

Joanna Kłubo-Gwieździńska, Roman Junik

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,  
*Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

---

# Rak pęcherzykowy tarczycy z przerzutami odległymi — opis przypadku

Follicular thyroid cancer and its distant metastasis — case report

## Streszczenie

W Polsce obserwuje się stały wzrost zapadalności na raka tarczycy. Zróżnicowane raki tarczycy, do których należą rak brodawkowaty i rak pęcherzykowy, charakteryzują się zwykle łagodnym przebiegiem klinicznym i dobrym rokowaniem.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 64-letniej chorej na raka pęcherzykowego tarczycy, z mnogimi przerzutami odległymi: do płuc, mózgu i przestrzeni zaotrzewnowej. Przedstawiono schemat terapii zastosowanej u tej chorej. Ze względu na rozsiany proces nowotworowy możliwe było zastosowanie wyłącznie leczenia paliatywnego. Celem pracy była analiza przyczyn zarówno ciężkiego przebiegu choroby, jak i niepowodzenia terapeutycznego. Wykazano, że głównym powodem było zbyt późne włączenie odpowiedniego leczenia, spowodowane medycznym zaniedbaniem — brakiem analizy specjalistycznej wyniku badania histopatologicznego po strumektomii.

Standardem postępowania wobec pacjentów z wolem guzowatym poddanych strumektomii jest dokładna ocena histopatologiczna uzyskanego materiału. Dokładna diagnostyka histopatologiczna oraz prawidłowa interpretacja wyniku warunkuje wdrożenie odpowiedniego leczenia. Niezbędna jest także odpowiednia edukacja chorych, umożliwiająca regularne monitorowanie nawet pacjentów, u których nie występują objawy.

**Słowa kluczowe:** rak pęcherzykowy tarczycy, badanie cytologiczne, histopatologiczne, leczenie paliatywne

## Abstract

An increased morbidity of thyroid cancer is observed in Poland. Papillary and follicular thyroid cancers, usually have a mild clinical course and good prognosis.

We present a rare case in which a 64 years old woman had untreatable follicular thyroid cancer with numerous distant metastases: to the lungs, the brain and the retroperitoneal space. We present the scheme of the palliative treatment conducted in this case. The aim of the article is to analyze the reasons behind the complicated clinical course of the disease and the causes of the therapeutic failure. The delayed onset of proper treatment, caused by medical negligence — the lack of a specialistic histopathological analysis after thyroidectomy, appeared to be the main reason of the therapeutic failure.

The medical standard for patients with nodular goiter, qualified for surgical treatment, is an exact histopathological examination of the material obtained at thyroidectomy. The exact histopathological examination and the correct interpretation of the result, is crucial for further treatment. Proper education of the patient is also very important, because it allows regular monitoring of even asymptomatic patients.

**Key words:** follicular thyroid cancer, cytological, histopathological examination, palliative treatment

---

Adres do korespondencji: dr hab. med. Roman Junik, prof. UMK

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii, UMK w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 (52) 585 40 20, faks +48 (52) 585 40 41  
e-mail: rjunik@cm.umk.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 4, 373–378  
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

## Wstęp

Rak tarczycy należy do nowotworów rzadko występujących. W populacji Polski stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych [1]. Wśród nowotworów tarczycy raki zróżnicowane — brodawkowaty i pęcherzykowy — stanowią 80–90% przypadków, około 10% to rak rdzeniasty i anaplastyczny, rzadko występują mięsaki, chłoniaki oraz przerzuty innych nowotworów [2].

Na świecie istnieją znaczne różnice we współczynniku zapadalności na raka tarczycy w zależności od obszaru geograficznego — od około 1,0 na Wyspach Brytyjskich do około 15,4 na Filipinach [3]. W krajach Unii Europejskiej roczna zapadalność wynosi 10 000 [4].

W Polsce w ciągu ostatnich 10 lat obserwuje się stały wzrost zapadalności na raka tarczycy. Stwierdzono 4–5-krotne zwiększenie częstości występowania raka tarczycy, głównie raka brodawkowatego u kobiet powyżej 40 roku życia [1]. Tendencję tą potwierdzono w Centralnym Rejestrze Instytutu Onkologii. Jest ona prawdopodobnie wynikiem znaczącego wpływu czynników środowiskowych, który ujawnił się w tym okresie. Zaprzestanie profilaktyki jodowej w 1980 roku było przyczyną wzrostu zapadalności na raka tarczycy (głównie pęcherzykowego). Nie bez znaczenia okazało się także zanieczyszczenie całego kraju radiojodem po awarii reaktora jądowego w Czarnobylu w 1986 roku, ponieważ promieniowanie jonizujące jest niezależnym czynnikiem ryzyka powstawania raka tarczycy, głównie raka brodawkowatego [5–7]. Po wprowadzeniu w 1997 r. obowiązkowego modelu profilaktyki jodowej zaobserwowano korzystną tendencję do zmniejszenia częstości raka pęcherzykowego, a co się z tym wiąże, względnie większą częstość występowania lepiej rokującego raka brodawkowatego [8].

Oprócz czynników środowiskowych duży wpływ na występowanie raka tarczycy mają czynniki biologiczne i genetyczne, z których największe znaczenie mają: płeć żeńska — stwierdzono 2–3-krotnie większą częstość raka tarczycy u kobiet, rodzinne obciążenie chorobami tarczycy, zwłaszcza wolem guzkowym u matki oraz w przypadku kobiet — większa rozrodność, stosowanie hormonoterapii i antykoncepcji [2, 9].

Zróżnicowane raki tarczycy, do których należą rak brodawkowaty i pęcherzykowy, cechują się łagodnym przebiegiem klinicznym i dobrym rokowaniem. Prawidłowe leczenie i systematyczne monitorowanie umożliwia 10-letnie przeżycie w ponad 80% przypadków [10]. Według rekomendacji Komitetu Naukowego II Konferencji Naukowej „Rak tarczycy 2000”

schemat leczenia powinien być następujący: totalna strumektomia (wyjątek stanowi jednoogniskowy rak brodawkowaty o średnicy do 1 cm, w przypadku którego możliwa jest strumektomia subtotalna), leczenie jodem promieniotwórczym w dawkach 60–150 mCi, po uprzednim wykonaniu scyntygrafii całego ciała w warunkach stymulacji endogennym lub egzogennym hormonem tyreotropowym (TSH), leczenie supresyjne L-tyroksyną w dawkach pozwalających utrzymać stężenie TSH < 0,05 mJ/l, systematyczna kontrola do końca życia [11].

Jednak u części pacjentów dochodzi do wznowy procesu nowotworowego, a także przerzutów regionalnych i odległych [12, 13].

Wiele danych z piśmiennictwa wskazuje na wzrost ryzyka śmiertelności u pacjentów poddanych nieodpowiedniej terapii lub u chorych, u których prawidłowe leczenie rozpoczęto zbyt późno.

W pracy omówiono przypadek chorej z rakiem pęcherzykowym tarczycy, u której zarówno rozpoznanie, jak i leczenie przeprowadzono zbyt późno. U pacjentki stwierdzono rozsiały proces nowotworowy — przerzuty do płuc, przestrzeni zaotrzewnowej oraz mózgu. Jediną formą terapii w tym przypadku było leczenie paliatywne.

## Opis przypadku

Pacjentkę w wieku 64 lat (na emeryturze) przekazano z Kliniki Chirurgii do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy w dniu 02.07.2002 r., po wykonaniu restrumektomii z powodu raka pęcherzykowego tarczycy w celu oceny zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej stwierdzanych po operacji oraz kwalifikacji do dalszego leczenia izotopowego.

Na podstawie wywiadu i dostępnej dokumentacji medycznej stwierdzono, że w 1995 r. u pacjentki rozpoznano wole guzkowe nadczynne, rozpoczęto leczenie tyreostatykami, które kontynuowano przez około 24 miesiące. W 1997 r. chorą zakwalifikowano do leczenia operacyjnego — przeprowadzono subtotalną strumektomię (brak danych dotyczących wyniku badania histopatologicznego po subtotalnej strumektomii). W latach 1997–2002 u chorej nie przeprowadzono kontrolnych badań endokrynologicznych i onkologicznych — u pacjentki nie występowały żadne objawy kliniczne choroby, które wzbudziłyby jej niepokój. W czerwcu 2002 r. kobieta zgłosiła się do prywatnej poradni chirurgicznej w Bydgoszczy z powodu wyczuwalnego palpacyjnie guzka szyi. Przeprowadzono biopsję cienkoigłową, na podstawie badania cytologicznego stwierdzono guza pęcherzykowego. Chorą skierowano na zabieg ope-

racyjny. W dniu 21 czerwca 2002 r. wykonano re-strumektomię. Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano raka pęcherzykowego tarczycy. Doszczętność zabiegu, stwierdzoną na podstawie badania USG szyi, uznano za wystarczającą — jedynie w rzucie prawego płata tarczycy stwierdzono tkankę mogącą odpowiadać tkance tarczycowej o objętości 0,345 ml. Przebieg pooperacyjny był powikłany objawami hipokalcemii.

U pacjentki występowały także inne schorzenia:

- cukrzyca typu 2 rozpoznana w 1997 r., leczona dietą i pochodnymi sulfonilomocznika (bez powikłań przewlekłych);
- nadciśnienie tętnicze rozpoznane w 1995 r.;
- dławica piersiowa stabilna;
- stan po histerektomii przeprowadzonej w 1985 r. z powodu mięśniaków macicy.

Wywiad rodzinny nie był obciążony chorobami tarczycy, nowotworami, jedynie chorobami układu krążenia. Na podstawie wywiadu środowiskowego ustalono, że pacjentka pochodziła z małego miasta, z obszaru o umiarkowanym niedoborze jodu.

W trakcie hospitalizacji w Klinice Endokrynologii i Diabetologii rozpoznano pooperacyjną niedoczynność przytarczyc i włączono leczenie substytucyjne.

Na podstawie badania RTG klatki piersiowej stwierdzono obecność licznych drobnych cieni okrągłych w płucach, odpowiadających przerzutom.

W lipcu 2002 roku przeprowadzono scyntygrafię całego ciała z użyciem <sup>131</sup>I. Zgodnie ze standardami scyntygrafię wykonano w warunkach stymulacji endogennym lub egzogennym hormonem tyreotropowym. Odpowiednia stymulacja przetrwałych komórek tarczycy za pomocą hormonu tropowego (TSH) pobudzającego wzrost i jodochwytność jest konieczna do uzyskania odpowiedniej czułości diagnostycznej scyntygrafii. Uważa się, że wynik scyntygrafii jest wiążący, gdy wartość TSH podczas jej wykonywania wynosi powyżej 30  $\mu$ IU/ml [11]. Wszystkie wyżej wymienione warunki u chorej zostały spełnione. Stymulację endogennym TSH uzyskano dzięki zaprzestaniu stosowania L-tyroksyny przez okres 4 tygodni — stężenie TSH wynosiło 53  $\mu$ IU/ml.

Na podstawie scyntygrafii stwierdzono obecność dwóch ognisk wychwytu radioizotopu na szyi, w rzucie prawego płata tarczycy. Nie odnotowano żadnego ogniska wychwytu nad płucami (mimo cech metastatycznych w obrazie RTG płuc), wychwyty po 24 godzinach wynosił 1,4%. Ze względu na wysokie stężenie tyreoglobuliny oraz obecność przerzutów do płuc w badaniu RTG klatki piersiowej chorą skierowano na leczenie jodem promieniotwórczym w dawce 150 mCi. Dopiero w badaniu scyntygraficznym po podaniu dawki terapeutycznej radiojo-

du wykazano przerzuty do płuc, a także pojedynczy przerzut do mózgu. Nie zaobserwowano powikłań po leczeniu jodem promieniotwórczym.

Następnie, zgodnie ze standardami, zastosowano terapię lewotyroksyną w dawkach supresyjnych, utrzymując stężenie TSH poniżej 0,05  $\mu$ IU/ml [11].

Kolejną scyntygrafię całego ciała w warunkach stymulacji endogennym TSH (TSH 39  $\mu$ IU/ml) przeprowadzono po 7 miesiącach — w lutym 2003 r. Stwierdzono brak wychwytu izotopu nad szyją oraz obecność licznych drobnych ognisk wychwytu w płucach. Pacjentkę skierowano na leczenie jodem promieniotwórczym w dawce 150 mCi. Kontrolna scyntygrafia po dawce leczniczej potwierdziła obecność jodochwytnych przerzutów w płucach, uwidoczniała także ognisko wychwytu w przestrzeni zaotrzewnowej i mózgu. Włączono leczenie supresyjne lewotyroksyną, obserwując działania niepożądane, takie jak nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Działania niepożądane stały się mniej nasilone po zwiększeniu dawki  $\beta$ -bloкера oraz włączeniu do terapii azotanów.

W kwietniu 2003 r. u chorej wystąpiły bóle głowy, nasilające się głównie w nocy. Po konsultacji neurologicznej zalecono wykonanie tomografii komputerowej głowy z kontrastem i stwierdzono obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Rozpoczęto leczenie paliatywne, stosując niesteroidowe leki przeciwzapalne, a następnie tramadol. Złagodzone objawy kliniczne, a jakość życia chorej poprawiła się. Zaplanowano teleradioterapię. Leczenia tego jednak nie przeprowadzono, ponieważ w maju 2003 r. pacjentkę hospitalizowano w miejscu zamieszkania z powodu śpiączki mózgowej. Zastosowano leczenie przeciwobrzękowe — mannitol i deksametazon. Mimo 3 tygodni intensywnego leczenia nie udało się wyprowadzić chorej ze śpiączki. W trakcie hospitalizacji stwierdzono obustronne zapalenie płuc. W czerwcu 2003 r. chora zmarła. Bezpośrednią przyczyną zgonu była niewydolność oddechowo-krążeniowa w przebiegu obustronnego zapalenia płuc.

## Dyskusja

Opisany przypadek stanowi przykład niepowodzenia terapeutycznego — czas życia pacjentki od chwili rozpoznania raka pęcherzykowego z przerzutami do płuc i mózgu wynosił 12 miesięcy.

Należy zatem określić prawdopodobne przyczyny tego niepowodzenia. Pacjentka należała do grupy wysokiego ryzyka. Ustalono, że do czynników związanych z gorszym rokowaniem należą: wiek powyżej 40 roku życia, typ pęcherzykowy raka tar-

czy, obecność przerzutów, brak jodochwytności przerzutów [14–18]. Wszystkie wymienione czynniki ryzyka występowały w opisywanym przypadku.

Na podstawie badań Luoto i wsp. stwierdzono, że stan po histerektomii także może być czynnikiem ryzyka wystąpienia raka tarczycy — w badaniach obejmujących 17 900 kobiet poddanych histerektomii zaobserwowano statystycznie znamienne wzrost częstości występowania raka tarczycy, zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 lat po operacji [19]. W przypadku opisywanej chorej również stwierdzono stan po histerektomii w wywiadzie, jednak operację przeprowadzono 17 lat przed rozpoznaniem raka tarczycy.

Oprócz wieku, rozpoznania histopatologicznego, stopnia zaawansowania (w tym obecności przerzutów w chwili rozpoznania choroby) o rokowaniu w dużej mierze decyduje prawidłowo prowadzone leczenie i jego systematyczne monitorowanie przez całe życie pacjenta [20, 21]. Wiele danych z piśmiennictwa wskazuje na konsekwencje nieprawidłowego leczenia raka tarczycy.

Z obserwacji Ferrer Garcia i wsp. wynika, że nieodpowiednie leczenie początkowe wiąże się ze wzrostem ryzyka przerzutów odległych: typowych (do płuc i kości) oraz nietypowych (do ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, skóry, a nawet — co należy do kazuistyki — do nadnerczy i nerek) [22]. Zdarza się, że przerzuty odległe są pierwszą manifestacją kliniczną raka tarczycy. W badaniach Pomorskiego i Bartosa stwierdzono, że u 2,7% pacjentów, spośród 975 chorych z rozpoznaniem rakiem tarczycy, pierwszą manifestacją kliniczną były przerzuty do lokoregionalnych węzłów chłonnych (61,5%), a przerzuty odległe głównie do płuc i kości (38,5%) [23]. Opisywano nawet przypadki nadczynności tarczycy wywołane hormonalnie czynnymi przerzutami raka zróżnicowanego tarczycy do płuc [24].

Odpowiednie leczenie zmniejsza ryzyko wznowy raka zróżnicowanego, co potwierdzają obserwacje Mazzaferiego. Wykazał on, że ryzyko wznowy raka zróżnicowanego tarczycy w ciągu 10 lat wynosi 17% u chorych leczonych dawkami supresyjnymi L-tyroksyny w porównaniu z 34% u pacjentów otrzymujących dawkę uzupełniającą L-tyroksyny [12].

W opisywanym przypadku prawidłowe leczenie rozpoczęto zbyt późno — pacjentka przez 5 lat (w latach 1997–2002) nie pozostawała pod kontrolą endokrynologiczną i onkologiczną. W chwili rozpoznania (w czerwcu 2002 r.) stwierdzono rozsiały proces nowotworowy.

Jaki był powód braku nadzoru onkologicznego u pacjentki przez tak długi czas? Kobieta pochodziła z małego miasta, w którym nie ma możliwości objęcia opieką endokrynologiczną i onkologiczną. Chora nie

szukała pomocy specjalistycznej w większym ośrodku, ponieważ nie występowały u niej żadne wzbudzające niepokój objawy kliniczne choroby. Dopiero pojawienie się wyczuwalnego palpacyjnie guzka szyi skłoniło ją do poddania się dalszej diagnostyce i terapii.

W opisanym przypadku rozpoznanie prawdopodobnie mogło nastąpić wcześniej. Po subtotalnej strumektomii w 1997 r. nie przeanalizowano wnikliwie wyniku badania histopatologicznego. Pacjentka nie posiadała tego wyniku, nie uświadomiono jej, jak ważna jest jego prawidłowa interpretacja.

Nasuwa się więc wniosek o konieczności edukacji pacjentów dotkniętych schorzeniami tarczycy, zwłaszcza obarczonych czynnikami ryzyka choroby nowotworowej. Bardzo istotnym zagadnieniem jest konieczność przedstawienia badania cytologicznego, histopatologicznego specjalistę w celu ukierunkowania dalszego postępowania. W strukturze organizacyjnej przepływu informacji — badanie histopatologiczne–pacjent–specjalista — brakuje nadzoru.

Odrębnym problemem jest leczenie przerzutów zróżnicowanych raków tarczycy. Oczywiście wydaje się fakt, że najlepszą metodą terapeutyczną jest leczenie jodem promieniotwórczym. Jednak w części przypadków stwierdza się brak jodochwytności przerzutów [17, 18, 25].

Jodochwytność w obrębie łoża tarczycy może uniemożliwić wczesne wykrycie przerzutów w scyntygrafii — tarczyca znacznie lepiej gromadzi radiojod niż mikroprzerzuty raka [26]. Postępowaniem z wyboru w takich przypadkach jest całkowita ablacja tarczycy jodem promieniotwórczym, umożliwiającą gromadzenie radiojodu w ogniskach przerzutów [26, 27]. Takie postępowanie zastosowano w opisywanym przypadku — w pierwszej scyntygrafii całego ciała uwidoczniły się tylko dwa ogniska wychwyty na szyi, w rzucie prawego płata tarczycy, natomiast w kolejnej scyntygrafii, po podaniu dawki terapeutycznej, stwierdzono obecność jodochwytnych ognisk w płucach i mózgu.

Kolejną przyczyną braku jodochwytności przerzutów jest znany objaw polegający na tym, że wysoko zróżnicowany rak tarczycy może ulec odróżnicowaniu, co prowadzi do utraty jodochwytności [28]. W badaniach Paciniego i wsp. przeprowadzonych w grupie 309 pacjentów z wysoko zróżnicowanymi rakami tarczycy z przerzutami utratę jodochwytności stwierdzono w 5,2% przypadków [29].

Utrata jodochwytności przerzutów była powodem przeprowadzenia licznych badań klinicznych nad terapią kwasem 13-cis-retinowym, mającym wywołać jodochwytność przerzutów. Jednak wyniki badań nie są jednoznaczne, wymagają dalszego potwierdzenia w dużych próbach klinicznych [30–32].



Inną metodą leczenia przerzutów raków zróżnicowanych tarczycy jest teleradioterapia.

Wskazania do zastosowania teleradioterapii obejmują chorych z pierwotnie lub wtórnie nieoperacyjnym procesem nowotworowym, z cechami podwyższonego ryzyka wznowy lokoregionalnej, przerzutami odległymi niejodochwytnymi, zwłaszcza do kości, mózgu, śródpiersia [33].

Kolejną alternatywą terapeutyczną jest leczenie operacyjne przerzutów, najczęściej jednak jest to leczenie paliatywne, poprawiające jakość życia chorych [34]. Jaka jest skuteczność opisywanych metod terapeutycznych? W badaniach Legera przeprowadzonych wśród pacjentów z przerzutami raka tarczycy do płuc i kości stwierdzono, że 5-letnie przeżycie chorych z jodochwytnymi przerzutami do płuc wynosiło 72%. W badaniach Paciniego przeżycie u pacjentów z przerzutami odległymi wynosiło 76,0%. Obecność licznych przerzutów odległych, zwłaszcza do kości, ośrodkowego układu nerwowego, znacznie pogarsza rokowanie — w badaniach Ikekubo u pacjentów z przerzutami do mózgu średni czas przeżycia wynosił 30 miesięcy [25, 29, 35].

Również w niniejszym przypadku ze względu na rozsiałą chorobę nowotworową zastosowano jedynie leczenie paliatywne, mające na celu wydłużenie i poprawę jakości życia chorej.

Opisany przypadek potwierdza fakt, że zbyt późne rozpoczęcie terapii może mieć letalne następstwa, nawet u chorych z dobrze rokującymi nowotworami, jakimi są zróżnicowane raki tarczycy. Stwierdzenie to może się wydawać truizmem, jednak zestawienie faktów: dobrze rokujący nowotwór i historia choroby opisanej pacjentki ma szczególny wydźwięk.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że spośród około 60 pacjentów z rozpoznaniem wysoko zróżnicowanym rakiem tarczycy, będących pod opieką kliniki autorów niniejszej pracy, tylko u opisanej pacjentki stwierdzono rozsiały proces nowotworowy. U większości chorych przerzuty (jeżeli występują) są zlokalizowane w lokoregionalnych węzłach chłonnych i charakteryzują się dobrą odpowiedzią na leczenie jodem promieniotwórczym.

Ważne jest więc, aby unikać rutynowego myślenia, że wysoko zróżnicowany rak tarczycy oznacza dobre rokowanie. Istotne jest również uświadomienie choremu, jak duże znaczenie ma konieczność systematycznej kontroli do końca życia.

Reasumując, opisany przypadek zachorowania dotyczący niekorzystnego przebiegu klinicznego i niepowodzenia terapeutycznego ma w sobie cechy edukacyjne, które mają na celu wzmożenie czujności onkologicznej.

## Piśmiennictwo

1. Szybiński Z., Huszno B., Rachtan J. i wsp. Epidemiologia raka tarczycy w Polsce. *Wiad. Lek.* 2001; 54 (supl. 1): 106–116.
2. Jastrzębska H. Rak tarczycy. W: Czernel-Gietka M., Jastrzębska H. red. *Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy*. Ośrodek Informacji Naukowej Polfa z o.o., Warszawa 2002: 205–222.
3. Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L. i wsp. *Cancer Incidence in Five Continents*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer 1992.
4. Black R.J., Bray F., Ferlay J. i wsp. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur. J. Cancer* 1997; 33: 1075–1107.
5. Huszno B., Szybiński Z., Trofimiuk M. Niedobór jodu a rak tarczycy w regionie krakowskim. *Wiad. Lek.* 2001; 54 (supl. 1): 163–168.
6. Nikiforov Y., Gnepp D.R., Fagin J.A. Thyroid lesions in children and adolescents after Chernobyl disaster: implication for the study of radiation tumorigenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1996; 81: 9–14.
7. Williams E.D. The role of iodine deficiency in radiation induced thyroid cancer. *WHO/EURO/NUT/98.1*. 1998: 73–82.
8. Szybiński Z., Delange F., Lewiński A. i wsp. A programme of iodine supplementation using only iodised household salt is efficient — the case of Poland. *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 144: 331–337.
9. Przybylik-Mazurek E., Szybiński Z. Biologiczne czynniki ryzyka zróżnicowanego raka tarczycy. *Wiad. Lek.* 2001; 54 (supl. 1): 157–162.
10. Nowak W., Szybiński P. Radykalizacja leczenia operacyjnego zróżnicowanego raka tarczycy — konieczność czy nadgorliwość? *Wiad. Lek.* 2001; 54 (supl.1): 189–197.
11. Rekomendacje Komitetu Naukowego II Konferencji Naukowej „Rak tarczycy 2000”. Diagnostyka i leczenie nowotworów złośliwych tarczycy. *Wiad. Lek.* 2001; 54 (supl. 1): 443–457.
12. Mazzaferri E.L. Recombinant Human Thyrotropin Symposium. An overview of the management of papillary and follicular carcinoma. *Thyroid* 1999; 9: 421–427.
13. Włoch J., Czarniecka A., Turska M. i wsp. Ocena wyników leczenia operacyjnego chorych na zróżnicowane raki tarczycy w materiale Instytutu Onkologii w Gliwicach. *Wiad. Lek.* 2001; 54 (supl. 1): 178–188.
14. Casara D., Rubello D., Saladini G. i wsp. Distant metastases in differentiated thyroid cancer: long term results of radioiodine treatment and statistical analysis of prognostic factors in 214 patients. *Tumori* 1991; 77: 432–436.
15. Sautter-Bihl M.L., Raub J., Hetzel-Sesterheim M. i wsp. Differentiated thyroid cancer: prognostic factors and influence of treatment on the outcome in 441 patients. *Strahlenther. Onkol.* 2001; 177: 125–131.
16. Conzo G., Caraco C., D’Ardis A. i wsp. Lung metastases from follicular thyroid cancer: a report of a clinical case and review of the literature. *G. Chir.* 2000; 21: 44 (streszczenie).
17. Ono Y., Yamamoto Y., Nishiyama Y. Results of radioiodine therapy in patients with pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer. *Kaku Igaku.* 2000; 37: 661 (streszczenie).
18. Schlumberger M., Challeton C., De Vathaire F. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med.* 1996; 37: 598–605.

19. Luoto R., Grenman S., Salonen S. i wsp. Increased risk of thyroid cancer among women with hysterectomies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 45–48.
20. Mueller-Gaertner H.W., Tomic Brzac H., Rehenning W. Prognostic indices for tumor relapse and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 1903–1911.
21. Łącka K. Leczenie L-tyroksyną zróżnicowanego raka tarczycy. *Wiad. Lek.* 2001; 54 (supl. 1): 368–372.
22. Ferrer Garcia J.C., Merino Torres J.F., Ponce Marco J.L. i wsp. Unusual metastasis of differentiated thyroid carcinoma. *An. Med. Interna.* 2002; 19: 579 (streszczenie).
23. Pomorski L., Bartos M. Metastasis as the first sign of thyroid cancer. *Neoplasma* 1999; 46: 309–312.
24. Salvatori M., Salentich I., Rufini V. i wsp. Severe thyrotoxicosis due to functioning pulmonary metastases of well-differentiated thyroid cancer. *J. Nucl. Med.* 1998; 39: 1202–1207.
25. Leger A.F. Distant metastasis of differentiated thyroid cancers. Diagnosis by <sup>131</sup>I iodine and treatment. *Ann. Endocrinol.* 1995; 56: 205 (streszczenie).
26. Jarzab B. Wskazania do leczenia uzupełniającego raka tarczycy jodem promieniotwórczym <sup>131</sup>I. *Wiad. Lek.* 2001; 54 (supl. 1): 254–265.
27. Zohar Y., Strauss M. Occult distant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 1994; 16: 438–442.
28. Oyen W.J., Mudde A.H., van den Broek W.J. i wsp. Metastatic follicular carcinoma of the thyroid: reappearance of radioiodine intake. *J. Nucl. Med.* 1998; 39: 1202–1207.
29. Pacini F., Cetani F., Miccoli P. i wsp. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J. Surg.* 1994; 18: 600–604.
30. Kaniewski M., Czetwertyńska M., Godlewska P. Niejodochwytny przerzut zróżnicowanego raka tarczycy — próba terapii kwasem 13-cis-retinowym. *Wiad. Lek.* 2001; 54 (supl. 1): 297–300.
31. Simmon D., Koehrlé J., Reiners C. i wsp. Redifferentiation therapy with retinoids: Therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma. *World J. Surg.* 1998; 22: 569–574.
32. Handkiewicz-Junak D., Roskosz J., Turska M. Zastosowanie kwasu 13-cis-retinowego w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy. *Wiad. Lek.* 2001; 54 (supl. 1): 301–306.
33. Reinfuss M., Kowalska T., Skotnicki P. Miejsce teleradioterapii w leczeniu raka tarczycy. *Wiad. Lek.* 2001; 54 (supl. 1): 326–330.
34. Stojadinovic A., Shoup M., Ghossein R.A. i wsp. The role of operations for distantly metastatic well differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; 131: 636–643.
35. Ikekubo K., Hino M., Ito M. i wsp. Seven cases of brain metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Kaku Igaku* 2000; 37: 349–357.