



# Leczenie wola guzowatego olbrzymiego nietoksycznego powtarzanymi dawkami jodu promieniotwórczego $^{131}\text{I}$ (doniesienie wstępne)

The treatment of multinodular large non-toxic goiter using repeated doses of radioiodine (preliminary report)

Marlena Pisarek, Maciej Bączyk, Maria Gryczyńska, Jerzy Sowiński

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań

## Streszczenie

**Wstęp:** Celem badania była ocena skuteczności podawania frakcjonowanych dawek izotopu jodu  $^{131}\text{I}$  w leczeniu olbrzymiego nietoksycznego wola guzowatego.

**Materiał i metoda:** Leczeniem objęto kobiety zdyskwalifikowane z leczenia operacyjnego z powodu zbyt wysokiego ryzyka oraz te, które nie wyraziły zgody na proponowane leczenie zabiegowe. Badaniami objęto 7 kobiet w wieku 62–82 lat, u których stwierdzono obecność wola guzowatego określanego jako olbrzymie (wg klinicznej oceny co najmniej w stopniu II wg Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization*] i objętości przekraczającej  $100\text{ cm}^3$ , określanej na podstawie badania USG). U wszystkich badanych oznaczano stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*), fT4, fT3, stężenie przeciwciał przeciwarczycowych (aTPO, aTg, TRAb), stężenie jodu w moczu (UIE, *urinary iodine excretion*), wykonano test jodochwytności po 5 i 24 godzinach, scyntygram tarczycy izotopem jodu  $^{131}\text{I}$  oraz biopsję aspiracyjną cienkoigłową celowaną (BACC) zmian guzowatych w celu próby wykluczenia złośliwego procesu nowotworowego. Badania oraz leczenie izotopowe  $22\text{ mCi }^{131}\text{I}$  powtarzano co 3 miesiące.

**Wyniki:** Przeciętna objętość tarczycy w chwili rozpoczęcia terapii wynosiła  $145\text{ cm}^3$  i w trakcie leczenia ulegała stopniowemu zmniejszeniu, po 6 miesiącach do  $76\text{ cm}^3$ , a po 12 miesiącach — do  $65\text{ cm}^3$ . Stężenie przeciwciał mimo wyraźnej tendencji wzrostowej, nie wykazało znamienych statystycznie różnic między kolejnymi pobytami. Przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje, że czynnikiem utrudniającym redukcję wola może być pojawiające się i narastające TRAb. Nie stwierdzono wyraźnych zależności między skutecznością zmniejszenia wola a stężeniami pozostałych przeciwciał oraz jodochwytnością tarczycy. Niedoczynność tarczycy po 12 miesiącach rozpoznano u 2 chorych.

**Wnioski:** W niektórych przypadkach obojętnego olbrzymiego wola guzowatego terapia izotopowa może być alternatywą dla leczenia operacyjnego. Terapia izotopowa  $^{131}\text{I}$  w dawkach frakcjonowanych jest metodą bezpieczną i skuteczną w przypadkach wola olbrzymiego, wymaga jednak stałego monitorowania przetrwałych zmian guzowatych.

(*Endokrynol Pol 2007; (58) 1: 18–26*)

**Słowa kluczowe:** wole olbrzymie, terapia izotopem jodu  $^{131}\text{I}$ , jodochwytność, przeciwciała przeciwarczycowe

## Abstract

**Introduction:** The aim of study was to establish the effectiveness of radioiodine therapy using  $^{131}\text{I}$  in the group of patients with multinodular large non-toxic goiter.

**Material and methods:** Therapy was undertaken in female patients disqualified from surgery due to high risk and these patients who didn't agree to surgery. Studies were performed in 7 women (age range: 62–82 yrs) with large goiters (2<sup>nd</sup> degree according to WHO classification and goiter volume assessed by USG over  $100\text{ cm}^3$ ). Serum TSH, fT4, fT3, antithyroid antibodies (TPOAb, TgAb, TRAb) levels, urinary iodine concentration (UIE) were estimated in all patients parallel with

□ Lek. Marlena Pisarek  
Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, SPSK-2 Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

radioiodine uptake test (after 5 and 24 hours),  $^{131}\text{I}$  thyroid scintigraphy and fine needle biopsy to exclude neoplastic transformation. These studies and therapy with 22 mCi  $^{131}\text{I}$  were repeated every 3 months.

**Results:** Before therapy median thyroid volume was approximately 145 cm<sup>3</sup> and during therapy gradually decreased to 76 cm<sup>3</sup> after 6 months and to 65 cm<sup>3</sup> after 12 months. Increase of TRAb can be an inhibiting factor of thyroid volume reduction. Other antithyroid antibodies showed marked tendency to rise but without significant correlation with radioiodine uptake and goiter reduction. After 12 months we found 2 patients with clinical and laboratory hypothyroidism.

**Conclusions:** In some cases of multinodular large non-toxic goiter, the radioiodine therapy can be the best alternative way for L-thyroxine treatment or surgery therapy. The fractionated radioiodine therapy of multinodular large non-toxic goiter is safe and effective method but continuation of nodules observation is necessary.

(Pol J Endocrinol 2007; (58) 1: 18–26)

**Key words:** large goiter, radioiodine therapy, radioiodine uptake, antithyroid antibodies

## Wstęp

Wieloczynnikowa etiologia rozwoju obojętnego wola guzowatego została już dość dobrze poznana, nadal jednak istnieje wiele kontrowersji dotyczących jego leczenia. Pojawiają się one szczególnie w przypadkach olbrzymiego nietoksycznego wola guzowatego. Najczęściej proponowane formy terapii to leczenie operacyjne, stosowanie preparatów tyroksyny w celu obniżenia stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) stymulującego rozrost wola i zmian guzkowych, a ostatnio podawanie ablacyjnych dawek izotopu jodu  $^{131}\text{I}$  [1, 2]. Wybór leczenia zależy w znacznej mierze od:

- dynamiki wzrostu wielkości wola oraz poszczególnych zmian guzowatych udokumentowanych w badaniu klinicznym oraz w dodatkowych badaniach obrazowych (USG, scyntygrafia, tomografia komputerowa [CT, *computed tomography*], rezonans magnetyczny [NMR, *nuclear magnetic resonance*]);
- wyników biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC) zmian guzowatych, z oceną ryzyka istnienia złośliwego procesu rozrostowego;
- objawów klinicznych (objawy uciskowe, defekt kosmetyczny itp.);
- stanu ogólnego pacjenta oraz wskazań i przeciwwskazań do możliwych form leczenia;
- akceptacji przez pacjenta zaproponowanej formy leczenia (np. brak zgody na proponowane leczenie operacyjne).

## Cel badań

Celem badań była ocena skuteczności leczenia obojętnego wola guzowatego olbrzymiego z użyciem powtarzanych dawek izotopu jodu  $^{131}\text{I}$  oraz próba oceny czynników wpływających na skuteczność terapii izotopowej z uwzględnieniem ewentualnych zależności od stężenia hormonów tarczycy i TSH, przeciwciał przeciw-tarczycowych (antytyreoglobulinowych [aTg], antytyperoksydazowych [aTPO], przeciwko receptorowi

dla TSH [TRAb]), jodochwytności tarczycy (RIU, *radioiodine uptake*) i wartości jodurii (UIE, *urinary iodine excretion*).

## Materiał i metody

Badania przeprowadzono w warunkach szpitalnych na Oddziale Terapii Izotopowej Katedry i Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych SPSK-2 Akademii Medycznej w Poznaniu, w grupie kobiet skierowanych w celu dalszego leczenia izotopem jodu  $^{131}\text{I}$ . Schemat badania i leczenia pozytywnie zaopiniowała Komisja Bioetyczna Akademii Medycznej w Poznaniu.

Badaniami objęto 7 kobiet w wieku 62–82 lat, które wcześniej zdyskwalifikowano z leczenia operacyjnego z powodu zbyt wysokiego ryzyka (5 pacjentek), lub które pisemnie nie wyraziły zgody na proponowane leczenie zabiegowe (2 pacjentki). Do badań zakwalifikowano jedynie pacjentki z wolem szyjnym, u których stwierdzono obecność wola guzowatego olbrzymiego — klinicznie co najmniej w stopniu II według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oraz objętości przekraczającej 100 cm<sup>3</sup>, określonej na podstawie badania ultrasonograficznego oraz scyntygraficznego według wzoru Himanka [3].

Każda badana po zapoznaniu się z przedstawioną informacją dla chorych leczonych jodem promieniotwórczym  $^{131}\text{I}$  wyraziła pisemną zgodę na proponowane leczenie izotopowe.

Badanie USG zawsze wykonywał ten sam lekarz — ultrasonografista, tym samym aparatem USG (ALOKA SSD-1200) z wykorzystaniem sondy 7,5 MHz; również badania scyntygraficzne wykonywano według jednolitego standardu. U wszystkich badanych metodą elektrochemiluminescencji oznaczono stężenie TSH, fT<sub>4</sub>, i fT<sub>3</sub> (analyzer ELECSYS E 170 firmy Roche Diagnostics), stężenie przeciwciał aTPO, aTg, TRAb metodą radioimmunologiczną (RIA, *radioimmunoassay*) zestawami firmy BRAHMS, stężenie tyreoglobuliny (Tg) metodą

immunoradiometryczną (IRMA, *immunoradiometric assay*) zestawami firmy BRAHMS, kilkakrotnie UIE w przypadkowych porównaniach próbkach moczu (metodą spektrofotometryczną), wykonano test jodochwytności po 5 i 24 godzinach, scyntygram tarczycy izotopem jodu 131-I oraz BACC zmian guzowatych w celu wykluczenia złośliwego procesu nowotworowego. U wszystkich wyjściowo potwierdzono stan klinicznej i laboratoryjnej eutyreozy, a BACC nie ujawniła obecności komórek nowotworowych. Celem oceny ryzyka pojawienia się objawów kompresji i zaburzenia pasażu powietrznego przed podaniem pierwszej dawki leczniczej wykonano RTG tchawicy u wszystkich badanych, stwierdzając różnego stopnia przemieszczenie i/lub zwężenie tchawicy (nie było to kryterium kwalifikacji do leczenia). Badanie powtórzono po roku obserwacji. Badania oraz leczenie izotopowe (dawka 22 mCi 131-I — zgodnie z obecnie obowiązującymi przepisami ochrony radiologicznej maksymalna dopuszczalna dawka, po której pacjent nie wymaga izolacji) powtarzano co 3 miesiące. Łącznie podano po 88 mCi 131-I. Wszystkie chore wypełniały również specjalnie przygotowane karty kontroli objawów oraz kwestionariusze oceny jakości życia i satysfakcji z wyników prowadzonego leczenia.

Ujawniającą się w trakcie leczenia niedoczynność tarczycy rozpoznawano zwykle już w stadium subklinicznym, co wiązało się z wczesnym wdrożeniem leczenia preparatami tyroksyny (LT4) w dawce substytucyjnej w celu utrzymania stanu klinicznej eutyreozy. Ograniczało to wpływ wahań stężeń hormonów tarczycy i wtórnie TSH na skuteczność zmniejszenia wola, ale jednocześnie utrudniało przeprowadzenie i interpretację analizy statystycznej. Pozostawienie jednak chorych z objawami narastającej niedoczynności tarczycy, bez leczenia substytucyjnego, stałoby w rażącej sprzeczności z zasadami etyki lekarskiej. Ponieważ jednym z celów pracy była ocena wpływu bieżącego stanu hormonalnego na skuteczność leczenia, przedstawione w dalszej części rozprawy analizy, odnoszą się do wyników badań hormonalnych wykonywanych bezpośrednio przed każdym podaniem dawki izotopu jodu 131-I. Wyniki badań analizowano w Zakładzie Statystyki Medycznej Akademii Medycznej w Poznaniu. W badaniach statystycznych w celu oceny zgodności rozkładów badanych zmiennych z rozkładem normalnym stosowano test Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych o rozkładzie zgodnym z normalnym do badania różnic stosowano testy *t*-Studenta i analizę wariancji z powtarzanymi pomiarami z testem Bonferroniego. Dla zmiennych z brakiem zgodności z rozkładem normalnym różnice badano za pomocą testów Manna-Whitneya i Freedmana z testem Dunna do wielokrotnych porównań. Korelację dla zmiennych

o rozkładach zgodnych z normalnymi badano, stosując współczynnik korelacji Pearsona. W pozostałych przypadkach wykorzystywano współczynnik korelacji Spearmana. Hipotezy weryfikowano na poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ .

## Wyniki

W trakcie prowadzonej terapii, podczas wszystkich kolejnych hospitalizacji stwierdzono znamienne statystycznie zmniejszenie objętości wola w stosunku do wartości wyjściowych ( $p < 0,01$ ). Największą redukcję obserwowano po 3 miesiącach od pierwszej podanej dawki –40%. Mimo kontynuacji leczenia 131-I, dalsze zmniejszenie objętości wola było jednak już znacznie mniejsze: –8%, –3%, –5%, po każdej kolejnej dawce i 3 kolejnych miesiącach obserwacji (między pobytami 2. vs. 3., 3. vs. 4., 4. vs. 5., stopień redukcji nie osiągnął znamienności statystycznej).

W przeprowadzonej analizie mimo tendencji spadkowej, nie stwierdzono znamienne statystycznych różnic jodochwytności między kolejnymi pobytami, choć odnotowano duże wahania indywidualne. Nie stwierdzono korelacji między jodochwytnością a zmniejszeniem objętości tarczycy.

Zbiorcze zestawienie danych oceniających skuteczność redukcji wola (na podstawie oceny ultrasonograficznej i scyntygraficznej) oraz wielkość należnej dawki wyliczonej na podstawie wzoru Marinellogo w stosunku do dawki podanej przedstawiono w tabeli I oraz na rycinie 1.

Zmianom objętości tarczycy towarzyszyły zmiany hormonalne znajdujące swoje odzwierciedlenie w badaniu klinicznym oraz w badaniu stężeń hormonów tarczycy i TSH. Po pierwszych 3 miesiącach terapii, u dwóch chorych (28%) pojawiła się nadczynność tarczycy. Pierwsza z pacjentek prezentowała kliniczne i laboratoryjne wykładniki łagodnej nadczynności, z niewielkim wzrostem stężenia hormonów tarczycy oraz obniżeniem wartości TSH poniżej  $0,1 \mu\text{j./ml}$ . Obserwowana nadczynność tarczycy miała charakter przejściowy (podobnych objawów nie obserwowano już podczas kolejnych kontroli), samoistnie ustępujący (pacjentka nie wymagała leczenia tyreostatykami). Natomiast u drugiej pacjentki, nadczynność tarczycy miała charakter subkliniczny; obserwowano przejściowe obniżenie stężenia TSH do wartości poniżej  $0,1 \mu\text{j./ml}$  przy prawidłowych wartościach hormonów tarczycy i bez wyraźnych objawów klinicznych hipertyreozy. U pozostałych 5 chorych (72%) stwierdzano eutyreozę. Podczas kolejnego pobytu u wszystkich pacjentek stwierdzono prawidłową czynność hormonalną. Dalsza obserwacja, po 9 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia, ujawniła 2 przypadki niedoczynności tarczycy (28%),

Tabela I

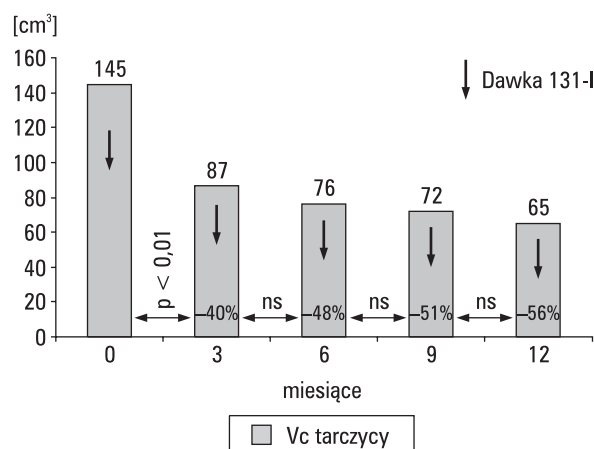
Ocena skuteczności zmniejszenia wola na podstawie badania ultrasonograficznego oraz scyntygraficznego (mediany z rozrzutem wartości)

Table I

Effectiveness of goiter reduction measured by ultrasonography and scintigraphy (median and range)

Mediana (rozrzut)	Przed leczeniem	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach	Po 9 miesiącach	Po 12 miesiącach
Objętość tarczycy (na podstawie USG)	145 cm <sup>3</sup> (100–276)	87 cm <sup>3</sup> (75–129)	76 cm <sup>3</sup> (58–138)	72 cm <sup>3</sup> (43–102)	65 cm <sup>3</sup> (26–99)
Objętość tarczycy (z wzoru Himanka)	143 cm <sup>3</sup> (100–267)	88 cm <sup>3</sup> (77–121)	72 cm <sup>3</sup> (60–142)	68 cm <sup>3</sup> (47–96)	63 cm <sup>3</sup> (29–95)
Maksymalna jodochwytność	35% (17–53)	27% (11–37)	18% (8–28)	22% (7–36)	16% (10–29)
131-I Dawki wyliczone*	40–95 mCi	40–100 mCi	35–120 mCi	35–100 mCi	28–86 mCi
131-I Dawka podana	22 mCi	22 mCi	22 mCi	22 mCi	—

\*wg wzoru Marinellogo z użyciem maksymalnej jodochwytności i masy tarczycy obliczonej na podstawie badania USG

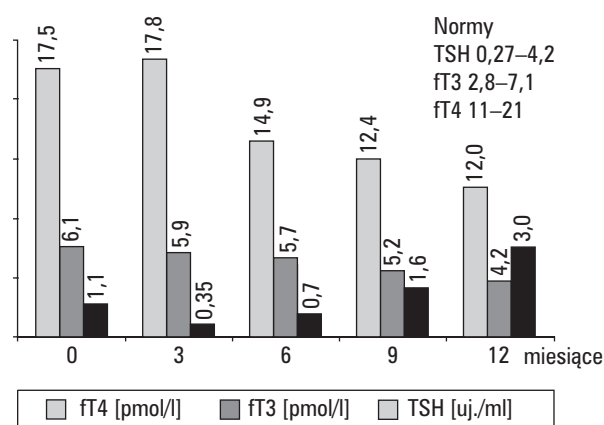


Rycina 1. Zmniejszenie wielkości wola w cm<sup>3</sup> (mediany) oraz wartościach procentowych

Figure 1. Goiter reduction in cm<sup>3</sup> (median) and percentage

a pozostałe chore nadal pozostały w stanie eutyreozы. Badania po kolejnych 3 miesiącach nie wykazały wzrostu liczby przypadków niedoczynności tarczycy; w eutyreozie pozostało nadal 72% badanych. Znaczącość statystyczną dla wzrostu stężenia TSH potwierdzono tylko między 2. a 4. i 5. pobytem (TSH2 vs. TSH4,  $p < 0,05$ ; TSH2 vs. TSH5,  $p < 0,01$ ). Istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszenie stężenia ft3 (w stosunku do wartości wyjściowych) odnotowano po 9 miesiącach, a ft4 dopiero po roku od rozpoczęcia terapii. Zmiany stężenia TSH i hormonów tarczycy w grupie badanej przedstawiono na rycinie 2.

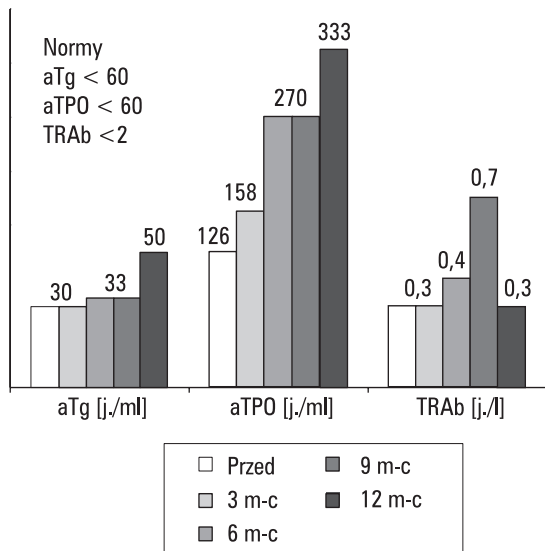
W momencie kwalifikacji u żadnej pacjentki nie stwierdzono podwyższonego stężenia przeciwciał TRAb. W trakcie prowadzonej terapii, po pierwszych 3 miesiącach, u 2 chorych stwierdzono okresowy wzrost TRAb do wartości przekraczających górną granicę normy.



Rycina 2. Zmiany stężeń TSH, ft4 i ft3 w badanej grupie (mediany)

Figure 2. Changes of TSH, ft4 and ft3 levels in examined group (median)

U obu doszło do wspomnianego wyżej obniżenia stężenia TSH poniżej 0,1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . U żadnej nie pojawiły się objawy typowe dla choroby Gravesa-Basedowa. U pacjentki z objawową hipertyreozą stężenie TRAb uległo normalizacji dopiero po 9 miesiącach (12. miesiąc od rozpoczęcia terapii), u drugiej już po 3 miesiącach (6. miesiąc od rozpoczęcia terapii). W pozostałej grupie badanej dopiero od 6 miesiąca obserwowano niewielki wzrost stężenia TRAb i choć po 9 miesiącach był on dość wyraźny, nie osiągnął znaczącości statystycznej. Po roku od rozpoczęcia leczenia stężenie TRAb obniżyło się do wartości wyjściowych. Spośród analizowanych 7 pacjentek, aż u 4 (57%) stężenie aTPO znacznie przekraczało górną granicę normy. W trakcie terapii izotopem jodu 131-I stężenia aTPO wykazywały wyraźną tendencję wzrostową, ale w przeprowadzonej analizie, nie wykazano znacząco różnic



**Rycina 3.** Zmiany poziomu przeciwciał przeciw-tarczycowych w trakcie prowadzonej terapii (mediana)

**Figure 3.** Changes of antithyroid antibodies levels during radioiodine therapy (median)

między kolejnymi pobytami (duże wahania indywidualne i duży rozrzut wartości). Tylko u 2 chorych (28%) wyjściowo stwierdzono nieznacznie podwyższone stężenia przeciwciał aTg. W całej grupie badanej przez kolejne 9 miesięcy nie ulegały one większym zmianom i dopiero po roku od rozpoczęcia terapii izotopowej stwierdzono ich niewielki wzrost, ale bez cech istotności statystycznej. Zmiany stężeń przeciwciał w grupie badanej przedstawiono na rycinie 3.

Przed rozpoczęciem leczenia wyjściowa wartość mediana Tg wynosiła 85 ng/ml (15–615 ng/ml). U 3 chorych (43%) oznaczone wartości Tg znacznie przekraczały przyjęte granice normy. W trakcie rocznej terapii obserwowano znamienne statystyczne obniżenie Tg do mediany 37 ng/ml (8–548 ng/ml).

Mediana stężenia wydalanego z moczem jodu wyniosła 90  $\mu\text{g/l}$  (rozrzut wyników 12–243  $\mu\text{g/l}$ ) i podczas kolejnych pobytów utrzymywała się na podobnym poziomie, bez różnic znamienych statystycznie ( $p > 0,05$ ).

Większość ocenianych statystycznie zależności między poszczególnymi badanymi parametrami okazała się nieistotna, ale na uwagę zasługuje mniejsza redukcja wola u pacjentek z wyższymi stężeniami przeciwciał TRAb ( $\Delta$  między 6. a 9. miesiącem), choć zależność ta nie osiągnęła znamienności statystycznej ( $r = -0,67$ ;  $p = 0,09$ ). Natomiast po 6 miesiącach stwierdzono ujemną korelację między niższymi wartościami jodochwytności a wyższymi stężeniami TRAb — analiza par zmiennych ( $r = -0,80$ ;  $p < 0,05$ ). Po 12 miesiącach ujawniła się istotna statystycznie ujemna korelacja pomiędzy rosnącymi stężeniami aTg i malejącymi Tg ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,05$ ).

Opisywane w badaniu RTG tchawicy zmiany nie wykazywały związku z wynikami badań spirometrycznych oraz subiektywnymi dolegliwościami podawanymi przez pacjentki. Zarówno bezpośrednio po podaniu pierwszej, jak i kolejnych dawek izotopu jodu  $^{131}\text{I}$ , u żadnej z chorych nie nasiliły się objawy zaburzenia pasażu powietrznego; nie zaistniała więc potrzeba zastosowania jakiejkolwiek osłony steroidowej. Zaobserwowano też wyraźną poprawę i zmniejszenie duszności, co sygnalizowały wszystkie pacjentki już po 6 tygodniach od podania pierwszej dawki, a po 12 miesiącach „zmniejszenie duszności” zostało ocenione przez pacjentki na 50–75%, u 5 zupełnie ustąpiło uczucie ucisku i problemy z połykaniem. Wszystkie pacjentki jednomyślnie zgłosiły pełną satysfakcję z prowadzonego leczenia, podkreślając równocześnie wyraźnie korzystny efekt kosmetyczny.

## Dyskusja

Jeszcze do niedawna leczenie wola olbrzymiego nietoksycznego izotopem jodu  $^{131}\text{I}$  budziło wiele kontrowersji. Wydaje się, że najwłaściwszą metodą nadal pozostaje leczenie operacyjne, tym bardziej, że praktycznie likwiduje ono ponad 5-procentowe ryzyko obecności złośliwego procesu nowotworowego, dając szczegółową ocenę histologiczną; po usunięciu wola, natychmiast ustępują też objawy uciskowe. Zabieg operacyjny jest jednak obciążony (zwłaszcza u osób starszych) znacznym ryzykiem okołoperacyjnym, ponad 1-procentowym ryzykiem niedoczynności przytarczyc i porażenia nerwu krtaniowego wstecznego, możliwością odrostu wola oraz niesie za sobą wysokie koszty związane z hospitalizacją [1, 4–6]. Zachowawcze leczenie preparatami LT4, mimo że bardzo tanie i łatwe w prowadzeniu, cechuje bardzo małą efektywność, działania niepożądane (wpływ na układ krążenia i układ kostny), ponowny rozrost wola przy próbach redukcji lub odstawieniu preparatu, nie znajduje też uzasadnienia w przypadkach wola obojętnego przebiegających z niskimi stężeniami TSH [7–9]. Uwzględniając powyższe dane, coraz częściej i chętniej w leczeniu wola obojętnego stosuje się terapię izotopową. Poszukując najbardziej korzystnego schematu terapii w przypadku wola olbrzymiego, zastosowano frakcjonowane lub powtarzane dawki radiojodu jako alternatywę do podawania jednej, zwykle bardzo wysokiej aktywności [10, 11].

W przeprowadzonych badaniach istotnym problemem było maksymalnie wiarygodne obliczenie wielkości tarczycy. Niewątpliwie najdokładniejszą metodą oceny wielkości wola jest NMR, ale z przyczyn ekonomicznych nie jest on metodą rutynowo stosowaną i zalecaną nawet w bogatych krajach. Potwierdzają to nieliczne prace z wykorzystaniem tej techniki. Różnice

w ocenie wielkości tarczycy między NMR a USG dość skutecznie zmniejsza stosowanie współczynnika 0,53 (zamiast stosowanego dość powszechnie współczynnika 0,48) w ocenie USG. Technika CT niewiele różni się dokładnością od USG [1, 12, 13]. Dlatego autorzy w celu oceny wielkości wola najczęściej posługują się prostym, tanim i ogólnodostępnym badaniem USG oraz scyntyografią [1, 3, 12, 13]. Wynik badania USG dużego wola guzowatego oceniający objętość tarczycy nie różni się znamienne statystycznie od objętości tarczycy obliczanej ze scyntygramu według wzoru Himanka — co może być testem sprawdzającym dla pomiaru USG [3]. Bez względu jednak na to, jaka metoda zostanie użyta do obliczenia objętości wola, błąd ten i tak nie ma większego znaczenia dla końcowego efektu terapeutycznego po podaniu dawki (jak wskazują analizy, wyniki terapeutyczne nie różnią się statystycznie dla żadnej z tych metod) [1, 3, 14]. W grupie pacjentów z dużymi wolami w żadnej publikacji do dnia dzisiejszego nie wykazano związku między dawką zaabsorbowaną a wynikiem leczenia. Czasami wyniki były wręcz paradoksalne, z istotnym zmniejszeniem objętości tarczycy przy niskiej dawce pochłoniętej i brakiem efektu przy wysokiej [15]. Dane literaturowe nie wykazują też wyraźnych różnic w skuteczności ablacji wola po podaniu jednorazowo dawek 60–150 mCi <sup>131</sup>I w porównaniu z dawkami frakcjonowanymi; w obu przypadkach szacowana dawka pochłonięta w żaden sposób nie korelowała z osiągniętymi efektami terapeutycznymi [16, 17].

Według różnych danych przeciętna redukcja wola po terapii izotopowej może wahać się w granicach 30–60% (główny efekt w ciągu pierwszych 3–6 miesięcy) [18–23]. W wielu przypadkach ocenę może utrudniać fakt, że u części chorych po dawce <sup>131</sup>I rutynowo stosowano preparaty LT4. Argumentem przemawiającym jednak za celowością stosowania preparatów LT4 po podaniu dawki leczniczej radiojodu może być porównanie wyników badań Bonnema oraz Huysmansa. W pierwszej grupie chorych preparaty LT4 stosowano dopiero po wystąpieniu objawów hipotyreozy, natomiast w grupie drugiej używano ich rutynowo bezpośrednio po podaniu dawki radiojodu. Średnia redukcja objętości tarczycy w grupie pierwszej wyniosła ostatecznie 31%, natomiast w grupie drugiej — 40% [19, 24, 25].

Terapia radiojodem niesie za sobą niewątpliwie wysokie ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy — 20–60% (ryzyko to jest większe u pacjentów z wyższymi stężeniami przeciwciał aTPO oraz rośnie z upływem czasu) [1]. Wydaje się jednak, że niedoczynności nie powinno się traktować jako powikłania, ale jako mniej korzystne następstwo leczenia (ryzyko niedoczynności tarczycy po leczeniu operacyjnym jest podobne). Istotny wpływ na odsetek stwierdzanych objawów hipotyreozy ma zarówno okres obserwacji, jak

i fakt rutynowego stosowania lub niestosowania preparatów tyroksyny wkrótce po rozpoczęciu terapii. W badaniach przeprowadzonych przez Nygarda oraz Huysmansa i wsp., w których rutynowo po dawce izotopu jodu <sup>131</sup>I stosowano preparaty tyroksyny, odsetek niedoczynności między 1. a 5. rokiem obserwacji nie przekroczył 22% [19, 24, 25]. W przeciwieństwie do tego Verelst i wsp. [20], mimo podawania niższych dawek izotopu jodu <sup>131</sup>I uzyskali wysoki odsetek niedoczynności (30% po 2 latach i aż 100% po 8 latach obserwacji), ale preparaty LT4 stosowano dopiero w przypadkach pojawienia się klinicznych i laboratoryjnych cech hipotyreozy. W przypadku badanej grupy z wolem olbrzymim wydaje się to istotne, ponieważ niedoczynność tarczycy i związane z tym narastające stężenie TSH mogą niwelować zmniejszenie wola po leczeniu izotopowym, stymulując ponowne powiększenie tarczycy, a także powodując wzrost ryzyka rozwoju raka tarczycy.

Powtarzanie dawek izotopu jodu <sup>131</sup>I i kontrolowany wzrost stężenia TSH może częściowo korzystnie nasilić efekt ablacyjny terapii, a duża masa tkanki tarczycowej i niejednorodność wychwytu (stopniowe niszczenie ognisk „ciepłych” i wzrost wychwytu izotopu jodu <sup>131</sup>I w ogniskach do tej pory „chłodnych”) znacznie zmniejsza ryzyko wczesnej niedoczynności. Słuszność schematu leczenia powtarzanymi dawkami izotopu jodu <sup>131</sup>I może potwierdzać niski odsetek hipotyreozy po roku leczenia — pojawił się tylko u 2 z 7 pacjentek z wolem obojętnym (28%), przy 56-procentowej redukcji wola. We wszystkich przypadkach jednak „szacowana” dawka pochłonięta w żaden sposób nie korelowała z osiągniętymi efektami terapeutycznymi [1, 3, 16–18].

Interesującym rozwiązaniem jest stosowanie u pacjentów z wolem olbrzymim nietoksycznym rekombinowanego TSH w celu podwyższenia jodochwytności, a tym samym podwyższenia dawki pochłoniętej bez konieczności zwiększenia podawanej dawki <sup>131</sup>I [26]. Wynikiem stymulacji rhTSH w przebiegu leczenia wola guzowatego jest redystrybucja jodu w obrębie gruczołu tarczowego [27]. Pozwala to, już przy małych dawkach rhTSH (brak jednoznacznych wytycznych dotyczących ich wielkości — 0,01–0,9 mg) zdecydowanie zwiększyć jodochwytność w miejscach uprzednio słabego gromadzenia. Potwierdzają to wyniki badań dozymetrycznych — wielkość dawki pochłoniętej u pacjentów leczonych izotopem jodu <sup>131</sup>I po uprzedniej stymulacji rhTSH może być nawet o 40% wyższa w porównaniu z grupą pacjentów leczonych radiojodem bez stymulacji rhTSH. Homogeny wychwyty izotopu jodu <sup>131</sup>I jest szczególnie istotny w zmniejszeniu objętości wola, ale równocześnie powoduje uszkodzenie znacznie większej części tkanki tarczycowej, prowadząc do znacznie wyższego odsetka wczesnej niedoczynności tarczycy — około 65% przypadków [26, 27]. Rozwa-

żając zastosowanie rhTSH u pacjentów z wolem olbrzymim obojętnym, należy mieć na uwadze możliwy przejściowy wzrost objętości tarczycy wiążący się z ryzykiem nasilenia kompresji dróg oddechowych oraz okresową indukcję tyreotoksykozy [28].

W badanej grupie zaobserwowano tendencję do wyraźnego wzrostu stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych, co wiąże się prawdopodobnie z destrukcyjnym działaniem izotopu  $^{131}\text{I}$  na tkankę tarczycową i wzmożoną prezentacją antygenów. W momencie kwalifikacji u żadnej z pacjentek nie stwierdzono podwyższonego stężenia TRAb — wyjściowe wartości były nieznaczalne lub w granicach normy. W trakcie leczenia izotopowego stwierdzono wzrost stężenia TRAb, co wynikało zarówno ze wzrostu stężenia już obecnych przeciwciał dla receptora TSH, jak i pojawienia się ich *de novo* (2 przypadki przekroczenia górnej granicy normy stężenia TRAb, bez cech klinicznych typowych dla choroby Gravesa-Basedowa). U obu pacjentek jednocześnie stwierdzono laboratoryjne wykładniki łagodnej nadczynności tarczycy. Według danych z piśmiennictwa u części chorych taki wzrost jest najczęściej obserwowany między 1. a 6. miesiącem, ale może dojść do niego nawet po roku — ryzyko jest większe po każdej kolejnej podanej dawce izotopu jodu  $^{131}\text{I}$  [1, 29]. Obserwowany wzrost stężenia TRAb jest zwykle przejściowy (obniżenie w ciągu 15–18 miesięcy) i tylko w bardzo rzadkich przypadkach zdarza się uciążliwy przebieg z możliwością rozwoju oftalmopatii [1]. Analiza dotycząca okresu między 6. a 9. miesiącem leczenia ujawniła zależność między wzrostem stężenia TRAb a spadkiem jodochwytności i mniejszą redukcją objętości tarczycy. Możliwe, że zjawisko to wynika z mechanizmu współdziałania TRAb (prawdopodobieństwo narastania już obecnych przeciwciał TGI lub pojawienia się ich *de novo*) i rosnącego w tym samym czasie stężenia TSH. Zarówno TSH, jak i przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi TSH, mogą pobudzać komórki tarczycy nie tylko do zwiększonej czynności, ale i przyspieszonego wzrostu [1]. Tłumaczy to wprawdzie wpływ stężenia tych przeciwciał na objętość tarczycy, ale nie na jodochwytność i pośrednio funkcję symportera sodowo-jodowego (NIS), chyba że poza frakcją stymulującą wzrost TGI pojawia się również frakcja hamująca TRBA*b* i/lub wykazujące wyraźny efekt biologiczny przeciwciała anty-NIS (część badaczy wyklucza jednak NIS jako istotny dla autoimmunizacji antygen tarczycowy) [30, 31]. Opisywana zależność nie została potwierdzona dla przeciwciał aTPO i aTg. Według danych z piśmiennictwa obecność wysokich stężeń aTPO przed rozpoczęciem leczenia izotopem jodu  $^{131}\text{I}$  wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zarówno nadczynności typu Graves-Basedowa (22% *vs.* 2%), jak i wczesnej niedoczynności tarczycy (29% *vs.* 13%) oraz zwiększo-

nym ryzykiem popromiennego zapalenia tarczycy (11% *vs.* 2–3%) [1, 29, 32–35]. Analiza grupy z wolem olbrzymim obojętnym jest trudna, bo na 7 pacjentek aż 4 miały podwyższone stężenia aTPO. U 2 z nich rozwinęła się przejściowa nadczynność tarczycy z podwyższonymi stężeniami TRAb, a następnie do końca obserwacji pozostawały w stanie eutyreozy, u pozostałych 2 po upływie 9 i 15 miesięcy rozpoznano niedoczynność tarczycy. Z 3 chorych, u których wyjściowo nie stwierdzono podwyższonych stężeń aTPO tylko u jednej przed upływem roku wystąpiły cechy hipotyreozy. Pośrednio potwierdza to wyższe ryzyko niekorzystnych efektów terapii radiojodem u chorych z wyjściowo podwyższonymi stężeniami przeciwciał.

Najprostszym wskaźnikiem uwolnienia antygenów po leczeniu  $^{131}\text{I}$  nadal pozostaje Tg. Według danych z piśmiennictwa w pierwszym miesiącu po dawce leczniczej  $^{131}\text{I}$ , obserwuje się znamienny wzrost jej stężenia, ale już po 3 miesiącach stwierdza się wyraźną tendencję spadkową [29]. Obserwacje dokonane w trakcie terapii chorych z wolem olbrzymim są bardzo podobne. Mimo że obniżenie stężenia Tg można uznać za wskaźnik skuteczności leczenia, to nie koreluje on z wielkością zmniejszenia wola. Uwolniona Tg może stymulować powstawanie przeciwciał aTg, co potwierdza stopniowy wzrost ich stężenia. Bardzo istotna wydaje się w tym aspekcie znamienność statystyczna korelacji między wzrostem stężenia aTg i aTPO (podobieństwo mechanizmów autoimmunizacji?). Wzrost aTPO i aTg jednak zupełnie nie koreluje ze zmianami w stężeniach TRAb.

Do dzisiaj u żadnej z leczonych kobiet nie potwierdzono działań niepożądanych związanych z przebyciem terapią. Skąd biorą się obawy? Ze względu na opisywane 5-procentowe ryzyko raka w wolu guzowatym, u każdej pacjentki zarówno w momencie kwalifikacji, jak i już w trakcie prowadzonej terapii izotopowej wykonywano BACC zmian guzkowych, w celu próby wykluczenia złośliwego procesu nowotworowego [36]. Wydaje się to szczególnie istotne wobec możliwości odróżnicowania (pod wpływem promieni jonizujących) nierozpoznanego raka zróżnicowanego w kierunku formy anaplastycznej. Według danych z piśmiennictwa w 80–95% przypadków biopsja ma moc diagnostyczną, w pozostałym odsetku nie można na jej podstawie wyciągnąć żadnych wniosków [37]. W grupie badanej odsetek badań niediagnostycznych był nieznaczny, prawdopodobnie dzięki jednoczesnej biopsji zwykle 2–3 obszarów wytypowanych w badaniu USG. Stosunkowo mało pomocne w tych przypadkach jest zestawienie badania USG i obrazu scyntygraficznego — ryzyko raka w guzku „zimnym” jest co prawda wyższe i według niektórych danych sięga nawet 27%, ale i w guzku „gorącym”/„ciepłym” przekracza 5% [36]. W trakcie

rocznej obserwacji u żadnej z pacjentek obraz cytologiczny nie odpowiadał opisowi podejrzanej zmiany. Należy jednak pamiętać, że ryzyko rozpoznania fałszywie ujemnych dotyczy 0,8–11% badań biopsyjnych (średnio 5%), natomiast rozpoznania fałszywie dodatnie odnotowuje się z częstością 0,5–10% (zwykle poniżej 3%) [36, 37].

Porównując uzyskane wyniki redukcji wola w grupie badanej z analizowanymi w piśmiennictwie, zastosowany schemat 22 mCi <sup>131</sup>I co 3 miesiące pozwala na osiągnięcie podobnych rezultatów, biorąc pod uwagę większe wyjściowe objętości wola. Mimo ciągłego istnienia kontrowersji, leczenie izotopowe olbrzymiego wola guzowatego nietoksycznego może stać się standardem w przypadkach nieoperacyjnych. Terapia z użyciem izotopu jodu <sup>131</sup>I jest łatwo akceptowana przez pacjentów, daje możliwość prowadzenia skutecznego i bezpiecznego leczenia stosunkowo niskim kosztem, w warunkach ambulatoryjnych (ograniczenia związane z promieniotwórczością można ominąć, stosując dawkę powtarzaną), usuwa znaczną część dolegliwości, podnosząc istotnie jakość życia pacjenta [38]. Podsumowując całość badań, nie sposób pominąć wyników kwestionariusza ankietowego w części oceniającej zadowolenie (i pośrednio jakość życia) w grupie badanej. Wszystkie chore deklarowały wysoki stopień satysfakcji z wyników dotychczasowego leczenia, co wydaje się może najważniejszym aspektem prowadzonej terapii. Cała grupa badana nadal pozostaje pod stałą obserwacją kliniczną.

## Wnioski

1. Terapia powtarzanymi dawkami izotopu jodu <sup>131</sup>I jest skuteczną i bezpieczną metodą w leczeniu objętego wola guzowatego olbrzymiego, wymaga jednak stałego monitorowania przetrwałych zmian guzowatych.
2. Skuteczność redukcji wola jest największa w trakcie pierwszych 3 miesięcy prowadzonej terapii, a następnie stopniowo spada i jest częściowo zależna od wzrostu stężenia TSH.
3. Terapia powtarzanymi dawkami izotopu jodu <sup>131</sup>I indukuje procesy autoimmunologiczne w tarczycy, a stwierdzone zmiany stężenia przeciwciał mogą wpływać na wynik leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbak FN. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. *Endocrine Reviews* 2003; 24 (1): 102–132.
2. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules. *Am J Med* 1995; 99: 642–650.
3. Wesche MF, Tiel-van Buul MM, Smits NJ i wsp. Ultrasonographic versus scintigraphic measurement of thyroid volume in patients referred for <sup>131</sup>I therapy. *Nuclear Medicine Communications* 1998; 19: 341–346.
4. Thomusch O, Machens A, Sekulla C i wsp. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery — prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 2000; 24: 1335–1341.
5. Pappalardo G, Guadalaxara A, Frattaroli F i wsp. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. *Eur J Surg* 1998; 164: 501–506.
6. Hisham AN, Azlina AF, Aina EN i wsp. Total thyroidectomy: the procedure of choice for multinodular goiter. *Eur J Surg* 2001; 167: 403–405.
7. Perrild H, Hansen JM, Hegedus L i wsp. Triiodothyronine and thyroxine treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic scanning. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 382–387.
8. Wesche MFT, Tiel-van Buul MM, Lips P i wsp. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic non-toxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 998–1005.
9. Lima N, Knobel M, Cavaliere H i wsp. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid* 1997; 7: 691–697.
10. Howarth DM, Epstein MT, Thomas PA i wsp. Outpatient management of patients with large multinodular goiters treated with fractionated radioiodine. *Eur J Nucl Med* 1997; 24 (12): 1465–1469.
11. Grabowski Z, Jenda J, Michalek M i wsp. Leczenie wola guzowatego nadczynnego znacznych rozmiarów frakcjonowanymi dawkami radiojodu. *Prob Med Nukl* 1998; 12 (23): 23–24.
12. Reinartz P, Sabri O, Zimny M i wsp. Thyroid volume measurement in patients prior to radioiodine therapy: comparison between three-dimensional magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Thyroid* 2002; 12 (8): 713–717.
13. Nygaard B, Nygaard T, Court-Payen i wsp. Thyroid volume measured by ultrasonography and CT. *Acta Radiol* 2002; 43: 269–274.
14. Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 2001; 338: 1438–1447.
15. Listewnik MH, Birkenfeld B, Zaborek B. Leczenie choroby Gravesa-Basedowa <sup>131</sup>I-chorych z dużą tarczycą. *Prob Med. Nukl* 2004; 18 (35): 16–17.
16. Traino AC, Di Martino F, Lazzeri M i wsp. Influence of thyroid volume reduction on calculated dose in radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *Phys Med Biol* 2000; 45: 121–129.
17. Kok SW, Smit JW, de Craen AJ i wsp. Clinical outcome after standardized vs. dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism: an equivalence study. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 1071–1078.
18. Hagedus L, Hansen BM, Knudsen N i wsp. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goiter. *Br Med J* 1988; 297: 661–662.
19. Nygaard B, Hegedus L, Gervil M i wsp. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goiter. *Br Med J* 1993; 307: 828–832.
20. Verelst J, Bonnyns M, Glinoe D. Radioiodine therapy in voluminous multinodular non-toxic goitre. *Acta Endocrinol* 1990; 122: 417–421.
21. Wesche MFT, Tiel-van Buul MM, Smits NJ, Wiersinga WM. Reduction in goiter size by <sup>131</sup>I therapy in patients with non-toxic multinodular goiter. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 86–87.
22. Le Moli R, Wesche MF, Tiel-van Buul MM, Wiersinga WM. Determinans of longterm outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goiter. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 783–789.
23. Manders JM, Cortens FH. Radioiodine therapy of euthyroid multinodular goiters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29 (supl. 2): 466–470.



24. Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH i wsp. Large, compressive goiters treated with radioiodine. *Ann Inter Med Md Imaging* 1994; 121: 757–762.
25. Bonnema SJ, Bertelsen H, Mortensen J i wsp. The feasibility of high dose iodine 131 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: 3636–3641.
26. Huysmans DA, Nieuwlaat WA, Erdtsieck RJ i wsp. Administration of a single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodine uptake in non-toxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (10): 3592–3596.
27. Nieuwlaat WA, Hermus AR, Sivo-Prndelj F i wsp. Pretreatment with recombinant human TSH changes the regional distribution of radioiodine on thyroid scintigrams of nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5330–5336.
28. Silva MN, Rubio IG, Romano R i wsp. Administration of single dose of recombinant human thyrotropin enhances the efficacy of radioiodine treatment of large compressive multinodular goiters. *Clin Endocrinol* 2004; 60 (3): 300–308.
29. Nygaard B, Knudsen JH, Hegedus L i wsp. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side-effect of 131-I treatment in patients with non-toxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2926–2930.
30. Jonas M, Ambroziak U, Nauman J. Badanie korelacji pomiędzy stężeniami przeciwciał stymulujących tarczycę i przeciwciał blokujących wiązanie tyreotropiny na receptorze TSH u chorych z chorobą Gravesa-Basedowa. *Endokrynol Pol* 2006; 1 (57): 23–30.
31. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. A perspective view of sodium iodide symporter research and its clinical implications. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155 (4): 495–512.
32. Huysmans AK, Hermus RM, Edelbroek MA i wsp. Autoimmune hyperthyroidism occurring late after radioiodine treatment for volume reduction of large multinodular goiters. *Thyroid* 1997; 7: 535–539.
33. Mariotti S, Martino E, Francesconi M i wsp. Serum thyroid autoantibodies as a risk factor for development of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for single thyroid "hot" nodule. *Acta Endocrinol* 1986; 113: 500–507.
34. Meller J, Siefker U, Hamann A i wsp. Incidence of radioiodine induced Graves' disease in patients with multinodular toxic goiter. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114 (5): 235–239.
35. Schmidt M, Gorbauch E, Dietlein M i wsp. Incidence of post-radioiodine immunogenic hyperthyroidism/Graves' disease in relation to a temporary increase in thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for autonomous thyroid disease. *Thyroid* 2006; 16 (3): 281–288.
36. Belfiore A. The use of fine needle aspiration biopsy (FNAB) in thyroid disease. *Thyroid International* 2002; 2: 1–17.
37. Jastrzębska H, Gietka-Czernel M, Górnicki K i wsp. Moc diagnostyczna biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej guzów tarczycy w rozpoznaniu zmian złośliwych. *Endokrynol Pol* 2003; 1 (54): 31–39.
38. Bonnema S, Nielsen VE, Hagedus L. Long-term of radioiodine on thyroid function, size and patient satisfaction in non-toxic diffuse goiter. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 439–445.