



## Suppressive thyroxine therapy of differentiated thyroid cancer in daily practice of a large cancer centre

Zbigniew Puch, Józef Roskosz, Beata Jurecka-Lubieniecka, Dorota Kula

Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology; MSC Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch

### Abstract

**Introduction:** The study summarizes the results of an audit evaluating the realization of the suppressive TSH therapy in patients with differentiated thyroid cancer.

**Material and methods:** The evaluation was performed in 500 consecutive patients.

**Results:** In patients in whom remission was diagnosed < 5 years ago, in 70% subcomplete suppression was stated (TSH 0.1–0.3 mU/L) and complete suppression (TSH < 0.1 mU/L) was observed in 20%. Unexpectedly in patients in whom remission lasted > 5 years, complete suppression was observed in 60%. However, this last group was less numerous, thus, the majority of no evidence of disease patients exhibited subcomplete TSH suppression, while only 40% of patients with active disease had this goal realized.

### Conclusions:

1. Iatrogenous hypothyroidism was well controlled in nearly all differentiated thyroid cancer patients.

2. The goal of L-thyroxine treatment, defined as TSH serum level < 0.4 mU/L was achieved in 90% of them without a significant risk of iatrogenous thyrotoxicosis.

3. Some overdosage of L-thyroxine was observed, especially in patients in whom remission lasted > 5 years. In this group of patients there is no reason to induce full suppression of TSH by L-thyroxine treatment.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 57 (supl. A): A59–A64)

**Key words:** TSH suppression, thyroid cancer, L-thyroxine



Zbigniew Puch, M.D., Ph.D.

Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology;  
MSC Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch  
Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice  
phone: 032 278 93 03, fax: 032 278 93 25



## Praktyka leczenia supresyjnymi dawkami tyroksyny w zróżnicowanym raku tarczycy (ocena stanu aktualnego)

Zbigniew Puch, Józef Roskosz, Beata Jurecka-Lubieniecka, Dorota Kula

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej,  
Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

### Streszczenie

**Wstęp:** W niniejszej pracy podjęto ocenę praktycznej realizacji wyznaczonych założeń leczenia supresyjnego L-tyroksyną u chorych na raka tarczycy, kontrolowanych po zakończeniu pierwotnego leczenia.

**Materiał i metody:** Ocenę przeprowadzono u 500 kolejnych chorych.

**Wyniki:** Wykazano, że u chorych, u których remisja była krótsza niż 5 lat, u prawie 70% chorych wykazano docelowy stan supresji niepełnej hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) (0,1–0,3 jm./l), a tylko 20% znajdowało się w supresji pełnej (TSH < 0,1 jm./l). Przeciwną sytuację obserwowano u chorych kontrolowanych dłużej niż 5 lat. Ta grupa chorych była stosunkowo niewielka, niemniej aż u 60% z nich wykazano stężenie TSH niższe niż 0,1 jm./l, a więc supresję silniejszą niż oczekiwana. Po połączeniu grup, u większości chorych w remisji stwierdzono stężenie TSH w oczekiwanym zakresie. Natomiast wbrew oczekiwaniom, nie wszyscy chorzy z aktywną chorobą nowotworową wykazywali oczekiwany stopień supresji TSH — tylko 40% stężeń TSH znalazło się w zakresie niższym niż 0,1 jm./l, a większość chorych wykazywała supresję niepełną. **Wnioski:** Przegląd stopnia supresji TSH u chorych monitorowanych z powodu raka tarczycy i leczonych tyroksyną wykazał, że:

1. Ryzyko niedoczynności tarczycy u chorych, którzy przeszli leczenie operacyjne i leczenie jodem promieniotwórczym z powodu raka tarczycy jest niskie, gdyż chorzy w sposób zdyscyplinowany stosują zalecone leczenie.
2. Cel leczenia definiowany jako supresja TSH niższa niż 0,4 jm./l można uzyskać u około 90% chorych bez znaczącego ryzyka indukcji tyreotoksykozy.
3. U części chorych doszło do niewielkiego przedawkowania L-tyroksyny, szczególnie wyraźnego w grupie chorych pozostających w remisji, u których minęło ponad 5 lat od rozpoznania. W tej grupie rutynowe stosowanie wysokich dawek L-tyroksyny jest nieuzasadnione.

(*Endokrynol Pol* 2006; 57 (supl. A): A59–A64)

**Słowa kluczowe:** supresja TSH, rak tarczycy, L-tyroksyna



Dr med. Zbigniew Puch  
Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej;  
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Oddział w Gliwicach  
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice  
tel.: 032 278 93 03, faks: 032 278 93 25

### Wstęp

Leczenie supresyjnymi dawkami L-tyroksyny ma ugruntowaną pozycję w postępowaniu terapeutycznym u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy [1, 2].

W ostatnim czasie coraz częściej zadaje się pytanie, czy wobec dobrego rokowania w mało zaawansowanym raku tarczycy wszyscy chorzy wymagają takiego leczenia. Najnowsze rekomendacje europejskie zalecają odstępianie od takiego postępowania, szczególnie u chorych z grupy niskiego ryzyka [2–4]. Dotychczasowa praktyka zakładała leczenie supresyjne u chorych z jawną chorobą nowotworową oraz u chorych, u których ryzyko wznowy było istotne [2]. Do grupy tej zaliczano wszystkich chorych, u których rozpoznano raka w stadium T1a, i u których nie minęło jeszcze 5 lat od

zakończenia leczenia. U pozostałych chorych zakładano stosowanie supresji niepełnej, jednak w praktyce cel ten nie zawsze był realizowany.

Dlatego w pracy podjęto ocenę praktyki w tym zakresie, badając aktualne stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) w surowicy chorych leczonych tyroksyną i kontrolowanych z powodu raka tarczycy.

### Materiał i metody

Materiał badania obejmował 500 chorych na zróżnicowanego raka tarczycy, leczonych L-tyroksyną po zakończonym leczeniu operacyjnym i terapii jodem promieniotwórczym, którzy zgłosili się do kontroli do Instytutu

**Tabela I**  
*Skład badanej grupy chorych*

**Table I**  
*Characteristics of the material of the study*

Grupa	Charakterystyka grupy	Liczebność	Kobiety	Mężczyźni	Wiek (lata)
1	Chorzy T1a	42	34	8	32–44
2	Chorzy pozostający bez cech jawnej choroby nowotworowej przez okres poniżej 5 lat od rozpoznania	341	288	53	28–56
3	Chorzy pozostający bez cech jawnej choroby nowotworowej przez okres ponad 5 lat od rozpoznania	48	40	8	25–46
4	Chorzy w remisji po zakończonym leczeniu izotopowym	7	4	3	16–54
5	Chorzy z jawną chorobą nowotworową po zakończonym leczeniu jodem promieniotwórczym lub niekwalifikujący się do leczenia ze względu na brak jodochwytności w ciele	62	41	21	41–76

Onkologii w Gliwicach w październiku i listopadzie 2005 roku. W skład grupy wchodziło 407 (81,4%) kobiet i 93 (18,6%) mężczyzn, w wieku średnio 42 lat (zakres 16–76 lat). Wszystkich poddano wcześniej leczeniu operacyjnemu, w tym w 465 (93%) przypadkach całkowitemu wycięciu tarczycy, natomiast 460 osób (92% z całości, 98,9% z leczonych operacyjnie) leczono jodem promieniotwórczym. Jeżeli leczenie zaplanowano z zamiarem uzyskania niepełnej supresji, to docelowe stężenia TSH mieściły się między 0,1–0,4 j.m./l, natomiast jeżeli planowano supresję pełną to docelowe stężenia TSH były niższe niż 0,1 j.m./l.

Wśród badanych chorych było 435 chorych w remisji (87,6%) (tab. I). Z grupy tej wyodrębniono 42 osoby z rakiem w stadium T1, u których rokowanie było szczególnie dobre (grupa 1.). Chorzy, u których leczenie pierwotne przeprowadzono mniej niż 5 lat temu, którzy obecnie nie wykazują żadnych cech choroby nowotworowej stanowili 78% (341 osób — grupa 2.). Dalsze 52 osoby (10,45% — grupa 3.) to były osoby leczone więcej niż 5 lat temu, także w remisji. Po przeciwnej stronie znalazły się 62 osoby (12,4%) z rozsiewem raka tarczycy i aktywną chorobą nowotworową (grupa 5.), natomiast 7 osób kontrolowano po zakończeniu leczenia z powodu rozsiewu raka z całkowitą lub częściową remisją (grupa 4.). Wszystkich biorących udział w badaniu leczono L-tyroksyną. Zakres stosowanych dawek L-tyroksyny wahał się w granicach 100–250 mg i wynosił średnio  $183,2 \pm 25,1$  mg/dzień.

Stężenie TSH i fT3 oznaczano metodą immunofluorometryczną z zastosowaniem chemiluminescencji (CMIA) ABBOTT. Metodą immunofluorometryczną (TRACE) BRAHMS z oceną odzysku dodanej tyreoglobuliny oznaczano Tg.

Dla potrzeb tej pracy wykonano ocenę zakresu referencyjnego fT3 na materiale 200 osób, u których w wy-

wiadzie, w badaniu lekarskim oraz dzięki dostępnym badaniom dodatkowym (TSH, fT4, antyTPO, TSH-R, USG) wykluczono chorobę tarczycy. Średni wiek tej grupy wynosił  $50,3 \pm 12,4$  lat, przy czym 81,9% stanowiły kobiety. Średnie stężenie fT3 wynosiło u nich  $3,21 \pm 0,30$  pg/ml (zakres: 0,58–4,19 pg/ml). Zakres referencyjny ( $X \pm 2SD$ ) ustalono na 2,11–4,31 pg/ml.

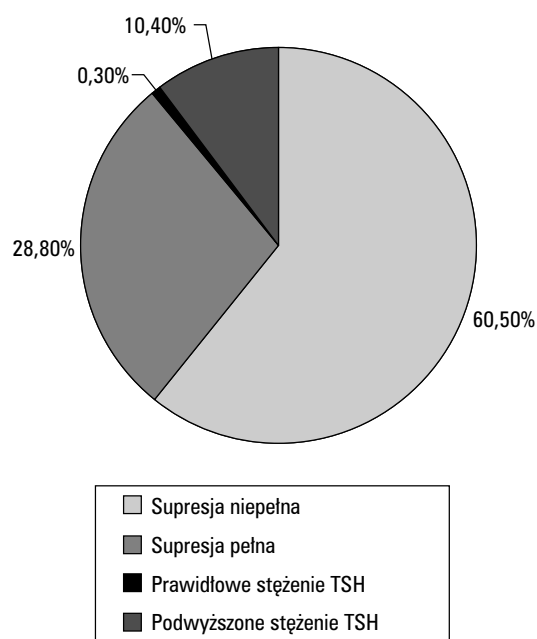
## Wyniki

Stężenie TSH w całej grupie wahało się w zakresie 0–4,36 j.m./l z medianą 0,17 j.m./l. W pełnej supresji (TSH < 0,05 j.m./l) znajdowało się 123 chorych (24,6%), a stężenie TSH do 0,1 j.m./l wykazano łącznie u 154 (30,8%) chorych. Supresję niepełną (TSH 0,1–0,4 j.m./l) stwierdzono u 296 (59,2%) chorych. Tak więc, razem 450 (90,0%) chorych znajdowało się w stanie supresji TSH. Z nielicznymi wyjątkami (n = 4) pozostali chorzy wykazywali prawidłowe stężenie TSH, mieszczące się w zakresie 0,4–4 j.m./l.

W celu oceny realizacji założonego celu supresji TSH połączono grupy chorych, pozostających w pełnej remisji (grupa 1, 2, 3) i przeanalizowano, jaki odsetek z nich znajduje się w supresji pełnej (TSH < 0,1 j.m./l), niepełnej (0,1–0,4 j.m./l) i w eutyreozy. Supresję TSH niepełną uzyskano u 60,5%, natomiast supresja pełna wystąpiła u 28,8% chorych (ryc. 1).

W eutyreozy pozostawało 10,4% chorych. Jednocześnie pełną supresję TSH stwierdzono tylko u 40% chorych z aktywną chorobą nowotworową (ryc. 2).

W kolejnym etapie badano, jak często leczenie supresyjne stosowanymi dawkami tyroksyny wiązało się ze wzrostem stężenia fT3. Stwierdzono, że tylko u 3,3% osób wykazano zwiększenie stężenia fT3 powyżej 4,31 pg/ml, przyjętej za górną granicę własnego zakresu referencyjnego. Stężenie tyreoglobuliny było prawidłowe.



**Rycina 1.** Rozkład stężeń hormonu tyreotropowego (TSH, thyroid stimulating hormone) w badanej grupie u chorych kontrolowanych z powodu raka tarczycy i pozostających w remisji (435 chorych)

**Figure 1.** TSH serum levels in our patients in remission of thyroid cancer

we ( $< 1$  ng/ml) u 96% badanych chorych i nie wykazywało istotnego związku ze stężeniem TSH podczas leczenia L-tyroksyną.

## Dyskusja

Leczenie tyroksyną pacjentów z rakiem tarczycy jest postrzegane nie tylko jako substytucja pooperacyjnej niedoczynności tarczycy, lecz także jako terapia przeciwnowotworowa zapobiegająca nawrotowi choroby nowotworowej i pomagająca zahamować wzrost ognisk raka [1–5]. Przesłanki do takiego stanowiska wynikają z faktu, że TSH jest czynnikiem wzrostowym dla tyreocytów, a komórki zróżnicowanych raków tarczycy zachowują na swojej powierzchni receptor dla TSH [6]. Hamując wydzielanie TSH, tyroksyna zapobiega stymulacji wzrostu przetrwałych komórek nowotworowych, a być może także ułatwia ich wejście w apoptozę.

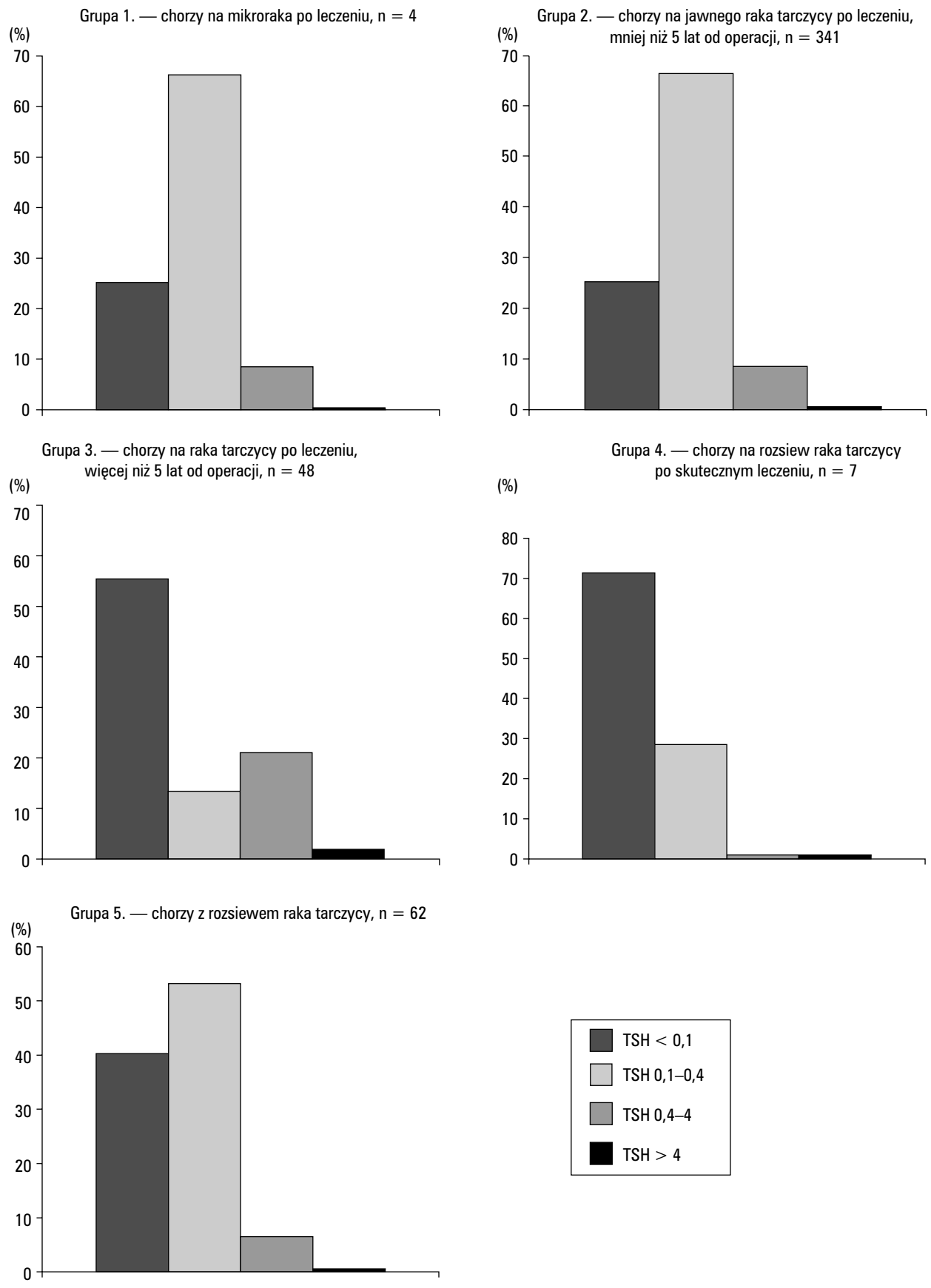
Terapię supresyjną dawkami tyroksyny w raku tarczycy stosuje się od dawna. Od ponad 20 lat wiadomo, że leczenie to wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby, co potwierdzono w późniejszych analizach [7, 8]. Jednak nie udowodniono jednoznacznie, jakie stężenie TSH jest optymalne, szczególnie u chorych leczonych radykalnie i wykazujących niskie ryzyko wznowy raka [9]. Częściowo wynika to ze zmian w zakresach referencyjnych TSH w ciągu ostatnich 30 lat. W pracy Pujola i wsp. [7] przeliczano wcześniej-

sze wyniki badania TSH testem II generacji z zastosowaniem TRH na wyniki uzyskane testem III generacji i takie przeliczenie trudno uznać za dokładne. Z drugiej strony, szeroko opisuje się działania niepożądane związane z oddziaływaniem wysokich stężeń hormonów tarczycy na kości i serce [10–14]. Najnowsze rekomendacje nie zalecają stosowania supresyjnych dawek tyroksyny, jeżeli badania wykonane po leczeniu operacyjnym, w czasie i po leczeniu jodem promieniotwórczym nie wskazują na istnienie przetrwałej choroby nowotworowej [3–5]. Zaleca się stosowanie takich dawek tyroksyny, które zmniejszają TSH do zakresu 0,1–0,5 jm./l, a po udowodnieniu remisji przez wystarczająco długi okres obserwacji, wręcz przejście do dawek substytucyjnych.

W Instytucie Onkologii w Gliwicach stosowano zróżnicowane leczenie supresyjne w zależności od grupy ryzyka. Zgodnie z rekomendacjami opublikowanymi w 2000 roku [2] odstępowano od pełnego leczenia supresyjnego u chorych niskiego ryzyka — a więc u chorych z rakiem brodawkowatym T1a (jedno ognisko do 1 cm), a także u chorych, u których 5-letnia obserwacja udowodniła stan remisji. Stopniowo wskazania do niepełnej supresji TSH rozszerzano także u tych chorych niskiego ryzyka, u których nie stwierdzono cech choroby nowotworowej po zakończonym leczeniu skojarzonym. Niniejsza praca jest próbą oceny jak powyższe założenia wyjściowe realizowano w praktyce. Analiza wyników sugeruje, że udało się je zrealizować tylko częściowo.

Po pierwsze, tylko u około 40% chorych z jawną chorobą nowotworową uzyskano pełną supresję TSH. Tak niski odsetek można częściowo wytłumaczyć faktem, że byli to chorzy najstarsi, a więc najbardziej podatni na niekorzystne działania niepożądane stosowanej L-tyroksyny, szczególnie na układ krążenia. Zapewne dlatego u części z nich zdecydowano się na zmniejszenie dawki tyroksyny. To przypuszczenie zostanie potwierdzone w dalszym badaniu, które zaplanowano na obecny rok.

Po drugie, stosunkowo często obserwowano stan pełnej supresji u chorych w pełnej remisji. U chorych, których leczono mniej niż 5 lat temu, około 20-procentowy odsetek można uznać za akceptowalny, gdyż dotychczasowe rekomendacje pozostawiały lekarzowi prowadzącemu pewną wolność, a w zespole badawczym jest wielu onkologów, którzy szczególnie dużą uwagę przywiązywali do zmniejszenia ryzyka nawrotu raka. Natomiast nieakceptowalnie często, bo blisko u 60% chorych stwierdzono pełną supresję w grupie 3, u chorych pozostających w remisji dłużej niż 5 lat. W liczbach bezwzględnych ta grupa była znacznie mniejsza — w sumie w całej grupie chorych w pełnej remisji (połączone grupy 1, 2, 3), chorzy w pełnej supresji



**Rycina 2.** Rozkład stężeń hormonu tyreotropowego (TSH, thyroid stimulating hormone) w czasie leczenia supresyjnego w zależności od efektu leczenia

**Figure 2.** Distribution of serum TSH level during suppressive L-thyroxine treatment in patients with differentiated thyroid cancer

stanowili, nieco więcej niż 1/4 wszystkich chorych. Zauważono, że jakkolwiek jawna nadczynność tarczycy występowała u nich rzadko, o czym świadczy niski odsetek chorych ze wzrostem  $fT_3$  (3,3%). Powstaje zatem pytanie, czy należy dążyć do zmniejszenia liczby chorych leczonych za pomocą pełnej supresji TSH. Zdaniem autorów, jednoznaczne sformułowanie takich wskazań wymaga udowodnienia, że obniżenie TSH do wartości 0,1–0,4  $jm./l$  nie wiąże się z nieakceptowalnym wzrostem odsetka nawrotów zróżnicowanych raków tarczycy. Dodatkowym argumentem jest obserwowany niekiedy wzrost guza pod wpływem TSH [11]. Wiele ośrodków europejskich na podstawie własnego doświadczenia zaleca rezygnację z supresji u chorych, u których wykryto remisję [1, 2], jednak w piśmiennictwie nie ma badań prospektywnych, które udowodniałyby to jednoznacznie. Zdaniem autorów, pewna ostrożność jest tu potrzebna, szczególnie wobec faktu, że autorzy kwestionujący potrzebę supresyjnego leczenia tyroksyną mają w swoim materiale 30–40% chorych na raka w zaawansowaniu pT1a N0M0, gdzie ryzyko wznowy jest szczególnie niskie [14, 15]. W grupie analizowanej w niniejszej pracy, ten odsetek wynosił zaledwie 10% [16, 17].

Analizując ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych leczonych z powodu raka tarczycy, należy też zwrócić uwagę, że wszystkie dotychczasowe opracowania wskazujące na ryzyko wystąpienia migotania przedsionków i śmiertelności sercowo-naczyniowej [16] dotyczą populacji z niskim TSH z różnych przyczyn (endogenna subkliniczna nadczynność tarczycy i jatrogeny nadmiar  $fT_4$ ).

Podsumowując, w dalszym ciągu nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy TSH nie są wystarczające dla utrzymania metabolizmu i proliferacji komórek nowotworowych u chorych z czynną chorobą nowotworową. Indywidualna ocena stopnia supresji TSH u każdego pacjenta i dostosowanie dawki hormonów do stopnia zaawansowania choroby nowotworowej i stanu klinicznego pacjenta, wydaje się obecnie rozwiązaniem optymalnym. Konieczne jest prowadzenie długotrwałej obserwacji prospektywnej chorych na raka tarczycy w celu uzyskania odpowiedzi na pytanie o bilans korzyści i szkód leczenia L-tyroksyną, przy różnym TSH docelowym.

Wyniki badania wskazują także, że stężenie TSH musi być stale kontrolowane, żeby utrzymywać je w oczekiwanym zakresie i przy przyjętym trybie kontroli, co 6 miesięcy można spodziewać się odchylenia od stężenia docelowego. Jednocześnie nie obserwowano znaczącego ryzyka niedoczynności tarczycy przynajmniej u tych chorych, którzy regularnie poddają się badaniom kontrolnym. Zdaniem autorów wyniki badań jednoznacznie dokumentują też, że stosowanie supresji niepełnej jest bezpieczne, gdyż nie wiąże się z ryzykiem indukcji tyreotoksykozy.

## Wnioski

Przegląd stopnia supresji TSH u chorych monitorowanych z powodu raka tarczycy i leczonych L-tyroksyną wykazał, że:

1. Ryzyko niedoczynności tarczycy u chorych, którzy przeszli leczenie operacyjne i leczenie jodem promieniotwórczym z powodu raka tarczycy jest niskie, gdyż chorzy w sposób zdyscyplinowany stosują zalecone leczenie.
2. Cel leczenia definiowany jako supresja TSH niższa niż 0,4  $jm./l$  można uzyskać u około 90% chorych bez znaczącego ryzyka indukcji tyreotoksykozy.
3. U części chorych doszło do niewielkiego przedawkowania L-tyroksyny, szczególnie wyrażonego w grupie chorych pozostających w remisji, u których minęło ponad 5 lat od rozpoznania. W tej grupie rutynowe stosowanie wysokich dawek L-tyroksyny jest nieuzasadnione w świetle aktualnego stanu wiedzy i istniejących rekomendacji.

## Piśmiennictwo

1. Jarzab B, Placzkiewicz-Jankowska E, Szczekalik A. Rak tarczycy. W: Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 1077–1080.
2. Diagnostyka i leczenie nowotworów złośliwych tarczycy. Rekomendacje Komitetu Naukowego II Konferencji Naukowej „Rak tarczycy 2000”. *Wiad Lek* 2001; LIV (supl. 1): 443–457.
3. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H i wsp. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154 (6): 787–803.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR i wsp. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid* 2006; 16 (2): 109–42.
5. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy. Rekomendacje Komitetu Naukowego III Konferencji Naukowej „Rak tarczycy 2006”. *Endokrynologia Polska* 2006; 4 (57): 458–471.
6. Ichikawa Y, Saito E, Abe Y i wsp. Presence of TSH receptor in thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 395–398.
7. Pujol P, Daures JP, Nasakala N i wsp. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (12): 4318–4323.
8. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97 (5): 418–428.
9. Cooper DS, Specker B, Ho M i wsp. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8 (9): 737–744.
10. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G i wsp. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137: 904–914.
11. Matuszewska G, Roskosz J, Wloch J i wsp. Ocena wpływu leczenia supresyjnego L-tyroksyną w raku tarczycy na układ krążenia — badanie prospektywne. *Wiad Lek* 2001; LIV (supl. 1): 373–378.
12. Uzzan B, Campos J, Cucherat M i wsp. Effects on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones: a meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278–4289.
13. Jurecka-Tuleja B, August R, Kukulska A i wsp. Ocena gęstości kości u kobiet po operacji raka tarczycy leczonych supresyjnie L-tyroksyną. *Wiad Lek* 2001; LIV (supl. 1): 378–383.
14. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM i wsp. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 539–548.
15. Schlumberger M, Berg G, Cohen O i wsp. Follow-up of low risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 105–112.
16. Czarniecka A. Analiza wskazań do operacji niedoszczętnych w zróżnicowanych rakach tarczycy. Rozprawa doktorska. Zabrze 2004.
17. Czarniecka A, Jarzab M, Krajewska J i wsp. Znaczenie zakresu i czasu leczenia operacyjnego u chorych na zróżnicowane raki tarczycy. *Pol J Endocrinol* 2006; 4 (57): 347–355.
18. Sawin CT. Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation. *Thyroid* 2002; 12 (6): 501–503.