



Artigo Original

Adenomas Tóxicos Tratados com ¹³¹Iodo: Análise Retrospetiva de 2 Anos



Ana Sofia Osório ^{a,*}, Ana Filipa Martins ^a, Vânia Gomes ^a, Raquel Vaz de Castro ^a, Ema Nobre ^a, Mickael Ferreira ^b, Guilhermina Cantinho ^c, Maria João Bugalho ^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa Portugal

^b Statistical Independent / Statistical Independent;

^c Instituto de Medicina Nuclear / Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-05-17

Accepted/Aceite: 2020-09-07

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adenoma;
Neoplasias da Tiróide;
Radioisótopos do Iodo/farmacologia;
Radioisótopos do Iodo/uso terapêutica.

Keywords:

Adenoma;
Iodine Radioisotopes/pharmacology;
Iodine Radioisotopes/therapeutic use;
Thyroid Neoplasms.

R E S U M O

Introdução: O iodo radiativo (RAI) pode ser utilizado para o tratamento de hipertiroidismo, em particular nos adenomas tóxicos (AT).

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do RAI para tratamento de AT e determinar a influência da idade, género, dimensões do nódulo e atividade de iodo administrada, no resultado terapêutico.

Métodos: Foi um estudo retrospectivo, que incluiu os doentes com AT submetidos a tratamento com RAI, num centro terciário, durante 2 anos. Foram avaliados 58 doentes (idade média 59,6±14,0 anos), num total de 61 tratamentos.

Resultados: A taxa global de cura com RAI foi de 87,2%. Com a atividade mais utilizada, 10 mCi, obteve-se cura em 92,6% dos doentes e a taxa de hipotiroidismo foi de 22,2%. O sucesso terapêutico com 10 mCi de RAI foi maior do que com 5 mCi (72,7%), apesar de esta diferença não ser significativa. Nenhuma das variáveis clínicas ou demográficas estudadas influenciou o resultado terapêutico.

Conclusão: A taxa de cura com 10 mCi assemelha-se ao descrito na literatura para atividades mais elevadas. Quanto ao hipotiroidismo, a frequência enquadra-se nos resultados de estudos com baixas atividades.

Toxic Adenomas Treated with ¹³¹Iodine: 2 Years Retrospective Analysis

A B S T R A C T

Introduction: Radioiodine treatment (RAIT) can be used for hyperthyroidism treatment, particularly for toxic adenoma.

The aim of this study was to evaluate the outcome of radioiodine treatment (RAIT) for autonomous toxic nodule (ATN) and to determine the influence of age, gender, nodule size and iodine activity in the outcomes.

Methods: It was a retrospective study that included all patients with ATN treated with radioiodine, in a tertiary centre, for two years. We studied 58 patients (mean age 59.6±14.0 years), in a total of 61 treatments.

Results: The global cure rate with RAIT was 87.2%. With the most used activity, 10 mCi, cure rate was 92.6% and hypothyroidism rate was 22.2%. Treatment success with 10 mCi was higher than with 5 mCi (72.7%), although not significant. None of the clinical or demographic variables have shown influence in outcome.

Conclusion: The cure rate with 10 mCi is similar to those described in the literature for higher activities. Regards hypothyroidism, frequencies are comparable to those in low activities studies.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: ana_sofia_ro@hotmail.com (Ana Sofia Osório)

Rua 25 de Abril n° 45 - Vale de Anta

5400-581 Chaves, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200030>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os adenomas tóxicos (AT) são uma causa frequente de hipertiroidismo, especialmente nos idosos e em zonas pobres em iodo.^{1,2} O tratamento definitivo dos nódulos hiperfuncionantes é essencial, devido à morbidade associada à tireotoxicose.³ Existem duas opções terapêuticas recomendadas: o iodo radioativo (^{131}I) e a cirurgia.¹

O iodo radioativo (RAI) é considerado um tratamento seguro, eficaz, não invasivo e de baixo custo.^{4,5} Tem a potencialidade de diminuir o volume nodular⁵ e tratar o hipertiroidismo, obviando as potenciais complicações associadas a um procedimento cirúrgico.

Apesar de ser usado no hipertiroidismo há várias décadas, não existe consenso relativamente à atividade ideal do radioisótopo para o tratamento dos adenomas tóxicos.⁶ A sua administração pode ser com base em atividade fixa ou calculada, com protocolos que diferem entre os vários centros. Os estudos de eficácia terapêutica não têm demonstrado vantagem para a atividade calculada, comparativamente à atividade fixa. Isto, a par dos custos associados à determinação da captação de RAI às 24 horas, para cálculo de atividade^{7,8} justificam a preferência, na maior parte dos serviços, pela atividade fixa.

As atividades fixas recomendadas variam entre os 10 e os 20 mCi.⁹ Existem centros a utilizar atividades mais altas, com o argumento de maior eficácia e menor índice de recidiva.¹⁰ Aqueles que utilizam atividades de RAI mais baixas fundamentam a opção na menor taxa de hipotiroidismo.¹¹

Estão descritas altas taxas de remissão do hipertiroidismo com protocolos de atividades variadas,^{12,13} sugerindo que atividades mais baixas possam ser suficientes para o tratamento destes doentes,¹⁴ preservando a funcionalidade da restante glândula.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do RAI no tratamento dos AT, calcular a taxa de hipotiroidismo um ano após o tratamento e determinar a eventual influência das variáveis idade, género, tamanho do nódulo e atividade de iodo administrada, no resultado terapêutico.

Métodos

Estudo retrospectivo, que incluiu os doentes com AT submetidos a tratamento com RAI num centro terciário, entre 01-01-2014 e 31-12-2015.

Os dados clínicos foram obtidos através dos processos informatizados dos doentes e incluíram idade, género, dimensões do nódulo tiroideu, data do diagnóstico, data da terapêutica com RAI, número de tratamentos realizados, atividade de RAI administrada, TSH ao diagnóstico, TSH um ano após a última terapêutica com RAI e a utilização de levotiroxina ou anti-tiroideus de síntese.

A seleção da atividade de RAI a administrar foi do médico assistente. A toma de anti-tiroideus de síntese foi suspensa pelo menos 5 dias antes da terapêutica com RAI.

Definiu-se hipertiroidismo como TSH $<0,30$ uU/mL à data do diagnóstico.

Um ano após a terapêutica com RAI, considerou-se que permaneciam em hipertiroidismo os doentes com TSH $<0,3$ uU/mL sem medicação ou TSH 0,3-4,2 uU/mL sob anti-tiroideus de síntese; eutiroidismo TSH 0,3-4,2 uU/mL sem medicação; hipotiroidismo TSH $>4,2$ uU/mL sem medicação ou TSH 0,3-4,2 uU/mL sob levotiroxina. Dos 58 doentes submetidos a RAI, por AT, cinco doentes foram excluídos por se desconhecer a atividade administrada.

Definiu-se cura quando, um ano após o tratamento, o doente estava em eutiroidismo ou hipotiroidismo.

A análise estatística foi realizada com o programa IBM *Statistical Package for the Social Sciences*[®] (SPSS), versão 23. Foi realizada a análise descritiva de variáveis, teste de independência do qui-quadrado, Teste T para amostras Independentes, teste exato de Fisher e teste de correlação de Spearman. Para efeitos de análise estatística foi utilizado um $p < 0,05$.

Resultados

Nos anos de 2014 e 2015 foram realizados no nosso centro um total de 61 tratamentos com RAI a 58 doentes com AT. O género feminino representou 77,6% da amostra. A idade média ao tratamento de RAI situou-se nos $59,6 \pm 14,0$ anos. A idade média dos doentes curados foi de $62,7 \pm 12,9$ anos e dos doentes não curados foi de $53,0 \pm 19,8$ anos.

Desde o diagnóstico até ao primeiro tratamento com RAI decorreram em média $1,1 \pm 1,7$ anos (mínimo 0,3; máximo 7,0). Em 75,5% dos casos, a atividade total de RAI administrada foi de 10 mCi. Uma atividade de 5 mCi foi utilizada em 22,6% dos doentes. Apenas um doente recebeu uma atividade de 15 mCi (atividade cumulativa de 2 tratamentos). A maioria dos doentes (94,8%) necessitou de apenas um tratamento. Três doentes precisaram de duas administrações de RAI (2 doentes receberam 2 tratamentos com atividades de 5 mCi e 1 doente com 10 mCi e 5 mCi).

Relativamente ao tamanho dos nódulos, a média do maior diâmetro foi $26,8 \pm 11,6$ mm (mínimo 13,0; máximo 45,0).

O doseamento da TSH ao diagnóstico mostrou um valor médio de $0,11 \pm 0,12$ uU/mL, enquanto que um ano após a última terapêutica era de $3,72 \pm 3,51$ uU/mL (independentemente da terapêutica). A média da TSH ao diagnóstico nos doentes submetidos a 5 mCi e a 10 mCi foi de $0,14 \pm 0,13$ uU/mL e $0,10 \pm 0,07$ uU/mL, respetivamente.

Foram perdidos para *follow-up* 14 doentes (1 submetido a atividade de 5 mCi, 13 submetidos a atividade de 10 mCi). A análise descritiva do resultado final, 1 ano após a terapêutica, mostrou uma taxa de eutiroidismo de 59,0% (n=23), hipotiroidismo de 28,2% (n=11) e 12,8% (n=5) mantinham hipertiroidismo. Estes resultados revelam uma taxa de cura, um ano após o tratamento de RAI, de 87,2% (n=34).

A análise, por atividade de RAI administrada, revela uma eficácia terapêutica de 92,6% com a atividade de 10 mCi, em comparação com 72,7% com 5 mCi. A taxa de hipotiroidismo em doentes submetidos a 10 mCi de RAI foi de 22,2%, em contraste com 36,4% com atividade de 5 mCi (Tabela 1).

Não se verificou associação entre o sucesso terapêutico e os fatores estudados: idade, género, tamanho do nódulo e atividade de iodo administrada.

Discussão

Os AT são lesões benignas da tiróide que podem associar-se a mutações somáticas de ganho de função no recetor de TSH (ou na proteína G α).¹⁵ É mais frequente em idosos e em áreas com carência de iodo.^{1,2}

As orientações internacionais para o tratamento do hipertiroidismo nos AT recomendam a utilização de RAI ou cirurgia, e, em casos particulares, a injeção percutânea de etanol.¹ Quando se opta pelo RAI, sugerem a utilização de atividades fixas entre os 10-20 mCi ou calculadas com base nas dimensões do nódulo usando 150-200 μCi de RAI por grama, corrigidas para a captação de iodo às 24 horas.¹

Apesar do RAI ser utilizado na prática clínica desde há várias décadas, as diferentes estratégias têm coexistido e não existe consenso quanto à utilização de atividades fixas ou calculadas.^{16,17}

Tabela 1. Análise descritiva, por atividade de RAI administrada, 1 ano após o último tratamento.

Atividade de Iodo			Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
5 mCi	Válido	Hipertiroidismo	3	25,0	27,3	27,3
		Eutiroidismo	4	33,3	36,4	63,6
		Hipotiroidismo	4	33,3	36,4	100,0
		Total	11	91,7	100,0	
	Omisso	SD	1	8,3		
	Total		12	100,0		
10 mCi	Válido	Hipertiroidismo	2	5,0	7,4	7,4
		Eutiroidismo	19	47,5	70,4	77,8
		Hipotiroidismo	6	15,0	22,2	100,0
	Omisso	Total	27	67,5	100,0	
	Total	SD	13	32,5		
15 mCi	Válido	Hipotiroidismo	1	100,0	100,0	100,0
	Total		1	100,0		

Há alguns anos que no nosso centro a terapêutica dos AT com RAI se baseia na administração de atividades fixas de radionuclídeo, geralmente 10 mCi. Por não haver evidência suficiente que suporte o custo adicional resultante da determinação da captação de RAI às 24 horas necessária ao cálculo de dose e pela simplicidade associada às atividades fixas, a decisão terapêutica tem recaído nesta última opção. Utilizam-se atividades baixas para minimizar a taxa de hipotiroidismo.

Nos diferentes estudos, os autores avaliam o sucesso do tratamento dos AT com RAI a 6 ou 12 meses.^{18,19} Quanto à taxa de hipotiroidismo, o fator temporal é mais divergente, havendo análises desde os 6 meses a vários anos após a terapêutica com RAI.²⁰⁻²³

Na nossa análise retrospectiva, a taxa global de cura dos doentes com AT tratados com RAI, 12 meses após a última terapêutica, foi de 87,2%. A taxa de hipotiroidismo situou-se nos 28,2%. A maioria dos doentes realizou um total de 10 mCi de RAI, com taxas de eficácia de 92,6% e de hipotiroidismo de 22,2% (Tabela 1). A taxa de cura com 5 mCi foi de 72,7%, com uma taxa de hipotiroidismo de 36,4% (Tabela 1). A maior taxa de hipotiroidismo, com a menor atividade de RAI, foi uma observação inesperada, que interpretamos como eventual sobretratamento de alguns destes doentes. A hipótese é reforçada pela média dos valores de TSH, dos doentes no grupo submetido a 5 mCi, ser superior à dos submetidos a 10 mCi.

A alta eficácia com baixas atividades de iodo tem sido relatada com maior frequência nos últimos anos.²⁴⁻²⁶ A taxa de hipotiroidismo aumenta com o incremento da atividade de RAI administrado. O objetivo é manter altas taxas de cura com baixos índices de hipotiroidismo.

Num estudo de Saki H *et al.*¹⁹ com atividades de 15 e 20 mCi para o tratamento de AT, a eficácia terapêutica global foi de 93,7%, com hipotiroidismo em 37,5% dos doentes. Yano Y *et al.*²⁴ com atividades de 13,5 mCi obteve a cura em 86% dos AT, com 18% de hipotiroidismo. Tarantini B *et al.*²⁵ com atividades entre os 11 e os 15 mCi, mostrou sucesso terapêutico em 93,7% dos AT, com hipotiroidismo em 18,7%. Vidal-Trecan GM *et al.*²⁶ com atividades inferiores a 15 mCi, atingiu a cura do hipertiroidismo em 85,9%, com hipotiroidismo em 5,6%.

O resultado obtido no nosso estudo corrobora que atividades mais baixas de iodo (10 mCi) têm altas taxas de cura e baixa ocorrência de hipotiroidismo. Com a atividade de 10 mCi a atingir a

cura em 92,6% dos doentes, os nossos resultados assemelham-se ao apresentado na literatura com atividades mais altas.¹⁹ Relativamente à taxa de hipotiroidismo, os resultados são mais variados na literatura.²⁴⁻²⁶ No nosso estudo, o hipotiroidismo após RAI situou-se nos 22,2% com atividades de 10 mCi, o que consideramos ser enquadrável e expectável relativamente aos dados existentes na literatura. No entanto, com o passar do tempo é possível que o número de doentes em hipotiroidismo venha a aumentar.

Em termos do impacto do género no sucesso terapêutico, os vários estudos apresentam diferentes resultados. Há estudos a reportar menor sucesso terapêutico em mulheres.²⁷ Outros demonstram não haver qualquer relação entre género e cura.²⁸ A eficácia mais elevada no género feminino também é reportada.²⁹ O nosso estudo não mostrou associação entre o género e a cura.

Relativamente à idade, alguns autores reportam uma maior resistência da glândula tiroideia ao RAI em doentes jovens.¹⁰ Contudo, outros advogam não existir relação entre a eficácia terapêutica do RAI e a idade.^{19,30}

A idade dos doentes com AT tratados com RAI no nosso estudo situava-se entre os 35 e os 88 anos. A média de idades dos doentes com AT curados foi superior à dos não curados, embora sem significado estatístico.

O tratamento cirúrgico deve ser considerado em doentes jovens que apresentem nódulos tóxicos de maiores dimensões. Porém, está descrito que o RAI também é eficaz no tratamento destes nódulos, sendo para isso necessárias atividades mais elevadas ou mais do que uma administração.³¹

Saki H *et al.*¹⁹ mostrou um maior sucesso terapêutico em AT com dimensões iguais ou inferiores a 2 cm. No nosso estudo, o tamanho do nódulo tóxico (menor ou igual a 2 cm *versus* maior que 2 cm) não se refletiu no sucesso terapêutico.

Analisando os resultados em função das duas atividades de RAI mais utilizadas, não se verificou associação entre a atividade de RAI e a cura após tratamento ($p=0,144$). Contudo, a taxa de cura com 10 mCi é superior à que se verifica com 5 mCi (92,7% *vs* 71,7%) (Tabela 1). A ausência de significância estatística pode justificar-se pelo número reduzido de tratamentos com esta atividade mais baixa ($n=12$). De referir que apenas um doente tinha sido submetido a atividade de 15 mCi, tendo obtido a cura e estando em hipotiroidismo.

A atividade de RAI mais utilizada no nosso centro foi de 10

mCi. Um ano após o tratamento com 10 mCi obteve-se a cura em 92,6% dos doentes, com uma taxa de hipotireoidismo de 22,2% (Tabela 1).

Conclusão

A taxa de cura global com RAI foi de 87,2%. O sucesso terapêutico para a atividade mais utilizada (10 mCi) foi de 92,6%.

A percentagem de doentes que entrou em hipotireoidismo 12 meses após o tratamento com 10 mCi de RAI foi de apenas 22,2%. Na nossa análise, apenas dois doentes a quem foi administrada a atividade de 10 mCi permaneceram em hipertireoidismo.

Factores como a idade, género, tamanho do AT e atividade de RAI administrado não demonstraram relação com o sucesso terapêutico.

Embora não estatisticamente significativa, a taxa de cura com atividade de 10 mCi (92,6%) foi superior à taxa de cura com 5 mCi (72,7%).

A taxa de cura com 10 mCi aproxima-se das descritas na literatura para atividades superiores com menor taxa de hipotireoidismo.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011;17:456-520.
- Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence

- of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med.* 1991;229:415-20.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol.* 1977;7:481-93.
- Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev.* 2012;33:920-80. doi: 10.1210/er.2012-1030.
- Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:205-23.
- Vaidya B, Williams GR, Abraham P, Pearce SH. Radioiodine treatment for benign thyroid disorders: results of a nationwide survey of UK endocrinologists. *Clin Endocrinol.* 2008;68:814-20.
- Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:978-83.
- Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol.* 1995;43:325-9.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26:1343-421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
- Allahabadi A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3611-7.
- Reschini E, Matheoud R, Canzi C, Castellani M, Galelli M, Ferrari C, et al. Dosimetry study in patients with autonomous thyroid nodule who are candidates for radioiodine therapy. *J Nucl Med.* 1999;40:1928-34.
- Bertelsen J, Herskind AM, Sprogøe Jakobsen U, Hegedus L. Is standard 555 MBq 131I-therapy of hyperthyroidism ablative? *Thyroidology.* 1992;4:103-6.
- Tzavara I, Tzanela M, Vlassopoulou B, Kouyiomoutzakis G, Kyriazopoulou V, Alevizaki C, et al. Long term thyroid function after (131)I treatment for toxic adenoma. *Hormones.* 2002;1:99-103.
- Sisson JC, Avram AM, Rubello D, Gross MD. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1129-30.
- Duprez L, Parma J, Van Sande J, Rodien P, Sabine C, Abramowicz M, et al. Pathology of the TSH receptor. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12 Suppl 1:295-302.
- Iagaru A, McDougall IR. Treatment of thyrotoxicosis. *J Nucl Med.* 2007;48:379-89.
- Tondeur M, Glinioer D, Sand A, Verelst J, Ham H. Variability of the administered radioiodine doses for the treatment of hyperthyroidism in Belgium. *Clin Endocrinol.* 2006;65:206-9.
- Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Endocrinol Metab.* 2014;12:e14424. doi: 10.5812/ijem.14424.
- Saki H, Cengiz A, Yurekli Y. Effectiveness of Radioiodine Treatment for Toxic Nodular Goiter. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2015;24:100-4. doi: 10.4274/mirt.48378.
- Kok SW, Smit JW, de Craen AJ, Goslings BM, van Eck-Smit BL, Romijn JA. Clinical outcome after standardized versus dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism: an equivalence study. *Nucl Med Commun.* 2000;21:1071-8.
- Sonmez B, Erem C, Dogan I, Ersoz HO, Sonmez M. Efficacy of low and high fixed dose radioactive iodine therapy in patients with toxic nodular goiter. *Minerva Endocrinol.* 2011;36:117-21.
- Zakavi SR, Mousavi Z, Davachi B. Comparison of four different protocols of I-131 therapy for treating single toxic thyroid nodule. *Nucl Med Commun.* 2009;30:169-75.
- Ustun F, Yuksel M, Durmus-Altun G, Kaya M, Cermik TF, Sarikaya A, et al. The incidence of recurrence and hypothyroidism after radioiodine treatment in patients with hyperthyroidism in Trakya, a mild iodine deficiency area, during the period 1991-2003. *Ann Nucl Med.* 2005;19:737-42.
- Yano Y, Sugino K, Akaishi J, Urano T, Okuwa K, Shibuya H, et al. Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution: radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy. *Ann Nucl Med.* 2011;25:749-54. doi: 10.1007/s12149-011-0526-7.
- Tarantini B, Ciulli C, Di Cairano G, Guarino E, Mazzucato P, Montanaro A, et al. Effectiveness of radioiodine (131-I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. *J*

- Endocrinol Invest. 2006;29:594-8.
26. Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Durand-Zaleski I. Managing toxic thyroid adenoma: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:283-94.
 27. Ahmad AM, Ahmad M, Young ET. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:767-75.
 28. Szumowski P, Rogowski F, Abdelrazek S, Kociura-Sawicka A, Sokolik-Ostasz A. Iodine isotope (1)(3)(1)I therapy for toxic nodular goitre: treatment efficacy parameters. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012;15:7-13. doi: 10.5603/nmr-18724.
 29. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1038-42.
 30. Knapska-Kucharska M, Oszukowska L, Lewinski A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. *Arch Med Sci.* 2010;6:611-6. doi: 10.5114/aoms.2010.14476.
 31. Erdogan MF, Kucuk NO, Anil C, Aras S, Ozer D, Aras G, et al. Effect of radioiodine therapy on thyroid nodule size and function in patients with toxic adenomas. *Nucl Med Commun.* 2004;25:1083-7.