



The effect of levothyroxine on the proliferative activity of the thyroid follicular cells

Janusz Dzieciol¹, Anna Zonenberg², Beata Klim¹, Urszula Łebkowska³, Anna Popławska², Dorota Lemancewicz¹, Piotr Kasprzyk¹, Katarzyna Zięta¹

¹Department of Human Anatomy, Medical University, Białystok

²Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine, Medical University, Białystok

³Department of Radiology, Medical University, Białystok

Abstract

Introduction: Pharmacological treatment of non-toxic nodular goitre with levothyroxine has caused a discussion about its effectiveness and safety. The aim of the study was to examine the influence of levothyroxine on the proliferative activity of the thyroid follicular cells.

Material and methods: Cytological material was obtained from 32 euthyroid females, aged 34–69 years, by USG-guided Fine-Needle Aspiration Biopsy (FNAB), before and after 6 months treatment with levothyroxine. The patients were divided into 2 age groups: up to 45 years (14 patients) and above 45 years (18 females). Proliferative activity of the follicular cells was assessed by the proliferative index (PI), representing the percentage of follicular cells with positive reaction with the antibody Ki-67. Microscopic evaluation was carried out using morphometric computer system MicroImage InCD UDF (Olympus).

Results: After 6-months of treatment IP values decreased significantly in both groups studied (8.59 ± 3.07 vs $6.51 \pm$

± 1.91 ; $p < 0.001$ in females aged < 45 years and 7.72 ± 1.83 vs 5.09 ± 1.51 ; $p < 0.001$ in the older group).

Conclusion: Our results indicate that levothyroxine has an influence on the proliferative activity of the thyroid follicular cells, particularly in post-menopausal women.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 57 (supl. A): A52–A58)

Key words: nodular non-toxic goitre, follicular cells, proliferative activity, Ki-67, levothyroxine



Janusz Dzieciol, M.D., Ph.D.
Department of Human Anatomy
Medical University of Białystok
Mickiewicza 2A, 15-089 Białystok
phone: 085 748 56 61, fax: 085 748 56 64
e-mail: anatomia@amb.edu.pl



Wpływ lewotyroksyny na aktywność proliferacyjną komórek pęcherzykowych tarczycy

Janusz Dziecioł¹, Anna Zonenberg², Beata Klim¹, Urszula Łebkowska³, Anna Popławska², Dorota Lemancewicz¹, Piotr Kasprzyk¹, Katarzyna Ziętara¹

¹Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka, Akademia Medyczna, Białystok

²Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, Białystok

³Zakład Radiologii, Akademia Medyczna, Białystok

Streszczenie

Wstęp: Farmakologiczne leczenie nietoksycznego wola guzkowego lewotyroksyną wciąż pozostaje sprawą dyskusyjną. Celem pracy było określenie wpływu lewotyroksyny na aktywność proliferacyjną komórek pęcherzykowych tarczycy.

Materiał i metody: Materiał cytologiczny uzyskano metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) wykonanej pod kontrolą USG, przed i 6 miesięcy po leczeniu lewotyroksyną, od 32 kobiet w wieku 34–69 lat będących w stanie eutyreozy. Pacjentki podzielono na dwie grupy wiekowe: przed 45. rokiem życia (14 chorych) i po 45. roku życia (18 chorych). Aktywność proliferacyjną komórek pęcherzykowych oceniono poprzez określenie indeksu proliferacyjnego (PI, *proliferative index*), stanowiącego odsetek komórek pęcherzykowych z dodatnią reakcją z przeciwciałem Ki-67. Ocenę mikroskopową przeprowadzono, używając komputerowego programu morfometrycznego MicroImage InCD UDF (Olympus).

Wyniki: Po 6 miesiącach leczenia wartość indeksu proliferacyjnego była znamienne statystycznie niższa w obu ba-

danych grupach ($8,59 \pm 3,07$ vs. $6,51 \pm 1,91$; $p < 0,001$ u kobiet w wieku poniżej 45 lat i $7,72 \pm 1,83$ vs. $5,09 \pm 1,51$, $p < 0,001$ w starszej grupie wiekowej).

Wnioski: Wyniki przeprowadzonej pracy wskazują, że lewotyroksyna wpływa na aktywność proliferacyjną komórek pęcherzykowych tarczycy, szczególnie u kobiet w wieku okołomenopauzalnym.

(*Endokrynol Pol 2006; 57 (supl. A): A52–A58*)

Słowa kluczowe: wole guzkowe tarczycy, komórki pęcherzykowe, aktywność proliferacyjna, Ki-67, lewotyroksyna



Prof. dr hab. med. Janusz Dziecioł
Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka
Akademia Medyczna, Białystok
ul. Mickiewicza 2a, 15-089 Białystok
tel.: 085 748 56 61, faks: 085 748 56 64
e-mail: anatomia@amb.edu.pl

Wstęp

W badaniach przeprowadzonych w północno-wschodniej Polsce na początku lat 90. i powtórzonych pod ich koniec stwierdzono, że stanowi ona obszar niedoboru jodu o umiarkowanym charakterze, ze znaczną liczbą osób z wolem guzkowym, szczególnie u kobiet [1]. W okresie 5 lat od wprowadzenia obowiązkowego jodowania soli kuchennej w 1997 roku na poziomie 30 ± 10 mg KJ/kg soli u dzieci województwa podlaskiego wykazano znaczący wzrost jodurii, potwierdzający skuteczność prowadzonej suplementacji, oraz zmniejszenie odsetka wola [2], natomiast w populacji dorosłych odsetek wola guzkowego nadal nieznacznie wzrastał [1].

Dyskusyjne i kontrowersyjne są opinie na temat leczenia wola guzkowego nietoksycznego (przy guzku pojedynczym i wolu wieloguzkowym) preparatami lewoskrętnej tyroksyny (L-T4). Celem tego leczenia jest

zahamowanie wydzielania tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*) z przysadki, uznawanej do niedawna za dominujący czynnik wzrostowy łagodnych i złośliwych guzów tarczycy [3]. Obecnie uważa się, że hormon ten nie jest niezbędny do wzrostu tarczycy i istnieją także inne czynniki stymulujące powiększanie się gruczołu tarczowego [4].

Zelmanovitz i wsp. [5], autorzy metaanalizy, podkreślają, że właściwe jest podjęcie leczenia lewotyroksyną przez 12 miesięcy w dawkach supresyjnych u kobiet w okresie przedmenopauzalnym, a także u mężczyzn bez przeciwwskazań ze strony układu krążenia, oraz kontynuacja tego leczenia mniejszymi dawkami w przypadkach zmniejszania wymiarów guzka. Istnieją natomiast kontrowersje co do leczenia kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym. Opierają się one głównie na opinii na temat małej skuteczności tej terapii, ocenianej głównie za pomocą badania

ultrasonograficznych zmian w tarczycy [6–8]. Rozbieżne poglądy wynikają z odmiennych wyników leczenia (zakres zmian wielkości tarczycy i guzków) oraz z zagrożenia występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych czy osteoporozy, szczególnie u kobiet po menopauzie [9].

Najważniejszymi metodami diagnostycznymi schorzeń tarczycy są: badanie ultrasonograficzne (USG) oraz biopsja cienkoigłowa tarczycy pod kontrolą USG. Pozwalają one na ocenę morfologiczną stwierdzanych zmian [9, 10].

Leczenie wola guzkowego tradycyjnie opiera się na leczeniu operacyjnym, radiojodoterapii, wstrzyknięciach etanolu i stosowaniu tyroksyny. Skuteczność leczenia tyroksyną ocenia się bardzo różnie, w oparciu o zmiany obserwowane w USG tarczycy [6–9, 11–14].

Analiza mikroskopowa zaaspirowanego materiału umożliwia ocenę obrazu cytologicznego komórek pęcherzykowych tarczycy, a dodatkowo przeprowadzane oznaczenia immunohistochemiczne mogą dostarczyć bardziej szczegółowych informacji na temat obserwowanych zmian. Do podstawowych cech procesu powiększania się narządów czy jego części, szczególnie zmian nowotworowych, należy zdolność do proliferacji komórek. Stopień jej nasilenia bywa ważnym wskaźnikiem prognostycznym, a także może być pomocny w ocenie reakcji na zastosowane leczenie [15]. Metody immunohistochemiczne stosuje się do oceny proliferacji komórkowej dzięki wykorzystaniu zmian związanych z cyklem komórkowym, dotyczących ilości i/lub dystrybucji protein określanych jako antygeny proliferacyjne. Jednym z podstawowych proliferacyjnych antygenów jądrowych, po raz pierwszy wykorzystanym przez Gerdesa i wsp. w 1983 roku, jest przeciwciało monoklonalne Ki-67 [16]. Ekspresja tego antygeny występuje tylko w komórkach proliferujących (fazy G1, S, G2, M), osiągając wartość maksymalną podczas fazy G1 i M, i nie występując w fazie G0 [15, 17]. Aktywność proliferacyjną badanych komórek określa się poprzez obliczenie indeksu proliferacyjnego (IP), stanowiącego odsetek komórek wykazujących pozytywną reakcję antygen–przeciwciało [18].

W badaniach cytologicznych materiału uzyskanego w trakcie BAC obserwowano często zmiany o charakterze atypii jąder komórek pęcherzykowych tarczycy. Na podstawie własnych obserwacji zauważono, że pacjentki te są leczone lewotyroksyną. Dlatego też celem pracy była ocena aktywności proliferacyjnej komórek pęcherzykowych tarczycy u pacjentek z wolem guzkowym przed i po leczeniu lewotyroksyną.

Materiał i metody

Badaną grupę stanowiły 32 kobiety o średnim wieku $44,37 \pm 7,5$ lat (zakres 34–58 lat) leczone preparatami lewotyroksyny w województwie podlaskim w latach 2004–2005 z powodu wola guzkowego. Badane osoby podzielono na dwie grupy: do 45. roku życia — 14 osób ($36,7 \pm 2,12$) oraz powyżej 45. roku życia — 18 osób ($50,33 \pm 3,58$). Pacjentki leczone preparatami lewotyroksyny dawką $82,8 \pm 16,1 \mu\text{g}$ na dobę (50–100 mg/d.) przez okres 6 miesięcy. Dawka zastosowanej lewotyroksyny w grupie do i powyżej 45. roku życia nie różniła się istotnie statystycznie.

Badanie ultrasonograficzne (USG) gruczołu tarczowego wykonywano za pomocą aparatu TOSHIBA SSH-140A, z użyciem sondy liniowej o częstotliwości 7,5 MHz. U każdej pacjentki przed i po 6-miesięcznym okresie leczenia lewotyroksyną wykonano biopsję cienkoigłową tarczycy pod kontrolą USG. Zaaspirowany materiał wykorzystano do oceny cytologicznej i immunohistochemicznej, po utrwaleniu w 95-procentowym etanolu lub Cytifixem (jednakową metodą u tej samej badanej). U wszystkich badanych osób stwierdzane zmiany miały charakter łagodny typu *struma nodosa*. Z analizy wykluczono osoby z zaburzeniami funkcji tarczycy oraz zmianami nowotworowymi i zapalnymi.

Aktywność proliferacyjną oceniono metodą immunohistochemiczną z zastosowaniem przeciwciała Ki-67 (firmy DAKO). Określano odsetek komórek pęcherzykowych wykazujących pozytywną reakcję z badanym przeciwciałem w stosunku do wszystkich zaaspirowanych komórek (indeks proliferacyjny — IP). Analizę mikroskopową przeprowadzono poprzez wykorzystanie komputerowego programu morfometrycznego *Micro-Image InCD UDF Packed Writing Software for Windows* (Olympus).

Ponadto u badanych chorych oznaczano w surowicy stężenie tyreotropiny (TSH) (metodą immunoenzymatyczną — MEIA, ABBOT, USA).

Analizy statystycznej dokonano za pomocą programu komputerowego STATISTICA 7.1 (StatSoft, Inc, Tulsa, USA). Do oceny różnic pomiędzy grupami zastosowano test *t*-Studenta dla prób zależnych i niezależnych. Zależności pomiędzy badanymi parametrami badano, obliczając współczynnik korelacji Pearsona. Za istotne statystycznie przyjęto wartości *p* niższe niż 0,05.

Wyniki

Indeks proliferacyjny (PI, *proliferative index*) w badanej grupie kobiet przed i po leczeniu lewotyroksyną wy-

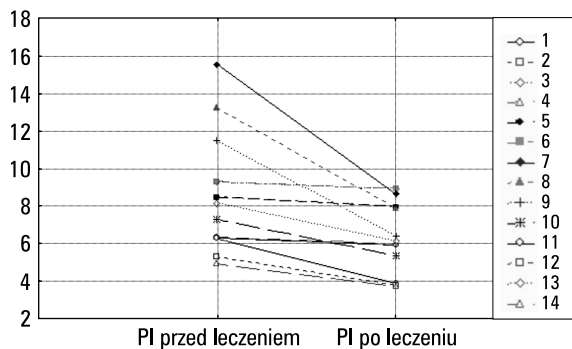
Tabela I

Wartości indeksu proliferacyjnego oraz stężenie TSH przed i po leczeniu lewotyroksyną z uwzględnieniem podziału na grupy wiekowe

Table I

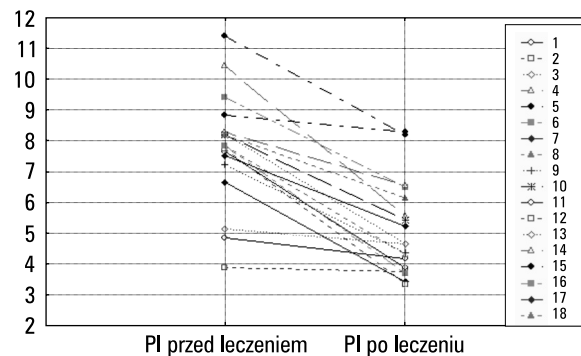
Proliferative index and TSH level before and after treatment with levothyroxine according to age of groups

| Parametry | Grupy | Ogółem n x ± SD (min.–maks.) | Kobiety < 45. r.ż. n x ± SD (min.–maks.) | Kobiety ≥ 45. r.ż. n x ± SD (min.–maks.) |
|----------------------------|-----------------|---|--|---|
| Indeks proliferacyjny (PI) | Przed leczeniem | 32 8,10 ± 2,45; (3,86–15,6) | 14 8,59 ± 3,07; (4,90–15,6) | 18 7,72 ± 1,83; (3,86–11,38) |
| | Po leczeniu | 5,72 ± 1,81; (3,32–8,95) *p < 0,001 | 6,51 ± 1,91; (3,67–8,95) *p < 0,01, **p < 0,05 | 5,09 ± 1,51; (3,32–8,26) *p < 0,001 |
| TSH [IU/ml] | Przed leczeniem | 32 1,66 ± 0,36; (0,95–2,25) *p < 0,001 | 14 1,41 ± 0,35; (0,95–2,14) *p < 0,001, **p < 0,001 | 18 1,87 ± 0,22; (1,45–2,25) *p < 0,001 |
| | Po leczeniu | 0,67 ± 0,26; (0,23–1,05) | 0,42 ± 0,13; (0,23–0,68) | 0,87 ± 0,13; (0,60–1,05) |

*p — różnice przed i po leczeniu, **p — różnice między grupami wiekowymi; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — tyreotropina; PI (*proliferative index*) — indeks proliferacyjny

Rycina 1. Indeks proliferacyjny (PI, proliferative index) w grupie kobiet przed 45. rokiem życia przed i po leczeniu lewotyroksyną

Figure 1. Proliferative index (PI) in women below 45 years before and after treatment with levothyroxine



Rycina 2. Indeks proliferacyjny (PI, proliferative index) w grupie kobiet po 45. roku życia przed i po leczeniu lewotyroksyną

Figure 2. Proliferative index (PI) in women after 45 years before and after treatment with levothyroxine

nosił odpowiednio: $8,10 \pm 2,45$ i $5,72 \pm 1,81$. Różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Przed leczeniem indeks proliferacyjny nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupą przed i po 45. roku życia. Po leczeniu zaś był on istotnie statystycznie niższy w grupie starszej w stosunku do grupy przed 45. rokiem życia ($p < 0,05$) (tab. I). Stężenie TSH po leczeniu lewotyroksyną istotnie obniżyło się, przy czym niższe wartości przed i po leczeniu obserwowano w grupie do 45. roku życia ($p < 0,001$) (tab. I). Liniowy zestaw pojedynczych wyników przed i po leczeniu lewotyroksyną w grupie do 45. roku życia

przedstawiono na rycinie 1, natomiast w grupie powyżej 45. roku życia — na rycinie 2.

U wszystkich badanych zaobserwowano obniżenie indeksu proliferacyjnego o różnym nasileniu. Obliczono różnicę pomiędzy PI przed leczeniem i po leczeniu tyroksyną (spadek — ΔPI), który wyniósł średnio $2,38 \pm 1,78$ (0,14–6,92). Uwzględniając różnice wartości ΔPI , podzielono badanych na 3 stopnie obniżenia indeksu: I° — $< 1,5$, II° — 1,51–4,6 oraz III° — $> 4,61$. Ogółem stwierdzono obniżenie indeksu I° u 34,38%, II° u 53,13% oraz III° — u 12,5% badanych. Obniżenie indeksu w najwyższym

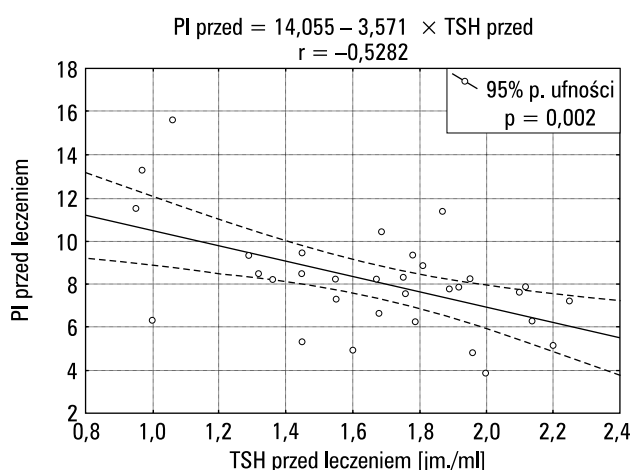
Tabela II

Odsetek badanych w analizowanych grupach wiekowych w zależności od stopnia spadku indeksu proliferacyjnego

Table II

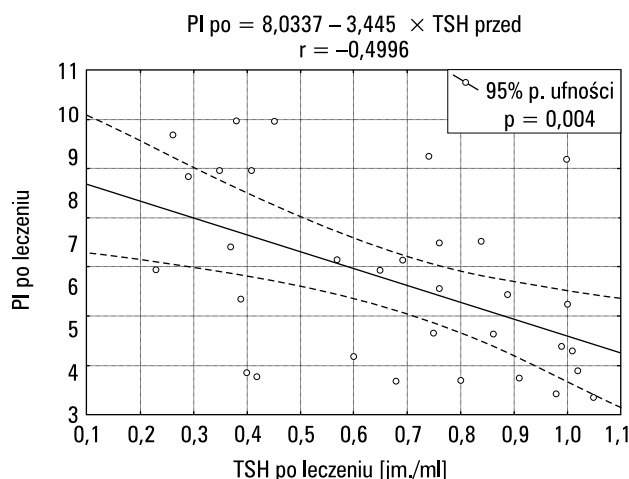
Percentage of investigated persons in analyzed groups depending on degree of decrease of proliferative index

| | Stopień spadku indeksu proliferacyjnego (PI) przed i po leczeniu lewotyroksyną | | | Ogółem (% w wierszach) |
|-------------------|---|----------------|---------------|---------------------------|
| | < 1,5 (I°) | 1,51–4,6 (II°) | > 4,61 (III°) | |
| | n % | n % | n % | |
| Kobiety < 45. rż. | 7 50% | 4 28,57% | 3 21,43% | 14 100% |
| Kobiety ≥ 45. rż. | 4 22,22% | 13 72,22%* | 1 5,56% | 18 100% |
| Ogółem | 11 34,38% | 17 53,13% | 4 12,50% | 32 100% |

* $\chi^2 = 6,1794$; $p = 0,04552$; PI (proliferative index) – indeks proliferacyjny

Rycina 3. Korelacja pomiędzy indeksem proliferacyjnym (PI, proliferative index) a tyreotropiną (TSH, thyroid stimulating hormone) przed leczeniem lewotyroksyną

Figure 3. The relation between proliferative index (PI) and TSH level before treatment with levothyroxine



Rycina 4. Korelacja pomiędzy indeksem proliferacyjnym (PI, proliferative index) a tyreotropiną (TSH, thyroid stimulating hormone) po leczeniu lewotyroksyną

Figure 4. The relation between proliferative index (PI) and TSH level after treatment with levothyroxine

stopniu — III — częściej obserwowano u osób poniżej 45. roku życia, tzn. u 21,43%, w porównaniu z 5,56% w grupie powyżej 45. roku życia. Najczęściej w grupie osób powyżej 45. roku życia obserwowano spadek II° — 72,22%. Różnice te były istotne statystycznie ($\chi^2 = 6,1794$; $p = 0,04552$) (tab. II).

W analizowanej grupie stwierdzono istotne korelacje pomiędzy stężeniem tyreotropiny a indeksem proliferacyjnym przed i po leczeniu tyroksyną odpowiednio: $r = -0,5282$, $p = 0,002$ (ryc. 3) oraz $r = -0,4996$, $p = 0,004$ (ryc. 4). Ponadto wykazano istotną dodatnią korelację TSH i wieku w badanej grupie przed ($r = 0,6204$; $p < 0,001$) i po leczeniu ($r = 0,8123$; $p < 0,001$).

Dyskusja

Jedną z podstawowych cech komórki jest zdolność do jej podziału. Stopień nasilenia proliferacji może być ważnym wskaźnikiem prognostycznym nie tylko kinetyki komórkowej, czyli szybkości proliferacji komórek, szczególnie wysokiej w wielu nowotworach, zwłaszcza złośliwych, ale również czynnikiem mogącym określić reakcję komórek na zastosowaną terapię. Stopień nasilenia proliferacji określono terminem aktywności proliferacyjnej. Duże znaczenie w praktycznej diagnostyce wykorzystywanej głównie przez morfologów mają badania aktywności proliferacyjnej polegające na

obliczeniu indeksu proliferacyjnego (PI), stanowiącego odsetek proliferujących komórek w stosunku do wszystkich badanych komórek [18]. Do jego obliczenia jedną z częściej stosowanych metod jest barwienie na wspomniany antygen jądrowy Ki-67 [15, 17, 19].

Indeks proliferacyjny wykorzystywano głównie do oceny aktywacji wzrostu nowotworu i korelacji aktywności proliferacyjnej ze stopniem złośliwości histologicznej zmian, takich jak: raki płuc, raki piersi czy nowotwory mózgu [20]. W związku ze zwiększeniem częstości chorób tarczycy i wprowadzeniem do standardu diagnostycznego oceny morfologicznej komórki tarczycowej, badania immunohistochemiczne i ocenę proliferacji wykorzystano do różnicowania stopnia złośliwości raków tarczycy. Zauważono znamienne statystycznie różnice aktywności proliferacyjnej pomiędzy komórkami rozrostów nowotworowych złośliwych, jak i zmian łagodnych. W materiale własnym indeks proliferacyjny (PI) w grupie badanych z rakiem brodawkowatym wynosił średnio — 29,36, z wolem guzkowym — 6,12, z rozrostem brodawkowatym w obrębie torbieli — 7,32, z chorobą Gravesa-Basedowa — 11,41 oraz z guzkami hiperplastycznymi — 14,26 [19]. Podobne wyniki autorzy niniejszej pracy uzyskali u kobiet z wolem guzkowym nietoksycznym, u których średnio indeks proliferacyjny wynosi 8,1. Autorzy wykazali różnicę aktywności proliferacyjnej w badanych grupach, stwierdzając wyraźnie najwyższą aktywność w grupie kobiet z rozpoznaniem rakiem brodawkowatym, a zdecydowanie najniższy w grupie kobiet z wolem guzkowym oraz z rozrostem wewnątrztorbielowatym [19].

Yoshida i wsp. [21] ocenili indeks proliferacyjny dla gruczolaków pęcherzykowych (PI — 0,5) i raków zróżnicowanych (PI — 1,1) czy niezróżnicowanych (PI — 14,5) tarczycy. Wartości te są zdecydowanie niższe niż wykazane zarówno w prezentowanej pracy, jak i przez innych autorów [19, 22]. Być może wpływ na tak odmienną aktywność proliferacyjną komórek tarczycy ma zamieszkanie na terenach o różnej zawartości jodu w glebie i pożywieniu (populacja japońska mieszka na terenie z dużą zawartością jodu, teren naszego kraju jest ubogi w jod).

Vassko V i wsp. [22] analizowali indeks proliferacyjny, porównując jego wartości w rakach i gruczolakach drobnopęcherzykowych, i stwierdzili, że średnia wartość tego indeksu korelowała z wielkością zmiany i stopniem atypii jądrowej, natomiast nie obserwowano wpływu płci i wieku na wartość tego wskaźnika.

Ze względu na stosowanie wielu metod leczniczych u osób z wolem guzkowym, w tym szczególnie leczenia operacyjnego, radiojodu, wstrzyknięć etanolu czy lewotyroksyny, interesujące jest porównanie PI przy zastosowaniu tych metod. Klim i wsp. [23] wykazali, że aktywność proliferacyjna komórek pęcherzykowych

tarczycy ulega istotnemu obniżeniu po zastosowaniu leczenia radiojodem u osób z nadczynnością tarczycy w przebiegu wola guzkowego.

Zelmanovitz i wsp. [5] na podstawie kumulacyjnej metaanalizy zlecają stosowanie L-T4 jedynie w wybranych grupach osób. Inni autorzy zwracają uwagę, że reakcje na leczenie L-T4 mogą być różne, tzn. dochodzić może do zmniejszenia objętości zmiany, zahamowania powiększania się lub czasami do powiększania objętości, co wskazuje wówczas jednoznacznie na konieczność leczenia operacyjnego [9]. U kobiet w okresie pomenopauzalnym po wykonaniu BAC przy łagodnym charakterze zmiany zaleca się obserwację bez leczenia przez 12 miesięcy. Natomiast gdy zmiana ulega powiększeniu, zaleca się włączenie L-T4 w dawkach nieco niższych niż supresyjne (TSH w granicach 0,1–0,5 jm./l). Leczenie takie można stosować do roku, natomiast dłuższe stosowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności ze względu na mogące wystąpić działania niepożądane [24]. Costante i wsp. [14] prowadzili obserwację przez okres 3–5 lat i nie wykazali istotnych zmian objętości guzków u obserwowanych osób, leczonych i nieleczonych lewotyroksyną. Uważają oni, że jedynie w bardzo ograniczonej grupie badanych można uzyskać korzystne efekty zastosowanego leczenia.

W przedstawionej pracy wykazano istotnie statystyczny spadek indeksu proliferacyjnego przed i po leczeniu lewotyroksyną w całej analizowanej grupie, a także przy podziale na badanych przed i po 45. roku życia. Przyjętą granicę wieku można uważać za kontrowersyjną, gdyż nie odpowiada ściśle podziałowi biorącemu pod uwagę menopauzę. Taka granica wieku jest jednak stosowana w raku tarczycy i wiąże się z różnicami w rokowaniu chorych, mimo zastosowania tego samego leczenia [8]. Uzyskane wyniki są interesujące dla lekarzy praktyków. Wielu autorów nie zleca stosowania preparatów L-T4 u osób po 45. roku życia z kilku powodów. Podawanie tych leków w dawkach supresyjnych może bowiem spowodować powstanie działań niepożądanych między innymi ze strony układu sercowo-naczyniowego (zaburzenia rytmu, zaostrzenie choroby wieńcowej, przerost mięśnia lewej komory czy udarów mózgu). Kobiety w wieku przed- lub menopauzalnym potencjalnie są narażone na zmiany o cechach osteoporozy w systemie kostnym [6, 8, 9, 11–13].

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że aktywność proliferacyjna komórek pęcherzykowych tarczycy uległa znamiennej statystycznie obniżeniu po zastosowaniu lewotyroksyny, co jest działaniem korzystnym. Wydaje się konieczne połączenie analizy zmian w badaniu USG tarczycy i badań cytologicznych, poszerzonych w określonych przypadkach o metody immunohistochemiczne, do oceny skuteczności leczenia lewotyroksyną.

Piśmiennictwo

1. Kinalska I, Zonenberg A, Zarzycki W i wsp. Zbadanie stanu czynnościowego i morfologicznego tarczycy w populacji przebadanej w latach 1987–1990, której wiek w czasie awarii wahał się od 1 do 35 roku życia — badania w regionie północno-wschodnim Polski. Czarnobyl — Jod — Tarczyca. Program zamawiany PBZ 3–08. II Faza Badań. Endokrynol Pol 2002; 53 (supl. 2 do z. 2): 39–58.
2. Krętowski A, Brzozowska M, Zonenberg A i wsp. Ocena wielkości tarczycy w populacji dzieci szkolnych w wieku 6–13 lat z prawidłowym wydalaniem jodu z moczem a przydatność stosowanych dotychczas wartości referencyjnych. Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw 2005; 11: 229–236.
3. Lewinski A, Pawlikowski M, Cardinali DP. Thyroid growth-stimulating and growth-inhibiting factors. Biol Signals 1993; 2: 313–351.
4. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 829–834.
5. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3881–3885.
6. La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D i wsp. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. Ann Intern Med 1995; 122: 1–8.
7. Ridgway EC. Medical treatment of benign thyroid nodules: have we defined a benefit? Ann Intern Med 1998; 128: 403–405.
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR i wsp. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Thyroid 2006; 16: 1–33.
9. Lewinski A. The problem of goitre with particular consideration of goitre resulting from iodine deficiency (II): management of non-toxic nodular goitre and of thyroid nodules. Neuro Endocrinol Lett 2002; 23: 356–364.
10. Lebkowska UM, Dzięcioł J, Lemancewicz D i wsp. The influence of the vascularisation of the follicular thyroid nodules on the proliferative activity of the follicular cells. Folia Morphol 2004; 1: 79–81.
11. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R i wsp. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 780–783.
12. Baldini M, Gallazzi M, Orsatti A i wsp. Treatment of benign nodular goitre with mildly suppressive doses of L-thyroxine: effects on bone mineral density and on nodule size. J Intern Med 2002; 251: 407–414.
13. Wesche MF, Tiel-V Buul MM, Lips P i wsp. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 998–1005.
14. Costante G, Crocetti U, Schifino E i wsp. Slow growth of benign thyroid nodules after menopause: no need for long-term thyroxine suppressive therapy in post-menopausal women. J Endocrinol Invest 2004; 27: 31–36.
15. Kantor R, Jeleń M, Wnukiewicz J. Wybrane badania immunohistochemiczne aktywności proliferacyjnej pomocne w diagnostyce stanów przedrakowych jamy ustnej — przegląd piśmiennictwa. Magazyn Stomatologiczny 1998; 8: 24–28.
16. Gerdes J, Schwab U, Lemke H i wsp. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. Int J Cancer 1983; 31: 13–20.
17. Letsas KP, Frangou-Lazaridis M, Skyrlas A i wsp. Transcription factor-mediated proliferation and apoptosis in benign and malignant thyroid lesions. Pathol Int 2005; 55: 694–702.
18. Augustynowicz A, Dzięcioł J, Barwójuk-Machala M i wsp. Assessment of proliferative activity of thyroid Hürthle cell tumors using PCNA, Ki-67 and AgNOR methods. Folia Histochem Cytobiol 2004; 3: 165–168.
19. Dzięcioł J, Lemancewicz D, Lebkowska U i wsp. Proliferative activity of papillary carcinoma and benign papillary hyperplasia of thyroid follicular cells. Folia Histochem Cytobiol 2002; 40: 201–202.
20. Zimnoch L, Cylwik B, Dzięcioł J i wsp. Ekspresja białka p53 i aktywność proliferacyjna w niedojrzałych glejakach wielopostaciowych. Neur Neurochir Pol 1998; 4: 877–882.
21. Yoshida A, Nakamura Y, Imada T i wsp. Apoptosis and proliferative activity in thyroid tumors. Surg Today 1999; 29: 204–208.
22. Vassko V, Garcia S, Henry JF i wsp. Expression of proliferating cell nuclear antigen in follicular thyroid tumors: correlation with clinicopathological findings. Oncol Rep 1999; 6: 359–364.
23. Klim B, Dzięcioł J, Litwiejko-Pietryńczak E i wsp. Expression of Ki-67, PCNA and MPM2 antigens in follicular cells of the thyroid gland after iodotherapy. Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku 2004; 49: 138–139.
24. Cooper DS. Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 331–334.