42-86,74
	mediana	20,71	26,76
redukcja 6 m-cy po leczeniu (%)	śr.±od.stand.	38,13±34,93	35,24±22,49
	zakres	-27,84-146,76	-26,27-89,06
	mediana	33,39	35,71
redukcja 12 m-cy po leczeniu (%)	śr.±od.stand.	45,88±36,32	43,24±24,58
	zakres	-18,26-137,52	-17,23-89,66
	mediana	39,09	47,02

Rycina 12. Redukcja objętości tarczycy w USG (%).



Wartość bezwzględna redukcji objętości zmieniała się w sposób istotny statystycznie w czasie (ANOVA Friedmana 30,40, $p=0,0001$). Dokładne testy post hoc pokazały, że redukcja po 6 miesiącach była istotnie większa w porównaniu do redukcji po 3 miesiącach oraz

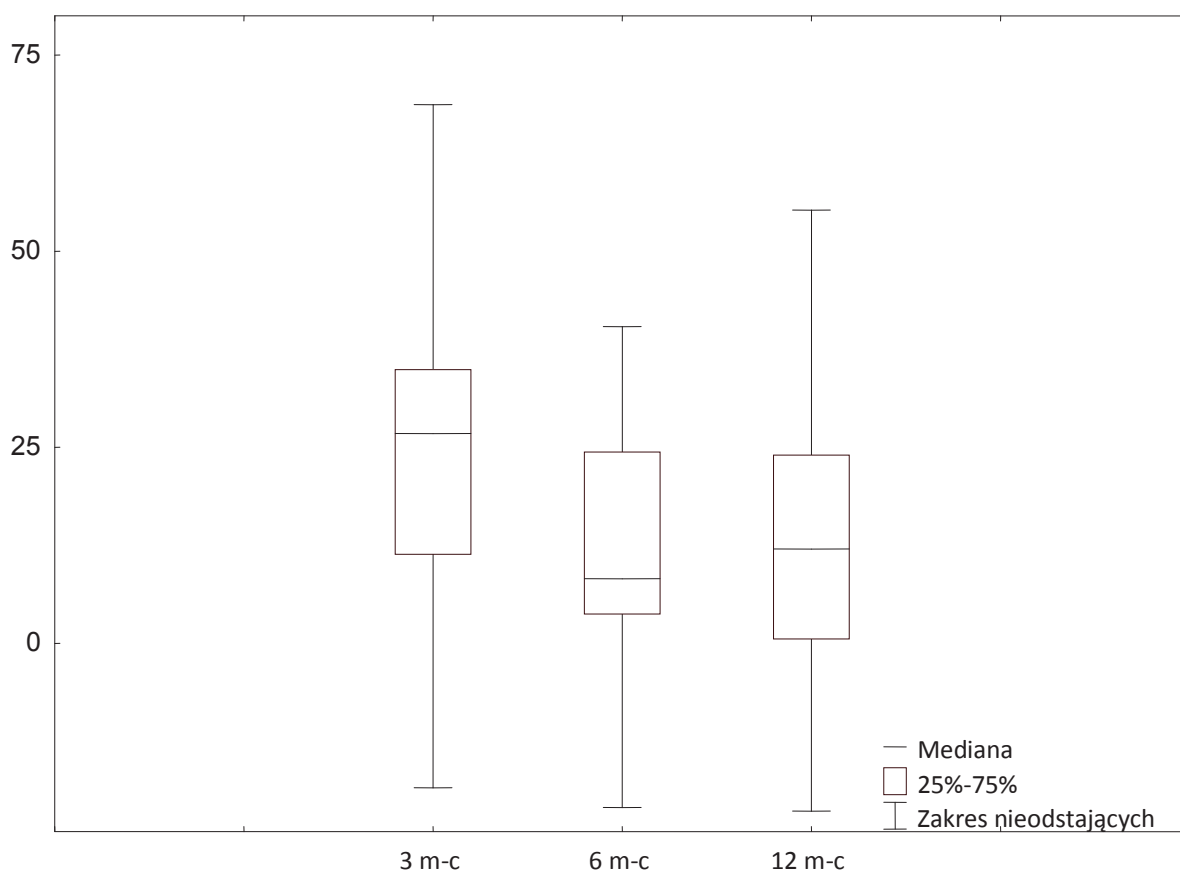
redukcja po 12 miesiącach była istotnie większa w porównaniu do redukcji po 6 miesiącach (tabela 39).

Wartość procentowa redukcji objętości zmieniała się w sposób istotny statystycznie w czasie (ANOVA $F=22,13$, $p=0,0001$). Dokładne testy post hoc pokazały, że redukcja po 3 miesiącach była istotnie mniejsza w porównaniu do redukcji po 6 miesiącach ($p=0,0044$) oraz do redukcji po 12 miesiącach. Ponadto redukcja po 6 miesiącach była istotnie mniejsza w porównaniu do redukcji po 12 miesiącach (rycina 12).

Tabela 40. Redukcja objętości tarczycy w USG – ocena najlepszego w czasie efektu.

		Wartości procentowe
redukcja w czasie 0-3 miesiąca po leczeniu (%)	śr.±od.stand.	27,36±21,72
	zakres	-18,42-86,74
	mediana	26,76
redukcja w czasie 3-6 miesiąca po leczeniu (%)	śr.±od.stand.	10,43±15,97
	zakres	-27,75-40,38
	mediana	8,24
redukcja w czasie 6-12 miesiąca po leczeniu (%)	śr.±od.stand.	13,19±17,88
	zakres	-21,38-55,24
	mediana	12,04

Rycina 13. Redukcja objętości tarczycy w USG (%) – ocena najlepszego w czasie efektu.

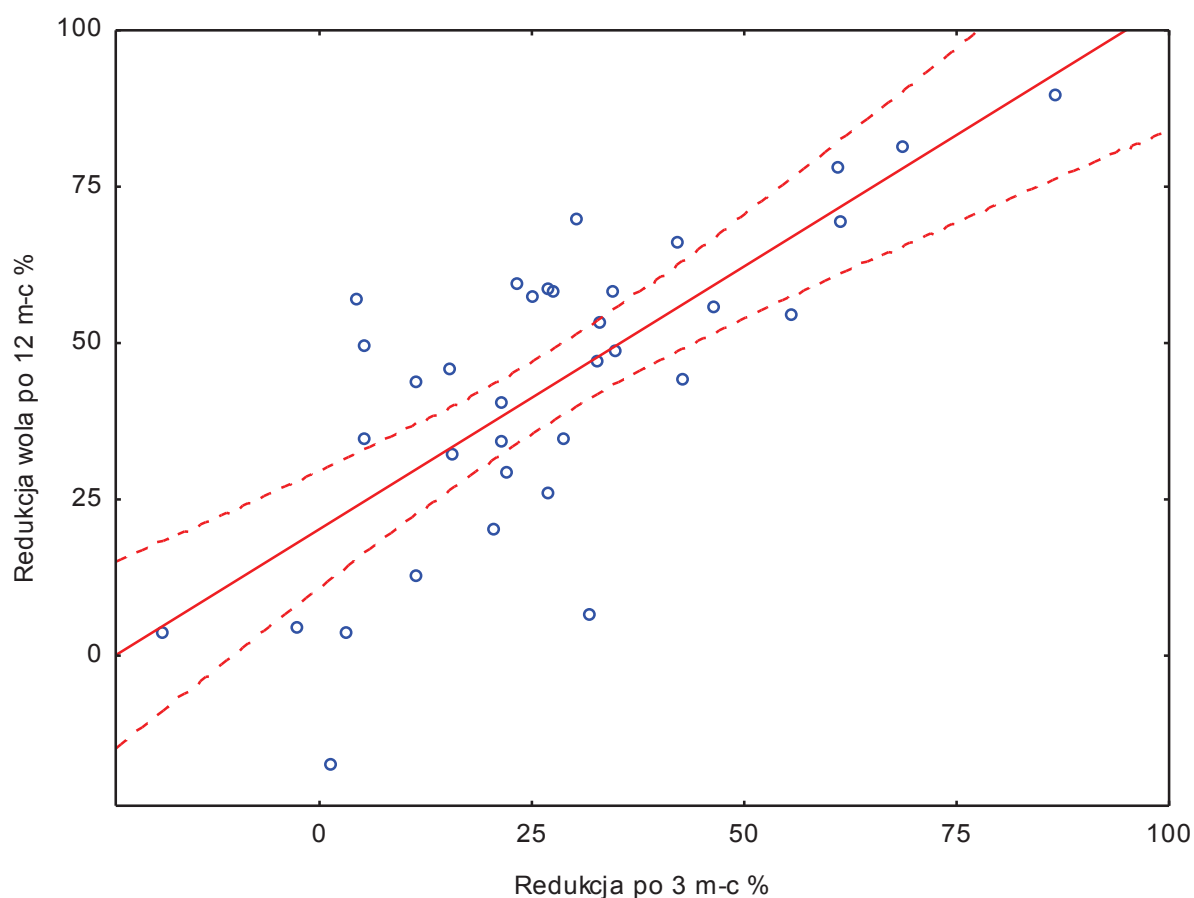


Wartość procentowa redukcji objętości zmieniła się w sposób istotny statystycznie w czasie (ANOVA $F=8,47$, $p=0,0005$). Dokładne testy post hoc pokazały, że redukcja po 3 miesiącach była istotnie większa w porównaniu do redukcji jaka nastąpiła pomiędzy 3 i 6 miesiącem, oraz w porównaniu do redukcji jaka nastąpiła pomiędzy 6 i 12 miesiącem (tabela 40, rycina 13).

Tabela 41. Korelacja stopnia redukcji po 3 miesiącach po leczeniu z całkowitym stopniem redukcji (%).

Współczynnik korelacji	Wartość p
0,74	p=0,0010

Rycina 14. Korelacja stopnia redukcji po 3 miesiącach po leczeniu z całkowitym stopniem redukcji.



Poziom redukcji objętości wola uzyskany po 3 miesiącach od zakończenia leczenia koreluje z poziomem redukcji ostatecznie uzyskanym po 12 miesiącach obserwacji. Im większa redukcja wola po pierwszych 3 miesiącach leczenia, tym lepszy efekt końcowy terapii (tabela 41, rycina 14).

Tabela 42. Redukcja wola w zależności od liczby dawek.

	1 dawka	>1 dawki	Wartość p
redukcja wola (ml)			
śr.±od.stand.	23,48±13,11	53,63±38,67	t=3,45
zakres	1,81-41,38	-18,26-137,52	p=0,0016
mediana	21,51	45,98	

Pacjenci, którzy otrzymali powyżej 1 dawki, mieli istotnie wyższą redukcję wola w porównaniu do osób, które otrzymały tylko 1 dawkę (tabela 42).

Tabela 43. Korelacja redukcji wola (ml) z wybranymi parametrami.

	Wsp. korelacji	Wartość p
wiek (lata)	0,01	0,9445
dawka L-T4 (µg/d)	-0,22	0,2113
jodochwytność (%)	-0,07	0,6976
aktywność wyliczona z USG (MBq)	0,65	0,0001
liczba dawek z USG	0,68	0,0001
czas trwania wola (lata)	-0,01	0,9462
wyjściowa wielkość wola USG (ml)	0,68	0,0001

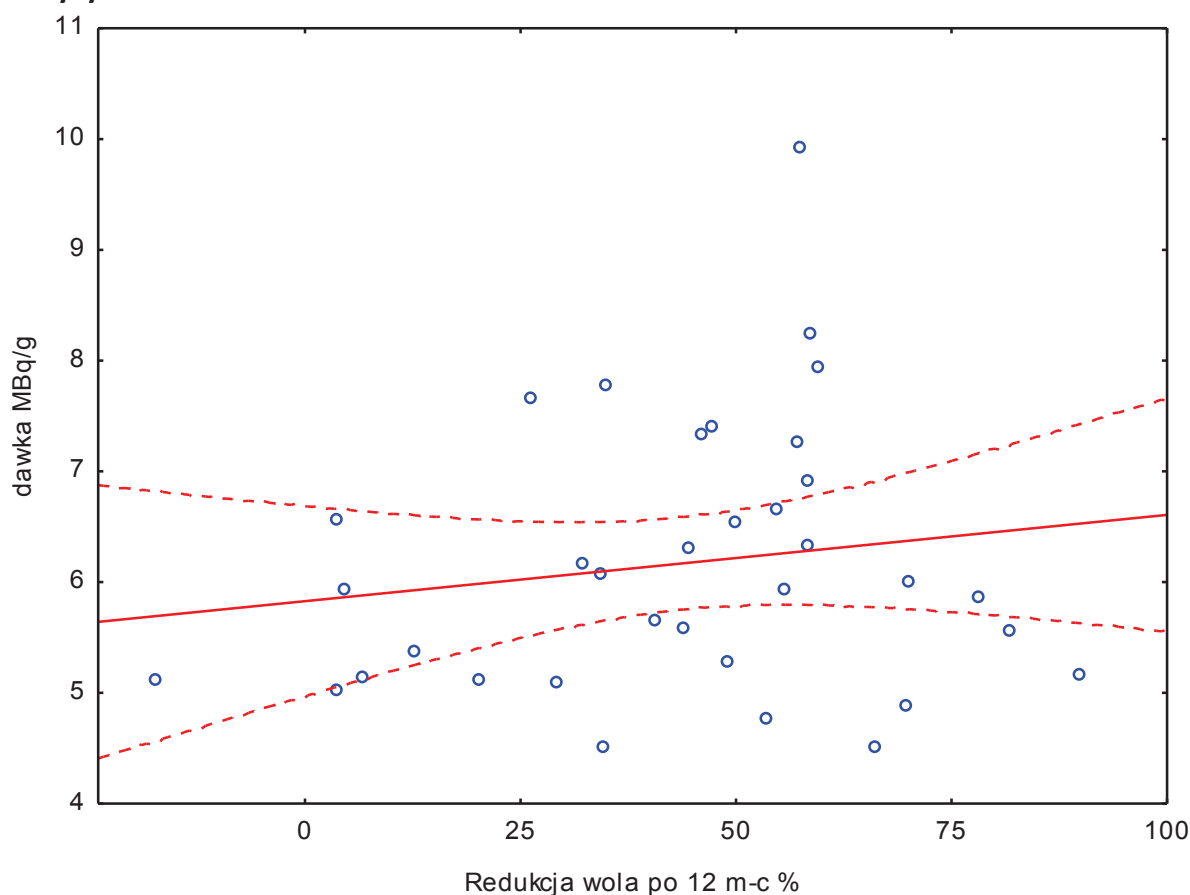
Wraz ze wzrostem wyliczonej aktywności i liczby dawek ¹³¹I rosła redukcja wola oceniona w mililitrach. Im większe wyjściowo wymiary wola, tym wyższa redukcja wola w mililitrach (tabela 43).

Tabela 44. Korelacja redukcji wola (%) z wybranymi parametrami.

	Wsp, korelacji	Wartość p
wiek (lata)	-0,28	0,1049
dawka L-T4 (µg/d)	-0,19	0,2859
Jodochwytność (%)	-0,13	0,4587
aktywność wyliczona z USG (MBq)	0,14	0,4130
liczba dawek z USG	0,18	0,3014
czas trwania wola (lata)	-0,27	0,1170
wyjściowa wielkość wola USG (ml)	-0,01	0,9542
aktywność MBq/g	0,14	0,3965

Biorąc pod uwagę względną redukcję rozmiarów wola (%), nie wykazano korelacji z żadną z ocenianych zmiennych. Nie potwierdzono opisanej wyżej korelacji z aktywnością podaną, liczbą dawek, a także wyjściową wielkością tarczycy (tabela 44).

Rycina 15. Korelacja redukcji wola (%) i dawki podanej wyliczonej w MBq na g tkanki tarczycy.



Nie stwierdzono korelacji pomiędzy aktywnością podaną (MBq/g) a stopniem redukcji wola. Uzyskana redukcja wielkości tarczycy nie zależy od podanej dawki (tabela 44, rycina 15).

Tabela 45. Jodochwytność u pacjentów w eutyreozie i obniżonym TSH (subkliniczna nadczynność).

		prawidłowe TSH	obniżone TSH	Wartość p
jodochwytność (%)	śr.±od.stand.	33,30±13,25	41,93±16,95	U=83,00
	zakres	15,80-69,00	19,20-66,10	p=0,1297
	mediana	29,00	38,29	

Jodochwytność pacjentów w eutyreozie była porównywalna do jodochwytności pacjentów z obniżonym TSH. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w jodochwytności pomiędzy tymi grupami (tabela 45).

Tabela 46. Redukcja wola w zależności od stanu metabolicznego przed leczeniem.

		prawidłowe TSH	obniżone TSH	Wartość p
redukcja wola (%)	śr.±od.stand.	43,02±24,72	43,77±25,53	t=-0,08
	zakres	3,51-89,66	-17,23-81,57	p=0,9363
	mediana	47,02	46,78	

Nie stwierdzono różnic w ocenie stopnia redukcji tarczycy zarówno w wartościach bezwzględnych (ml) jak i względnych (%), w grupach pacjentów pozostających przed leczeniem w eutyreozie i z obniżonym wyjściowo TSH (tabela 46).

Tabela 47. Korelacje pomiędzy wyjściowym TSH, a redukcją (ml i %).

	Współczynnik korelacji	Wartość p
ml	-0,11	0,5206
%	0,09	0,6030

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy efektem leczenia a wyjściowym stanem metabolicznym pacjenta (tabela 47).

Tabela 48. Redukcja wola w zależności od stanu metabolicznego po leczeniu 131-I.

		Eutyreoza	Niedoczynna	Wartość p
redukcja wola (%)	śr.±od.stand.	39,17±24,90	48,66±23,89	t=1,13
	zakres	-17,23-81,57	3,51-89,66	p=0,2646
	mediana	42,18	53,34	

Nie stwierdzono różnic w poziomie redukcji wola u chorych którzy po leczeniu pozostali w eutyreozie, w porównaniu grupą chorych z jatrogenną niedoczynnością tarczycy. Nie można wnioskować, że pacjenci z większą redukcją wola mieli wyższe ryzyko niedoczynności (tabela 48).

Tabela 49. Redukcja wola w zależności od palenia (czy kiedykolwiek palił/paliła).

		tak	nigdy	Wartość p
redukcja wola (%)	śr.±od.stand.	39,29±27,30	46,96±21,83	t=-0,92
kiedykolwiek palił/paliła	zakres	-17,23-89,66	3,57-81,57	p=0,3637
	mediana	45,91	50,18	
redukcja wola (%)	śr.±od.stand.	42,86±24,82	43,41±25,00	t=-0,06
aktywne palenie	zakres	3,51-89,66	-17,23-81,57	p=0,9517
	mediana	45,91	50,18	

Nie stwierdzono, aby u osób palących efekt leczenia różnił się od obserwowanego u osób niepalących (tabela 49).

Tabela 50. Redukcja wola w zależności od wywiadu rodzinnego.

		dodatni	ujemny	Wartość p
redukcja wola (%)	śr.±od.stand.	49,42±24,65	39,58±24,36	u=99,00
	zakres	-17,23-81,57	3,51-89,66	p=0,1375
	mediana	57,08	42,18	

Nie stwierdzono zależności pomiędzy dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób tarczycy a stopniem redukcji wola (tabela 50).

Tabela 51. Redukcja (%) a przeciwciała antyTPO.

		antyTPO (+)	antyTPO (-)	Wartość p
przed	śr.±od.stand.	45,80±29,89	41,90±21,95	t=0,44
	zakres	-17,23-89,66	3,57-81,57	p=0,6625
	mediana	48,40	44,33	
po	śr.±od.stand.	43,59±27,29	42,97±23,07	t=0,07
	zakres	-17,23-89,66	3,57-81,57	p=0,9423
	mediana	47,02	48,83	

Tabela 52. Redukcja (%) a przeciwciała antyTg.

		antyTg (+)	antyTg (-)	Wartość p
przed	śr.±od.stand.	44,22±25,76	42,58±24,39	t=-0,55
	zakres	-17,23-78,06	3,57-89,66	p=0,5887
	mediana	47,96	44,33	
po	śr.±od.stand.	47,33±24,65	34,31±23,01	t=0,07
	zakres	-17,23-89,66	3,57-58,59	p=0,9423
	mediana	49,35	43,78	

Nie stwierdzono, aby osoby z dodatnim mianem przeciwciał antyTPO i antyTg miały istotnie statystycznie większą redukcję objętości wola wyrażoną w mililitrach, w porównaniu do osób z ujemnym mianem (tabela 51 i 52).

Tabela 53. Analiza wieloczynnikowa-regresja.

	b*	Bł.std.-z b*	b	Bł.std.-z b	t(31)	p
wyraz wolny			111,0415	31,5022	3,5249	0,0013
jodochwytność (%)	0,3410	0,2202	0,5590	0,3610	1,5487	0,1316
objętość wyjściowa (ml)	-0,3353	0,2236	-0,1400	0,0934	-1,4993	0,1439
aktywność (MBq/g)	-0,4783	0,2475	-9,6999	5,0202	-1,9322	0,0625

W analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono zależności redukcji wola od jodochwytności, wyjściowej wielkości wola, oraz podanej aktywności 131-I (tabela 53).

5. ANALIZA POWIKŁAŃ LECZENIA

Tabela 54. Niedoczynność tarczycy po leczeniu, porównanie wybranych zmiennych.

		Eutyreoza	Niedoczynna	Wartość p
wielkość wola (ml)	śr.±od.stand.	123,33±68,00	79,07±30,89	U=93,00
	zakres	50,56-301,09	36,23-137,01	p=0,0597
	mediana	103,29	71,98	
wiek (lata)	śr.±od.stand.	68,35±7,18	62,00±11,45	U=100,00
	zakres	52,00-84,00	49,00-78,00	p=0,0989
	mediana	68,00	60,00	
jodochwytność (%)	śr.±od.stand.	33,30±13,25	41,93±16,95	U=83,00
	zakres	15,80-69,00	19,20-66,10	p=0,1297
	mediana	29,00	38,29	
liczba dawek	śr.±od.stand.	2,40±1,14	2,27±0,96	u=144,00
	zakres	1,00-5,00	1,00-4,00	p=0,8545
	mediana	2,00	2,00	
aktywność z USG (MBq)	śr.±od.stand.	1 539,04±852,35	1 349,59±748,46	t=-0,68
	zakres	431,19-3 354,12	357,50-2 907,56	p=0,4982
	mediana	1 389,09	1 383,06	
czas trwania wola (lata)	śr.±od.stand.	18,55±16,27	12,20±12,08	U=122,50
	zakres	1,00-50,00	1,00-40,00	p=0,3681
	mediana	14,00	10,00	
aktywność (MBq/g)	śr.±od.stand.	5,87±1,01	6,56±1,38	t=1,74
	zakres	4,51-8,24	4,78-9,94	p=0,0919
	mediana	5,62	6,33	

Nie stwierdzono różnic w żadnym z ocenianych parametrów pomiędzy grupą osób pozostających w eutyreozie a osobami z niedoczynnością tarczycy po leczeniu. Zestawione powyżej parametry nie wpływają na ryzyko niedoczynności po terapii ¹³¹I (tabela 54).

Tabela 55. Niedoczynność tarczycy po leczeniu a miana przeciwciał.

		Eutyreoza	Niedoczynność	Wartość p
antyTPO	(+)	5 (41,67%)	7 (58,33%)	p=0,1814
	(-)	15 (65,22%)	8 (34,78%)	
antyTg	(+)	8 (57,14%)	6 (42,86%)	p=1,00
	(-)	12 (57,14%)	9 (42,86%)	
antyTSHr	(+)	4 (66,67%)	2 (33,33%)	p=0,6045
	(-)	16 (55,17%)	13 (44,83%)	

Nie stwierdzono, aby osoby z dodatnim mianem przeciwciał miały wyższy odsetek niedoczynności po leczeniu w porównaniu z grupą osób z ujemnym mianem (tabela 55).

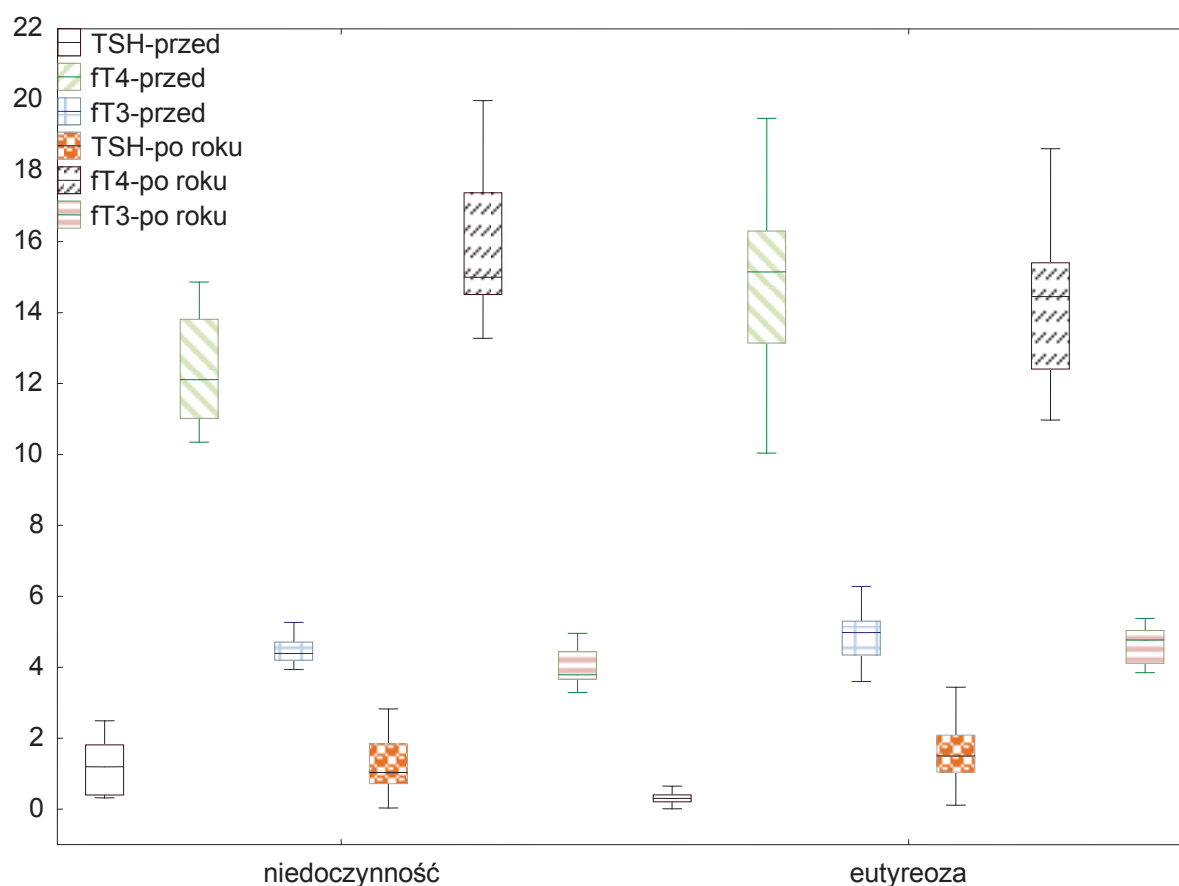
Tabela 56. Niedoczynność tarczycy po leczeniu a wywiad rodzinny.

		eutyreoza	niedoczynność	Wartość p
Wywiad rodzinny	(+)	8 (61,54%)	5 (38,46%)	p=0,6863
	(-)	12 (54,55%)	10 (45,45%)	

Tabela 57. Niedoczynność tarczycy po leczeniu a parametry wyrównania metabolicznego.

		Eutyreoza	Niedoczynna	Wartość p
TSH - przed	śr.±od.stand.	0,34±0,22	1,31±1,02	U=28,00
	zakres	0,01-0,82	0,32-4,11	p=0,0001
	mediana	0,31	1,20	
fT4 - przed	śr.±od.stand.	14,94±2,24	12,38±1,47	t=-3,84
	zakres	10,04-19,48	10,35-14,86	p=0,0005
	mediana	15,15	12,11	
fT3 - przed	śr.±od.stand.	4,85±0,75	4,50±0,42	t=-1,76
	zakres	3,60-6,28	3,94-5,27	p=0,0882
	mediana	4,98	4,39	
TSH - po	śr.±od.stand.	1,60±0,82	1,32±1,08	t=-0,88
	zakres	0,11-3,44	0,03-4,15	p=0,3873
	mediana	1,50	1,03	
fT4 - po	śr.±od.stand.	13,81±2,95	15,68±1,82	U=94,00
	zakres	4,61-18,62	13,28-19,98	p=0,0643
	mediana	14,46	15,00	
fT3 - po	śr.±od.stand.	5,05±1,88	3,97±0,51	U=39,00
	zakres	3,85-12,57	3,29-4,96	p=0,0007
	mediana	4,77	3,79	

Rycina 16. Niedoczynność tarczycy po leczeniu a parametry wyrównania metabolicznego.



Wartość TSH była w sposób istotny statystycznie wyższa u osób z niedoczynnością tarczycy w porównaniu z grupą pozostającą po leczeniu w eutyreozie. Obniżone TSH przed leczeniem, obserwowane w subklinicznej nadczynności tarczycy, zmniejsza ryzyko niedoczynności tarczycy po leczeniu (tabela 47, rycina 16).

Wartość fT4 była istotnie statystycznie niższa u osób z niedoczynnością tarczycy w porównaniu z grupą pozostającą po leczeniu w eutyreozie. Im wyższe przed leczeniem fT4, tym niższe po leczeniu ryzyko niedoczynności. Podobnie jak w ocenie TSH, im wynik fT4 bardziej zbliżony do obserwowanego w nadczynności, tym ryzyko niedoczynności tarczycy po leczeniu mniejsze (tabela 57, rycina 16).

DYSKUSJA

Zabieg chirurgiczny nadal traktowany jest jako metoda z wyboru w leczeniu wola obojętnego. Duże wola zwykle dotyczą osób starszych, które z uwagi na wiek nie chcą lub, ze względu na choroby towarzyszące, nie mogą zostać poddane leczeniu operacyjnemu. Odrębną grupę tworzą pacjenci z odrostem wola po operacji, u których ryzyko powikłań w trakcie kolejnego zabiegu i ryzyko ponownego odrostu wola jest zdecydowanie wyższe niż u osób wcześniej nieleczonych. Ponadto trzeba wziąć pod uwagę pacjentów, u których z racji wykonywanego zawodu lub hobby (śpiewacy, aktorzy, nauczyciele, spikerzy) należy szczegółowo przeanalizować nieduże, ale prawdopodobne ryzyko uszkodzenia strun głosowych w trakcie zabiegu operacyjnego.

1. OCENA OBJĘTOŚCI TARCZYCY

Jeszcze przed rozpoczęciem dyskusji na temat uzyskanych wyników leczenia radiojodem należy rozważyć dokładność, precyzję i przydatność metod obrazowych, przy pomocy których oceniano skuteczność tej metody.

W pracy własnej do oceny objętości wola zastosowałam dwa badania obrazowe: USG i TK. Dodatkowo, badanie TK oceniałam w aspekcie 3 metod pomiarowych: standardowej oceny, jaka wykonywana jest rutynowo w badaniach obrazowych tzn. badania opisywane są przez różnych radiologów (TK WO), często bez możliwości porównania wcześniejszych wyników, oraz technikami wykorzystywanymi jak dotychczas głównie w ramach badań i programów klinicznych czyli z porównawczą oceną wykonywaną przez jednego radiologa (TK JO) i planimetrią (TK PI).

Średnia wyjściowa objętość tarczycy w badaniu USG wynosiła 104,36 ml (zakres 36,23-301,09). W TK średnią wstępną objętość wola oszacowano na 111,58 ml (zakres 37,05-384,05/mediana 99,05), 122,64 (zakres 46,29-331,94/mediana 115,16), 112,09 (zakres 35,75-315,97/mediana 91,07) odpowiednio w metodzie TK WO, TK JO i TL PI. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pomiarami objętości w opisywanych metodach ($p=0,6291$). Średnia objętość tarczycy w badaniu USG po leczeniu wynosiła 58,66 (zakres 10,82-203,32) i odpowiednio 60,24 (zakres 10,22-224,76), 69,51 (zakres 12,28-254,12), 65,85

(zakres 11,81-235,23) dla TK WO, TK JO i TK PI. Ponownie nie wykazano różnic pomiędzy pomiarami we wszystkich stosowanych technikach ($p=0,7786$).

Mając na uwadze wady badania USG takie jak: brak możliwości pełnej oceny wielkości gruczołu w wolu zamostkowym, błąd pomiaru oceniany średnio na około 10-17%, szacowanie objętości gruczołu na podstawie wzoru na elipsoidę, gdzie podstawowym założeniem jest to, że gruczoł tarczowy odpowiada swym kształtem elipsoidzie, można oczekiwać różnic w pomiarach wykonanych tą techniką i TK [50;97;98]. W badaniu przy pomocy TK na wyniki pomiarów wpływają: doświadczenie radiologa, możliwość porównania wcześniejszych wyników i podobnie jak w USG równomierny kształt wola, wiedząc że w ocenie opartej wyłącznie na pomiarach szerokości, głębokości i wysokości każdego z płatów, objętość obliczana jest z wzoru na elipsoidę. Metodą referencyjną wydaje się być badanie TK PI oparte na sumowaniu obrysów poszczególnych skanów. Jednak i tej metodzie, podobnie jak badaniu MR zarzuca się 4% błąd pomiaru. Należy podkreślić, że błąd ten oszacowano traktując jako metodę referencyjną pomiar objętości tarczycy po strumectomii (metodą objętościową) [50]. Również ta metoda oceny objętości zawiera błędy pomiaru, gdyż po pierwsze zabieg nigdy nie jest całkowicie doszczętny, po drugie po zabiegu objętość gruczołu maleje o objętość wynaczynionej z niego w trakcie operacji krwi. Wobec takich argumentów wielu badaczy jako badanie referencyjne nadal traktuje, podobnie jak przyjął w pracy własnej, badania z zastosowaniem technik planimetrii (TK lub MR) [13;99;100].

W pracy własnej nie stwierdziłam statystycznie istotnych różnic pomiędzy wynikami oceny objętości tarczycy w 4 zastosowanych metodach ($p > 0,49$): USG, TK WO, TK JO i TK PI. Uzyskane wyniki stanowią silny argument przemawiający na korzyść badania USG. Do podobnych wniosków doszli także autorzy innych prac, rozstrzygając, że badanie USG z oceną wielkości opartą na wzorze na elipsoidę jest badaniem wystarczającym do szacowania objętości tarczycy [50;97].

Badanie USG jest obecnie „złotym standardem” w ocenie gruczołu tarczowego. Zalety takie jak: duża dostępność, brak narażenia na promieniowanie, niski koszt, powtarzalność metody stanowią o jej bezkonkurencyjności. W pracy własnej w ocenie wielkości tarczycy dodatkowo zastosowałam TK, mając na uwadze znaczne rozmiary wola, częste położenie zamostkowe i udokumentowany mniejszy błąd pomiaru. Ważnym argumentem przemawiającym na niekorzyść USG jest błąd pomiaru sięgający średnio 10-17% [50;97;98].

W większości prac oceniających wiarygodność USG, pomiary wykonywano w grupie chorych u których objętości tarczycy nie przekraczała 100 ml [13;97;98]. W pracy własnej zakres objętości wola oszacowałam na 36,23 do 301,09 ml. Hipotetycznie w dużych wolach o nieregularnej strukturze, gdzie obrys tarczycy w znacznym stopniu odbiega od elipsoidy, oczekivalibyśmy nawet większego błędu [101]. Stąd zaskoczeniem jest, brak różnic statystycznych w ocenie objętości wola w zastosowanych technikach pomiarowych. Traktując jako metodę referencyjną badanie TK PI, błąd pomiaru w USG wynosił 18,20% (zakres 1,41-46,91, mediana 15,27). Stosując analizę Blanda–Altmana zgodności wykonanych pomiarów, rozbieżność wyników USG i TK PI wynosiła średnio 19,20% (zakres 1,40-61,28, mediana 15,88). Jak należało oczekiwać, błąd pomiaru względem TK PI był najwyższy dla badania USG, niższy dla TK WO i najniższy dla badania TK JO. W analizie Blanda–Altmana wykazano istotne statystycznie różnice w błędach pomiarów poszczególnych technik oceny objętości tarczycy.

Analizując uzyskane wyniki zgadzam się ze wstępnie przyjętym założeniem, że wraz ze wzrostem tarczycy jej kształt coraz bardziej odbiega od elipsoidy, co powinno zawyżać wynik szacowanego błędu pomiaru. Celem wykluczenia lub potwierdzenia tak wysuniętych wniosków badałam, czy wraz ze wzrostem objętości wola błąd pomiaru USG także rośnie. W porównaniu USG do TK PI błąd pierwszy i analiza Blanda–Altmana, współczynniki korelacji błędów i wielkości wola wynosiły odpowiednio -0,12 ($p=0,3329$) i -0,14 (0,2543). Uzyskane wyniki wykluczają zależność pomiędzy wyjściowymi wymiarami wola a błędem pomiaru w badaniu USG. Co więcej ujemny współczynnik korelacji wskazywałby raczej na sytuację w której wraz ze wzrostem rozmiarów wola błąd pomiaru zmniejsza się. Podobnie, w pracy opartej na ocenie większych rozmiarów wola z zakresem objętości 21,0-164,0 ml nie wykazano znacznie wyższego błędu pomiaru USG. Przeciwnie, 10,6% należy do raczej niskich wartości szacowanego błędu [50]. Takie wyniki można tłumaczyć redukcją pojedynczego błędu pomiaru w ocenie szerokości, długości i głębokości wraz ze wzrostem wymiarów wola. Upraszczając, im większe wole, tym ryzyko niedoszacowania lub przeszacowania wymiarów jest mniejsze. Twierdzenie to mogłoby stanowić równowagę dla tezy rosnącego błędu pomiaru wraz ze wzrostem objętości wola i odchyleniem od kształtu elipsoidy. Pragnąc ostatecznie rozstrzygnąć powstałe wątpliwości, należałoby ocenić, czy wraz ze wzrostem objętości wola błąd pojedynczego pomiaru szerokości, długości i głębokości także rośnie. Trudno jednak praktycznie takie twierdzenie udowodnić. Chcąc oszacować błąd

pojedynczego pomiaru szerokości, długości i głębokości, musimy mieć podobnie jak wcześniej punkt odniesienia i badanie referencyjne. W tym przypadku metoda TK PI oparta na pojedynczych obrysach tarczycy nie może stanowić takiego punktu odniesienia. Należałoby zatem z braku możliwości porównania wyników do wcześniej uzyskanych zakończyć dyskusję na ten temat. Próbując jednak zaspokoić ciekawość, dysponując jednocześnie zebranymi danymi w pracy własnej oszacowałam błąd pomiaru badania USG w stosunku do metody TK najbardziej zbliżonej do TK PI, czyli TK JO. Okazało się, że błąd pomiaru szerokości płuca lewego nie maleje wraz ze wzrostem objętości tarczycy ocenianej w USG lub TK PI. Podobnie, nie wykazano żadnej zależności pomiędzy pozostałymi wymiarami długością i głębokością zarówno lewego jak i prawego płuca tarczycy. Nie znalazłam zatem wytłumaczenia, dlaczego całkowity błąd pomiaru objętości tarczycy w badaniu USG nie rośnie wraz ze wzrostem objętości wola. Można jedynie przypuszczać, że wraz ze wzrostem objętości tarczycy jej kształt, biorąc pod uwagę wszystkie uwypuklenia i wklęsłości, procentowo nieznacznie odchyła się od kształtu elipsoidy.

Dużym ograniczeniem badania USG jest brak możliwości oceny wola zamostkowego. Nygaard i wsp odważnie wnioskuje, że do oceny wielkości tarczycy w wolu zamostkowym najlepszym badaniem jest TK PI. Niestety, w ich pracy, w grupie w której zaledwie 6 osób miało wole zamostkowe, brakuje porównania wyników TK i USG [13]. Z uwagi na utrudnioną ocenę w USG tkanek położonych zamostkowo teza ta wydaje się mieć swoje uzasadnienie. Jednak do przyjęcia takiego twierdzenia konieczne było w pracy własnej oszacowanie, czy błąd pomiaru USG vs TK PI jest wyższy w wolu zamostkowym. Zarówno w bezpośrednim porównaniu badań oraz analizie Blanda–Altmana nie wykazano istotnych statystycznie różnic w błędach pomiaru u chorych z wolem zamostkowym i zlokalizowanych wyłącznie powyżej linii wcięcia mostka. Uzyskując tak korzystne wyniki dla badania USG, sprawdziłam dodatkowo, czy w grupie pacjentów, u których tarczycza schodzi za mostek, istnieją różnice w całkowitej bezwzględnej ocenie objętości wola. Wykazałam, że nie ma istotnej statystycznie różnicy w ocenie wola położonego poniżej linii wcięcia mostka w badaniach USG, TK WO, WK JO, TK PI zarówno przed jak i po leczeniu ($p=0,7714$ i $p=0,8366$). Uzyskane wyniki przemawiają na korzyść badania USG, jasno rozstrzygając, że nie ma przewagi żadnej z metod obrazowych w ocenie objętości wola zamostkowego. Zaistniałą różnicę w podejściu Nygaarda i wsp. do uzyskanych wyników należy prawdopodobnie tłumaczyć coraz doskonalszymi aparatami USG. Używana obecnie wyższa częstotliwość głowic USG i lepsza

rozdzielczość obrazów pozwalają na bardziej precyzyjną ocenę tarczycy, nawet w położeniu zamostkowym.

Dodatkowo, dyskutując kwestię błędu pomiaru USG, oszacowano błąd pomiaru pozostałych metod TK tj. TK WO i TK JO porównując je do traktowanej jako referencyjną metody TK PI. Wykazano zgodnie z oczekiwaniami, że precyzja badania jest niższa w TK WO (średni błąd pomiaru 17,79%, mediana 14,15%) niż TK JO (średni błąd pomiaru 13,02%, mediana 10,15%). Jednocześnie wykazano istotną różnicę pomiędzy błędem pomiaru przy pomocy USG i TK JO. Zbliżone wyniki uzyskano w analizie Bland–Altmana, gdzie średni błąd pomiaru w tych technikach wynosił odpowiednio 18,28% vs 11,93% i gdzie podobnie wykazano istotną różnicę w oszacowanym błędzie pomiaru pomiędzy USG i TK JO, a także USG i TK WO.

Reasumując, błąd pomiaru USG mimo znacznych rozmiarów wola wynosi 19,20%, nie rośnie wraz ze wzrostem rozmiarów wola i jest istotnie wyższy w porównaniu z innymi technikami oceny wielkości tarczycy. Jednocześnie jest na tyle niski, że nie powoduje statystycznie istotnych różnic w ocenie wielkości tarczycy w poszczególnych technikach pomiarowych. Badanie USG w ocenie wola zamostkowego, z uwagi na brak istotnych różnic w pomiarach wykonanych użytymi w pracy technikami, jest badaniem wystarczającym.

2. OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA WOLA OBOJĘTNEGO PRZY UŻYCIU 131-I

Jod radioaktywny w leczeniu nadczynności tarczycy i przerzutów zróżnicowanych raków tarczycy jest stosowany z niekwestionowaną skutecznością od ponad 60 lat. [75]. W ostatnich dwóch dekadach wykorzystuje się także jego działanie redukujące objętość tarczycy w leczeniu wola obojętnego. Mimo to, w wielu krajach Europy i Ameryki leczenie 131-I nadal zarezerwowane jest wyłącznie dla pacjentów z wolem nadczynnym [23;36;37]. W Polsce nieliczne doniesienia na temat stosowania radiojodu w wolu obojętnym pochodzą z ośrodka poznańskiego [81]. W naszym kraju podawanie dużych aktywności radiojodu, konieczne w przypadku znacznych objętości gruczołu tarczowego, jest możliwe tylko w wybranych ośrodkach. Terapia wiąże się z hospitalizacją, co podnosi koszty leczenia, a pacjenta naraża na niewygodną izolację i podróż czasem do odległych miejsc. Ambulatoryjne podanie 131-I pozwala na zastosowanie terapii w każdym ośrodku leczącym izotopami, nie wymaga hospitalizacji, co ogranicza koszty i poprawia komfort leczenia. Podstawowym pytaniem przy tak postawionych wnioskach zachęcających do stosowania tej terapii są jej oczekiwane efekty. W pracy własnej dowiodłam wysokiej skuteczności, nie odbiegającej od metody podaży jednorazowo dużej dawki, leczenia 131-I wola obojętnego dawkami powtarzalnymi.

2.1. Redukcja objętości w badaniach USG i TK

Wykazałam istotne zmniejszenie objętości wola po leczeniu 131-I zarówno w badaniu USG ($p=0,0001$) jak i w każdej ocenianej metodzie TK ($p=0,0001$). Uzyskane wyniki bezspornie potwierdzają skuteczność leczenia wola obojętnego 131-I, natomiast otwarte pozostaje pytanie o zakres uzyskanej redukcji, oraz zdefiniowanie czynników wpływających na efekty leczenia.

Ponieważ w leczeniu wola obojętnego standardem pozostaje nadal zabieg operacyjny, w przedstawionych w tabeli 2 (wstęp) pracach dotyczących leczenia 131-I wola obojętnego kandydatami do radiojodoterapii byli pacjenci w starszym wieku z wolem dającym objawy uciskowe, którzy nie wyrazili zgody na zabieg lub mieli istotne przeciwwskazania internistyczne do leczenia operacyjnego. Podobne kryteria doboru pacjentów zastosowałam w pracy własnej. Zwolennicy 131-I proponują, aby w tak wyselekcjonowanej grupie chorych

leczenie radiojodem traktować jako leczenie z wyboru. Przeciwnicy nazywają terapię taką, gdy zastosowanie pozostałych metod niesie za sobą zbyt duże ryzyko powikłań, leczeniem ratunkowym. Bez względu na nomenklaturę jeśli obserwujemy stałą progresję wielkości wola, nawet mimo stosowania lub niestosowania supresyjnych dawek L-T4 i pacjent nie kwalifikuje się do leczenia operacyjnego, należy rozważyć terapię 131-I.

Podstawowym pytaniem dotyczącym leczenia radiojodem, zarówno ze strony pacjenta jak i klinicysty, są oczekiwane efekty.

Zebrane w tabeli 2 wyniki wskazują na 34-56% redukcję rozmiarów wola po roku od czasu zakończenia leczenia. W pracy własnej, używając badania USG, wykazałam po roku od zakończenia leczenia 43,24% redukcję rozmiarów wola w stosunku do wyjściowej objętości gruczołu, co jest całkowicie zgodne z wynikami innych autorów [78;81]. Średnio rozmiary wola zmniejszyły się w wartościach bezwzględnych o 45,88 ml.

Bonnema i wsp. oceniając objętość wola badaniem MR uzyskali niższą efektywność leczenia (redukcja tylko o 33,9%) [77]. Z uwagi na różnice w precyzji metod pomiarowych, zaleca on dużą ostrożność w porównywaniu wyników z pracami, w których główną metodą było badanie USG. W pracy własnej skorzystałam więc z możliwości porównania metod pomiaru przy pomocy USG i TK. Średni stopień redukcji wola wynosił w TK WO 44,38%, TK JO 45,13% i TK PI 44,13%. Najmniejsza różnica w ocenie skuteczności leczenia była jak należało oczekiwać pomiędzy badaniami TK JO i TK PI, tu wartości średnie i mediany wynosiły odpowiednio 45,13% i 44,13%, oraz 42,53% i 42,48%. Jednakże, co ważne, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie stopnia redukcji względnej pomiędzy wszystkimi stosowanymi technikami pomiarowymi. W ocenie redukcji bezwzględnej wyrażonej w mililitrach uzyskałam istotne statystycznie różnice pomiędzy wszystkimi metodami pomiarowymi i TK PI. Jednak należy podkreślić, że redukcja wyrażona w wartościach bezwzględnych jest parametrem ściśle związanym z wyjściową objętością wola. W żadnej z dostępnych prac, tak i mojej, pracy parametr ten nie jest stosowany w dalszych statystykach.

Brak istotnych statystycznie różnic w ocenie objętości tarczycy i procentowej redukcji wielkości gruczołu po leczeniu ($p=0,9858$) pozwala na traktowanie obu metod jako równorzędnych w interpretacji uzyskanych wyników. Biorąc dodatkowo pod uwagę powszechność stosowania USG w codziennej praktyce klinicznej, jego powtarzalność oraz brak narażenia pacjenta na promieniowanie, ze względu na kliniczną użyteczność

uzyskanych wyników, badanie USG w dalszej części pracy traktowałam jako metodę zasadniczą.

W pracy własnej udowodniłam istotne statystycznie zmniejszenie się wola średnio o 43,24%. Z punktu widzenia poszczególnego pacjenta najważniejszym jest ryzyko niepowodzenia tej terapii. Dyskusyjnym pozostaje, jakie należy przyjąć kryteria aby uznać to leczenie za nieskuteczne. W cytowanych pracach (tabela 2.) zdecydowana większość autorów podaje 100% skuteczność terapii. Jednocześnie nie definiują oni czy skuteczność traktować należy jako każde nawet minimalne zmniejszenie się wymiarów wola, lub od jakiej wartości można uznać wynik terapii za satysfakcjonujący. Najwyższy odsetek niepowodzeń leczenia 131-I (14%) podają Le Moli i wsp., którzy jako definicję pozytywnej odpowiedzi na leczenie przyjęli zmniejszenie się rozmiarów wola o 13% w stosunku do wartości wyjściowej (średnia + 2 odchylenia standardowe współczynnika zmienności) [62]. Podobne kryteria zastosowali Wesche i wsp. ostatecznie deklarując 3% niepowodzeń leczenia [57].

Stosując w pracy własnej jako kryterium niepowodzenia powiększenie się objętości tarczycy w porównaniu do pomiaru wyjściowego (USG). Mogę tu mówić o 2,65% niepowodzeń. Tylko u jednej pacjentki (JM) obserwowałam powiększenie się wola o 17,23% (w stosunku do objętości sprzed leczenia, w wartościach bezwzględnych 18,26 ml). Jeżeli za punkt odcięcia niepowodzenia terapii przyjmiemy, podobnie jak inni autorzy 13%, wówczas odsetek niepowodzeń wzrośnie do 17,14%. W badaniu TK WO tylko u 5,71% badanych stwierdziłam powiększenie rozmiarów wola. W TK JO i TK PI nie obserwowałam powiększenia wola po leczeniu, najniższy stopień redukcji wynosił odpowiednio 9,44% i 10,17%, a kolejne przekraczały 17%. W pracy własnej przyjąłam USG jako metodę podstawową. Nie oznacza to, że wobec korzystniej przedstawiających się wyników badań TK należy się z tej decyzji wycofać. Trzeba jednak przedyskutować, z czego wynika ta różnica w ocenie skuteczności terapii, badanej w TK i USG oraz jakie może mieć ona znaczenie w praktyce klinicznej. U pacjentki u której wole powiększyło się o 17,23% w USG, w TK PI stwierdzono 17,65% jego redukcję. Różnica ta mieści się w zakresie błędu pomiaru, który dla badania USG (względem TK PI) wynosi średnio 19,20% (zakres 1,40-61,28/mediana 15,88). Nadal otwarte pozostaje pytanie, czy w sytuacji wzrostu w USG objętości wola po leczeniu 131-I o 17,23% należy mówić o niepowodzeniu i, zakładając dalszy wzrost objętości tarczycy, rozważyć konieczność innej terapii. Z drugiej strony, mając na uwadze obserwowany przez mnie, ale także przez innych autorów, opóźniony w czasie efekt terapii 131-I, można przyjąć postawę wyczekującą,

licząc na dalszą poprawę wyniku [57;78]. Ostatecznie, pacjentka opisana powyżej w 3-letniej obserwacji uzyskała 25,24% redukcję objętości wola (USG). Na podstawie jednego przypadku trudno wysuwać wnioski. Jednak należy podkreślić że: **w sytuacji gdy oceniany przy pomocy USG wzrost objętości wola nie przekracza w USG wartości zbliżonych do błędu pomiaru (tj. 0%), nie powoduje ucisku tchawicy, nie nasila stridoru i uczucia duszności, to licząc na późniejsze odległe efekty działania 131-I można zastosować technikę obserwuj i wyczekuj.**

2.2. Redukcja objawów uciskowych ocenianych za pomocą TK i spirometrii

Ze względu na brak zaburzeń metabolicznych w wolu obojętnym jednym z wiodących objawów klinicznych jest duszność. Definicja duszności opiera się na subiektywnym odczuciu braku powietrza. Dyskusja na temat mierzalności i subiektywnej poprawy uczucia duszności, została ujęta w części pracy dotyczącej jakości życia. Próbuąc zobiektywizować i zmierzyć poziom duszności możemy jedynie posiłkować się badaniami oceniającymi kompresję górnych dróg oddechowych. Zdjęcie rentgenowskie szyi w projekcji przednio-tylnej jest najczęstszą metodą służącą do oceny obturacji u pacjentów z wolem [102]. Miller i wsp. ocenili że mimo dużej przydatności w wykrywaniu zamostkowego położenia tarczycy klasyczne badanie rentgenowskie (rtg) i USG nie są badaniami właściwymi do oceny stopnia zwężenia dróg oddechowych [64].

2.2.1. Spirometria

W pracy własnej do oceny obturacji dróg oddechowych użyłam spirometrii i TK. Z badań Millera i wsp. wynika że zwężenie górnych dróg oddechowych oceniane w spirometrii dotyczy 31% pacjentów z wolem. Rios i wsp. odsetek ten uzależniają od pozycji pacjenta: 10% w pozycji stojącej i 20% w pozycji leżącej [102]. W pracy własnej stosując kryteria przyjęte przez Riosa i wsp. (obturacyja: FEV1 65-70% łagodna, 50-64% umiarkowana, 35-49% ciężka, poniżej 35% bardzo ciężka) wykazałam obturację u 8 (22,9%) pacjentów. Uzyskany wyższy odsetek tłumaczyć można różnym doбором grupy. Rios i wsp. w kryteriach włączających do badania wykluczyli osoby z chorobami serca, płuc, mięśni oraz palących papierosy, jako czynników potencjalnie wywołujących restrykcję [102]. Przyjmując różne główne cele badań w doborze grupy do pracy własnej nie stosowałam wymienionych kryteriów.

W pracy własnej w ocenie parametrów spirometrycznych stwierdziłam istotny statystycznie spadek FEV1, FVC i VC po leczeniu 131-I. W ocenie pozostałych parametrów spirometrycznych: FEV1%FVC, FEV1%VC i PEF nie stwierdziłam istotnych statystycznie zmian. Uzyskane wyniki różnią się od opisanej przez Riosa i wsp. normalizacji nieprawidłowych i poprawy wszystkich pozostałych wartości spirometrycznych po leczeniu operacyjnym [102]. Obserwowane różnice tłumaczyć można, po pierwsze, niską istotnością statystyczną wyników uzyskanych przez autorów hiszpańskich, po drugie różnym czasem obserwacji. Rios i wsp. istotne statystycznie różnice w ocenianych parametrach potwierdzili w ocenie 3 z 12 badanych parametrów [102]. Podobnie Bonnema i wsp. nie potwierdzili istotnie statystycznej poprawy parametrów FVC, FEV1, PIF50%, PEF50% po leczeniu SNG 131-I [77]. Czas obserwacji Riosa i wsp. wynosił 3 miesiące. Stosowanie w pracy własnej dawek frakcjonowanych wydłużyło czas leczenia, a tym samym obserwacji z 12 do maksymalnie 27 miesięcy. Przy tak rozciągniętym czasie badania należy wziąć pod uwagę fizjologiczne spadki przepływów o średnio 40-60 ml rocznie. W pracy średnia wartość FEV1 przed leczeniem obniżyła się z 2,02 do 1,97 po leczeniu (mediany 2,08 i 2,01, różnica 70 ml). Biorąc pod uwagę minimum roczny czas obserwacji możemy założyć, że różnica średnich wynosząca 50 ml odpowiada spadkom fizjologicznym. W ocenie wartości FVC, VC średni spadek przepływów odbiegał od wartości przyjętych za dopuszczalne. W związku z obserwowanymi rozbieżnościami oceniłam czy obniżenie FVC, VC u osób które otrzymały >1 dawki 131-I (dłuższy czas obserwacji), było większe niż u osób leczonych 131-I jednorazowo. Bez istotności statystycznej wykazano, że spadek wartości FVC był wyższy u osób dłużej obserwowanych (średnia 0,14 do 0,21, mediana 0,2 do 0,26).

Należy zaznaczyć że wykorzystane pomiary FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF jakkolwiek stosowane przez większość autorów służą do oceny obturacji dolnych dróg oddechowych [64;77;102;103]. Takie założenie tłumaczy brak istotnej poprawy tych parametrów zarówno po leczeniu operacyjnym jak i 131-I [64;77;102;103]. Do oceny zwężenia tchawicy i górnych dróg oddechowych Bonnema i wsp. proponują PIF [77]. Ucisk górnych dróg oddechowych powoduje głównie upośledzenie wdechu wyrażone przez PIF, lub jak podaje Bonnema wartość wskaźnika PEF/PIF powyżej 1,2 [77]. W pracy własnej w ocenie PIF, podobnie jak powyżej w ocenie FEV, stwierdziłam statystycznie istotny fizjologiczny spadek po leczeniu. Za pomocą wskaźnika PEF/PIF >1,2 rozpoznałam obturację tchawicy u ponad połowy chorych

(20 osób, 59%). Nie stwierdziłam jednak statystycznie istotnych różnic w ocenie PEF/PIF przed i po leczeniu.

Podobnie jak inni autorzy nie stwierdziłam korelacji pomiędzy którymkolwiek z ocenianych w spirometrii parametrem, a stopniem redukcji wola [77].

2.2.2. TK ocena dróg oddechowych

W pracy własnej obturację dróg oddechowych w badaniu TK oceniłam na średnio 30%. Podstawowym pytaniem było czy uzyskano poprawę po leczeniu. Podobnie jak inni autorzy w pracy własnej wykazałam istotne statystycznie zwiększenie pola przekroju tchawicy po leczeniu w porównaniu z kontrolą przed leczeniem (średnio przed $1,6 \pm 0,5$ vs po $1,9 \pm 0,6$, zakres przed 0,8-3,1 vs po 0,9-3,5 przy $p=0,0001$) [77;103]. Pole przekroju tchawicy w największym punkcie uległo powiększeniu średnio o $0,35 \text{ cm}^2$ (27,48%). Uzyskany wynik koresponduje z uzyskanymi przez Bonnemę i wsp. 17,9 % i 36% oszacowanymi przez Huysmansa i wsp. [103]. Stwierdziłam także istotną statystycznie poprawę względnego wskaźnika zwężenia tchawicy ($p=0.0001$). Wykazałam, że po leczeniu istotnie statystycznie zwiększył się wymiar przednio tylny tchawicy w jej największym punkcie ($p=0.0001$). Stwierdziłam poprawę w ocenie szerokości tchawicy przed i po leczeniu, jednak wyniki te nie uzyskały istotności statystycznej.

Nie stwierdziłam korelacji pomiędzy zwężeniem tchawicy, a oceną jakości życia. W ocenie korelacji poprawy po leczeniu i jakość życia stwierdziłam jedynie zmniejszenie trudności w połykaniu wraz ze zmniejszeniem stopnia ucisku.

Podobnie jak Bonnema i wsp. w pracy własnej nie wykazałam korelacji pomiędzy stopniem redukcji ucisku tchawicy w TK, a stopniem redukcji wola [77]. Znaczna redukcja objętości wola nie ma bezpośredniego wpływu na zmniejszenie ucisku tchawicy.

Zmiany w ocenianych parametrach spirometrii i TK nie korelują z redukcją wola. Nie stwierdziłam w badaniu spirometrycznym zmian które wynikałyby z zastosowanego leczenia. Badanie spirometryczne nie jest badaniem właściwym do oceny efektów leczenia 131-I. W TK wykazałam zwiększenie pola powierzchni przekroju po leczeniu. TK szyi z oceną światła tchawicy jest najlepszą metodą oceny ucisku i przemieszczenia tchawicy, oraz oceny efektów leczenia 131-I w rozumieniu kompresji dróg oddechowych.

2.3. Jakość życia

W pracy własnej przy ocenie ogólnej jakości życia pacjentów z wolem obojętnym leczonych 131-I, obserwowałam poprawę w zakresie: funkcjonowania fizycznego, ogólnej oceny zdrowia, poczucia vitalności i funkcjonowania społecznego oraz zmniejszenie ograniczenia fizycznego w pełnieniu ról. Jedyną istotną potwierdzoną statystycznie korelacją pomiędzy poprawą jakości życia, a stopniem redukcji wola było zmniejszenie częstości odczuwania bólu wraz ze wzrostem stopnia redukcji wola.

W ocenie jakości życia związanej z chorobą stwierdziłam istotną statystycznie poprawę w parametrach: duszność, skrócenie oddechu i uczucie ciała obcego w gardle. W zmianie wyglądu szyi obserwowałam nieistotną statystycznie poprawę. Nie znalazłam korelacji pomiędzy poprawą dolegliwości mierzoną zastosowanym w pracy testem jakości życia, a stopniem redukcji wola. Oznacza to, że wysokie wartości redukcji wola wcale nie przekładają się wprost na zadowolenie pacjenta i odwrotnie, możemy oczekiwać dużej satysfakcji z leczenia przy niewielkim zmniejszeniu wola. Takie wyniki, pozwalają dyskutować czy rzeczywiście dążenie do maksymalnej redukcji wola, nawet przy zastosowaniu rhTSH, z punktu widzenia pacjenta i jego zadowolenia z efektów terapii jest uzasadnione. Tym niemniej maksymalna redukcja wola wiąże się z koniecznością substytucji L-T4 co może obniżyć ogólne poczucie zdrowia pacjenta. Zdecydowana większość obserwowanych pacjentów była zadowolona z terapii, bez wahania poddałaby się jej po raz kolejny i uważa to leczenie za bezpieczne, skuteczne i godne polecenia.

Kończąc dyskusję na temat efektów zastosowanego leczenia znajdujemy się w punkcie który dla klinicysty powinien być nadrzędnym celem terapii, czyli jakość życia i satysfakcja pacjentów. Oceniając uzyskane wyniki można podsumować, że po leczeniu obserwowano poprawę w zakresie zgłaszanych dolegliwości co wiązało się z dużym stopniem zadowoleniem tak leczonych chorych.

Reasumując, w pracy uzyskano znaczącą poprawę ogólnej jakości życia, a także jakości życia i dolegliwości związanych z chorobą. Leczenie powodowało zmniejszenie uczucia duszności, ciała obcego w gardle oraz skrócenia oddechu. Stopień redukcji wola nie ma bezpośredniego związku z zadowoleniem pacjenta z leczenia 131-I, dlatego dyskusyjnym pozostaje usilne dążenie do maksymalnej redukcji objętości tarczycy.

3. OCENA ROKOWANIA W ZAKRESIE SKUTECZNOŚCI LECZENIA W ZALEŻNOŚCI OD OCENIANYCH ZMIENNYCH

Uzyskany w pracy własnej wynik 43,24% redukcji rozmiarów wola wydaje być zbliżony do dotychczas publikowanych danych (tabela 2.). Nasuwa się jednak pytanie o przyczyny występowania rozbieżności w wynikach uzyskanych przez innych autorów. Zakres ten po roku leczenia wynosi 34-65,9%. Do wyjaśnienia pozostaje, jakie czynniki przeważały o wyższej skuteczności leczenia u jednych autorów oraz jakie błędy popełnili inni uzyskując mniejsze efekty.

3.1. Czas obserwacji

Pierwszym, ważnym czynnikiem wpływającym na efekt terapii jest czas obserwacji. W pracach w których okres ten był dłuższy, wykazano wzrost redukcji wola z 38% w pierwszym roku do 44% po 2 latach lub 34% do 55% z najwyższym stopniem zmniejszenia wola (71,9%) po trzech latach obserwacji [57;78;85].

W pracy własnej badanie USG wykonywano w odstępach kilkumiesięcznych, co pozwala na ocenę tempa zmian objętości wola. Na stałe narastanie stopnia redukcji wola wskazują istotne statystycznie różnice w kolejnych punktach czasowych (3, 6 i 12 miesięcy) po leczeniu. Wyniki te potwierdzają, że redukcja rozmiarów wola jest procesem postępującym w czasie. Podobnie do wyników Nygaarda i wsp. w wolu toksycznym największe procentowo zmniejszenie objętości wola uzyskano w pierwszych 3 miesiącach leczenia, obserwując następnie spadek tempa dalszej redukcji [104].

Mając na uwadze ograniczenia czasowe pracy własnej przedstawiłam wyłącznie wyniki uzyskane po roku od zakończenia terapii 131-I. W dalszej obserwacji pacjentów, z których część jest już 3 lata po zakończeniu leczenia, stwierdziłam zgodnie z wynikami innych autorów, dalszą redukcję rozmiarów wola [57;78].

3.2. Wstępny efekt leczenia

Dyskutując na temat stopnia redukcji wola, interesującym, dotychczas nie badanym przez innych autorów aspektem, wydaje się być czy na podstawie oceny stopnia zmniejszenia się wola po pierwszych 3 miesiącach leczenia możemy przewidzieć jaki będzie całkowity efekt terapeutyczny po roku. W pracy własnej wykazałam dodatnią korelację pomiędzy stopniem

redukcji wola po 3 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia ($r=0,74$, $p=0,0010$). Uzyskane dane pozwalają na stwierdzenie, że im lepszy jest efekt terapeutyczny po 3 miesiącach leczenia, tym lepszy wynik końcowy po roku.

3.3. Redukcja wola a zastosowana aktywność 131-I

Wyniki pracy własnej wskazują, że efekt leczenia 131-I nie rośnie wraz z podaną aktywnością radiojodu.

Wstępnie oszacowane wyniki przedstawiały się bardzo obiecująco. Wykazałam że osoby, które otrzymały więcej dawek 131-I miały istotnie wyższą redukcję wola (ml) w porównaniu do tych, które otrzymały tylko jedną dawkę ($p=0,0016$). Ponadto obserwowałam dodatnią korelację ($r=0,65$, $p=0,0001$) pomiędzy aktywnością wyliczoną, a redukcją wola w ml. Wykazałam także, że efekt terapii w ml rośnie wraz z liczbą podanych dawek ($r=0,68$, $p=0,0001$), a co za tym idzie wraz ze wzrostem podanej aktywności (przypominając że aktywność wyliczona była zwykle niższa od aktywności podanej stanowiącej wielokrotność 800 MBq).

Także inni autorzy wykazali, że redukcja rozmiarów wola zależy od podanej aktywności 131-I [62;86]. Należy podkreślić że aktywność wyliczona i aktywność podana ściśle zależą od wyjściowej objętości wola. Korelacji tych nie obserwowałam gdy redukcję wola oceniono w wartościach względnych (%). Zachowując ostrożność w porównywaniu wyników, należy zwrócić uwagę że podaną aktywność 131-I w cytowanych wyżej pracach wyrażono w MBq/gram tkanki tarczycy, a efekt terapii w %.

Celem porównania wyników własnych z pracami innych autorów użyłam przeliczenia podanej aktywności 131-I w MBq na gram tkanki tarczycy. W pracy własnej rozpiętość stosowanych aktywności wynosiła od 4,51 do 9,94 MBq/g tkanki tarczycy (średnia $6,16 \pm 1,21$ /mediana 5,93). Nie wykazałam korelacji pomiędzy podaną w przeliczeniu na gram tkanki tarczycy aktywnością radiojodu, a stopniem redukcji wola w % ($r= 0,14$, $p=0,3965$). Le Moli i wsp. stosując aktywności od 0,6 do 15,7 MBq/g tkanki tarczycy, mieli prawie trzykrotnie większy zakres podanych aktywności [62]. Prawdopodobnie różnicami w zakresie podawanych aktywności można tłumaczyć rozbieżności w uzyskanych wynikach. W dyskusji należy wziąć pod uwagę badania Bonnemy i wsp. którzy mimo zastosowania skomplikowanego algorytmu obliczania podanej aktywności, obserwowali duże rozbieżności pomiędzy dawkami promieniowania i podobnie jak ja nie wykazali zależności pomiędzy

podaną aktywnością ^{131}I , a efektami leczenia [77]. Jarlov i wsp. porównując efekty terapii wola toksycznego w dwóch schematach, jednym opartym na podaży ustalonej aktywności ^{131}I dostosowanej jedynie do wielkości wola ocenianego w badaniu palpacyjnym i drugim z dawką wyliczaną na podstawie morfologii gruczołu, jodochwytności i wielkości w badaniu obrazowym, nie uzyskali istotnych różnic [105]. Moje oraz Bonnemy i wsp. wyniki potwierdzają punkt widzenia badaczy duńskich że precyzyjne obliczanie dawki nie jest zabiegiem koniecznym, gdyż efekt leczenia nie jest zależny od aktywności podanej [77;105].

Odrębnym zagadnieniem wymagającym omówienia są różnice w korelacji pomiędzy aktywnością wyliczoną i aktywnością podaną wyrażonych w MBq, a efektem terapii w ml i wartościach bezwzględnych (%). Do tej dyskusji powrócę poniżej po omówieniu korelacji wyjściowej objętości wola i efektu leczenia.

Podsumowując, stosowanie wyższych aktywności ^{131}I nie poprawia efektu terapeutycznego, co pośrednio tłumaczy zbliżone wyniki leczenia które uzyskali autorzy różnych prac z użyciem ^{131}I , mimo znacznych rozbieżności w opisanych schematach terapii.

3.4. Redukcja wola a wyjściowa objętość tarczycy

Niektórzy autorzy uzyskując mniej zadowalające efekty leczenia tłumaczą to różnicami w średnich objętościach tarczycy badanych grup [77]. Pytaniem jest czy efekt ten rzeczywiście zależy od wyjściowej objętości wola. Badacze holenderscy wykazali że wraz ze wzrostem wyjściowej objętości tarczycy dochodzi do spadku redukcji objętości (wyrażonej procentowo) [57;62]. W pracy własnej uzyskałam ujemną korelację pomiędzy wyjściową wielkością wola, a stopniem redukcji w ml ($r=0,68$, $p=0,0001$). Nie udało się potwierdzić takiej zależności dla wyjściowej objętości wola i stopnia redukcji wyrażonego procentowo ($r=-0,01$, $p=0,9542$). Oczywistym jest, że duże wole ma większe możliwości redukcji w mililitrach niż mała tarczyca. Procentowa redukcja wola nie zależy wprost proporcjonalnie od jego wyjściowej objętości, stąd jest lepszym, niezależnym wskaźnikiem efektu terapii. Przyjmując takie kryteria w przeciwieństwie do Le Moli i wsp. oraz Bonnemy wsp., ale zgodnie z wynikami uzyskanymi przez Nygaarda i wsp., nie wykazałam zależności pomiędzy wyjściową objętością tarczycy, a stopniem redukcji wola po leczeniu [62;77;78].

Wracając do tematu korelacji pomiędzy aktywnością wyliczoną i podaną, a efektem terapii należy zaznaczyć, że całkowita aktywność wyliczona i podana wyrażone w MBq są

po pochodnymi wyjściowej objętości wola. Dlatego w korelacji efektu terapii (w wartościach bezwzględnych - ml), gdzie efekt zależy od wyjściowej wielkości wola, uzyskano istotnie statystyczną zależność z aktywnością podaną i wyliczoną. Jednak w procentowej ocenie efektów leczenia, gdzie efekt nie zależy od wyjściowej objętości wola, nie udało się potwierdzić korelacji pomiędzy aktywnością podaną i wyliczoną, a efektem terapii.

Podsumowując redukcja wola nie zależy od wyjściowej objętości tarczycy.

3.5. Redukcja wola a stan metaboliczny przed leczeniem

Teoretycznie można przyjąć, że w wolu nadczynnym stopień redukcji objętości tarczycy w odpowiedzi na ^{131}I jest wyższy w porównaniu z wolem obojętnym. Zależność ta miałaby wynikać z wyższej w wolu nadczynnym jodochwytności. W pracy własnej porównując średnią jodochwytność u osób z subkliniczną nadczynnością tarczycy ($41,93 \pm 16,95$ /mediana $38,29$ /zakres $19,2-66,10\%$) do będących w eutyreoze ($33,30 \pm 13,25$ /mediana $29,00$ /zakres $15,8-69\%$) nie stwierdzono istotnych różnic. Podobnie, nie obserwowałam różnic w ocenie efektów leczenia u osób z TSH poniżej wartości referencyjnych i prawidłową tyreotropinemią ($p=0,9363$). Podobnie jak u Bonnemy i wsp. nie wykazałam zależności pomiędzy wyjściowymi wartościami TSH, a efektem leczenia ($r=0,09$, $p=0,6030$) [77]. W pracach z oceną skuteczności leczenia ^{131}I wola toksycznego nie wykazano istotnych różnic pomiędzy jodochwytnością oraz efektem terapii pomiędzy pacjentami z wolem obojętnym i nadczynnym [104;106].

Nie znalazłam także istotnych różnic pomiędzy efektem leczenia w grupie chorych którzy po radiojodoterapii pozostawali w eutyreoze w porównaniu z chorymi którzy rozwinęli niedoczynność ($p=0,2646$). Oznacza to, że chorzy z niedoczynnością tarczycy po leczeniu wcale nie uzyskali lepszego efektu terapeutycznego, a tylko mieli jedno powikłanie więcej.

3.6. Redukcja wola a pozostałe zmienne

Korelując pozostałe dane z efektami terapii nie stwierdziłam zależności pomiędzy: wiekiem pacjenta, stosowaną przed leczeniem dawką L-T_4 , jodochwytnością, czasem trwania wola, a stopniem redukcji objętości tarczycy. Nie obserwowałam większej redukcji wielkości wola u nie palących w porównaniu z grupą palaczy ($p=0,9517$). Dzieliąc grupę nie palących na takich, którzy wcześniej palili i nie palili nigdy podobnie nie stwierdziłam różnic w stopniu redukcji objętości wola ($p=0,3637$).

Obserwowałam porównywalny stopień redukcji wielkości wola u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób tarczycy jak i bez obciążenia rodzinnego ($p=0,1375$). Chorzy z dodatnimi przeciwciałami antyTg i antyTPO uzyskali porównywalny poziom redukcji objętości wola w stosunku do chorych bez ich obecności.

Zdaniem Le Moli i wsp. zmienne takie jak: wiek pacjenta oraz czas trwania wola, biorąc pod uwagę stały wzrost jego objętości, są pochodnymi wyjściowej wielkości wola i nie powinny być oceniane jako niezależne czynniki ryzyka [62]. W pracy własnej nie wykazałam wpływu wyjściowej objętości wola na efekt terapii. Zgodnie z tym co podał Le Moli i wsp. nie wykazałam także wpływu wieku pacjentów i czasu trwania wola na wyniki leczenia.

Nie wykazałam też zależności redukcji wola od jodochwytności, wyjściowej wielkości wola, oraz podanej aktywności ^{131}I w analizie wieloczynnikowej.

4. ANALIZA POWIKŁAŃ LECZENIA

Zaczynając analizę działań niepożądanych po terapii ^{131}I , zwykle pierwszym w czasie jest popromienny obrzęk tarczycy.

W dostępnym piśmiennictwie stosunkowo wysoki odsetek pacjentów z niewielkim wzrostem objętości tarczycy w pierwszym miesiącu po leczeniu (16,95%) podali Nygaard i wsp. Autorzy ci nie precyzują co oznacza deklarowany przez nich mały wzrost objętości [78]. Postterapeutyczne powiększenie rozmiarów wola obserwowałam u jednej osoby (2,86% przypadków). U tej pacjentki wystąpił wzrost objętości wola o 55% w stosunku do wartości wyjściowych. Pacjentka wyjściowo nie miała objawów ucisku lub przemieszczenia tchawicy w USG i TK, a wole nie schodziło za mostek. Tym szyjnym położeniem wola można tłumaczyć brak, związanych z obrzękiem, objawów duszności lub stridoru. Obserwując tak znaczny obrzęk tarczycy po leczeniu należy upewnić się co do wiarygodności wyniku i uwzględnić szacowany powyżej błąd pomiaru USG. W ocenie objętości tarczycy w USG w kolejnych punktach czasowych w trakcie obserwacji potwierdziłam wzrost objętości wola ze stopniową redukcją do niższej niż wyjściowa objętości w 12 miesięcy po leczeniu. Porównanie początkowych i końcowych wyników USG i TK wykazuje błąd pomiaru USG poniżej średniej 19,2% (błąd pierwszy przed 13,60%, błąd BA przed 14,59%, błąd pierwszy po 16,63%, błąd BA po 7,47%). Dlatego sądzę że w tym jednym przypadku można mówić postterapeutycznym obrzęku tarczycy. Przy tak znacznym wolu (w wartościach bezwzględnych objętość tarczycy wzrosła o 70,68 ml) gdyby było ono położone zamostkowo i zwiężało światło tchawicy,

należałoby spodziewać się znacznego nasilenia duszności. Podany przez Nygaarda i wsp. 4% wzrost objętości wywołany obrzękiem tarczycy po leczeniu, nie zniechęca do tej metody leczenia [90]. W świetle pracy własnej obserwowany odsetek powikłań (2,87%) również nie zraża do stosowania 131-I. Jednak analizując wyniki uzyskane przez Nygaarda i wsp. widać, że opisany, maksymalny - 4% wzrost objętości dotyczy jej mediany, a u kilku pacjentów obserwował on wzrost objętości wola o ponad 25% w stosunku do wartości wyjściowej. Podobnie Bonnema i wsp., obserwowali w swojej pracy 15% wzrost objętości wola w pierwszym tygodniu po leczeniu [77]. Wobec uzyskanych wyników uważam że skala komplikacji z 55% obrzękiem wola po leczeniu powinna wzbudzić większą czujność klinicystów szczególnie u chorych z wolem zamostkowym z jednoczesnym przesunięciem i uciskiem tchawicy.

Drugim wczesnym powikłaniem po leczeniu 131-I jest tyreotoksykoza wynikająca z uszkodzenia komórek tarczycy. W wyniku rozpadu tyreocytów dochodzi do uwolnienia hormonów tarczycy z jawnymi klinicznie objawami nadczynności. W dostępnym piśmiennictwie odsetek tego powikłania oszacowano pomiędzy 0% (taki przyjmuję dla prac w których wśród powikłań nie ujęto nadczynności tarczycy, co niekoniecznie świadczy o ich braku) do maksymalnie 28% [13;57;62;81]. Uzyskany w pracy własnej wynik (8,57%) jest zbliżony do obserwowanego w innych publikacjach. Podobnie, jak u wielu innych autorów była to przejściowa, samoograniczająca się postać zapalenia tarczycy. Powikłanie to nie miało żadnych implikacji klinicznych. Jednak z ryzykiem takim należy się liczyć szczególnie u pacjentów z zaburzeniami rytmu i niewydolnością serca, gdzie nawet przejściowa tyreotoksykoza może znacząco pogorszyć stan ogólny chorego.

Kolejnym zagadnieniem jest ryzyko indukcji jodem promieniotwórczym choroby Gravesa-Basedowa. Dwie osoby u których w trakcie leczenia wydukowano autoimmunologiczne zapalenie tarczycy wyłączono z grupy badawczej, ponieważ nie ukończyły leczenia (nie podano pełnej dawki 131-I) lub rocznego okresu obserwacji (tyreoidectomy przed zakończeniem obserwacji). Aby porównać ryzyko takiego powikłania z dostępnym piśmiennictwem oceniono je w całej początkowo włączonej do badania grupie na 5,41%. Podobne wyniki (5%) częstości choroby Gravesa-Basedowa po leczeniu 131-I przedstawili Nygaard i wsp. w retrospektywnym badaniu 191 chorych z wolem obojętnym [41]. Z uwagi na małą liczebność grupy i decyzję o wykluczeniu tych osób z badania nie oceniałam czy ryzyko choroby Gravesa-Basedowa jest wyższe u osób z dodatnimi antyTPO. Nygaard i wsp.

inaczej definiując cele pracy i dobór probantów oszacowali, że u chorych z dodatnimi antyTPO przed leczeniem, ryzyko wyindukowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy jest wyższe [41].

Najczęstszym i jednocześnie najpóźniej ujawniającym się powikłaniem leczenia radiojodem wola obojętnego jest niedoczynność tarczycy. Niektórzy autorzy uważają, że niedoczynności tarczycy nie należy zaliczać do powikłań, ale traktować ją jako „mniej pożądany” efekt terapii, tym bardziej, że jest to stan łatwy do odwrócenia substytucją L-T4 [57;81]. Trzeba podkreślić, że ryzyko niedoczynności po zabiegach operacyjnych jest bliskie 100% i nie decyduje ono o wskazaniach lub przeciwwskazaniach do leczenia chirurgicznego. Uzyskany w pracy własnej odsetek pacjentów wymagających stałej substytucji L-T4 (42,9%) znacząco odbiega od podanego przez Hegedusa i wsp. (8%) i ocenianego 8 lat po zakończeniu terapii przez Verelsta i wsp. (100%) [79;89]. Prawdopodobnie, jak podaje Wesche i wsp. można mówić o przeszacowaniu ryzyka niedoczynności tarczycy, gdyż wszystkich otrzymujących L-T4 po leczeniu ^{131}I kwalifikowałam jako niedoczynnych [57]. Z uwagi na to, że TSH jest znany czynnik wywołujący odrost wola, substytucję L-T4 włączałam wszystkim chorym u których TSH przekroczyło $4 \mu\text{IU/ml}$. Ponadto biorąc pod uwagę odsetek pacjentów z niedoczynnością tarczycy przed leczeniem (głównie osoby po wcześniejszej tyreidektomii), wynoszący 17,2% dyskusyjnym pozostaje czy nie należałoby obniżyć o tę wartość odsetka tych powikłań. Ważniejszym pytaniem jest, czy i w jaki sposób można ryzyko niedoczynności zmniejszyć. W pracy własnej nie wykazałam zależności pomiędzy: wiekiem pacjenta, jodochwytnością oraz całkowitą podaną aktywnością ^{131}I . Przeliczając aktywność w MBq na gram tkanki tarczycy, podobnie jak w pracach innych autorów, nie potwierdziłam wyższego ryzyka niedoczynności u pacjentów którzy otrzymali wyższe aktywności ^{131}I ($p=0,0919$) [62;78]. Biorąc pod uwagę pracę Le Moli i wsp. gdzie ze wzrostem aktywności ^{131}I rośnie efekt leczenia, można by wyciągnąć pochopnie wnioski, że aby osiągnąć jak najlepszy efekt terapeutyczny należy podawać jak najwyższe aktywności ^{131}I i to bez wysokiego ryzyka niedoczynności. Oczywiście tak nie jest. Wysokie tzw. ablacyjne dawki radiojodu używane w leczeniu wznowy miejscowej lub przerzutów wysokozróżnicowanych raków tarczycy prowadzą do doszczętnego zniszczenia tyreocytów, czego oczywistym rezultatem jest niedoczynność tarczycy. Uzyskane wyniki własne pozwalają na wysunięcie hipotezy, że krzywą ryzyka niedoczynności w stosunku do podanej aktywności charakteryzuje odległy od wprost proporcjonalnego przebieg, dlatego w pracy

dysponując małym zakresem stosowanych aktywności nie dowiedziono spodziewanej zależności.

W badaniu własnym nie obserwowałam opisaną przez Le Moli i wsp. zależności, mniejsze wole, większy efekt terapii i podobnie nie potwierdziłam wyższego ryzyka niedoczynności u osób z mniejszą tarczycą ($p=0,0597$) [62]. Podobnie, nie wykazałam podanej przez nich zależności pomiędzy wyjściowym poziomem przeciwciał antyTPO, a ryzykiem niedoczynności po leczeniu [62].

Wykazałam natomiast że pacjenci niedoczynni po leczeniu mieli wyższy wyjściowo poziom TSH ($p=0,0001$) i niższy fT4 ($p=0,0005$). Potwierdza to wysunięte wcześniej przez Wesche i wsp. tezę że subkliniczna nadczynność tarczycy stanowi czynnik ochronny przed niedoczynnością po leczeniu 131-I. Niższe po leczeniu wartości fT3 wynikają z wyższego odsetka niedoczynności po leczeniu.

Powyżej omówiono już wyniki porównania efektów leczenia w grupach osób niedoczynnych i pozostających w eutyreozie po terapii 131-I. Nie jest prawdą że osoby z mniejszym efektem leczenia mają mniejsze ryzyko niedoczynności ($p=0,2646$), a osoby z lepszym efektem terapii, rzadziej rozwijają niedoczynność.

Ostatnim trudnym pytaniem na które odpowiedzi nie znalazłam w swojej pracy z uwagi na krótki okres czasu (1 rok) trwania badania jest oszacowanie zmienności ryzyka niedoczynności w czasie. Bonnema i wsp. na podstawie 3-letniego okresu obserwacji wysunęli tezę, że odsetek pacjentów z niedoczynnością tarczycy po terapii 131-I, rośnie z czasem obserwacji i podobnie do spostrzeżeń poczynionych w chorobie Gravesa-Basedowa, teoretycznie wszyscy leczeni pacjenci będą niedoczynni przy odpowiednio długim okresie obserwacji [85;107]. Potwierdzeniem takiego przypuszczenia są wyniki pracy Verelsta i wsp. którzy po 8 latach obserwacji potwierdzili niedoczynność tarczycy u wszystkich wcześniej leczonych 131-I [89]. Jakkolwiek Nygaard i wsp. w badaniach dotyczących wola nadczynnego nie obserwowali narastania odsetka niedoczynności w czasie od 5 do 15 lat od zakończenia leczenia [104].

Nie opisywanym wcześniej powikłaniem, które obserwowałam w badaniach własnych było popromienne uszkodzenie ślinianek. Zapalenie ślinianek jest najczęstszym powikłaniem przy leczeniu 131-I zróżnicowanych raków tarczycy [108]. Mimo to w żadnej z dostępnych prac dotyczących leczenia wola obojętnego 131-I nie opisywano podobnego powikłania. Ta rozbieżność jest najpewniej podyktowana różnicami w aktywnościach stosowanych w terapii

nowotworów i schorzeń łagodnych tarczycy. W pracy własnej u jednej pacjentki (2,86% badanych) obserwowałam kliniczne i radiologiczne cechy zapalenia ślinianek przyusznych. Sytuacja taka podyktowana była prawdopodobnie wcześniejszym uszkodzeniem ślinianek (w wywiadzie podejrzenie i diagnostyka w kierunku zespołu Sjögrena). Przyjąć można więc, że pierwotne uszkodzenie ślinianek zwiększyło ich wrażliwość i stopień uszkodzenia przez niewielkie aktywności radiojodu.

Nie udowodniono dotychczas aby nadczynność tarczycy lub stosowanie ¹³¹I zwiększały śmiertelność z powodu nowotworów [109;110]. Trudno jednak w tej kwestii oczekiwać randomizowanych badań porównawczych. Bazujemy zwykle na retrospektywnej ocenie standaryzowanych wskaźników zgonów na nowotwory złośliwe. Innym problemem jest ryzyko rozrostu nowotworowego w guzkach tarczycy. BACC nie rozwiązuje problemu szczególnie w przypadkach wola wieloguzkowego. Podanie ¹³¹I może wywołać częściowe zniszczenie komórek nowotworowych w tarczycy, nie jest jednak leczeniem radykalnym. Usunięcie tarczycy z badaniem histopatologicznym stanowi jedyną metodę odpowiedzi na pytanie o rozrost nowotworowy. Dopóki te wątpliwości nie zostaną rozwiązane leczenie chirurgiczne pozostanie metodą z wyboru w leczeniu wola obojętnego. Gdy jednak zabieg operacyjny staje się wyborem niemożliwym do zrealizowania, leczenie ¹³¹I stanowi doskonałą a przede wszystkim skuteczną alternatywę w leczeniu wola obojętnego.

WNIOSKI

1. Leczenie frakcjonowanymi dawkami ^{131}I jest metodą skuteczną i bezpieczną. Zmniejszenie objętości wola obserwowano u 97,35% badanych, średnia redukcja objętości rok po zakończeniu terapii wynosiła 43,24%.
2. Efekt terapii rośnie wraz z czasem obserwacji. Ocena redukcji rozmiarów wola 3 miesiące po leczeniu pozwala na rokowanie co do ostatecznego efektu leczenia.
3. Stosowanie skomplikowanych technik obliczania właściwej aktywności ^{131}I , nie jest konieczne gdyż efekt leczenia nie zależy od podanej aktywności ^{131}I . Podawanie wyższych aktywności ^{131}I (w zakresie do 10 MBq/g tkanki tarczycy) nie zwiększa ryzyka niedoczynności tarczycy po leczeniu.
4. Badanie USG jest metodą wystarczającą do oceny objętości i efektów terapii zarówno wola szyjnego i zamostkowego. TK szyi jest najlepszą metodą oceny ucisku i przemieszczenia tchawicy, oraz efektów leczenia wyrażonych zmniejszeniem stopnia kompresji tchawicy.
5. Leczenie ^{131}I powoduje poprawę ogólnej jakości życia, ze zmniejszeniem uczucia duszności, skrócenia oddechu i ciała obcego w gardle.
6. Stopień redukcji wola nie ma bezpośredniego związku z zadowoleniem pacjenta z leczenia ^{131}I , dlatego dyskusyjnym pozostaje usilne dążenie do maksymalnej redukcji objętości tarczycy.
7. Po leczeniu należy regularnie monitorować wyrównanie hormonalne leczonych pacjentów biorąc pod uwagę ocenione w pracy 8,57% ryzyko przejściowej nadczynności, 5,41% indukcji choroby Graves-Basedowa i 42,9% ryzyko niedoczynności po terapii.

STRESZCZENIE

Wolem guzowatym prostym nazywamy powiększenie tarczycy w wyniku nadmiernego jej wzrostu, przy braku innych zaburzeń jak choroba autoimmunologiczna, zapalenie lub nowotwór. Na terenach gdzie prowadzona jest suplementacja jodu częstość występowania wola ocenia się na 4 do 7% i prawdopodobnie więcej w regionach z niedoborem tego pierwiastka. W wolu obojętnym czynność hormonalna gruczołu pozostaje w granicach normy, stąd na pierwszy plan wysuwają się objawy wynikające z powiększenia gruczołu. Najczęstszymi dolegliwościami jest ucisk struktur otaczających tarczycę w tym tchawicy oraz względy kosmetyczne. Zabieg chirurgiczny nadal traktowany jest jako metoda z wyboru w leczeniu wola obojętnego. Duże wola zwykle dotyczą osób starszych, które z uwagi na wiek nie chcą lub, ze względu na choroby towarzyszące, nie mogą zostać poddane leczeniu operacyjnemu. Odrębną grupę tworzą pacjenci z odrostem wola stąd wyższym ryzykiem powikłań przy kolejnym zabiegu, oraz pacjenci którzy z racji wykonywanego zawodu lub hobby nie akceptują niskiego ale prawdopodobnego ryzyka uszkodzenia strun głosowych. Leczenie wola obojętnego zyskało na popularności w ciągu ostatnich kilkunastu lat. Podawanie dużych aktywności radiojodu, konieczne w przypadku znacznych objętości gruczołu tarczowego, jest możliwe tylko w wybranych ośrodkach. Podawanie rhTSH pozwala na zmniejszenie podanej aktywności radiojodu jednak często nie rozwiązuje problemu konieczności izolacji po leczeniu. Zastosowanie w pracy frakcjonowanych dawek ^{131}I pozwala na leczenie ambulatoryjne i może być stosowane w każdym ośrodku prowadzącym leczenie izotopowe.

Celem pracy były ocena skuteczności oraz czynników wpływających na efektywność terapii z analizą ewentualnie powstałych powikłań po leczeniu wola obojętnego przy użyciu ^{131}I .

Analizą objęto 35 osób z wolem obojętnym diagnozowanych i obserwowanych w warunkach szpitalnych w Katedrze i Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, oraz przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej w latach 2009-2012. Leczenie radiojodem w dawkach frakcjonowanych, przeprowadzono w Zakładzie Medycyny Nuklearnej, Katedry Medycyny Nuklearnej i Informatyki Radiologicznej GUMed.

Ocenę objętości tarczycy i efektów leczenia wykonywano z użyciem badań USG oraz TK szyi. Kompresję górnych dróg oddechowych oceniono z pomocą spirometrii, TK tchawicy i testów jakości życia. Wyrównie metaboliczne kontrolowano pomiarami TSH, fT4 i fT3, dodatkowo badano miana przeciwciał antyTPO, antyTg i antyTSHr.

Wyniki pracy dowodzą że leczenie frakcjonowanymi dawkami ^{131}I jest metodą skuteczną i bezpieczną. Zmniejszenie objętości wola obserwowano u 97,35% badanych ze średnio 43,24% redukcją objętości rok po zakończeniu terapii. Do oceny kompresji dróg oddechowych najlepszym narzędziem było TK z oceną ucisku tchawicy, w którym stwierdzono istotne poszerzenie dróg oddechowych po leczeniu.

Terapia ^{131}I powoduje poprawę ogólnej jakości życia, ze zmniejszeniem uczucia duszność, skrócenia oddechu i ciała obcego w gardle.

Nie zdefiniowano czynników warunkujących osobniczo różną skuteczność terapii ^{131}I .

Leczenie niesie ze sobą ryzyko niedoczynności u 42,9% pacjentów, oraz nadczynności tarczycy: przejściowej wynikającej z uszkodzenia gruczołu u 8,57% oraz autoimmunologicznej w wyniku choroby Graves-Basedowa u 5,41% pacjentów.

Leczenie radiojodem wola obojętnego jest dobrą alternatywą dla leczenia operacyjnego i z zadowalającą skutecznością może być prowadzone w warunkach ambulatoryjnych w każdym ośrodku stosującym izotopy.

SUMMARY

The term nontoxic goiter refers to enlargement of the thyroid gland that does not result from an autoimmune, inflammatory or neoplastic process. In areas with iodine supplementation, the prevalence of goiter is estimated at 4% to 7%; however, it is probably higher in iodine deficiency areas. Since thyroid hormone function is within the reference range, the main problem is the signs of thyroid enlargement. The most common patients' complaints are symptoms of compression tissues surrounding thyroid, including trachea, and cosmetic reasons. The surgical removal of the gland is still a method of choice. Huge goiters concern mainly older people who do not want to be operated or have contraindications for invasive treatment. An additional group is the patients with thyroid regrowth and a higher risk of complication with subsequent procedure, and those who because of their work or hobby do not agree with even small risk of vocal cord injury. Giving large activity of radioiodine, which is necessary in case of huge goiters, is possible only in specialized centers. Use of rhTSH gives the possibility of decreasing radioiodine activity but still does not resolve the problem of isolation after treatment. Giving radioiodine in fractionated doses allows for out-patient treatment and gives the chance of treatment in every center using radioisotopes.

The aim of the study was the evaluation of efficacy, factors influencing the therapy and eventually resulted side effects after radioiodine treatment of nontoxic goiter.

The research group consisted of 35 patients with nontoxic goiter hospitalized in Department of Endocrinology and Internal Medicine, Medical University of Gdansk, and observed in outpatient settings in years 2009-2012. Radioiodine was given in Nuclear Medicine Department, Medical University of Gdansk. Goiter volume was evaluated by ultrasound and Computed Tomography. Upper airway compression was estimated with Spirometry, CT and Quality of Life tests. Metabolic balance was checked with TSH, fT4 and fT3, additionally the antibodies anti-TPO, anti-Tg i anti-TSHr were measured.

Therapy with ^{131}I is a safe and effective method of treatment of nodular non-toxic goiters. Reduction of the goiter size was observed in 97,35% patients with average 43,24% reduction one year after treatment. The best method of estimating upper airway compression is CT, where the decrease of compression was observed. Therapy with ^{131}I results in improvement of patients Quality of Life with decreasing of dyspnoea, shortness of breath and choking sensation. The treatment gives the risk of hypothyroidism 42,9%, and

hyperthyroidism: in mechanism of thyroid destruction 8,57% and autoimmune Graves-Basedow disease 5,41%.

Treatment with radioiodine is a good alternative to surgery, and can be provided with sufficient efficacy in out-patient care in every center that uses isotopes.

PIŚMIENNICTWO

- (1) Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7(6):481-493.
- (2) Day TA, Chu A, Hoang KG. Multinodular goiter. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36(1):35-54.
- (3) Eastman CJ, Phillips DI. Endemic goitre and iodine deficiency disorders--aetiology, epidemiology and treatment. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1988; 2(3):719-735.
- (4) WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers 3rd ed. Geneva. 2008.
- (5) Hegedus L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull* 1990; 37(3):249-263.
- (6) Hegedus L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, Jensen G, Hansen JM. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56(2):260-263.
- (7) Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med* 1995; 99(6):642-650.
- (8) Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(2):339-3ix.
- (9) Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133(9):696-700.
- (10) Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 128(5):386-394.
- (11) Karaszewski B, Wilkowski M, Tomasiuk T, Szramkowska M, Klasa A, Obolonczyk L, Wisniewski P, Kosiak W, Lewczuk A, Berendt-Obolonczyk M, Sworczak K. The prevalence of incidentaloma--asymptomatic thyroid nodules in the Tricity (Gdansk, Sopot, Gdynia) population. *Endokrynol Pol* 2006; 57(3):196-200.
- (12) Hoffman MR, Meadows SE, Langlois JP. Clinical inquiries. What is the best approach to goiter for euthyroid patients? *J Fam Pract* 2007; 56(6):479-480.
- (13) Nygaard B, Farber J, Veje A, Hansen JE. Thyroid volume and function after ¹³¹I treatment of diffuse non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46(4):493-496.
- (14) Samuels MH. Evaluation and treatment of sporadic nontoxic goiter--some answers and more questions. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3):994-997.
- (15) Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, Smits NJ, Touber JL. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. *Lancet* 1990; 336(8709):193-197.
- (16) Elte JW, Bussemaker JK, Haak A. The natural history of euthyroid multinodular goitre. *Postgrad Med J* 1990; 66(773):186-190.
- (17) Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, Dede M, Kapucuoglu N, Yildiz M, Bulbul M. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med* 2007; 53(3):157-160.
- (18) Cooper DS. Clinical review 66: Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(2):331-334.
- (19) Brix TH, Hegedus L. Genetic and environmental factors in the aetiology of simple goitre. *Ann Med* 2000; 32(3):153-156.
- (20) Studer H, Derwahl M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia--a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev* 1995; 16(4):411-426.
- (21) Medeiros-Neto G. Iodine deficiency disorders. *Thyroid* 1990; 1(1):73-82.
- (22) Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedus L. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160(5):661-666.
- (23) Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24(1):102-132.
- (24) Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9):3071-3075.
- (25) Greig WR, Boyle JA, Duncan A, Nicol J, Gray MJ, Buchanan WW, McGirr EM. Genetic and non-genetic factors in simple goitre formation: evidence from a twin study. *Q J Med* 1967; 36(142):175-188.
- (26) Malamos B, Koutras DA, Kostamis P, Rigopoulos GA, Zerefos NS, Yataganas XA. Endemic goitre in Greece: a study of 379 twin pairs. *J Med Genet* 1967; 4(1):16-18.

- (27) Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P, Mangion J, Hamoudi R, Rosenblatt J, Buu P, Sun S, Stoffer SS, Goldgar DE, Romeo G, Houlston RS, Narod SA, Stratton MR, Foulkes WD. Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 61(5):1123-1130.
- (28) Corral J, Martin C, Perez R, Sanchez I, Mories MT, San Millan JL, Miralles JM, Gonzalez-Sarmiento R. Thyroglobulin gene point mutation associated with non-endemic simple goitre. *Lancet* 1993; 341(8843):462-464.
- (29) McKay JD, Williamson J, Lesueur F, Stark M, Duffield A, Canzian F, Romeo G, Hoffman L. At least three genes account for familial papillary thyroid carcinoma: TCO and MNG1 excluded as susceptibility loci from a large Tasmanian family. *Eur J Endocrinol* 1999; 141(2):122-125.
- (30) Neumann S, Willgerodt H, Ackermann F, Reske A, Jung M, Reis A, Paschke R. Linkage of familial euthyroid goiter to the multinodular goiter-1 locus and exclusion of the candidate genes thyroglobulin, thyroperoxidase, and Na⁺/I⁻ symporter. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10):3750-3756.
- (31) Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med* 1990; 89(5):602-608.
- (32) Wallace C, Siminoski K. The Pemberton sign. *Ann Intern Med* 1996; 125(7):568-569.
- (33) Moron JC, Singer JA, Sardi A. Retrosternal goiter: a six-year institutional review. *Am Surg* 1998; 64(9):889-893.
- (34) Nettekville JL, Coleman SC, Smith JC, Smith MM, Day TA, Burkey BB. Management of substernal goiter. *Laryngoscope* 1998; 108(11 Pt 1):1611-1617.
- (35) Rieu M, Bekka S, Sambor B, Berrod JL, Fombeur JP. Prevalence of subclinical hyperthyroidism and relationship between thyroid hormonal status and thyroid ultrasonographic parameters in patients with non-toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(1):67-71.
- (36) Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedus L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1):112-117.
- (37) Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Wiersinga WM, Hegedus L. Management of the nontoxic multinodular goitre: a European questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(1):5-12.
- (38) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):489-499.
- (39) Pedersen IB, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(1):36-42.
- (40) Aminorroaya A, Momenzadeh M, Hovsepian S, Haghighi S, Amini M. Thyroid autoantibodies in women with and without thyroid disorders in an iodine-replete area. *East Mediterr Health J* 2008; 14(2):325-332.
- (41) Nygaard B, Knudsen JH, Hegedus L, Scient AV, Hansen JE. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side-effect of 131I treatment in patients with nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(9):2926-2930.
- (42) Macchia E, Concetti R, Borgoni F, Cetani F, Fenzi GF, Pinchera A. Assays of TSH-receptor antibodies in 576 patients with various thyroid disorders: their incidence, significance and clinical usefulness. *Autoimmunity* 1989; 3(2):103-112.
- (43) Hartoft-Nielsen ML, Date J, Feldt-Rasmussen UF, Blichert-Toft M, Hegedus L. Serum thyroglobulin compared with ultrasonically detected recurrent goiter. *Ugeskr Laeger* 1999; 161(16):2352-2357.
- (44) Silva MN, Rubio IG, Romao R, Gebrin EM, Buchpiguel C, Tomimori E, Camargo R, Cardia MS, Medeiros-Neto G. Administration of a single dose of recombinant human thyrotrophin enhances the efficacy of radioiodine treatment of large compressive multinodular goitres. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(3):300-308.
- (45) Giovanella L. Thyroid nodules: clinical management and differential diagnosis. *Praxis (Bern 1994)* 2009; 98(2):83-90.
- (46) Kerr L. High-Resolution Thyroid Ultrasound: The Value of Color Doppler. *Ultrasound Quarterly* 2012; 12(1):21-43.
- (47) Mirk P, Rufini V, Summaria V, Salvatori M. Diagnostic imaging of the thyroid: methodology and normal patterns. *Rays* 1999; 24(2):215-228.
- (48) Shabana W, Peeters E, De Maeseneer M. Measuring thyroid gland volume: should we change the correction factor? *Am J Roentgenol* 2006; 186(1):234-236.

- (49) Andermann P, Schlogl S, Mader U, Luster M, Lassmann M, Reiners C. Intra- and interobserver variability of thyroid volume measurements in healthy adults by 2D versus 3D ultrasound. *Nuklearmedizin* 2007; 46(1):1-7.
- (50) Vurdem UE, Acer N, Ertekin T, Savranlar A, Topuz O, Keceli M. Comparison of three volumetric techniques for estimating thyroid gland volume. *Turk J Med Sci* 2012; 42:1299-1306.
- (51) Nurunnabi AS, Ara S, Jahan MU. A postmortem study on the volume of the human thyroid gland. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2012; 38(1):6-8.
- (52) Aydin LY, Aydin Y, Besir FH, Demirin H, Yildirim H, Onder E, Dumlu T, Celbek G. Effect of smoking intensity on thyroid volume, thyroid nodularity and thyroid function: the Melen study. *Minerva Endocrinol* 2011; 36(4):273-280.
- (53) Desser TS, Kamaya A. Ultrasound of thyroid nodules. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 18(3):463-78, vii.
- (54) Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract* 2010; 16 Suppl 1:1-43.
- (55) Hurley DL, Gharib H. Evaluation and management of multinodular goiter. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29(4):527-540.
- (56) Supit E, Peiris AN. Cost-effective management of thyroid nodules and nodular thyroid goiters. *South Med J* 2002; 95(5):514-519.
- (57) Wesche MF, Tiel V, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3):998-1005.
- (58) Perrild H, Hansen JM, Hegedus L, Rytter L, Holm B, Gundtofte E, Johansen K. Triiodothyronine and thyroxine treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic scanning. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100(3):382-387.
- (59) Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130(4):350-356.
- (60) Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(12):4278-4289.
- (61) Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331(19):1249-1252.
- (62) Le Moli R, Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Wiersinga WM. Determinants of longterm outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50(6):783-789.
- (63) DeGroot LJ. Treatment of multinodular goiter by surgery. *J Endocrinol Invest* 2001; 24(10):820-822.
- (64) Miller MR, Pincock AC, Oates GD, Wilkinson R, Skene-Smith H. Upper airway obstruction due to goitre: detection, prevalence and results of surgical management. *Q J Med* 1990; 74(274):177-188.
- (65) Maurer AH, Charkes ND. Radioiodine treatment for nontoxic multinodular goiter. *J Nucl Med* 1999; 40(8):1313-1316.
- (66) Jensen MD, Gharib H, Naessens JM, van Heerden JA, Mayberry WE. Treatment of toxic multinodular goiter (Plummer's disease): surgery or radioiodine? *World J Surg* 1986; 10(4):673-680.
- (67) Agerbaek H, Pilegaard HK, Watt-Boolsen S, Spangsberg N, Madsen MR, Laursen CN, Blichert-Toft M. Complications of 2,028 operations for benign thyroid disease. Quantitative significance of various risk factors. *Ugeskr Laeger* 1988; 150(9):533-536.
- (68) Liu Q, Djuricin G, Prinz RA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery* 1998; 123(1):2-7.
- (69) al Suliman NN, Rytto NF, Qvist N, Blichert-Toft M, Graversen HP. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. *Eur J Surg* 1997; 163(1):13-20.
- (70) Lamade W, Renz K, Willeke F, Klar E, Herfarth C. Effect of training on the incidence of nerve damage in thyroid surgery. *Br J Surg* 1999; 86(3):388-391.
- (71) Cohen-Kerem R, Schachter P, Sheinfeld M, Baron E, Cohen O. Multinodular goiter: the surgical procedure of choice. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(6):848-850.
- (72) Berglund J, Aspelin P, Bondeson AG, Bondeson L, Christensen SB, Ekberg O, Nilsson P. Rapid increase in volume of the remnant after hemithyroidectomy does not correlate with serum concentration of thyroid stimulating hormone. *Eur J Surg* 1998; 164(4):257-262.

- (73) Bistrup C, Nielsen JD, Gregersen G, Franch P. Preventive effect of levothyroxine in patients operated for non-toxic goitre: a randomized trial of one hundred patients with nine years follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(3):323-327.
- (74) Hegedus L, Hansen JM, Veiergang D, Karstrup S. Does prophylactic thyroxine treatment after operation for non-toxic goitre influence thyroid size? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294(6575):801-803.
- (75) Beckers C. ¹³¹I therapy of toxic and non-toxic goiters. *Q J Nucl Med* 1999; 43(4):291-296.
- (76) Olsen KJ. Scintigraphic estimation of thyroid volume and dose distribution at treatment with ¹³¹I. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1978; 17(1):74-80.
- (77) Bonnema SJ, Bertelsen H, Mortensen J, Andersen PB, Knudsen DU, Bastholt L, Hegedus L. The feasibility of high dose iodine ¹³¹I treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect on thyroid function and size and pulmonary function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10):3636-3641.
- (78) Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Soe-Jensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 1993; 307(6908):828-832.
- (79) Hegedus L, Hansen BM, Knudsen N, Hansen JM. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 1988; 297(6649):661-662.
- (80) Howarth DM, Epstein MT, Thomas PA, Allen LW, Akerman R, Lan L. Outpatient management of patients with large multinodular goitres treated with fractionated radioiodine. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(12):1465-1469.
- (81) Pisarek M, Baczyk M, Gryczynska M, Sowinski J. The treatment of multinodular large non-toxic goiter using repeated doses of radioiodine (preliminary report). *Endokrynol Pol* 2007; 58(1):18-26.
- (82) Postgard P, Himmelman J, Lindencrona U, Bhogal N, Wiberg D, Berg G, Jansson S, Nystrom E, Forssell-Aronsson E, Nilsson M. Stunning of iodide transport by (¹³¹)I irradiation in cultured thyroid epithelial cells. *J Nucl Med* 2002; 43(6):828-834.
- (83) Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Thyroid stunning. *Thyroid* 2003; 13(4):333-340.
- (84) Park HM. Stunned thyroid after high-dose I-¹³¹ imaging. *Clin Nucl Med* 1992; 17(6):501-502.
- (85) Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedus L. Long-term effects of radioiodine on thyroid function, size and patient satisfaction in non-toxic diffuse goitre. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(4):439-445.
- (86) de Klerk JM, van Isselt JW, van Dijk A, Hakman ME, Pameijer FA, Koppeschaar HP, Zelissen PM, van Schaik JP, van Rijk PP. Iodine-¹³¹I therapy in sporadic nontoxic goiter. *J Nucl Med* 1997; 38(3):372-376.
- (87) Huysmans DA, Buijs WC, van de Ven MT, van den Broek WJ, Kloppenborg PW, Hermus AR, Corstens FH. Dosimetry and risk estimates of radioiodine therapy for large, multinodular goiters. *J Nucl Med* 1996; 37(12):2072-2079.
- (88) Sia-Atanacio AY, Mercado-Asis LB. Radioactive Iodine Therapy is Effective in Diffuse and Nodular Non-toxic Goiter. *Philippine Journal of Internal Medicine* 2011; 49(2):70-73.
- (89) Verelst J, Bonnyns M, Glinoe D. Radioiodine therapy in voluminous multinodular non-toxic goitre. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 122(4):417-421.
- (90) Nygaard B, Faber J, Hegedus L. Acute changes in thyroid volume and function following ¹³¹I therapy of multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(6):715-718.
- (91) Manders JM, Corstens FH. Radioiodine therapy of euthyroid multinodular goitres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29 Suppl 2:S466-S470.
- (92) Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedus L. Radioiodine therapy in non-toxic multinodular goitre. The possibility of effect-amplification with recombinant human TSH (rhTSH). *Acta Oncol* 2006; 45(8):1051-1058.
- (93) Pena S, Arum S, Cross M, Magnani B, Pearce EN, Oates ME, Braverman LE. ¹²³I thyroid uptake and thyroid size at 24, 48, and 72 hours after the administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone to normal volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2):506-510.
- (94) Woodmansee WW, Haugen BR. Uses for recombinant human TSH in patients with thyroid cancer and nodular goiter. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(2):163-173.
- (95) Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedus L. Transient goiter enlargement after administration of 0.3 mg of recombinant human thyrotropin in patients with benign nontoxic nodular goiter: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4):1317-1322.
- (96) Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *AJR Am J Roentgenol* 1948; 59(2):260-281.
- (97) Knudsen N, Bols B, Bulow I, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes. *Thyroid* 1999; 9(11):1069-1074.

- (98) Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetric-Analysis of Thyroid Lobes by Real-Time Ultrasound. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106(41):1338-1340.
- (99) Huysmans DA, de Haas MM, van den Broek WJ, Hermus AR, Barentsz JO, Corstens FH, Ruijs SH. Magnetic resonance imaging for volume estimation of large multinodular goitres: a comparison with scintigraphy. *Br J Radiol* 1994; 67(798):519-523.
- (100) van Isselt JW, de Klerk JM, van Rijk PP, van Gils AP, Polman LJ, Kamphuis C, Meijer R, Beekman FJ. Comparison of methods for thyroid volume estimation in patients with Graves' disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(4):525-531.
- (101) Nygaard B, Nygaard T, Court-Payen, Jensen LI, Soe-Jensen P, Gerhard NK, Fugl M, Hegedus L. Thyroid volume measured by ultrasonography and CT. *Acta Radiol* 2002; 43(3):269-274.
- (102) Rios A, Rodriguez JM, Galindo PJ, Cascales PA, Balsalobre M, Parrilla P. Spirometric evaluation of respiratory involvement in asymptomatic multinodular goiter with an intrathoracic component. *Arch Bronconeumol* 2008; 44(9):504-506.
- (103) Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH, Barentsz JO, Kloppenborg PW. Large, compressive goiters treated with radioiodine. *Ann Intern Med* 1994; 121(10):757-762.
- (104) Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med* 1999; 159(12):1364-1368.
- (105) Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(3):325-329.
- (106) Baczyk M, Pisarek M, Czepczynski R, Ziemnicka K, Gryczynska M, Pietz L, Sowinski J. Therapy of large multinodular goitre using repeated doses of radioiodine. *Nucl Med Commun* 2009; 30(3):226-231.
- (107) Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Soe-Jensen P, Hansen JM. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med* 1995; 238(6):491-497.
- (108) Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003; 13(3):265-271.
- (109) Hall P, Berg G, Bjelkengren G, Boice JD, Jr., Ericsson UB, Hallquist A, Lidberg M, Lundell G, Tennvall J, Wiklund K, . Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer* 1992; 50(6):886-890.
- (110) Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, Harris BS, III, Hoffman DA, McConahey WM, Maxon HR, Preston-Martin S, Warshauer ME, Wong FL, Boice JD, Jr. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 1998; 280(4):347-355.

WYKAZ TABEL I RYCIN

TABELA 1. KLASYFIKACJA WIELKOŚCI WOLA W OCENIE PALPACYJNEJ WG WHO 2007.	6
TABELA 2. ZESTAWIENIE WYNIKÓW BADAŃ OCENIAJĄCYCH SKUTECZNOŚĆ LECZENIA RADIOJODEM.	23
TABELA 3. KRYTERIA WŁĄCZENIA DO BADANIA. KRYTERIA A, B, I C TRAKTUJEMY JAKO SPEŁNIONE – WYNIK POZYTYWNY – JEŚLI ODPOWIEDŹ NA PRZYNAJMNIEJ JEDNO Z PYTAŃ W DANEJ GRUPIE JEST TWIERDZĄCA.	29
TABELA 4. CHARAKTERYSTYKA PODSTAWOWA WSTĘPNIE ZAKWALIFIKOWANEJ DO BADANIA GRUPY.	29
TABELA 5. ANKIETA DOTYCZĄCA OCENY JAKOŚCI ŻYCIA ZWIĄZANEJ Z WOLEM OBOJĘTNYM.	40
TABELA 6. CHARAKTERYSTYKA PODSTAWOWA GRUPY BADANEJ (1).	44
TABELA 7. CHARAKTERYSTYKA PODSTAWOWA GRUPY BADANEJ (2).	44
TABELA 8. CHARAKTERYSTYKA PODSTAWOWA GRUPY BADANEJ (3).	45
TABELA 9. PORÓWNANIE AKTYWNOŚCI WYLICZONEJ Z USG I Z TK.	46
TABELA 10. CHOROBY TOWARZYSZĄCE.	46
TABELA 11. LEKI.	46
TABELA 12. STAN METABOLICZNY I WYRÓWNIANIE HORMONALNE.	46
TABELA 13. PRZECIWCIAŁA.	47
TABELA 14. PORÓWNANIE POMIARÓW OBJĘTOŚCI W METODACH: USG, TK WO, TK JO, TK PL PRZED I PO LECZENIU.	47
TABELA 15. BADANIE USG PRZED I PO LECZENIU 131-I.	48
TABELA 16. BADANIE TK WO.	49
TABELA 17. BADANIE TK JO.	49
TABELA 18. PORÓWNANIE METOD: USG, TK WO, TK JO, TK PL W SYTUACJI, GDY TARCZYCA NIE SCHODZI ZA MOSTEK.	51
TABELA 19. PORÓWNANIE METOD: USG, TK WO, TK JO, TK PL GDY TARCZYCA SCHODZI ZA MOSTEK.	52
TABELA 20. BŁĘDY POMIARU USG, TK WO, TK JO.	53
TABELA 21. KORELACJA POMIĘDZY BŁĘDEM POMIARU A WIELKOŚCIĄ WOLA.	55
TABELA 22. KORELACJA BŁĘDÓW POMIARÓW SZEROKOŚCI, DŁUGOŚCI I GŁĘBOKOŚCI PŁATÓW (BŁĄD BA) ZE WZROSTEM CAŁKOWITEJ OBJĘTOŚCI TARCZYCY W TK PL.	56
TABELA 23. BŁĘDY POMIARU DLA USG W WOLU ZAMOSTKOWYM I SZYJNYM.	57
TABELA 24. PORÓWNANIE WYNIKÓW OCENY STOPNIA REDUKCJI W WARTOŚCIACH BEZWZGLĘDNYCH W METODACH: USG, TK WO, TK JO, TK PL.	57
TABELA 25. PORÓWNANIE WYNIKÓW OCENY STOPNIA REDUKCJI W WARTOŚCIACH WZGLĘDNYCH W METODACH: USG, TK WO, TK JO, TK PL.	58
TABELA 26. SPIROMETRIA.	59
TABELA 27. RÓŻNICE FVC I VC W ZALEŻNOŚCI OD LICZBY DAWEK 131-I.	61
TABELA 28. KORELACJA ZMIANY WYBRANYCH PARAMETRÓW SPIROMETRII PO I PRZED LECZENIEM Z REDUKCJĄ WIELKOŚCI WOLA (%).	61
TABELA 29. OCENA DRÓG ODDECHOWYCH W TK.	62
TABELA 30. POPRAWA (RÓŻNICA PPM_{TK} PO I PRZED LECZENIEM).	63
TABELA 31. KORELACJA POPRAWY (RÓŻNICA PPM_{TK} PO I PRZED) I REDUKCJI %.	64
TABELA 32. KORELACJA POMIĘDZY PPM_{TK} I QL OCENIANYM PRZED LECZENIEM.	64
TABELA 33. KORELACJA POMIĘDZY POPRAWĄ (RÓŻNICA PPM_{TK} PO I PRZED LECZENIEM) QL PO LECZENIU.	64
TABELA 34. KWESTIONARIUSZ SF-36.	65
TABELA 35. KWESTIONARIUSZ SF-36 A REDUKCJA.	66
TABELA 36. DRABINA CANTRILLA.	67
TABELA 37. KWESTIONARIUSZ QL WŁASNY.	67
TABELA 38. KWESTIONARIUSZ QL WŁASNY A REDUKCJA.	68
TABELA 39. REDUKCJA OBJĘTOŚCI TARCZYCY W USG.	69
TABELA 40. REDUKCJA OBJĘTOŚCI TARCZYCY W USG – OCENA NAJLEPSZEGO W CZASIE EFEKTU.	70
TABELA 41. KORELACJA STOPNIA REDUKCJI PO 3 MIESIĄCACH PO LECZENIU Z CAŁKOWITYM STOPNIEM REDUKCJI (%).	71

TABELA 42. REDUKCJA WOLA W ZALEŻNOŚCI OD LICZBY DAWEK.....	72
TABELA 43. KORELACJA REDUKCJI WOLA (ML) Z WYBRANYMI PARAMETRAMI.	73
TABELA 44. KORELACJA REDUKCJI WOLA (%) Z WYBRANYMI PARAMETRAMI.	73
TABELA 45. JODOCHWYTNOSĆ U PACJENTÓW W EUTYREOZIE I OBNIŻONYM TSH (SUBKLINICZNA NADCIŻYNNOSĆ).	74
TABELA 46. REDUKCJA WOLA W ZALEŻNOŚCI OD STANU METABOLICZNEGO PRZED LECZENIEM.	75
TABELA 47. KORELACJE POMIĘDZY WYJŚCIOWYM TSH, A REDUKCJĄ (ML I %).	75
TABELA 48. REDUKCJA WOLA W ZALEŻNOŚCI OD STANU METABOLICZNEGO PO LECZENIU 131-I.....	75
TABELA 49. REDUKCJA WOLA W ZALEŻNOŚCI OD PALENIA (CZY KIEDYKOLWIEK PALIŁ/PALIŁA).	75
TABELA 50. REDUKCJA WOLA W ZALEŻNOŚCI OD WYWIADU RODZINNEGO.	76
TABELA 51. REDUKCJA (%) A PRZECIWCIAŁA ANTYTPO.....	76
TABELA 52. REDUKCJA (%) A PRZECIWCIAŁA ANTYTG.	76
TABELA 53. ANALIZA WIELOCZYNNIKOWA-REGRESJA.	76
TABELA 54. NIEDOCZYNNOSĆ TARCZYCY PO LECZENIU, PORÓWNANIE WYBRANYCH ZMIENNYCH.....	77
TABELA 55. NIEDOCZYNNOSĆ TARCZYCY PO LECZENIU A MIANA PRZECIWCIAŁ.	77
TABELA 56. NIEDOCZYNNOSĆ TARCZYCY PO LECZENIU A WYWIAD RODZINNY.	78
TABELA 57. NIEDOCZYNNOSĆ TARCZYCY PO LECZENIU A PARAMETRY WYRÓWNIANIA METABOLICZNEGO.	78
RYCINA 1. OCENA OBJĘTOŚCI TARCZYCY W METODACH: USG, TK WO, TK JO, TK PL PRZED I PO LECZENIU.	50
RYCINA 2. OBJĘTOŚĆ TARCZYCY W USG, TK WO, TK JO, TK PL W WOLU SZYJNYM.	51
RYCINA 3. OBJĘTOŚĆ TARCZYCY W USG, TK WO, TK JO, TK PL W WOLU ZAMOSTKOWYM.	52
RYCINA 4. BŁĄD POMIARU (BŁĄD PIERWSZY).	53
RYCINA 5. BŁĄD POMIARU (BŁĄD BA).	54
RYCINA 6. KORELACJA POMIĘDZY OBJĘTOŚCIĄ TARCZYCY I BŁĘDEM POMIARU USG (BŁĄD PIERWSZY).	55
RYCINA 7. KORELACJA POMIĘDZY OBJĘTOŚCIĄ TARCZYCY I BŁĘDEM POMIARU USG (BŁĄD BA).	56
RYCINA 8. REDUKCJA OBJĘTOŚCI CAŁKOWITEJ W WARTOŚCIACH WZGLĘDNYCH (%).	58
RYCINA 9. PORÓWNANIE PPM _{TK} , DŁUGOŚCI I SZEROKOŚCI TCHAWICY W TK PRZED I PO LECZENIU.	63
RYCINA 10. KWESTIONARIUSZ SF-36.	66
RYCINA 11. KWESTIONARIUSZ QL WŁASNY.	68
RYCINA 12. REDUKCJA OBJĘTOŚCI TARCZYCY W USG (%).	69
RYCINA 13. REDUKCJA OBJĘTOŚCI TARCZYCY W USG (%) – OCENA NAJLEPSZEGO W CZASIE EFEKTU.	71
RYCINA 14. KORELACJA STOPNIA REDUKCJI PO 3 MIESIĄCACH PO LECZENIU Z CAŁKOWITYM STOPNIEM REDUKCJI.	72
RYCINA 15. KORELACJA REDUKCJI WOLA (%) I DAWKI PODANEJ WYLICZONEJ W MBQ NA G TKANKI TARCZYCY.	74
RYCINA 16. NIEDOCZYNNOSĆ TARCZYCY PO LECZENIU A PARAMETRY WYRÓWNIANIA METABOLICZNEGO.	79