



Ocena funkcji gruczołu tarczowego u kobiet po przebytej mastektomii i chemioterapii raka piersi

The thyroid gland function assessment in women after mastectomy and chemotherapy during breast cancer therapy

Amelia Majkowska-Młynarczyk^{1, 3}, Maciej Kinałski², Ewa Zaczek-Kucharska

¹Poradnia Endokrynologiczna Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego, Kielce

²Oddział Ginekologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego, Białystok

³Wydział Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej, Kielce

Streszczenie

Wstęp: W piśmiennictwie od wielu lat toczy się dyskusja nad wzajemnymi zależnościami między chorobami gruczołu piersiowego a funkcją gruczołu tarczowego. W cytowanych w literaturze badaniach poszukuje się głównie odpowiedzi na pytanie: czy stany chorobowe gruczołu tarczowego mogą indukować powstawanie raka piersi? Natomiast niewiele jest badań wykazujących, czy przebyte, skojarzone leczenie raka gruczołu piersiowego u kobiet (mastektomia, chemioterapia) ma istotny wpływ na zaburzenie funkcji tarczycy.

Celem pracy było wykazanie, czy przebyte leczenie raka gruczołu piersiowego u kobiet (mastektomia, chemioterapia) ma istotny wpływ na zaburzenie funkcji tarczycy?

Materiał i metody: Badaniami objęto 173 osoby w wieku 30–80 lat (średnia wieku: 56 lat). Grupę badaną stanowiło 97 kobiet po mastektomii, których średnia wieku wynosiła 60 lat (mediana 59 lat). Grupę kontrolną stanowiło natomiast 76 kobiet, średnia wieku 55 lat (mediana 55 lat). Z grupy badanej 75 kobiet po mastektomii dodatkowo poddano leczeniu chemioterapią, natomiast u 22 kobiet nie zastosowano chemioterapii.

Ocenę stanu morfologicznego tarczycy u kobiet w obu badanych grupach wykonano przy użyciu metody USG, dynamicznej prezentacji za pomocą kolorowego doplera i biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Stan czynnościowy tarczycy oceniono na podstawie analizy surowicy krwi pacjentów, wykonując pomiary stężenia hormonów (TSH, fT_3 , fT_4) oraz poziomu przeciwciał przeciwarczycowych (p/anty-TPO, p/anty-Tg).

Wyniki: W badaniach wykazano, że u kobiet poddanych chemioterapii średnie stężenia przeciwciał anty-TPO oraz anty-Tg były wyższe niż u kobiet, u których nie stosowano leczenia onkologicznego. Stężenia wolnego hormonu fT_3 były prawie identyczne. Niemniej jednak stężenie TSH (*thyroid stimulating hormone*) wykazywało tendencje wzrostowe, co w konsekwencji u kobiet z rakiem piersi po przebytych leczeniu onkologicznym (mastektomia, chemioterapia) powoduje niedoczynność tarczycy.

Wnioski: Z uwagi na wysokie miana przeciwciał przeciwarczycowych, prowadzących do destrukcji tkanki tarczycowej, u kobiet z rakiem piersi po przebytych leczeniu onkologicznym powinno się monitorować funkcję tarczycy pod względem zarówno morfologicznym, jak i czynnościowym.

(Endokrynol Pol 2007; 58 (5): 397–402)

Słowa kluczowe: gruczoł tarczowy, mastektomia, chemioterapia u kobiet z rakiem piersi, hormony, autoprzeciwciała

Abstract

Introduction: For many years much attention has been focused on an interaction between the breast disease and the thyroid gland function in the literature. In those studies the question whether disease changes in the thyroid gland can induces the breast disease was addressed. On the other hand there are a few works concerning the inverted question whether the breast cancer therapy, in particular after mastectomy and chemotherapy, can disturb the thyroid gland function. The aim of the study is to investigate the influence of the mastectomy and chemotherapy on the thyroid gland function in women after breast cancer therapy.



Dr med. Amelia Majkowska-Młynarczyk
Poradnia Endokrynologiczna
Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego
ul. Artwińskiego 6, 25-400 Kielce
tel.: 041 367 12 55
e-mail: amelia.m@op.pl

Material and methods: 173 patients aged 30–80 (average 56) were included in this study. The studied group comprised 97 women after breast cancer therapy (average age 60). The control group consisted of 76 patients (average age 55). 75 patients after mastectomy of the studied group were additionally treated with chemotherapy, but in 22 women chemotherapy was not applied. The following methods were used to carry out the research: the USG method was applied to evaluate thyroid morphological condition in women after mastectomy and chemotherapy; the color Doppler technique was used for dynamic presentation and fine-needle aspiration biopsy: examination of the thyroid functional state by measuring the TSH, fT_3 , fT_4 hormone concentration and the level of antithyroid antibodies.

Results: An average concentration of antithyroid antibodies: anti-TPO and anti-Tg was found significantly higher in the studied group of women after chemotherapy, comparing with the control group. The level of fT_3 hormone concentration was comparable in all investigated groups. Nevertheless, the average concentration of TSH was found higher in women after mastectomy and chemotherapy and as a consequence leading to hypothyroidism.

Conclusion: Taking into consideration the high level of the concentration of antithyroid antibodies: (anti-TPO and anti-Tg), which lead to destruction of the thyroid gland tissue, the thyroid gland function of the women after mastectomy and chemotherapy should be monitored morphologically as well as functionally.

(*Pol J Endocrinol* 2007; 58 (5): 397–402)

Key words: thyroid gland, mastectomy, chemotherapy in women with breast cancer, hormones, antibodies

Wstęp

W piśmiennictwie od wielu lat toczy się dyskusja nad wzajemnymi zależnościami między chorobami gruczołu piersiowego a funkcją gruczołu tarczowego. Podejmowane są liczne badania mające na celu wykrycie istotnych czynników, które mogą indukować procesy chorobowe w tych narządach. Dotyczą one między innymi wzajemnych korelacji przemian w układach hormonalnym oraz immunologicznym i są prowadzone szczególnie u kobiet z rakiem piersi [1–3]. W cytowanych w literaturze badaniach poszukuje się głównie odpowiedzi na pytanie: czy stany chorobowe gruczołu tarczowego mogą indukować powstawanie raka piersi? Natomiast niewiele jest badań wykazujących wpływ przebytego leczenia raka gruczołu piersiowego u kobiet (mastektomia, chemioterapia) na zaburzenie funkcji tarczycy [4–7].

Dlatego też celem niniejszej pracy było wykazanie, czy przebyte leczenie raka gruczołu piersiowego u kobiet (mastektomia, chemioterapia) ma istotny wpływ na zaburzenie funkcji tarczycy?

Material i metody

Badaniami objęto 173 osoby w wieku 30–80 lat (średnia wieku: 56 lat). Grupę badaną stanowiło 97 kobiet po mastektomii, których średnia wieku wynosiła 60 lat (mediana 59 lat). Grupę kontrolą stanowiło natomiast 76 kobiet o średniej wieku 55 lat (mediana 55 lat), które odpowiadały wiekowo osobom z grupy badanej, bez przebytej terapii onkologicznej z powodu nowotworu złośliwego (raka piersi) i bez schorzeń tarczycy.

Do grupy badanej zakwalifikowano kobiety po leczeniu onkologicznym zrzeszone w Świętokrzyskim

Klubie Amazonek przy Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach oraz podległe dwóm oddziałom: w Starachowicach i Końskich. Z oddziału kieleckiego zakwalifikowano do badań 55 kobiet, ze Starachowic — 32, a z Końskich — 10 kobiet. Kryterium włączającym Amazonki do badań było ustalenie w wywiadzie i dokumentacji medycznej braku wcześniejszego leczenia chorób tarczycy. Badane nigdy nie zgłaszały żadnych dolegliwości ze strony gruczołu tarczowego, a w badaniu przedoperacyjnym (mastektomią) nie stwierdzono schorzeń tarczycy.

Pacjentki przebyły mastektomię w okresie od roku do 10 lat przed badaniem. Kobiety operowano zmodyfikowaną metodą radykalnej mastektomii według Pateya [8–9]. U badanych pacjentek najczęstszym nowotworem piersi był rak przewodowy (*Ca ductale*), który stanowił 49% wszystkich rozpoznanych raków w grupie badanej. Osobną grupę przypadków (26%) stanowił rak zrazikowy naciekający (*Ca lobulare inv.*). Stopień zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*): $T_2N_1M_0$. W grupie badanej w badaniu histopatologicznym tkanki nowotworowej u 26% pacjentek stwierdzono obecność receptorów ER i PgR, co wskazywało, że są to raki hormonalnie zależne. W okresie obserwacji pacjentek nie zaobserwowano przerzutów ani wznowy nowotworów. Pacjentki po leczeniu operacyjnym z rakiem piersi i w zależności od otrzymanego wyniku histopatologicznego, wielkości guza, sposobu naciekania, obecności przerzutów do węzłów chłonnych pachowych (TNM) zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego, w tym na chemioterapię 75 kobiet.

Zastosowano u nich chemioterapię w postaci zestawów leków, wykorzystując następujące schematy: CMF

(cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) oraz FAC (5-fluorouracyl, adriamecyna, cyklofosfamid).

Stan morfologiczny tarczycy u osób w obu badanych grupach oceniono przy użyciu metody USG oraz biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (igła 0,5), a stan czynnościowy tarczycy — na podstawie analizy surowicy krwi pacjentów leczonych onkologicznie. Wykonano pomiar stężenia hormonów (TSH, fT_3 , fT_4) oraz stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych (p/anty-TPO, p/anty-Tg). Ponadto w obu grupach pacjentek oceniono: wiek, ciśnienie tętnicze i przebyte choroby, a w badaniu palpacyjnym — gruczoł tarczowy i gruczoł piersiowy. W badaniu palpacyjnym za prawidłowy gruczoł tarczowy przyjęto (w wymiarze pionowym) 2 cm długości jednego płata tarczycy i około 1 cm (w wymiarze poziomym) powyżej cieśni. Wszelkie patologie, stwierdzone w obrębie gruczołu piersiowego u kobiet z grupy kontrolnej, wykluczały pacjentki z dalszego badania.

Wymiary gruczołu tarczowego oceniono w badaniu USG tarczycy przy użyciu aparatu firmy ESAOTAE — Biomedice Technos MPX, wyposażonego w głowicę liniową o częstotliwości 7,5 MHz i długości 6 cm. Objętość tarczycy w prezentacji dynamicznej obliczano na podstawie wzoru:

$$V = a \times b \times c \times \Pi/b [1],$$

gdzie a, b, c — odpowiadają grubości, szerokości i długości płatów, $\Pi/b = 0,524$.

Obecność i echostrukturę guzków tarczycy oceniono w dynamicznej prezentacji za pomocą techniki kolorowego dopлера. Oceniono strukturę mięszu tarczycy pod względem homogenności (jako jednorodną i niejednorodną) oraz pod względem amplitudy echa (normo-, hipo- i hiperechogenna).

Badanie stanu czynnościowego tarczycy oceniono na podstawie badania surowic krwi pacjentek. Do oznaczeń stężeń badanych hormonów wykorzystano następujące metody: TSH — metoda immunoradiometryczna (IRMA), fT_3 — metoda radioimmunologiczna (RIA), fT_4 — metoda radioimmunologiczna (RIA), p/TPO — metoda enzymatyczna (ELISA), p/Tg — metoda enzymatyczna (ELISA).

Analiza statystyczna

Dla badanych parametrów przeciwciał przeciwtarczycowych (anty-TPO, anty-Tg) oraz hormonów (TSH, fT_3 , fT_4) obliczono podstawowe miary statystyczne: średnią, odchylenie standardowe, medianę, kwartył pierwszy i trzeci, minimum i maksimum.

Aby porównać średnie stężenia badanych parametrów między badanymi grupami, zastosowano test *t*-Studenta, a w celu porównania median stężeń — test mediany. Dla wartości $p < 0,05$ przyjęto istotne statystycznie różnice badanych parametrów. W prezentowanych tabelach podano wartości p dla testu *t*-Studenta (*t*) oraz dla testu mediany (*M*) (w przypadku różnic statystycznie istotnych wartości p wyróżniono pogrubioną czcionką).

Obliczenia wykonano za pomocą oprogramowania SAS, wersja 8.02, którego licencję posiada Politechnika Świętokrzyska w Kielcach.

Wyniki

Wartości stężeń przeciwciał przeciwtarczycowych i hormonów tarczycy w surowicy krwi kobiet z grupy badanej po mastektomii i stosowanej chemioterapii przedstawiono w tabelach I i II.

Siedemdziesiąt siedem procent kobiet po mastektomii z grupy badanej poddano leczeniu chemioterapią,

Tabela I

Ocena stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych w surowicy krwi osób z grupy badanej poddanych bądź niepoddanych chemioterapii

Table I

Serum concentrations of antithyroid antibodies in patients treated with vs. without chemotherapy

Badany parametr	Pacjentki niepoddane chemioterapii	Pacjentki poddane chemioterapii	Wartość p
Miano przeciwciał anty-TPO			
Liczba pacjentek	22	75	0,0046 (<i>t</i>)
Średnia (Std)	108,5 (312,4)	515,6 (1060,9)	
Mediana (Q_1 – Q_2)	28,3 (17,4–60,8)	30,8 (15,0–414,4)	0,8071 (<i>M</i>)
Min–Max	0,0–1492,0	4,6–4726,8	
Miano przeciwciał anty-Tg			
Liczba pacjentek	22	75	0,3719 (<i>t</i>)
Średnia (Std)	43,7 (35,1)	91,2 (247,2)	
Mediana (Q_1 – Q_2)	32,0 (19,6–50,2)	24,3 (17,9–50,0)	0,1331 (<i>M</i>)
Min–Max	11,9–151,7	0,0–1694,5	

Tabela II

Ocena stężenia hormonów tarczycy w surowicy krwi osób z grupy badanej poddanych bądź niepoddanych chemioterapii

Table II

Serum thyroid hormone concentrations in patients treated with vs. without chemotherapy

Badany parametr	Pacjentki niepoddane chemioterapii	Pacjentki poddane chemioterapii	Wartość p
FT₃			
Liczba pacjentek	22	75	0,9158 (t)
Średnia (Std)	2,9 (0,3)	2,9 (0,5)	
Mediana (Q ₁ -Q ₂)	2,9 (2,7-3,0)	2,9 (2,8-3,1)	
Min-Max	2,2-3,5	1,4-4,7	0,3459 (M)
FT₄			
Liczba pacjentek	22	75	0,1238 (t)
Średnia (Std)	12,1 (1,8)	13,0 (2,3)	
Mediana (Q ₁ -Q ₂)	12,0 (10,7-13,8)	13,1 (11,8-14,1)	
Min-Max	8,6-15,2	7,1-22,8	0,1637 (M)
TSH			
Liczba pacjentek	22	75	0,3782 (t)
Średnia (Std)	1,7 (1,0)	2,0 (1,7)	
Mediana (Q ₁ -Q ₂)	1,3 (1,0-2,4)	1,5 (0,9-2,8)	
Min-Max	0,6-3,6	0,1-9,9	0,3627 (M)

natomiast u 23% kobiet nie zastosowano dodatkowego leczenia onkologicznego. Mediana stężeń anty-TPO u pacjentek poddanych chemioterapii wynosiła 30,8 j.m./ml i była wyższa o 2,5 j.m./ml niż w grupie pacjentek niepoddanych chemioterapii. Natomiast średnia stężeń anty-TPO w grupie pacjentek poddanych chemioterapii wynosiła 515,6 j.m./ml i była prawie 5-krotnie wyższa ($p = 0,0046$) niż w grupie pacjentek, które nie otrzymały chemioterapii (tab. I). Mediana stężeń anty-Tg u pacjentek poddanych chemioterapii wynosiła 24,3 j.m./ml i była niższa o 7,7 j.m./ml niż u pacjentek nieleczonych chemioterapią. Natomiast średnie stężenie anty-Tg u kobiet poddanych chemioterapii wynosiło 91,2 j.m./ml i było ponad 2-krotnie wyższe od stężenia w grupie pacjentek niepoddanych leczeniu. Między tymi wartościami nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic ($p = 0,3719$). Stężenie fT_3 (tab. II), wyrażone jako mediana i jako średnia arytmetyczna, było identyczne w obu grupach (z/bez chemioterapii) i wynosiło 2,9 μ g/ml. Stężenie fT_4 było nieznacznie wyższe w grupie pacjentek poddanych chemioterapii, zarówno w odniesieniu do średniej arytmetycznej ($p = 0,1238$), która wynosiła 13 pg/ml, jak i do mediany ($p = 0,1637$), i wynosiło 13,1 pg/ml.

W grupie badanych kobiet średnie stężenie TSH utrzymywało się na tym samym poziomie (tab. II).

W pracy porównano także stężenia hormonów tarczycy i przeciwciał przeciw-tarczycowych, anty-TPO i anty-Tg, oznaczonych w surowicy krwi osób z całej grupy badanej i kontrolnej (tab. III i IV). W grupie kontrolnej mediana stężeń anty-TPO wynosiła 18,7 j.m./ml i była prawie o 40% niższa niż w surowicy krwi osób

z grupy badanej. Różnica ta była znamienna statystycznie ($p = 0,0374$). Zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej stwierdzono bardzo wysokie stężenie anty-TPO. Mediana stężeń anty-Tg w grupie kontrolnej była niższa o 40% niż w grupie badanej i wynosiła 17,2 j.m./ml. Stężenie hormonów tarczycy w grupach badanej i kontrolnej wynosiło odpowiednio: dla fT_3 — 2,9 pg/ml vs. 2,8 pg/ml, dla fT_4 — 12,9 pg/ml vs. 14,0 pg/ml, dla TSH — 1,9 njm./l vs. 0,7 njm./l. Zatem, średnie stężenie fT_3 było porównywalne w grupach badanej i w kontrolnej (tab. II). Natomiast średnie stężenia fT_4 były niższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i wynosiły 1,10 pg/ml. Mediana stężeń TSH była 2-krotnie wyższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, a różnica była istotna statystycznie ($p = 0,0014$).

Dyskusja

U 16% pacjentek poddanych chemioterapii stężenie anty-TPO przekraczało 1000 j.m./ml, a u 6% — 3000 j.m./ml. Tylko u jednej pacjentki niepoddanej chemioterapii stwierdzono stężenie anty-TPO przekraczające 1000 j.m./ml. U 12% pacjentek stężenie anty-Tg przekraczało 100 j.m./ml, w tym u 2% pacjentek stężenie przekraczało 1000 j.m./ml. W grupie pacjentek niepoddanych chemioterapii tylko u 2 kobiet stężenia anty-Tg przekraczały 100 j.m./ml. U 19% pacjentek poddanych chemioterapii stężenia przekraczały normę dla fT_3 . Natomiast przekroczone normy fT_3 u pacjentek niepoddanych chemioterapii stwierdzono u 11% badanych. Tylko u jednej pacjentki poddanej chemioterapii (1,3%) zaobserwowano przekroczoną normę dla fT_4 (22,8 pg/ml).

Tabela III

Stężenia przeciwciał przeciwarczycowych: anti-TPO i anti-Tg oznaczonych w surowicy krwi osób z grup badanej i kontrolnej

Table III

Serum concentrations of antithyroid antibodies: anti-TPO and anti-Tg in patients from study group and in controls

Badany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	Wartość p
Miano przeciwciał anti-TPO			
Liczba pacjentek	97	76	04027 (t)
Średnia (Std)	422,3 (957,1)	568,5 (1193,7)	
Mediana (Q ₁ -Q ₂)	28,9 (15,1-207,5)	18,7 (13,8-358,2)	
Min-Max	0,0-4726,38	0,0-5040,0	0,0374 (M)
Miano przeciwciał anti-Tg			
Liczba pacjentek	97	76	0,0107 (t)
Średnia (Std)	80,5 (218,5)	340,7 (948,2)	
Mediana (Q ₁ -Q ₂)	25,3 (19,3-50,0)	17,2 (10,9-29,3)	
Min-Max	0,0-1694,5	0,0-3876,5	0,0460 (M)

Tabela IV

Stężenia hormonów fT₃, fT₄, TSH oznaczonych w surowicy krwi osób z grup badanej i kontrolnej

Table IV

Serum concentrations of fT₃, fT₄ and TSH in patients from study group and in controls

Badany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	Wartość p
FT ₃			
Liczba pacjentek	97	76	0,0866 (t)
Średnia (Std)	2,9 (0,5)	3,1 (1,0)	
Mediana (Q ₁ -Q ₂)	2,9 (2,8-3,1)	2,8 (2,5-3,6)	
Min-Max	1,4-4,7	1,1-7,5	0,5145 (M)
FT ₄			
Liczba pacjentek	97	76	0,0308 (t)
Średnia (Std)	12,8 (2,2)	14,1 (5,5)	
Mediana (Q ₁ -Q ₂)	12,9 (11,3-13,9)	14,0 (10,2-16,2)	
Min-Max	7,1-22,8	1,4-35,1	0,3792 (M)
TSH			
Liczba pacjentek	97	76	0,0563 (t)
Średnia (Std)	1,9 (1,6)	3,7 (8,9)	
Mediana (Q ₁ -Q ₂)	1,4 (0,9-2,6)	0,7 (0,2-2,0)	
Min-Max	0,1-9,9	0,0-50,0	0,0014 (M)

U 25% pacjentek poddanych chemioterapii występowały stężenia fT₄ przekraczające 20 pg/ml, podczas gdy u 5% pacjentek niepoddanych chemioterapii stężenie fT₄ wynosiło powyżej normy. W grupie pacjentek poddanych chemioterapii u 2,6% stwierdzono stężenie TSH poniżej 0,4 njm./l, natomiast u 10,7% — poziom stężenia TSH przekraczał normę (4 njm./l) [10-12]. W grupie badanej u 13 pacjentek stwierdzono stężenie anti-TPO powyżej 1000 jnm./ml, natomiast u 3 pacjentek przekraczało 4000 jnm./ml. W grupie kontrolnej u 10 pacjentek stężenie anti-TPO było powyżej 1000 jnm./ml, u 3 pacjentek stężenie również przekraczało 4000 jnm./ml. W grupie badanej u 2 pacjentek stężenia anti-Tg przekraczały 1000 jnm./ml, podczas gdy w grupie kontrolnej znajdowały się powyżej 1000 jnm./ml aż u 6 pacjentek.

Wnioski

1. U kobiet z następową chemioterapią wykazano, że średnia stężenie przeciwciała anti-TPO w grupie chorych poddanych chemioterapii jest znacznie wyższa niż w grupie bez chemioterapii, a różnica jest istotna statystycznie ($p = 0,0046$). W przypadku przeciwciała anti-Tg i TSH nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między średnią a medianą stężeń.
2. Leczenie skojarzone raka piersi (mastektomia i chemioterapia) może wpływać na ujawnienie się niedoczynności tarczycy. W grupie badanej stwierdzono wyższą medianę stężeń TSH (różnica znamionna statystycznie, $p = 0,0014$).
3. U kobiet z rakiem piersi po przebytych leczeniu onkologicznym należy kontrolować funkcję tarczycy

pod względem zarówno morfologicznym, jak i czynnościowym.

Piśmiennictwo

1. Itoh K, Maruchi N. Breast cancer in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 1975; 2: 1119–1121.
2. Milewicz A, Sidorowicz A. Rola tarczycy w etiopatogenezie chorób piersi. *Endokr Pol* 1995; 46 (supl. 1): 55–63.
3. Peters F, Pickardt CR, Breckwoldt M. Thyroid hormones in benign breast disease. Normalization of exaggerated prolactin responsiveness to thyrotropin releasing hormone. *Cancer* 1985; 56: 1082–1085.
4. Adamopoulos DA, Vassilaros S, Kapolla N, Papadiamantis J, Georgiakodis F, Michalikis A. Thyroid disease in patients benign and morlignant mastopathy. *Cancer* 1986; 57: 125–128.
5. Gorman CA, Becker D, Greenspan FS i wsp. American Thyroid Association statement: breast cancer and thyroid hormone therapy. *Ann Intern Med* 1977; 86: 502–503.
6. Huang J, Walker R, Groome PG, Shelley W, Mackillop WJ. Risk of thyroid carcinoma in a femle population after radiotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1411–1418.
7. Saraiva PP, Figueiredo NB, Padovani CR, Brentani MM, Nogueira CR. Profile of thyroid hormones in breast cancer patients. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 761–765.
8. Donohue J, Heerden J, Monson RT. Atlas chirurgii onkologicznej. PZWL, Warszawa 1997.
9. Skandalakis J, Skandalakis P, Skandalakis L. Anatomia chirurgiczna i technika zabiegów operacyjnych. PZWL, Warszawa 1996.
10. Cutuli B, Quentin P, Rodier JF, Barakat P, Grob JC. Severe hypothyroidism after chemotherapy and locoregional irradiation for breast cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 103–105.
11. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH i wsp. Ten-year results of comparison of conservation with mastectomy in treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 907–911.
12. Kumar N, Allen KA, Riccardi D i wsp. Fatigue, weight gain, lethargy and amenorrhea in breast cancer patients on chemotherapy: is subclinical hypothyroidism the culprit? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83: 149–159.