



Assessment of the quality of life in patients with differentiated thyroid carcinoma during a one-month withdrawal of levorotatory thyroxine preparations (L-T4) before a control diagnostics

Monika Szymonek, Iwona Pałyga, Danuta Gąsior-Perczak, Aldona Kowalska

Department of Endocrinology, Holycross Cancer Centre, Kielce

Abstract

Introduction: Monitoring of patients with differentiated thyroid carcinoma consists of a periodic control for thyroglobulin (Tg) concentration and radioiodine diagnostics during stimulation of endogenous TSH. Application of recombinant TSH is an alternative procedure which considerably increases cost of diagnostics but allows to avoid symptoms of hypothyreosis.

This work was aimed at evaluating the influence of a withdrawal of L-T4 preparations preceding the control diagnostics on the quality of life in patients.

Material and methods: Investigation was performed in a group of 131 patients [115 women (87.75%) and 16 men (12.25%)] with differentiated thyroid carcinoma admitted for a periodic control diagnostics that included neck ultrasonography and an evaluation of Tg concentration, whole-body scintigraphy following a stimulation of endogenous TSH after a one-month break in taking L-T4 preparations. Research was conducted with a prepared questionnaire assessing several basic determinants of the quality of life on a 6-degree scale.

Results: During hypothyreosis quality of life in patients with differentiated thyroid carcinoma is worsened. The frequency and volume of symptoms increased twice.

Conclusions: 1. One-month gap in taking L-T4 is associated with a significant deterioration of the quality of life in tested patients. 2. The symptoms are especially strongly expressed in the elderly. 3. Administration of recombinant TSH (rhTSH) for a control diagnostics may permit the patients with differentiated thyroid carcinoma to avoid a deterioration of the quality of life.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 57 (supl. A): A65–A70)

Key words: differentiated thyroid carcinoma, quality of life, rh-TSH



Monika Szymonek, M.D.
Department of Endocrinology, Holycross Cancer Centre, Kielce
St. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce
phone: 041 367 42 10
e-mail: monikaszy@onkol.kielce.pl



Ocena jakości życia (QL) chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy podczas miesięcznej przerwy w przyjmowaniu preparatów lewoskrętnej tyroksyny (L-T4) przed diagnostyką kontrolną

Monika Szymonek, Iwona Pałyga, Danuta Gąsior-Perczak, Aldona Kowalska

Dział Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Streszczenie

Wstęp: Monitorowanie chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC, *differentiated thyroid carcinoma*) obejmuje okresową kontrolę stężenia tyreoglobuliny (Tg) oraz diagnostykę izotopową podczas stymulacji endogennym TSH. Alternatywą dla tego postępowania jest stosowanie rekombinowanego TSH (rhTSH), co znacznie podnosi koszty diagnostyki, ale pozwala uniknąć wystąpienia objawów wynikających z niedoczynności tarczycy.

Celem pracy jest ocena wpływu odstawienia preparatów tyroksyny przed diagnostyką kontrolną na jakość życia chorych.

Materiał i metody: Badaniem objęto 131 chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy: 115 kobiet (87,75%) i 16 mężczyzn (12,25%). Okresowa diagnostyka kontrolna objęła: USG szyi, ocenę stężenia Tg, scyntyografię całego ciała w warunkach endogennej stymulacji TSH po miesięcznej przerwie w przyjmowaniu preparatów L-T4.

Badanie przeprowadzono na podstawie przygotowanej ankiety oceniającej w 6-stopniowej skali podstawowe wykładniki jakości życia (QL, *quality of life*) w trakcie leczenia

supresyjnymi dawkami L-T4 i 4 tygodnie po ich odstawieniu.

Wyniki: Zaobserwowano pogorszenie jakości życia u chorych w okresie niedoczynności tarczycy. Po odstawieniu preparatów L-T4 odnotowano zwiększenie częstości objawów oraz około 2-krotny wzrost ich natężenia w stosunku do wartości odnotowanych podczas okresu leczenia preparatami L-T4.

Wnioski: 1. Miesięczna przerwa w przyjmowaniu preparatów L-T4 wiąże się z istotnym pogorszeniem jakości życia badanych chorych. 2. Objawy są szczególnie silnie wyrażone u osób starszych.

(*Endokrytol Pol 2006; 57 (supl. A): A65-A70*)



Lek. med. Monika Szymonek
Dział Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii
ul. St. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce
tel.: 041 367 42 10
e-mail: monikaszy@onkol.kielce.pl

Wstęp

W ciągu ostatnich 20 lat zaobserwowano systematyczny wzrost liczby badań nad jakością życia (QL, *quality of life*) osób chorych, w szczególności na choroby nowotworowe.

Dzięki rozwojowi medycyny poprawiły się efekty leczenia chorób nowotworowych, dlatego jednym z głównych celów opieki nad chorym jest nie tylko wydłużanie życia, ale także poprawa jakości życia poprzez pomoc w problemach fizycznych, socjalnych i duchowych [1, 2]. We współczesnej onkologii ocena jakości życia stała się parametrem równie istotnym, jak inne wartości charakteryzujące sukces leczenia.

Pojęcie „jakość życia” pojawiło się po raz pierwszy w słowniku amerykańskim po II wojnie światowej, a jego znaczenie na przestrzeni wielu lat stopniowo się zmieniało. Początkowo oznaczało ono dobre życie w sensie posiadania dóbr materialnych („więcej mieć”).

Następnie jego zakres rozszerzono poprzez włączenie do tego pojęcia wartości niematerialnych („więcej być”), takich jak: edukacja, szczęście, zdrowie, wolność, zaspokojenie potrzeb psychicznych [3]. Pomimo wzrastającego zainteresowania i coraz szerszego zastosowania oceny jakości życia, dotychczas nie uzgodniono jednej, akceptowanej definicji QL.

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) „jakość życia” to indywidualny sposób postrzegania przez jednostkę jej pozycji życiowej w kontekście kulturowym, systemie wartości oraz w odniesieniu do jej zadań, oczekiwań i standardów uwarunkowanych środowiskowo.

W Polsce w 2003 roku rozpoznano 1686 przypadków nowotworów złośliwych tarczycy, z czego aż 1372 (81,4%) dotyczy kobiet. W województwie świętokrzyskim w 2003 roku sytuacja była następująca: rozpoznano 97 nowotworów złośliwych tarczycy, w tym 76 (78,3%) to nowotwory wykryte u kobiet [4].

Ocena jakości życia nabiera szczególnego znaczenia u chorych ze zróżnicowanymi rakami tarczycy [5], ze względu na dobre rokowanie w tym typie nowotworu oraz konieczność stałej systematycznej kontroli efektów leczenia [6, 7]. Monitorowanie chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy obejmuje okresową kontrolę stężenia tyreoglobuliny (Tg, *thyroglobulin*) oraz diagnostykę radioizotopową podczas stymulacji endogennym hormonem tyreotropowym (TSH, *thyroid stimulating hormone*). Diagnostyka kontrolna wymaga odstawienia leczenia preparatami lewoskrętnej tyroksyny (L-T4, *L-thyroxine*), co wywołuje objawy hipotyreozy. Alternatywą dla tego postępowania jest stosowanie rekombinowanego TSH (rhTSH, *recombinant human TSH*), co znacznie podnosi koszty diagnostyki, ale pozwala uniknąć wystąpienia niekorzystnych objawów wynikających z niedoczynności tarczycy [6, 7].

Jednym z pierwszych kwestionariuszy do oceny klinicznych objawów niedoczynności tarczycy był „indeks Bilewicza” [8], a następnie „skala Zulewskiego” [9].

Celem niniejszego badania jest ocena wpływu odstawienia preparatów L-T4 przed diagnostyką kontrolną na jakość życia chorych po całkowitym usunięciu tarczycy.

Materiał i metody

W okresie od lipca 2004 roku do października 2005 roku w Dziale Endokrynologii Świątokrzyskiego Centrum Onkologii analizie poddano 131 chorych w wieku 20–78 lat (średnia wieku wynosiła 43,6 lat \pm 12,6 lat) ze zróżnicowanym rakiem tarczycy potwierdzonym wynikiem badania histopatologicznego po zabiegu operacyjnym. W badanej grupie było 115 kobiet (87,75%) oraz 16 mężczyzn (12,25%) przyjętych do okresowej kontroli obejmującej: USG szyi, ocenę stężenia Tg scyntyografię całego ciała z użyciem I-131 w warunkach endogennej stymulacji TSH po miesięcznej przerwie w przyjmowaniu preparatów L-T4.

Propozycję udziału w badaniu otrzymali wszyscy pacjenci leczeni z powodu zróżnicowanego raka tarczycy, którzy zgłosili się na badania kontrolne do Działu Endokrynologii Ś.C.O. Wszyscy chorzy, którym zaproponowano wypełnienie ankiety wyrazili chęć uczestnictwa. Ankiety były wypełniane w sposób jawny, bez uprzedniej konsultacji. Chorzy dokonywali 2-krotnej oceny swojego samopoczucia w trakcie leczenia L-T4 i po miesięcznej przerwie w terapii.

Badanie przeprowadzono w oparciu o przygotowaną ankietę oceniającą podstawowe wykładniki jakości życia charakterystyczne dla niedoczynności tarczycy: spowolnienie, senność, obrzęki wokół oczu, obrzęki kończyn dolnych, marznięcie, suchość skóry, zaparcia, zmniejszone łaknienie, wzrost masy ciała, bóle mięśniowe, bóle stawowe, które były podstawą

oceny funkcjonowania w sferze fizycznej. Oceniano również aktywność intelektualną, aktywność zawodową oraz ogólną ocenę samopoczucia. Do oceny nasilenia dolegliwości zastosowano 5-stopniową skalę punktową, w której 0 punktów oznaczało brak dolegliwości, zaś 5 punktów — maksymalne nasilenie objawów. Badanie poddano analizie, posługując się sparowanym testem *t*-Studenta i współczynnikiem korelacji rang Spearmana.

Wyniki

Pacjenci badani w czasie leczenia supresyjnymi dawkami L-T4 najczęściej skarżyli się na (częstość %/średnie natężenie dolegliwości): bóle stawowe (60%/1,3 pkt.), złe ogólne samopoczucie (51,91%/1,1 pkt.), suchość skóry (50%/1 pkt.), bóle mięśniowe (48,85%/0,9 pkt.), senność (46,56%/0,9 pkt.) i marznięcie (45,8%/1,0 pkt.). Ankietowani najrzadziej narzekali na ubytek masy ciała (16,03%/0,3 pkt.) oraz zmniejszone łaknienie (26,15%/0,5 pkt.) (tab. I).

Należy nadmienić, że w trzech kategoriach (spowolnienie, utrata masy ciała, zaparcia) ankietowani nie przyznali maksymalnej liczby punktów (0 osób) (tab. II).

Po 4 tygodniach od odstawienia L-T4 odnotowano zwiększenie częstości objawów (tab. I) oraz około 2-krotny wzrost ich natężenia (tab. III) w stosunku do wartości odnotowanych podczas leczenia L-T4. Prawidłowość tę obserwowano zarówno w sferze fizycznej, społecznej, intelektualnej, jak i ogólnej ocenie samopoczucia.

Ankietowani częściej i dotkliwiej (%/pkt.) odczuwali następujące dolegliwości: ogólne złe samopoczucie (76,34%/2,3 pkt.), zwiększenie masy ciała (72,52%/2,3 pkt.), senność (71,76%/2,0 pkt.), obrzęki kończyn dolnych (67,83%/1,6 pkt.), obrzęki wokół oczu (67,8%/2,0 pkt.), suchość skóry (66,9%/1,9 pkt.), bóle stawowe (65,5%/1 pkt.), zaparcia (64,20%/1,5 pkt.) i spowolnienie (64,20%/1,7 pkt.). Ankietowani rzadziej skarżyli się na zmniejszone łaknienie (41,22%/1,0 pkt.) i problemy związane z aktywnością zawodową (46,87%/1,2 pkt.) (tab. I).

Przed odstawieniem L-T4 częstość objawów przekroczyła 50% tylko w 2/14 (14,3%) kategoriach (bóle stawowe, ogólne samopoczucie), zaś po jej odstawieniu częstości nie przekraczały 50% w 2/14 (14,3%) kategoriach (tab. II).

Jak opisano wyżej do dolegliwości (bóle stawowe, ogólne samopoczucie, suchość skóry), z powodu których ankietowani cierpieli najczęściej w okresie leczenia supresyjną dawką L-T4, po odstawieniu L-T4 dołączyły kolejne dolegliwości (wzrost masy ciała, senność, obrzęki kończyn dolnych, obrzęki wokół oczu, marznięcie, bóle stawowe, spowolnienie, zaparcia i spadek aktywności intelektualnej) (tab. I).

Tabela I

Stopień nasilenia i częstość objawów przed i po odstawieniu preparatów L-T4

Table I

The frequency and volume of symptoms before and after L-T4 withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma.

Lp.	Kategoria	Zmienna (objaw)	Przed odstawieniem L-T4		Po odstawieniu L-T4	
			Wartość średnia	Częstość objawów (%)	Wartość średnia	Częstość objawów (%)
1	Sfera fizyczna	Spowolnienie	0,6	36,64	1,7	64,12
2		Senność	0,9	46,56	2,0	71,76
3		Obrzęki wokół oczu	0,5	34,35	2,1	67,18
4		Obrzęki kończyn dolnych	0,9	42,75	1,6	67,83
5		Marznięcie	1,0	45,8	1,9	65,65

L-T4 (*L-thyroxine*) — lewoskrętna tyroksyna

Tabela II

Rozkład częstości występowania objawów o danym nasileniu

Table II

The frequency of symptoms before and after L-T4 withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma

Lp.	Kategoria	Zmienna (objaw)	Skala nasilenia objawów											
			Przed odstawieniem L-T4						Po odstawieniu L-T4					
			0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
1		Spowolnienie	63,36	17,56	14,50	4,58	–	–	35,88	8,40	22,90	14,50	14,50	3,82
2		Senność	53,44	22,90	13,74	6,11	1,53	2,29	28,24	14,50	13,74	19,85	16,79	6,87
3		Obrzęki wokół oczu	65,65	22,14	9,16	2,29	–	0,76	32,82	9,16	14,50	18,32	9,16	16,03
4		Obrzęki kończyn dolnych	57,25	18,32	8,40	8,40	6,87	0,76	38,17	16,03	15,27	11,45	11,45	7,63
5	Sfera fizyczna	Marznięcie	54,20	16,03	13,74	10,69	2,29	3,05	34,35	14,50	14,50	11,45	14,50	10,69
6		Suchość skóry	50,00	22,31	15,38	6,92	1,54	3,85	33,08	14,62	16,15	15,38	9,23	11,54
7		Zaparcia	62,60	11,45	14,50	6,87	4,58	–	45,80	12,21	14,50	11,45	9,92	6,11
8		Masa ciała przed/ po odstawieniu L-T4	83,97	7,63	4,58	2,29	1,53	–	27,48	8,40	15,27	19,85	10,69	18,32
9		Zmniejszone łaknienie	73,85	10,77	6,92	5,38	2,31	0,76	58,78	11,45	11,45	9,92	6,11	2,29
10		Bóle mięśniowe	51,15	24,43	16,03	6,11	–	2,29	43,08	15,38	18,46	10,00	3,85	9,23
11		Bóle stawowe	39,69	24,43	17,56	8,40	6,87	3,05	34,35	13,74	19,08	9,92	14,50	8,40
12		Aktywność intelektualna	67,18	10,69	10,69	3,05	4,58	3,82	38,93	18,32	17,56	10,69	9,16	5,34
13		Aktywność zawodowa	71,28	8,51	9,57	5,32	2,13	3,19	53,13	10,42	12,50	13,54	7,29	3,13
14		Ogólna ocena samopoczucia	48,09	20,61	16,79	6,87	6,87	0,76	23,66	9,92	17,56	22,90	12,96	12,98

L-T4 (*L-thyroxine*) — lewoskrętna tyroksyna

Analizie poddano również stopień zależności ocenianych parametrów od wieku chorego (tab. IV). U chorych przed odstawieniem L-T4 stwierdzono dodatnią korelację z wiekiem (przy przyjętym progu istotności $p < 0,01$) dla następujących objawów: spowolnienie, obrzęki kończyn

dolnych, suchość skóry, ogólne samopoczucie, a przede wszystkim bóle stawowe. Po odstawieniu L-T4 jedynym parametrem jaki korelował z wiekiem były bóle stawowe (tab. IV). Pozostałe objawy uległy nasileniu bez względu na wiek pacjenta będącego w stanie hipotyreozy.

Tabela III

Natężenie objawów przed i po odstawieniu L-T4 (wartości średnie)

Table III

The volume of symptoms before and after L-T4 withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma

Jakość życia (QL)	Średnia jakość życia		p-wartość
	Przed odstawieniem L-T4	Po odstawieniu L-T4	
Sfera fizyczna	0,75	1,65	< 0,0001
Sfera społeczna	0,70	1,25	< 0,0001
Sfera intelektualna	0,80	1,50	< 0,0001
Ocena ogólna samopoczucia	1,10	2,30	< 0,0001

QL (quality of life) — jakość życia, L-T4 (L-thyroxine) — lewoskrętna tyroksyna

Dyskusja

Dotychczas pojawiło się kilka opracowań, w których oceniono wpływ odstawienia terapii preparatami L-T4 na jakość życia chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowili pacjenci będący w stanie subklinicznej nadczynności tarczycy związanej z leczeniem trijodotyroniną

[10] lub lewotyroksyną [11, 12], lub też po stymulacji rhTSH przed diagnostyką kontrolną [10, 12]. We wszystkich pracach wykazano, że QL oraz funkcjonowanie w sferze psychicznej chorych będących w stanie subklinicznej nadczynności tarczycy jest satysfakcjonujące oraz porównywalne do grupy ludzi zdrowych. Jedną z pierwszych prac, w której wykazano, że przewlekłe przyjmowanie L-T4 w dawkach supresyjnych pogarsza jakość życia badanych chorych w porównaniu z grupą kontrolną, którą tworzyły zdrowe kobiety, było badanie QL 18 kobiet ze zróżnicowanym rakiem tarczycy [13]. Analizowane parametry jakości życia poddano analizie, posługując się następującymi testami: *Nothingam Heath Profile* (NPH), *Profile Of Mood States* (POMS), SF-36. Chorzy wypełniali ankiety w trakcie 3 wizyt kontrolnych: 1. wizyta — w dniu odstawienia terapii supresyjną dawką L-T4, 2. wizyta — 4–7 dni po odstawieniu oraz 3. wizyta — 1. dzień przed wykonaniem scyntygrafii kontrolnej całego ciała z użyciem I-131. U pacjentów, u których stężenie fT4 i fT3 było w większości porównywalne do stężeń tych hormonów w stadium eutyrozy (wizyta 2.), jakość życia uległa pogorszeniu tylko w zakresie 3 parametrów: energia, funkcje społeczne (NPH) oraz ocena ogólna zdrowia (SF-36). Pozostałe objawy były porównywalne z grupą kontrolną kobiet zdrowych. Natomiast, podczas kontroli chorych w stadium subklinicznej nadczynności tarczycy

Tabela IV

Zestawienie korelacji poszczególnych objawów z wiekiem ankietowanych

Table IV

Impact of patient's age on QL during thyroid hormone withdrawal

Korelacja pomiędzy zmiennymi a wiekiem probantów						
Lp.	Kategoria	Zmienna (objaw)	Przed odstawieniem L-T4		Po odstawieniu L-T4	
			R	p	R	p
1	Sfera fizyczna	Spowolnienie	0,3180	0,0141	0,26776	ns
2		Senność	0,16085	ns	0,07100	ns
3		Obrzęki wokół oczu	0,14351	ns	0,21423	ns
4		Obrzęki kończyn dolnych	0,35153	0,0063	0,21423	ns
5		Marznięcie	0,09524	ns	0,00407	ns
6		Suchość skóry	0,32785	0,0112	0,28586	ns
7		Zaparcia	0,03080	ns	0,00770	ns
8		Masa ciała przed/po odstawieniu tyroksyny	0,12638	ns	0,00942	ns
9		Zmniejszone łaknienie	0,0660	ns	0,19241	ns
10		Bóle mięśniowe	0,24070	ns	0,24425	ns
11		Bóle stawowe	0,51884	< 0,0001	0,41864	0,0010
12		Aktywność intelektualna	0,21554	ns	0,15514	ns
13		Aktywność zawodowa	0,0062	ns	0,02027	ns
14		Ogólna ocena samopoczucia	0,30042	0,0208	0,23220	ns

L-T4 (L-thyroxine) — lewoskrętna tyroksyna

(wizyta 1.), związanej z przyjmowaniem supresyjnej dawki L-T4 aż 8 objawów: ocena całościowa QL, energia, sfera emocjonalna, sen, sfera socjalna (NPH), sfera umysłowa, funkcjonowanie społeczne oraz ocena ogólna zdrowia (SF-36), było ocenionych gorzej w porównaniu z grupą kontrolną. Pacjenci będący w stadium niedoczynności tarczycy (wizyta 3) odczuwali pogorszenie jakości życia w 19 spośród 21 ocenianych parametrów. Należy również podkreślić, że gorsze wyniki w ocenie: bólu (NPH), depresji, złości oraz żywotności (POMS) uzyskano, porównując jakość życia badanych chorych w trakcie wizyty 1. do jakości życia chorych w trakcie wizyty 2.

Dotychczas skonstruowano różnego typu kwestionariusze badające QL pacjentów leczonych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy [13] i innych nienowotworowych chorób tego gruczołu [14]. Wyniki uzyskane przez Ś.C.O., a mianowicie znaczne obniżenie (tab. III) jakości życia pacjentów po odstawieniu L-T4 przejawiający się około 2-krotnym nasileniem się objawów (tab. III) i zwiększeniem częstości ich występowania są zgodne z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy [9, 12], mimo użycia różnych formularzy i kryteriów. Znamienne jest to, że pacjenci najmocniej i najczęściej skarżyli się na złe ogólne samopoczucie oraz bóle stawowe, zarówno podczas stosowania supresyjnych dawek L-T4, jak i po jej odstawieniu (tab. I).

Ocena korelacji objawów przed i po odstawieniu L-T4 z wiekiem pacjentów jasno pokazały, że nasilenie niektórych objawów ze sfery fizycznej (spowolnienie, obrzęki kończyn dolnych, suchość skóry) oraz ogólne złe samopoczucie wzrasta wraz z wiekiem (tab. IV). U pacjentów w stanie hipotyreozy nasilenie objawów nie korelowało z wiekiem z wyjątkiem bólów stawowych, które nasiliły się u osób starszych.

Reasumując, jakość życia chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy ulega znacznemu pogorszeniu po odstawieniu terapii supresyjnymi dawkami L-T4. Wprowa-

dzenie rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny (rhTSH) lub przynajmniej terapii trijodotyroniną przed diagnostyką kontrolną, może w radykalnym stopniu [9, 15, 16] zniwelować dolegliwości pacjentów związane z odstawieniem terapii.

Piśmiennictwo

1. Finlay IG, Dunlop R. Quality of life assesment in paliative care. *Ann Oncol* 1994; 5 (1): 13-18.
2. Axelsson B, Sjoden PO. Quality of life of cancer patients and their spouses in palliative home care. *Palliat Med* 1998; 12 (1): 29-39.
3. de Valden-Gałuszko K. Psychoanalitka. Komitet Redakcyjno-Wydawniczy Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, Kraków 2000.
4. Krajowa Baza Danych Nowotworowych, <http://85.128.14.124/krn/>
5. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338 (5): 297-306.
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR i wsp. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16 (2): 109-142.
7. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (4): 1447-1463.
8. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J i wsp. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med* 1969; 38 (150): 255-266.
9. Zulewski H, Muller B, Exer P i wsp. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (3): 771-776.
10. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA i wsp. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase III study). *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (1): 188-196.
11. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1997; 7 (4): 613-619.
12. Haugen BR, Pacini F, Reiners C i wsp. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (11): 3877-3885.
13. Botella-Carretero JJ, Galan JM, Caballero C i wsp. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 2003; 10 (4): 601-610.
14. Watt T, Groenvold M, Rasmussen AK i wsp. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *Eur J Endocrinol* 2006; 154 (4): 501-510.
15. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL i wsp. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337 (13): 888-896.
16. Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F i wsp. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (3): 878-884.