

VILNIAUS UNIVERSITETAS

AUGUSTAS BEIŠA

BRAF V600E MUTACIJOS
IR CITOMORFOLOGINIŲ POŽYMIŲ
REIŠMĖ PAPILINIO SKYDLIAUKĖS VĖŽIO
DIAGNOSTIKOS OPTIMIZAVIMUI

D A K T A R O D I S E R T A C I J A

BIOMEDICINOS MOKSLAI, MEDICINA (06 B)

Vilnius, 2018

Disertacija rengta 2015–2018 metais Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas – prof. habil. dr. Kęstutis Strupas (Vilniaus universitetas, bio-
medicinos mokslai, medicina – 06 B)

PADĖKA

Norėčiau padėkoti savo tėčiui ir mokytojui prof. Virgilijui Beišai už palaikymą, patarimus, idėjas ir rūpestį.

Savo moksliniam vadovui prof. Kęstučiui Strupui už pasitikėjimą, pagalbą ir suteiktas galimybes.

Prof. Laimonui Griškevičiui, gyd. Mindaugui Kvietkauskui, Elvyrai Ostanevičiūtei, Mindaugui Stoškui už jų kasdienį ir sunkų darbą, be kurio šios disertacijos nebūtų.

Eugenijui Jasiūnui už malones ir šiltas diskusijas statistikos klausimais.

Doc. V. Jotautui už pagalbą ir supratingumą derinant kasdienes darbus ir disertacijos rengimą.

Recenzentams prof. N. Porvaneckui, prof. G. Simučiai, prof. A. Irniui už disertacijos peržiūrą ir patarimus.

Visiems gynimo tarybos nariams už mano disertacijai skirtą dėmesį ir laiką.

Visam VUL SK Pilvo chirurgijos centro kolektyvui už pagalbą ir palaikymą.

Už supratingumą, palaikymą ir kantrybę nuoširdžiai dėkoju visai savo šeimai ir atsiprašau jų už kiekvieną valandą, praleistą atskirai.

TURINYS

1. SANTRUMPOS	8
2. ĮVADAS	9
2.1. Darbo aktualumas	9
2.2. Darbo tikslas	10
2.3. Darbo uždaviniai	10
2.4. Darbo naujumas	11
2.5. Praktinė reikšmė	11
2.6. Ginamieji disertacijos teiginiai	11
3. LITERATŪROS APŽVALGA	12
3.1. Skydliaukės vėžys	12
3.2. Papilinis skydliaukės vėžys (PSV)	15
3.2.1. Papilinio skydliaukės vėžio (PSV) mikrokarcinomos	16
3.3. Papilinio skydliaukės vėžio (PSV) diagnostika	18
3.3.1. Klinikinis tyrimas	18
3.3.2. Ultragarsinis (UG) tyrimas, ultragarsu (UG) kontroliuojama plonos adatos biopsija (PAB) ir citologinis preparato vertinimas	18
3.3.3. Ultragarsinės (UG) elastografijos tyrimas	27
3.3.4. Scintigrafinis tyrimas	27
3.3.5. Serumo tirostimuliuojančio hormono (TSH) tyrimas	27
3.3.6. Kompiuterinės tomografijos / magnetinio rezonanso tomografijos / pozitronų emisijos tomografijos su 2-fluoro-2-dezoksi gliukoze tyrimai	27
3.3.7. Endoskopiniai tyrimai	28
3.3.8. Molekuliniai tyrimai	28
3.4. Papilinio skydliaukės vėžio (PSV) agresyvumo prognozavimas	33
3.5. Papiliniu skydliaukės vėžiu (PSV) sergančių pacientų chirurginis gydymas	34
3.6. Papilinio skydliaukės vėžio (PSV) diagnostikos ir gydymo problemos	36

4. DARBAI DISERTACIJOS TEMA	38
4.1. Straipsniai disertacijos tema	38
4.2. Pranešimai disertacijos tema	38
5. DARBO METODOLOGIJA	40
5.1. Įtraukimo į tyrimą kriterijai	40
5.2. Atmetimo kriterijai	40
5.3. Tyrimai ir diagnostika	40
5.3.1. Skydliaukės ultragarsinis (UG) tyrimas ir plonos adatos biopsija (PAB). VUL SK patvirtinta procedūra	41
5.3.2. Citologinis aspirato tyrimas	43
5.3.3. Genetinis BRAF V600E mutacijos tyrimas	44
5.4. Chirurginis gydymas	45
5.5. Rezultatų vertinimas matematinės statistikos metodais	45
6. TYRIMO REZULTATAI	50
6.1. Tyrimo imties sudarymas	50
6.2. Tyrime dalyvavusių pacientų bendrosios charakteristikos	51
6.2.1. Suskirstytų į lyginamąsias grupes pacientų charakteristikos	51
6.2.2. Papiliniu skydliaukės vėžiu (PSV) sergančių pacientų galutinio histologinio tyrimo rezultatai	57
6.3. Tyrimų reikšmė papilinio skydliaukės vėžio (PSV) diagnostikai	57
6.3.1. Bethesda sistemos reikšmė papilinio skydliaukės vėžio (PSV) diagnostikai	57
6.3.2. Citomorfologinių požymių reikšmė papilinio skydliaukės vėžio (PSV) diagnostikai neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose	59
6.3.3. BRAF V600E mutacijos reikšmė papilinio skydliaukės vėžio (PSV) diagnostikai neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose	62
6.3.4. Kompleksinė BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių reikšmė papilinio skydliaukės vėžio (PSV) diagnostikai neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose	64
6.3.5. Diagnostinių tyrimų rezultatų palyginimas	67

6.4. Tyrimų reikšmė papilinio skydliaukės vėžio (PSV) histologinių agresyvumo požymių prognozavimui	68
6.4.1. Bethesda sistemos reikšmė papilinio skydliaukės vėžio (PSV) histologinių agresyvumo požymių prognozavimui.....	68
6.4.2. BRAF V600E mutacijos reikšmė papilinio skydliaukės vėžio (PSV) histologinių agresyvumo požymių prognozavimui.....	70
7. REZULTATŲ APTARIMAS.....	71
8. IŠVADOS	76
9. REKOMENDACIJOS.....	77
10. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	79
11. PRIEDAI.....	102

1. SANTRUMPOS

BRAF	–	<i>angl. B-type Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i> , b tipo sparčiai besivystanti fibrosarkoma
DNR	–	deoksiribonukleorūgštis
ERK	–	<i>angl. Extracellular signal-Regulated Kinase</i> , ekstraląstelinio signalo reguliuojama kinazė
HRAS	–	<i>angl. Harvey-ras</i> , Harvėjaus RAS
LT3	–	laisvasis trijodtironinas
LT4	–	laisvasis tiroksinas
M	–	<i>lot. Metastasis</i> , metastazės
MAPK	–	<i>angl. Mitogen-Activated Protein Kinase</i> , mitogenų aktyvuota baltymų kinazė
MEK	–	<i>angl. Mitogen Extracellular Kinase</i> , ekstraląstelinė mitogeno kinazė
N	–	<i>lot. Nodus</i> , mazgas
NPV	–	neigiama prognostinė vertė
NRAS	–	<i>angl. neuroblastoma - ras</i> , neuroblastomos RAS
PAB	–	plonos adatos biopsija
PAX8	–	<i>angl. Paired box gene 8</i> , PAX8 geno žymuo
PGR	–	polimerazinė grandininė reakcija
PPAR	–	<i>angl. Peroxisome proliferator-activated receptor</i> , peroksisomų proliferatorių aktyvuojami receptoriai
PSV	–	papilinis skydliaukės vėžys
RAF	–	<i>angl. Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i> , sparčiai besivystanti fibrosarkoma
RAS	–	<i>angl. Rat sarcoma</i> , žiurkių sarkoma
RET	–	<i>angl. Rearranged during transfection</i> , pertvarkyta per transfekciją
RTK	–	<i>angl. Receptor tyrosine kinase</i> , receptorių tirozinkinazė
SV	–	skydliaukės vėžys
T	–	<i>lot. Tumor</i> , navikas
TERT	–	<i>angl. Telomerase reverse transcriptase</i> , telomerazės atvirkštinė transkriptazė
TI-RADS	–	<i>angl. Thyroid Imaging Reporting and Data System</i> , skydliaukės vaizdinimo duomenų aprašymo sistema
TPV	–	teigiama prognostinė vertė
TSH	–	tirostimuliuojantis hormonas
UG	–	ultragarsas
VUL SK	–	Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

2. ĮVADAS

2.1. Darbo aktualumas

Skydliaukės mazgai yra nustatomi apie 50 % suaugusiųjų, gyvenančių regionuose, kuriuose yra nustatytas jodo deficitas (1). Nors skydliaukės vėžys yra dažniausia onkologinė endokrininės sistemos liga, tačiau tik 5 % skydliaukės mazgų yra piktybiniai (2, 3). Iš visų skydliaukės vėžio histologinių tipų papildinio skydliaukės vėžio (PSV) tipas yra nustatomas 85–90 % atvejų (4). Nors PSV pasižymi lėtu progresavimu ir gerais išgyvenamumo rodikliais, tačiau 20–30 % pacientų nustatomas lokalus ligos atsinaujinimas arba tolimasis išplitimas, apie 1 % pacientų dėl šio susirgimo miršta (5–7).

Auksiniu standartu skydliaukės vėžio diferencinėje diagnostikoje iki šiol yra laikoma piktybiškumo požymių turinčio mazgo plonos adatos biopsija (PAB), atliekama kontroliuojant ultragarsu (UG), ir citologinis aspirato ištyrimas (8). Tačiau gera skydliaukės navikų morfologinė diferenciacija lemia tai, kad net 10–26 % mėginių yra priskiriami neapibrėžtos reikšmės citomorfologinių pokyčių kategorijoms (III, IV, V kategorijos pagal Bethesda sistemą) (9). Norint nustatyti tikslią diagnozę, šiems pacientams yra indikuotina diagnostinė operacija, tačiau, atlikus pašalintų audinių histologinį tyrimą, skydliaukės vėžio diagnozė patvirtinama tik trečdaliui pacientų (10, 8). Neturint patikimų priešoperacinių diagnostinių kriterijų, rizikuojama bendrinėmis, su chirurgine intervencija susijusiomis, bei skydliaukės chirurgijai specifinėmis komplikacijomis, tokiomis kaip laikinas arba nuolatinis balso klosčių paralyžius, laikinas arba nuolatinis kalcio koncentracijos kraujyje sumažėjimas. Po operacijos pacientams dažnai visą likusį gyvenimą reikalingas pakaitinis gydymas tiroksino preparatais. Taip pat pacientams psichologinį diskomfortą sukelia 4–6 cm ilgio randas kakle.

Šios priežastys lemia didelius socioekonominius kaštus ir skatina ieškoti naujų diagnostikos ir prognozavimo galimybių, kurios leistų optimizuoti pacientų atranką chirurginiam gydymui.

Molekuliniai mutacijų tyrimai – vieni perspektyviausių diagnozuojant skydliaukės vėžį ir prognozuojant ligos eigą. Pirmieji darbai, nagrinėjantys BRAF mu-

tacijų pasireiškimą esant onkologiniams susirgimams, buvo atlikti tiriant odos, storosios žarnos ir plaučių navikus (11–13). BRAF mutacijų ryšį su PSV nagrinėjančios publikacijos pasirodė 2003 m. Tuomet buvo pastebėtas didelis mutacijos specifiškumas PSV (14). Jau 2004 m. M. Xingas ir kiti pasiūlė BRAF V600E mutacijos tyrimą panaudoti priešoperacinei papildinio skyd liaukės vėžio diagnostikai (15). Nors nuo to laiko pasirodė nemažai darbų, nagrinėjančių BRAF V600E mutacijos pritaikymą PSV diagnostikai ir ligos eigos prognozavimui, tačiau iki šiol pateikiami duomenys ir rekomendacijos yra prieštaringi. Kadangi BRAF V600E mutacijos pasireiškimo dažnis PSV navikuose, priklausomai nuo geografinio regiono, svyruoja nuo 30 iki 80 % (10), galima teigti, kad tik nustatčius mutacijos paplitimą tiriamoje populiacijoje galima spręsti dėl tyrimo pritaikomumo klinikinėje praktikoje. Lietuvoje BRAF V600E mutacijų pasireiškimas esant PSV iki šiol tirtas nebuvo.

2.2. Darbo tikslas

Disertacijos tikslas yra įvertinti Bethesda sistemos, citomorfologinių požymių, BRAF V600E mutacijos bei kompleksinę BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių reikšmę papildinio skyd liaukės vėžio diagnostikos optimizavimui:

1. Patikslinti indikacijas mazginės strumos chirurginiam gydymui arba aktyviam stebėjimui;
2. Įvertinti PSV histologinių agresyvumo požymių prognozavimo galimybes prieš operaciją.

2.3. Darbo uždaviniai

1. Įvertinti Bethesda sistemos reikšmę PSV diagnostikai;
2. Nustatyti BRAF V600E mutacijos paplitimą Lietuvos pacientų, sergančių PSV, populiacijoje;
3. Įvertinti citomorfologinių požymių reikšmę PSV diagnostikai neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose;
4. Įvertinti BRAF V600E mutacijos reikšmę PSV diagnostikai neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose;

5. Įvertinti kompleksinę BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių reikšmę PSV diagnostikai neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose;
6. Įvertinti Bethesda sistemos reikšmę PSV histologinių agresyvumo požymių prognozavimui;
7. Įvertinti BRAF V600E reikšmę PSV histologinių agresyvumo požymių prognozavimui.

2.4. Darbo naujumas

1. Pirmą kartą nustatytas BRAF V600E mutacijos paplitimas Lietuvos pacientų, sergančių PSV, populiacijoje;
2. Nustatyta kompleksinė BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių reikšmė PSV diagnostikai neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose ir sudaryta klinikinei praktikai pritaikyta PSV rizikos skaičiuoklė;
3. Nustatyta Bethesda sistemos reikšmė PSV histologinių agresyvumo požymių ir stadijos prognozavimui.

2.5. Praktinė reikšmė

Šis darbas prisideda prie pasauliniu mastu vykdomų skydliaukės vėžio diagnostinių bei prognostinių žymenų paieškos ir jau atrastų žymenų klinikinio pritaikomumo tyrimų. Tikslesnė skydliaukės vėžio diagnostika sumažintų diagnostinių operacijų skaičių ir numatytų indikacijas pacientų aktyviam stebėjimui, ligos agresyvumo ir stadijos prognozavimas patikslintų operacijos apimtį. Individualizuota gydymo taktika turėtų tiesioginę įtaką pacientų fizinei sveikatai, psichologinei gerovei ir sumažintų socioekonominius kaštus.

2.6. Ginamieji disertacijos teiginiai

1. Kompleksinis BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių vertinimas gali patikslinti PSV diagnostiką neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose;
2. Remiantis Bethesda sistema, galima prognozuoti PSV histologinius agresyvumo požymius.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Skydliaukės vėžys

Apčiuopiami skydliaukės mazgai yra nustatomi 5 % moterų ir 1 % vyrų, gyvenančių pasaulio regionuose, kuriuose nėra jodo deficito (16). Tiriant ultragar-su, mazginiai skydliaukės pokyčiai nustatomi iki 70 % suaugusiųjų, tačiau tik 5 % skydliaukės mazgų yra piktybiniai (17, 3). Nors skydliaukės vėžys sudaro tik apie 1 % visų piktybinių susirgimų (18), tai yra dažniausias endokrininės sistemos piktybinis susirgimas (2). Rizika sirgti skydliaukės vėžiu siejama su vyresniu amžiumi, lytimi, radiacine apšvita, šeimine anamneze ir kitais faktoriais (16).

Vėžio registro duomenimis, Lietuvoje kasmet diagnozuojama apie 350 naujų skydliaukės vėžio atvejų, o mirčių nuo šio vėžio skaičius tesiekia 20–25 atvejus kasmet. Sergamumas skydliaukės vėžiu Lietuvoje kasmet didėja tiek tarp vyrų, tiek tarp moterų. 2012 m. duomenimis, Europoje bendras sergamumo skydliaukės vėžiu rodiklis buvo 6,3 atv./100 000 gyventojų. Lietuvoje tuo pat metu sergamumas buvo 15,5 atv./100 000 gyventojų, t. y. didžiausias Europoje (19). Sergamumo skydliaukės vėžiu didėjimas Lietuvoje nėra išimtis. Amerikos skydliaukės asociacijos duomenimis, diferencijuotas skydliaukės vėžys 2014 m. Jungtinėse Amerikos Valstijose buvo nustatytas 63 000 pacientų, palyginti su 37 200 pacientų 2009 m. (16). Nors sergamumas skydliaukės vėžiu nuo 1975 m. iki 2009 m. padidėjo tris kartus (16), mirštamumo rodikliai išliko stabilūs (18). Šis sergamumo padidėjimas siejamas su pagerėjusia diagnostika, padidėjusiu aplinkos radiaciniu fonu, jodo suvartojimu, kancerogenais, medicininės radiacijos naudojimu, etniniais ir genetiniais faktoriais arba visų šių faktorių kombinacija (20).

Pagal kilmę skydliaukės piktybiniai navikai yra skirstomi į epitelinius ir neepitelinius. Pagal diferenciaciją epiteliniai navikai yra skirstomi į diferencijuotus ir nediferencijuotus. Diferencijuotiems navikams priskiriami papilinis ir folikulinis skydliaukės vėžiai, o nediferencijuotiems navikams – medulinis ir anaplastinis skydliaukės vėžiai. Neepiteliniams navikams yra priskiriami reti navikai: limfomos, sarkomos, metastatiniai navikai.

Pagrindiniai veiksniai, turintys įtakos pacientų, sergančių skydliaukės vėžiu, išgyvenamumui, yra lytis, amžius diagnozės nustatymo metu, histologinis naviko tipas, ligos stadija ir išplitimas (21).

Papilinio skydliaukės vėžio 20 metų mirštamumo rodikliai yra 1–2 %, folikulinio skydliaukės vėžio – 10–20 %, medulinio skydliaukės vėžio 10 metų mirštamumo rodikliai – 25–50 %, pacientų, kuriems nustatomas anaplastinis skydliaukės vėžys, 5 metų mirštamumo rodikliai siekia 90 % (22).

Skydliaukės vėžio stadija yra nustatoma remiantis 7-uju Amerikos jungtinio vėžio komiteto patvirtintu Vėžio stadijavimo vadovu (žr. 1 lentelę) (23).

1 lentelė. Skydliaukės vėžio stadijos klasifikacija

Pirminis navikas (T)

Tx	Pirminis navikas neįvertintas
T0	Pirminio naviko nėra
T1	≤ 2 cm, neišplitęs už skydliaukės ribų navikas
T1a	≤ 1 cm, neišplitęs už skydliaukės ribų navikas
T1b	> 1 cm, bet ≤ 2 cm, neišplitęs už skydliaukės ribų navikas
T2	> 2 cm, bet ≤ 4 cm, neišplitęs už skydliaukės ribų navikas
T3	> 4 cm, neišplitęs už skydliaukės ribų navikas arba bet kokio dydžio navikas, esant minimaliam ekstratiroidiniam išplitimui (pvz., išplitimas į <i>m. sternothyroideus</i> arba peritirodinius minkštuosius audinius)
T4a	Bet kokio dydžio navikas, išplitęs už skydliaukės kapsulės ir peraugantis poodinius minkštuosius audinius, gerklas, trachėją, stemplę arba grįžtamąjį gerklų nervą
T4b	Navikas perauga prevertebralinę fasciją arba apgaubia miego arteriją arba tarpuplaučio kraujagysles

Visi pacientai, sergantys anaplastiniu skydliaukės vėžiu, priskiriami T4a arba T4b. T4a – in-trotirodinis anaplastinis skydliaukės vėžys, T4b – už skydliaukės ribų išplitęs anaplastinis skydliaukės vėžys.

Sritiniai limfmazgiai (N)

Nx	Sritiniai limfmazgiai neįvertinti
N0	Sritiniuose limfmazgiuose metastazių nėra
N1	Metastazės sritiniuose limfmazgiuose
N1a	Metastazės centriniuose kaklo limfmazgiuose. VI sritis (pretrachėjiniai, paratrachėjiniai ir prelaringiniai / Delphiani limfiniai mazgai)
N1b	Metastazės vienos arba abiejų pusių šoniniuose kaklo limfmazgiuose (I, II, III, IV, V sritys) arba retrofaringiniuose ar viršutinio tarpuplaučio limfmazgiuose (VII sritis)

1 lentelė (tęsinys). Skydliaukės vėžio stadijos klasifikacija

Tolimosios metastazės (M)

M0	Tolimųjų metastazių nėra
M1	Yra tolimosios metastazės

Stadijavimas

PSV ir folikulinis skydliaukės vėžys (amžius < 45 m.)

Stadija	T	N	M
I	Bet koks T	Bet koks N	M0
II	Bet koks T	Bet koks N	M1

PSV ir folikulinis skydliaukės vėžys (amžius ≥ 45 m.)

Stadija	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IVA	T1–T3	N1a	M0
	T4a	N1b	M0
IVB	T4b	Bet koks N	M0
IVC	Bet koks T	Bet koks N	M1

Anaplastinis skydliaukės vėžys
(visi anaplastiniai skydliaukės vėžiai yra priskiriami IV stadijai)

Stadija	T	N	M
IVA	T4a	Bet koks N	M0
IVB	T4b	Bet koks N	M0
IVC	Bet koks T	Bet koks N	M1

Medulinis skydliaukės vėžys (neatsižvelgiant į amžių)

Stadija	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0
III	T1–T3	N1a	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
	T4a	N0, N1b	M0
	T1–T4a	N1b	M0
IVB	T4b	Bet koks N	M0
IVC	Bet koks T	Bet koks N	M1

3.2. Papilinis skydliaukės vėžys (PSV)

Papilinio skydliaukės vėžio tipas yra dažniausias iš folikulinio skydliaukės epitelio ląstelių besivystančio, diferencijuoto skydliaukės vėžio tipas. Jis nustatomas 85–90 % skydliaukės vėžiu sergančių pacientų (24). Didesni nei 3 mm PSV navikai, kurie nesunkiai gali būti diagnozuojami skydliaukės UG tyrimo metu, yra dažnas radinys ir gali būti nustatomi 3–5,2 % populiacijos (25). Prognozuojama, kad 2019 m. PSV bus trečias pagal dažnį moterims nustatomas piktybinis susirgimas (16). Pažymėtina, kad PSV yra būdingas lėtas progresavimas ir nedidelis (iki 5 %) 25 metų mirštamumas (26).

Išplitimas į sritinius kaklo limfmazgius yra dažnas reiškinys esant PSV. Diagnozės nustatymo metu mikrometastazės kaklo limfmazgiuose nustatomos 20–90 % pacientų (27). Atlikus profilaktinę centrinę limfadenektomiją, kai, prieš operaciją tiriant pacientą kliniškai ir atlikus UG tyrimą, metastazės kaklo limfmazgiuose nenustatomos, net ir esant < 1 cm PSV navikams, centrinių kaklo limfmazgių (VI srities) mikrometastazės histologinio tyrimo metu nustatomos net iki 64 % pacientų, tačiau, kitaip nei kitų onkologinių susirgimų atveju, šie radiniai yra kliniškai nereikšmingi ir tolimojo ligos metastazavimo ir mirštamumo rodikliams įtakos neturi (28–32). Nors PSV pasižymi lėtu progresavimu ir gerais išgyvenamumo rodikliais, vis dėlto 20–30 % pacientų nustatomas lokalus ligos atsinaujinimas arba tolimalis išplitimas, apie 1 % pacientų dėl šio susirgimo miršta (5–7). Deja, faktorių, galinčių patikimai prognozuoti ligos eigą, šiuo metu nėra.

Remiantis septintuoju TNM klasifikacijos leidimu, PSV stadija nustatoma pagal naviko dydį, ekstratiroidinį išplitimą, lokalų išplitimą į sritinius limfmazgius, tolimąjį išplitimą į kitus organus ir paciento amžių diagnozės nustatymo metu (23).

Nors TNM klasifikacija yra pripažįstama ir taikoma visuose onkologijos centruose, literatūroje galima rasti nemažai nesutarimų dėl PSV klinikinį reikšmingumą prognozuojančių faktorių svarbos.

A. Miyachi ir kitų duomenimis, ligos prognozę geriausiai atspindi ne 45 metų amžiaus riba, o pacientų suskirstymas į tris amžiaus grupes: pacientai iki 40 metų amžiaus, 40–60 metų amžiaus ir vyresni nei 60 metų amžiaus pacientai (33). Taip pat TNM autorių duomenims prieštarauja Y. Ito ir kitų autorių duomenys, rodan-

tys, kad jaunesni kaip 40 metų amžiaus pacientai turi didesnę naviko augimo ir plitimo į limfmazgius riziką nei vyresni kaip 60 metų amžiaus pacientai (34).

Stebint heterogenišką PSV navikų klinikinį reikšmingumą ir norint optimizuoti PSV gydymą ir stebėjimą, 2009 metais Amerikos skydliaukės asociacija, remdamasi pooperacinio histologinio tyrimo rezultatais, apibrėžė mažos rizikos ir geros prognozės papildinio skydliaukės vėžio navikus. Šiai grupei priskirti PSV atvejai, atitinkantys visus toliau išvardytus kriterijus (35):

- Nėra lokalių ar tolimųjų metastazių;
- Visi makroskopiniai navikai yra pašalinti;
- Nėra naviko invazijos į aplinkinius audinius ar struktūras;
- Navikas nėra priskiriamas agresyviai histologinei formai;
- Jei taikomas I¹³¹, nerandama tolimųjų židinių atlikus pirmąjį pooperacinį viso kūno skenavimą;
- Nėra kraujagyslinės invazijos;
- Kliniškai N0 arba ≤ 5 N1 mikrometastazės ($< 0,2$ cm).

Šie požymiai padeda apsispręsti dėl indikacijų pakartotinei operacijai (likusios skilties šalinimui), indikacijų radioaktyviojo jodo terapijai, bet ne dėl indikacijų pirminei operacijai, jos apimčiai arba aktyviam pacientų stebėjimui.

3.2.1. Papildinio skydliaukės vėžio (PSV) mikrokarcinomos

Mikrokarcinomomis priimta vadinti 1 cm ir mažesnius PSV navikus (36). Literatūros duomenimis, šie navikai dažnai nustatomi visuotinio sveikatos tikrinimo metu (36). Papildinio skydliaukės vėžio mikrokarcinomų prigimtis nėra iki galo aiški. Vieni autoriai teigia, kad mikrokarcinomos yra ankstyva kliniškai reikšmingo skydliaukės vėžio forma, kiti – kad mikrokarcinomos visuomet išlieka mažos, nesivystančios ir kliniškai nereikšmingos (25). Papildinio skydliaukės vėžio paplitimą ir klinikinę reikšmę iliustruoja 1985 m. publikuoti duomenys, nurodantys, kad net trečdaliui dėl kitų priežasčių mirusių pacientų autopsijos metu nustatytas kliniškai nepasireiškęs PSV (37). Nors vieni autoriai teigia, kad PSV mikrokarcinomos gali būti laikomos normaliu radiniu ir jų gydyti nereikia, o sergančiųjų PSV išgyvenamumo rodikliai yra susiję ne su gydymu, bet su gerybine šio naviko prigimtimi (37), kitų autorių nuomone, net ir PSV mikrokarcinomos gali pasi-

reikšti ne tik lokaliu, bet ir tolimuoju išplitimu (38–40). Literatūros duomenimis, nuo ligos priklausomas mirštamumas < 1 %, lokalaus recidyvavimo dažnis 2–6 %, metastazavimo dažnis 1–2 % (38, 39).

Y. Ito ir kiti 1993 metais pradėjo klinikinį tyrimą, kuriame pacientams, kuriems buvo diagnozuoti 1 cm arba mažesni PSV navikai, pasiūlytas chirurginis gydymas arba jo alternatyva – stebėjimas. 2003 metais publikuotuose tyrimo rezultatuose konstatuojama, kad per vidutinį 47 (18–113) mėnesių stebėjimo laikotarpį 70 % navikų nepadidėjo, o metastazės limfmazgiuose atsirado tik 1,2 % pacientų. Pažymima, kad panašus ligos atsinaujinimo dažnis būdingas ir operuotiems pacientams (41). To paties autoriaus 2010 metais publikuotų studijų duomenimis, tik 6,7 % navikų per penkerius metus ir 15,9 % navikų per 10 metų padidėjo 3 mm ir daugiau, atitinkamai metastazės kaklo limfmazgiuose atsirado 1,4 % ir 3,4 % pacientų (36).

Siekdami didesnio klinikinio apibrėžtumo, A. Miyauchi ir kiti pasiūlė priešoperacinius kriterijus, apibrėžiančius mažos rizikos PSV mikrokarcinomas (25):

- Nėra lokalių ir tolimųjų metastazių;
- Nėra ekstratiroidinio plitimo;
- Nėra aukštos kategorijos citologinių pokyčių;
- Nėra didėjimo tendencijų.

Autorius pabrėžia, kad atsargiai turi būti vertinami navikai, esantys netoli grįžtamojo gerklų nervo (25). Taip pat būtina atkreipti dėmesį, kad mažos rizikos apibrėžimas gali būti taikomas tik PSV navikams (22).

2005–2013 m. H. Oda ir kiti atliko klinikinę studiją, kurioje pacientams, sergantiems mažos rizikos papildiniu skyd liaukės vėžiu, buvo pasiūlytas operacinis gydymas arba aktyvus stebėjimas. Nustatyta, kad abiejose grupėse onkologinės išėitys buvo vienodai geros, tačiau nepageidaujamų įvykių dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis operuotų pacientų grupėje (42).

2010 m. Japonijos patvirtintose *Skyd liaukės navikų gydymo gairėse* pažymima, kad pacientams, kuriems nustatomas mažos rizikos PSV, vietoj neatidėliotino operacinio gydymo gali būti rekomenduojamas aktyvus stebėjimas (25).

Kadangi PSV tipas sudaro iki 90 % visų skyd liaukės vėžio atvejų, net ir nustatčius UG piktybiškumo požymius, Amerikos skyd liaukės asociacija nerekomenduoja punktuoti mažesnių nei 1 cm skyd liaukės mazgų (24, 16).

3.3. Papilinio skydliaukės vėžio (PSV) diagnostika

3.3.1. *Klinikinis tyrimas*

Paprastai skydliaukės mazgai yra nustatomi kaklo apčiuopos metu, atliekant profilaktinį sveikatos patikrinimą arba atlikus vaizdinimo tyrimus dėl kitų priežasčių. Aiškinantis anamnezę ir kliniškai tiriant pacientą dėl mazginių skydliaukės pokyčių, atkreipiamas dėmesys į mazgo ar mazgų didėjimo tendenciją, gretutinių organų spaudimo ar peraugimo požymius, hiper- ar hipotiroidizmo klinikinius požymius. Įvertinami vėžio rizikos faktoriai: Hashimoto tiroiditas (43, 44), padidinta galvos ir kaklo ekspozicija jonizuojančia spinduliuote jauname amžiuje (45), šeiminė anamnezė (šeiminė adenopolipozė, Cowdeno sindromas, Carney kompleksas) (46, 47).

Moterims PSV yra nustatomas tris kartus dažniau nei vyrams (48). Vidutinis amžius diagnozės metu – 45 metai (24). Papilniam skydliaukės vėžiui būdingi kieti, nepaslankūs mazgai. Išplitęs PSV gali pasireikšti dideliais skydliaukės mazgais, padidėjusiais kaklo limfmazgiais, užkimimu, rijimo sutrikimu, atsikosėjimu krauju. Ligai paprastai būdingas lokalus plitimas. Tolimosios metastazės diagnozės nustatymo metu pasireiškia tik 4 % pacientų (49).

3.3.2. *Ultragarsinis (UG) tyrimas, ultragarsu (UG) kontroliuojama plonos adatos biopsija (PAB) ir citologinis preparato vertinimas*

Auksiniu standartu skydliaukės vėžio diferencinėje diagnostikoje iki šiol yra laikoma piktybiškumo požymių turinčio mazgo plonos adatos biopsija (PAB), atliekama kontroliuojant ultragarsu (UG), ir citologinis aspirato ištyrimas. Tai paprastas, saugus ir pigus diagnostikos metodas (8).

Didelės skiriamosios gebos UG tyrimas pasižymi dideliu jautrumu skydliaukės ligų diagnostikai ir yra taikomas nustatyti mazginiams pokyčiams skydliaukėje, diferencijuoti skydliaukės mazgams nuo kitų patologinių struktūrų kakle ir įvertinti skydliaukės audinio pokyčiams (50, 51, 35). Skydliaukės piktybiniai navikai pasireiškia židininiais echostruktūros pokyčiais jau pasiekę 2–3 mm dydį (52). Amerikos skydliaukės asociacijos gairėse rekomenduojama skydliaukės / kaklo UG atlikti visada, kai yra nustatomi skydliaukės mazginiai pokyčiai, įtariama

mazginė struma arba skyd liaukės mazgus nustatčius atsitiktinai kitų vaizdinimo tyrimų metu (16).

UG tyrimo metu turi būti įvertinama (16):

- Skyd liaukės parenchima (homogeniška ar heterogeniška);
- Skilčių dydis;
- Mazgų dydis (trijų matmenų);
- Mazgų lokalizacija;
- UG charakteristikos (struktūra, echogeniškumas, ribos, kalcifikacija, forma, kraujotaka);
- Centrinų (VI sritis) ir šoninių limfmazgių (I–V sritys) galimi pokyčiai.

UG piktybiškumo požymiai (16):

- Neaiškios mazgo ribos;
- Mikrocalcifikatai;
- Hipoechogeniškumas;
- Mazgas apibūdinamas kaip labiau pailgas nei platus;
- Kaklo limfadenopatija;
- Intensyvi mazgo kraujotaka.

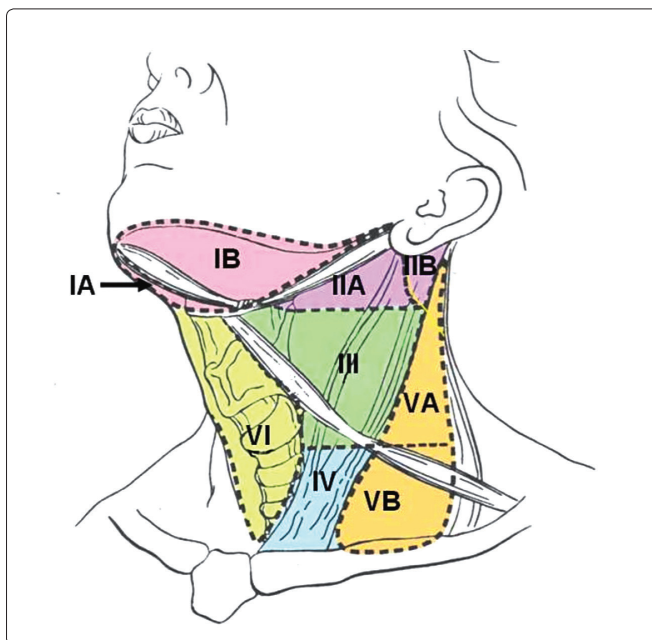
Pavieniai UG požymiai neleidžia patikimai atskirti piktybinių mazgų nuo gerbybinių, todėl pokyčiai yra vertinami kompleksiskai, pvz., hipoechogeniškumas, mikrocalcifikatai ir aiškių mazgo ribų nebuvimas, esant solitariniam skyd liaukės mazgui, yra susiję su 30 kartų didesne skyd liaukės vėžio rizika (53). Remiantis Amerikos skyd liaukės asociacijos gairėmis, UG nustatyti pokyčiai kategorizuojami pagal piktybiškumo riziką (žr. 2 lentelę) (16).

Pastaruojamu metu skyd liaukės mazgų UG požymiams vertinti dažnai naudojamos 2009 m. sukurtos TI-RADS sistemos modifikacijos (54). Naujausią šios sistemos modifikaciją pristatė Amerikos radiologų koledžas. Remiantis ja, nustatyti piktybiškumo požymiai vertinami balais. Balų suma nurodo mazgo piktybiškumo riziką. Remiantis nustatyta rizikos grupe (TR1–TR5) ir mazgo dydžiu, nurodomos tolesnės diagnostikos taktikos rekomendacijos (55).

2 lentelė. UG metu nustatytų pokyčių piktybiškumo rizikos grupės

Rizikos grupė	UG požymiai	Skyd liaukės vėžio rizika
Didelė piktybiškumo rizika	Solidinis hipoechogeniškas arba dalinai cistinis mazgas, turintis solidinį hipoechogeninį komponentą kartu su vienu arba daugiau iš šių požymių: neaiškios ribos, mikrokalcifikatai, pailga mazgo forma, kalcinuoto mazgo žiedo nutrūkimai, ekstratiroidinio išplitimo požymiai.	> 70–90 %
Vidutinė piktybiškumo rizika	Aiškių ribų solidinis hiperechogeniškas mazgas, kai nėra mikrokalcifikatų, ekstratiroidinio plitimo požymių, pailgos formos.	10–20 %
Maža piktybiškumo rizika	Aiškių ribų solidinis izo- ar hiperechogeniškas arba dalinai cistinis su ekscentriniais solidiniais plotais mazgas, kai nėra mikrokalcifikatų, ekstratiroidinio išplitimo požymių, pailgos formos.	5–10 %
Labai maža piktybiškumo rizika	Mišrus arba dalinai cistinis mazgas be jokių anksčiau išvardytų piktybiškumo požymių.	< 3 %
Gerybiniai mazginiai pokyčiai	Cistinis mazgas (be solidinio komponento).	< 1 %

Ultragarsinio tyrimo metu nustačius kaklo limfmazgius, turinčius piktybiškumo požymių, rekomenduojama tiksliai nurodyti jų lokalizaciją pagal kaklo sritis arba sudaryti kaklo sričių žemėlapi, kuriame būtų pažymėti patologiškai pakitę limfmazgiai (žr. 1 pav.). Nustačius patologiškai pakitusius limfmazgius, atliekama skyd liaukės mazgų ir limfmazgių PAB. Jei PAB medžiaga neinformatyvi, galima atlikti tiroglobulino koncentracijos tyrimą limfmazgio aspirate (51). Studijų duomenimis, prieš operaciją atliktas kaklo limfmazgių UG tyrimas neapčiuopiamas kaklo limfmazgių metastazes nustato 14–20 % pacientų, o šie radiniai yra svarbūs numatant operacijos apimtį (56, 57).



1 pav. Kaklo limfmazgių sritys (58)

Nors skyd liaukės audinio echogeniškumo pokyčiai negali būti absoliutus piktybinių ir nepiktybinių skyd liaukės mazgų diferencijavimo kriterijus (59), tačiau šie pokyčiai ir mazgo dydis lemia indikacijas UG kontroliuojamai PAB. Nurodomas skyd liaukės PAB tyrimo jautrumas – 65–99 %, specifiškumas – 72–100 % (60). Skyd liaukės PAB indikacijos pateikiamos Amerikos skyd liaukės asociacijos gairėse (16):

- Plonos adatos biopsija turi būti atliekama, kai UG tyrimo metu nustatomi 1 cm ir didesni skyd liaukės mazgai, turintys didelės piktybiškumo rizikos UG požymių.
- Plonos adatos biopsija turi būti atliekama, kai UG tyrimo metu nustatomi 1 cm ir didesni skyd liaukės mazgai, turintys vidutinės piktybiškumo rizikos UG požymių.
- Plonos adatos biopsija turi būti atliekama, kai UG tyrimo metu nustatomi 1,5 cm ir didesni skyd liaukės mazgai, turintys mažos piktybiškumo rizikos UG požymių.
- Plonos adatos biopsija gali būti atliekama, kai UG tyrimo metu nustatomi 2 cm ir didesni skyd liaukės mazgai, turintys labai mažos piktybiškumo rizikos UG požymių.

- Plonos adatos biopsija neatliekama, kai UG tyrimo metu nustatomi mazgai, turintys gerybinių UG požymių.

Jei mazgai dėl savo dydžio neatitinka PAB kriterijų, jie turėtų būti stebimi remiantis UG tyrimo metu nustatyta piktybiškumo rizikos grupe. Nustačius mazgus, turinčius didelės piktybiškumo rizikos grupės požymių, UG kartojamas po 6–12 mėn. Nustačius mazgus, turinčius vidutinės arba mažos piktybiškumo rizikos grupės UG požymių, pakartotinis UG vertinimas gali būti atliekamas po 12–24 mėn. Nustačius didesnius kaip 1 cm mazgus, turinčius labai mažos rizikos UG piktybiškumo požymių, pakartotinio UG tyrimo terminas nėra nustatytas, tačiau rekomenduojama tyrimą kartoti ne anksčiau kaip po 24 mėn. 1 cm ir mažesniems mazgams, turintiems labai mažos piktybiškumo rizikos UG požymių, kartotinis UG tyrimas neindikuotinas (16).

Iš PAB aspirato atlikus citologinį tyrimą, nustatyti citopatologiniai pokyčiai suskirstomi remiantis 2009 metais pristatyta Bethesda skyd liaukės citopatologijos klasifikavimo sistema (61). Nors autoriai ir pateikia atvejų priskyrimo kategorijoms gaires, tiek atskirų citopatologinių pokyčių, tiek preparato visumos vertinimo subjektyvumas nulemia plačias šio tyrimo interpretavimo ir kategorizavimo ribas. M. Bongiovanni ir kiti 2012 metais paskelbė metaanalizę, kurioje nurodomas Bethesda sistemos jautrumas skyd liaukės vėžio diagnostikoje siekia net 97 %, bet specifiskumas tik 50,7 %, TPV – 55,9 %, NPV – 96,3 %, tikslumas – 68,8 % (62).

- (Bethesda I) Netinkami tyrimui / nepatenkinamos kokybės mėginiai

Šiai kategorijai priskiriami mėginiai, neatitinkantys kiekybinių ląstelingumo ir kokybinių preparato paruošimo reikalavimų. Mėginį priskyrus I kategorijai, rekomenduojama atlikti pakartotinę UG kontroliuojamą PAB (16). Siekiant išvengti klaidingų teigiamų rezultatų, kurie gali būti nulemti uždegiminių pokyčių po buvusios punkcijos, kai kurie autoriai rekomenduoja UG kontroliuojamą PAB kartoti ne anksčiau kaip po 3 mėn. (63). Tačiau šios rekomendacijos yra kontroversiškos (64). Esant techninėms galimybėms, nedelsiant po aspirato paėmimo atliktas citologinis tyrimas gali pagerinti diagnostines galimybes (65–69). Literatūros duomenimis, pakartotinė UG kontroliuojama PAB leidžia įvertinti 60–80 % mėginių, kurie po pirmosios punkcijos buvo įvertinti kaip netinkami tyrimui, ypač jei pirmojo tyrimo metu cistinis komponentas sudarė mažiau kaip 50 % preparato (70,

68, 71). Atlikus UG kontroliuojamą PAB ir pakartotinai nustatčius I kategorijos pokyčius, rekomenduojamas aktyvus sekimas arba chirurginis gydymas ir histologinis pokyčių įvertinimas. Taip pat chirurginis gydymas rekomenduojamas, jei nustatomi didelės piktybiškumo rizikos UG požymiai, didesnis kaip 20 % mazgo didėjimas dviejose dimensijose arba esant klinikiniais rizikos faktoriams (16).

- (Bethesda II) Gerybiniai pokyčiai

Mėginiuose dominuoja makrofolikulai, ląstelės monomorfiškos, chromatinas dažniausiai apibūdinamas kaip homogeniškas, stebimas gausus ir vandeningas koloidas. Esant lėtiniam tiroiditui, mėginiuose gali būti stebima mišri limfocitų populiacija, vidutinis kiekis makrofagų, Hurthle ir folikulinio epitelio ląstelės, stebimas mažas koloido kiekis. Poūmio tiroidito atveju stebimos daugiabranduolės ląstelės ir pakitusios Huthle ląstelės (72). Kadangi citologiniame preparate nustatčius gerybinius pokyčius skydliaukės vėžio rizika yra minimali (1–2 %), papildomas ištyrimas ir chirurginis gydymas nereikalingas (16). Tokių mazgų pakartotinis UG įvertinimas turėtų remtis nustatytomis UG piktybiškumo rizikos grupėmis. Jei nustatomi didelės piktybiškumo rizikos grupės UG požymiai, skydliaukės UG ir UG kontroliuojama PAB kartojama 12 mėn. laikotarpiu. Nustatčius vidutinės ir mažos rizikos UG piktybiškumo požymius, UG tyrimas kartojamas 12–24 mėn. laikotarpiu. Kartotinio UG tyrimo metu nustatčius $\geq 20\%$ mazgo didėjimą dviejose dimensijose, kai didėjimas yra 2 mm ir daugiau, arba nustatčius $> 50\%$ mazgo tūrio padidėjimą, sprendžiama dėl kartotinės UG kontroliuojamos PAB. Jei nustatomi labai mažos rizikos UG požymiai, UG tyrimas gali būti atliekamas po 24 mėn. arba vėliau (16). Kai kurių autorių nuomone, bet kokio dydžio ar UG piktybiškumo pokyčiai turėtų būti vertinami kaip indikacija pakartotinei UG kontroliuojamai PAB (73). Jei, pakartojus UG kontroliuojamą PAB, pakartotinai nustatomi gerybiniai pokyčiai, tolesnis tokio mazgo UG sekimas neindikuotinas (16). C. Durante'ės ir kitų duomenimis, pirmosios PAB metu nustatčius gerybinius pokyčius, ta pati citologinė diagnozė po 5 metų pakartojus PAB nustatoma 99 % pacientų (74). Didesnis dėmesys turėtų būti kreipiamas į didesnius kaip 4 cm mazgus, nes, kai kurių autorių duomenimis, šiems mazgams būdinga iki 22 % skydliaukės vėžio rizika (75). Kai kurie autoriai tokius mazgus rekomenduoja šalinti net nesant jokių piktybiškumo požymių (76).

- (Bethesda III) Neaiškios reikšmės atipija / neaiškios reikšmės folikuliniai pokyčiai

Mažos rizikos neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorija. Jai priskiriami atvejai, kurie neatitinka gerybinių pokyčių kriterijų, tačiau požymiai nėra pakankami, kad atvejus būtų galima priskirti IV kategorijai: esant mažam koloido kiekiui, mažai ląstelingame mėginyje vyrauja mikrofolikulai; esant mažam koloido kiekiui, mažai ląstelingame mėginyje vyrauja Hurthle ląstelės; stebima folikulinų ląstelių atipija, tačiau interpretavimą apsunkina paruošimo artefaktai; ląstelingame mėginyje stebima išskirtinai Hurthle ląstelių populiacija, tačiau pokyčiai panašesni į lėtinį tiroiditą arba daugiamazgę strumą; židininiai papildinės karcinomos požymiai gerybinių pokyčių kategoriją atitinkančiame mėginyje, kuriame stebimas lėtiniam tiroiditui būdingas vaizdas; atipinės ląstelės gerybinių pokyčių kategoriją atitinkančiame mėginyje; stebima židininė folikulinų ląstelių atipija (pokyčiams gali turėti įtakos radioaktyviojo jodo terapija arba involiuciniai pokyčiai); stebima atipinė limfocitų infiltracija, tačiau atipija nepakankama, kad pokyčius būtų galima priskirti V kategorijai (61). Gydomo ir stebėjimo rekomendacijos, nustačius šiuos pokyčius, yra labai įvairios. Kai kurių autorių duomenimis, pakartotinė UG kontroliuojama PAB diagnozę patikslina 70–90 % atvejų (77–80). Vertinimą atlikus patyrusiam citologui, atvejai neretai perklasifikuojami į gerybinių pokyčių arba I kategorijas (81, 82). Kai kurių autorių duomenimis, šioje kategorijoje nustatyta atipija padidina skydliaukės vėžio riziką iki 42 % (83, 84). Nustačius III kategorijai būdingus citologinius pokyčius, Amerikos nacionalinis vėžio institutas rekomenduoja atlikti jodo 123 skenavimą, ypač pacientams, kuriems nustatomi žemi TTH titrai. Tyrimo metu nustačius „karštą“ mazgą, pakartotinę UG kontroliuojamą PAB rekomenduojama atlikti po 3–6 mėn. Nustačius „šaltą“ mazgą, rekomenduojama atlikti diagnostinę operaciją – lobistmektomiją (73). Amerikos skydliaukės asociacija rekomenduoja šiems pacientams atlikti kartotinę PAB arba molekulinį PAB aspirato tyrimus. Remiantis šiais duomenimis ir juos aptarus su pacientu, sprendžiama dėl tolesnio mazgų stebėjimo arba diagnostinės operacijos. Jei pakartotinis citologinis tyrimas arba molekuliniai tyrimai neatliekami arba atlikus nesuteikia papildomos informacijos, atsizvelgiant į rizikos faktorius, UG piktybiškumo požymius ir paciento pageidavimus, rekomenduojamas tolesnis stebėjimas arba chirurginis gydymas (16).

- (Bethesda IV) Folikulinė neoplazija / folikulinės neoplazijos įtarimas

Vidutinės rizikos neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorija. Mėginiams būdingas didelis ląstelingumas, dominuoja mikrofolikulai ar trabekulės, susigrūdusios ląstelės, mažas koloido kiekis (61). Kadangi folikulinės neoplazijos pakitimai gali būti atskirti nuo folikulinio skydliaukės vėžio tik remiantis kapsulės peraugimu ir kraujagysline invazija, tiksli diagnostika remiantis citologiniu tyrimu nėra galima. Šių pacientų diagnozei patikslinti rekomenduojamas chirurginis gydymas (16). Dėl mažo tyrimo tikslumo operacijos metu atlikta skubi intraoperacinė biopsija, esant folikulinei neoplazijai, devyniais iš dešimties atvejų papildomos diagnostinės informacijos nesuteikia (85). Jei atliekama lobistmektomija, histologinio tyrimo metu patvirtinus skydliaukės vėžio diagnozę, pacientai gali būti kviečiami pakartotinei operacijai (73). Jei anamnezėje yra kaklo jonizuojančioji spinduliuotė, teigiama šeiminė anamnezė, stebima abipusė limfadenopatija ir / arba pacientas pageidauja šalinti visą skydliaukę vienu metu, atliekama tiroidektomija. Taip pat, įvertinus klinikinius rizikos faktorius ir UG piktybiškumo požymius, vietoj neatidėliotino operacinio gydymo piktybiniam procesui patvirtinti galima pasirinkti molekulinis tyrimus (16).

- (Bethesda V) Piktybiškumo įtarimas

Didelės rizikos neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorija, kuriai priskiriami atvejai, turintys piktybiniam procesui būdingų citologinių požymių, tačiau šie požymiai nėra pakankami, kad atvejis būtų priskirtas VI kategorijai. Mėginiuose paprastai stebima pakankamai atipinių ląstelių, tačiau trūksta kiekybinių ir (arba) kokybinių požymių galutinei vėžio diagnozei nustatyti (86). Dažniausiai šiai kategorijai priskiriami atvejai, kai įtariamas PSV, medulinis skydliaukės vėžys, limfomos, metastatiniai skydliaukės navikai (61). Pacientams, kuriems įtariamas PSV, rekomenduojama atlikti lobistmektomiją su skubia intraoperacine biopsija arba tiroidektomiją (87). Įtariant medulinį skydliaukės vėžį, prieš operacinį gydymą rekomenduojama atlikti serumo kalcitonino ir karcinoembrioninio antigeno tyrimus. Įtariant limfomą, galutinei diagnozei patvirtinti atliekama pakartotinė UG kontroliuojama PAB ir aspirato tėkmės citometrija. Citologinio tyrimo metu nustačius V kategorijai būdingus pokyčius, įvertinus rizikos veiksnius, UG piktybiškumo požymius, paciento pageidavimus ir molekulinį tyrimų rezultatus (jei

jie atliekami), rekomenduojama tokia pati chirurginio gydymo strategija, kaip ir nustčius piktybinius pokyčius. Jei, įvertinus visus anksčiau nurodytus faktorius, nusprendžiama, kad molekulinis tyrimas gali pakeisti chirurginio gydymo taktiką, rekomenduojama atlikti BRAF V600E mutacijos arba septynių genų mutacijų žymenų paletės (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR-gamma) tyrimą (16).

- (Bethesda VI) Piktybiniai pokyčiai

Tai labai didelės piktybiškumo rizikos kategorija. Dažniausiai šiai kategorijai priskiriami atvejai, kai įtariamas PSV, blogai diferencijuotas skydliaukės vėžys, anaplastinis skydliaukės vėžys, medulinis skydliaukės vėžys, limfomos, metastatiniai navikai (61). Pacientams, kuriems citologinio tyrimo metu nustatomi piktybiniai pokyčiai, rekomenduojamas operacinis gydymas. Išimtyms gali būti taikomos pacientams, kuriems nustatomi labai mažos rizikos navikai (pvz., papilinės mikrokarcinomos be klinikinių metastazavimo požymių ar lokalios invazijos), didelė chirurginio gydymo rizika dėl gretutinių ligų, prognozuojama trumpa likusio gyvenimo trukmė (pvz., sunki kardiopulmoninė patologija, kiti onkologiniai susirgimai, labai senyvas amžius), reikalingas neatidėliotinas operacinis gydymas dėl kitų susirgimų. Tokiems pacientams gali būti rekomenduojamas stebėjimas (16).

Publikacijose nurodomas Bethesda sistemos kategorijų nustatymo dažnis ir skydliaukės vėžio rizika pagal kategorijas pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Bethesda sistemos kategorijų nustatymo dažnis ir skydliaukės vėžio dažnis pagal kategorijas

Bethesda sistemos kategorija	Kategorijų nustatymo dažnis, % (62, 77, 88, 89)	Bethesda sistemos autorių nurodomas skydliaukės vėžio dažnis pagal kategorijas, % (61)	Kitų autorių nurodomas skydliaukės vėžio dažnis pagal kategorijas, % (62)
I	5–11	1–4	20 (9–32)
II	55–74	0–3	2,5 (1–10)
III	2–18	5–15	14 (6–48)
IV	2–25	15–30	25 (14–34)
V	1–6	60–75	70 (53–97)
VI	2–5	97–99	99 (94–100)

3.3.3. Ultragarsinės (UG) elastografijos tyrimas

Šis ultragarsinio tyrimo metodas tyrimui tinkamų pacientų grupėje pasižymi dideliu jautrumu ir specifiskumu diferencinėje mazginių skydliaukės pokyčių diagnostikoje (90). Tačiau tyrimo pritaikomumą apriboja mazgo dydis, daugiamazgiai, cistiniai pokyčiai, mazgo kalcifikacija (91). Rutininis šio tyrimo taikymas skydliaukės vėžio diagnostikai nėra rekomenduojamas.

3.3.4. Scintigrafinis tyrimas

Scintigrafinio tyrimo metu yra nustatomas skydliaukės mazgų funkcinis aktyvumas (92). Skydliaukės scintigrafijai atlikti gali būti naudojamas jodo ^{123}I izotopas (^{123}I) arba natrio pertechnetatas ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) (93). Pagrindinė indikacija atlikti scintigrafinį tyrimą yra nustatyta TTH supresija, esant > 1 cm mazginiams pokyčiams skydliaukėje (35). Tyrimas taip pat gali būti taikomas nustatyti ektopiniam skydliaukės audiniui ar tinkamumui radioaktyviojo jodo terapijai (94, 95, 96). Hipperfunkcionuojantys mazgai scintigrafijos metu aprašomi kaip „karšti“, izofunkcionuojantys – „šilti“, hipofunkcionuojantys – „šalti“ mazgai. „Karšti“ mazgai neturėtų būti punktuojami, nes jų piktybiškumo rizika yra minimali. Kadangi > 1 cm „šaltų“ mazgų piktybiškumo rizika 3–15 %, rekomenduojama tokių mazgų UG kontroliuojama PAB ir citologinis ištyrimas (51). Tyrimas netinka diferencijuoti mažiems skydliaukės mazgams, nes scintigrafijos skiriamoji geba yra 1–2 cm (92).

3.3.5. Serumo tirostimuliuojančio hormono (TSH) tyrimas

Tai laboratorinis tyrimas, taikomas skydliaukės funkcijai įvertinti. Jis turi būti atliekamas visada, kai nustatomi didesni kaip 1 cm mazgai (16). Nustačius TSH koncentracijos nukrypimus nuo normos, atliekami LT3 ir LT4 tyrimai. Daugumos sergančių PSV pacientų skydliaukės funkcija nėra sutrikusi (eutiroidinė), tačiau padidėjusi TSH koncentracija gali būti susijusi su didesne papildinio skydliaukės vėžio rizika (97).

3.3.6. Kompiuterinės tomografijos / magnetinio rezonanso tomografijos / pozitronų emisijos tomografijos su 2-fluoro-2-dezoksi gliukoze tyrimai

Šie radiologiniai vaizdinimo metodai nėra rutiniškai taikomi skydliaukės mazginių pokyčių diferencinei diagnostikai. Dėl indikacijų atlikti kompiuterinės tomografijos ar magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą galima spręsti įtariant navi-

ko invaziją į gerklą, trachėją, stemplę, stambiąsias kraujagysles ar kliniškai įtariant metastazavimą į sritinius limfmazgius, taip pat numatant pakartotinę skydliaukės operaciją ar įtariant retrosterninę skydliaukės padėtį (16). Atlikus kompiuterinės tomografijos ar magnetinio rezonanso tyrimą dėl kitos patologijos ir atsitiktinai nustčius skydliaukės mazginius pokyčius, jų piktybiškumo požymiai turi būti įvertinti UG tyrimo metu ir tik tada sprendžiama dėl indikacijų PAB (98). Būtina paminėti, kad kompiuterinės tomografijos tyrimas turėtų būti atliekamas be intraveninio kontrastavimo, nes tai gali trukdyti pradėti adjuvantinę radioaktyviojo jodo terapiją (99). Pozitronų emisijos tomografija gali būti taikoma įtariant ligos recidyvavimą, kai scintigrafija nėra informatyvi, tačiau šio tyrimo jautrumas ir specifiškumas koreliuoja su tiroglobulino koncentracija (100). 1 cm ir didesniems skydliaukės mazgams, nustatytiems pozitronų emisijos tomografijos su 2-fluoro-2-deoksio gliukoze metu, indikuotina PAB ir citologinis ištyrimas, kadangi šių mazgų piktybiškumas siekia 33 % (16). Remiantis Amerikos skydliaukės asociacijos rekomendacijomis, kompiuterinės tomografijos, magnetinio rezonanso tomografijos, pozitronų emisijos tomografijos tyrimai nėra rekomenduojami rutininiam pacientų ištyrimui (16).

3.3.7. Endoskopiniai tyrimai

Endoskopinių tyrimų metu gali būti vertinami naviko invazyvaus plitimo požymiai, balso klosčių judrumas, trachėjos lateralizacija. Rekomendacijos dėl šių tyrimų priešoperacinio atlikimo yra kontroversiškos. Amerikos skydliaukės asociacija 2015 m. rekomendacijose nurodo, kad laringoskopija indikuotina tik esant balso pokyčiams, viršutinės krūtinės ląstos dalies ir kaklo operacijoms anamnezėje arba nustčius skydliaukės vėžį, plintantį link trachėjos ar plintantį į centrinius kaklo limfmazgius (16).

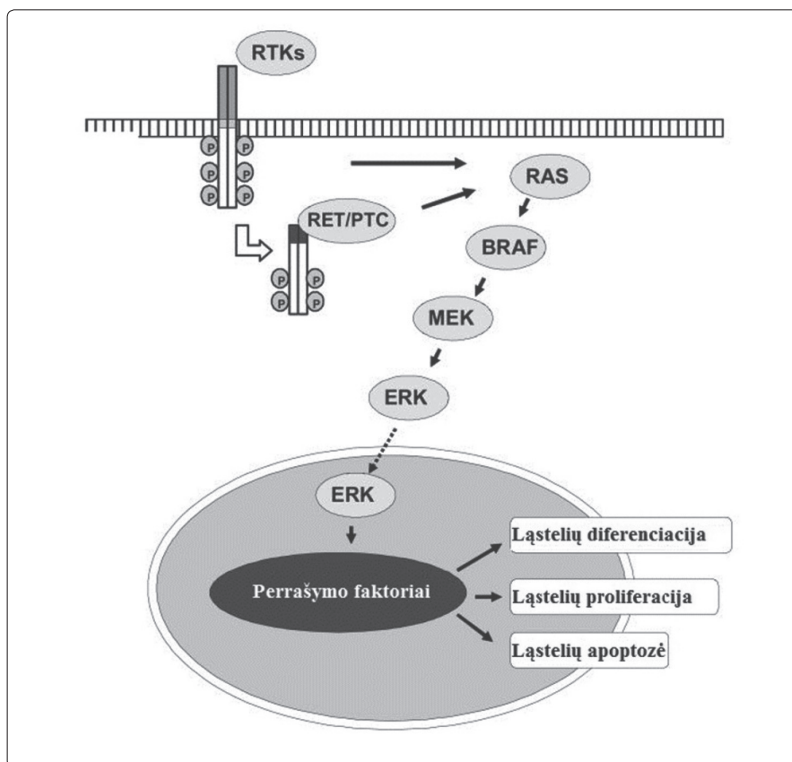
3.3.8. Molekuliniai tyrimai

Pastaruosiu metu skydliaukės vėžio diagnostikos ir ligos eigos prognozavimo tikslais vis dažniau atliekami PAB aspirato molekuliniai tyrimai. Šiuos tyrimus galime suskirstyti į genetinių mutacijų, mutacijų palečių ir genų ekspresijos bei imunohistocheminius PAB mėginių tyrimus.

Genetinių mutacijų tyrimai:

- BRAF geno koduojamas baltymas priklauso RAF baltymų šeimai, kuri koduoja serino-treonino kinazės. Šios kinazės dalyvauja perduodant signalą

MAPK sistemoje (101). Daugiau kaip 95 % skydliaukės vėžio atveju nustatomų BRAF mutacijų yra timino pakeitimas adeninu 1799 pozicijoje (T1799A). Šis pakeitimas lemia valino pakeitimą glutamo rūgštimi 600 pozicijoje baltyme V600E (102). Ši mutacija lemia nuolatinę BRAF kinazės aktyvaciją, kuri aktyvuoja tumorogeninį MAPK signalo perdavimo kelią (žr. 2 pav.) (103, 102).



2 pav. Signalų perdavimo schema (103)

Nors BRAF V600E mutacija yra dažniausiai PSV atveju nustatoma mutacija, jos pasireiškimo dažnis varijuoja priklausomai nuo geografinių regionų. Vakarų pasaulyje BRAF V600E mutacija pasireiškia 35–70 %, (20, 104), o Korėjoje ši mutacija pasireiškia 73–86 % papildiniu skydliaukės vėžiu sergančių pacientų (105–107). Skirtingas mutacijos pasireiškimo dažnis gali būti siejamas su padidėjusia jodo koncentracija aplinkoje (108, 109), tačiau šie teiginiai išlieka kontroversiški (110, 111). Taip pat yra pastebėta, kad mutacija dažniau pasireiškia vyresnio amžiaus pacientams (112–118). Be to, mutacijos pasireiškimas siejamas su agresyvesniais histologiniais

PSV variantais, pvz., PSV putliųjų ląstelių variantu. Esant šiam PSV variantui, mutacija nustatoma 77 % atvejų, klasikinio PSV varianto atveju mutacija aptinkama apie 60 % atvejų. Rečiausiai BRAF V600E mutacija nustatoma esant folikuliniam PSV variantui – apie 12 % atvejų (119). BRAF V600E mutacijos tyrimo jautrumas diagnozuojant skydliaukės vėžį varijuoja nuo 32 % (120) iki 82 % (121), specifiskumas – 99–100 % (16, 122).

Kai kurie autoriai teigia, kad rutininis BRAF V600E mutacijos tyrimas nėra reikalingas, tačiau jis gali būti naudingas neapibrėžtos citologinės reikšmės pokyčių kategorijose, kai nustatomi UG piktybiškumo požymiai (123). Nagrinėjant BRAF V600E mutacijų pasireiškimą neapibrėžtos reikšmės citologinių požymių kategorijose, gaunami labai heterogeniški duomenys, kuriems įtakos turi citologinių tyrimų kategorizavimo, geografiniai BRAF V600E mutacijos ir histologinių PSV variantų pasireiškimo skirtumai bei skirtingi įtraukimo į studijas kriterijai. Todėl publikacijose nurodomas BRAF V600E mutacijos jautrumas diagnozuojant skydliaukės vėžį neapibrėžtos reikšmės citomorfologinių pokyčių kategorijose varijuoja tarp 15 ir 80 % (124, 127). Studijoje, kurioje III Bethesda kategorijoje BRAF V600E mutacija nustatyta 65 % PSV pacientų, mutacijos tyrimas pagerino citologinio tyrimo jautrumą nuo 24,5 iki 34,8 %, specifiskumą – nuo 18,4 iki 100 %, TPV – nuo 19,8 iki 100 %, NPV – nuo 22,8 iki 86,1 %, tikslumą – nuo 21,2 iki 87,1 %. IV kategorijoje, kurioje BRAF V600E mutacija buvo nustatyta 57 % PSV pacientų, mutacijos tyrimas pagerino citologinio tyrimo jautrumą nuo 7,5 iki 57,1 %, specifiskumą – nuo 88,6 iki 100 %, TPV – nuo 35 iki 100 %, NPV – nuo 53,7 iki 81,2 %, tikslumą – nuo 51,9 iki 85 % (128). Lenkijoje atliktoje studijoje BRAF V600E mutacija nustatyta 66,67 % histologiškai patvirtintų PSV atvejų. Nustatytas mutacijos jautrumas diagnozuojant skydliaukės vėžį III ir IV kategorijose buvo 37,5 %, V – 81,8 %, tyrimo specifiskumas – 100 % (129). A. Adenirano ir kitų paskelbtais duomenimis, atlikus BRAF V600E mutacijos tyrimus III Bethesda kategorijoje, nustatytas BRAF V600E tyrimo jautrumas – 59,3 %, specifiskumas – 100 %, TPV – 100 %, NPV – 65,6 % (130). Šiems duomenims prieštarauja D. Kleimano ir kitų publikuota studija, kurioje BRAF V600E mutacija buvo nustatyta 14,6 % pacientų, sirgusių skydliaukės vėžiu, mutacijos tyrimo jautrumas neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose buvo tik 15 %, III ir IV kategorijoje – 3,2 %, V – 42 % (131). Panašius duomenis pateikiantys autoriai

teigia, kad BRAF V600E mutacija pasireiškia tik < 5 % pacientų, priskiriamų III, IV Bethesda kategorijoms. O VI kategorijoje ši mutacija pasireiškė maždaug 70 % pacientų (132–135). Tai aiškinama tuo, kad didžioji dauguma PSV pacientų III ir IV kategorijoje priskiriami folikuliniam PSV variantui, o, esant folikuliniam PSV variantui, BRAF V600E mutacija nustatoma 10–15 % pacientų (136, 118, 137). Kiti autoriai pažymi, kad BRAF V600E mutacija, taip pat ir skydliaukės vėžys III kategorijoje dažniau pasireiškia esant atipijai. Šiose studijose BRAF V600E jautrumas diagnozuojant PSV neaiškios reikšmės atipijos kategorijoje siekė 59,3 % ir 71,6 % (130, 138, 139). Tačiau 2016 metais publikuota metaanalizė, nagrinėjanti BRAF V600E mutacijos diagnostinį pritaikomumą III ir IV Bethesda kategorijose, pateikia išvadas, kad mutacijos dažnis šiose kategorijose buvo 5 %, nagrinėjant histologiškai patvirtintus skydliaukės vėžio atvejus BRAF V600E mutacijos dažnis buvo 18 %. Autoriai teikia išvadas, kad vien BRAF V600E mutacijos tyrimas III, IV kategorijose nėra pakankamas skydliaukės vėžio diferencinės diagnostikos kriterijus (140). Straipsniuose nurodomas BRAF V600E mutacijos jautrumas diagnozuojant papildinį skydliaukės vėžį V kategorijoje svyruoja nuo 36 iki 45,5 % (132, 141). Studijoje, kurioje skydliaukės vėžio dažnis V kategorijoje buvo 63,6 %, o nustatytas BRAF V600E mutacijos jautrumas – 45,5 %, BRAF V600E mutacijos tyrimas buvo rekomenduotas kaip papildomas tyrimas, galintis pagerinti teigiamą PAB prognostinę vertę (141). Šiems autoriams pritaria H. Moon ir kiti, rekomenduodami planuojant V kategorijos pacientų chirurginį gydymą ir siekiant išvengti dviejų etapų operacijos pasitelkti BRAF V600E mutaciją. Tačiau jie pabrėžia, kad sprendimą gali nulemti tik nustatyta BRAF V600E mutacija. Priešingu atveju rekomenduojama remtis UG duomenimis (142).

Literatūroje taip pat aprašomas BRAF V600E mutacijos ryšys su agresyvesne ligos eiga: vėlesne vėžio stadija, ekstratiroidiniu išplitimu, limfovaskuline invazija, metastazavimu į limfinius mazgus ir jautrumo radioaktyviajam jodui praradimu (143–145). Remiantis 15 metų stebėjimų duomenimis, BRAF V600E mutacija siejama su blogesne ligos raida (ligos recidyvavimu ir blogesniais išgyvenamumo rodikliais) (146). Šie duomenys palaiko agresyvesnės chirurginės taktikos (tiroidektomijos, profilaktinės limfadenektomijos) taikymą nustačius BRAF V600E mutaciją (147). Tačiau, kitų autorių duomenimis, BRAF V600E mutacija neturėjo reikšmės prognozuojant PSV agresyvumą (128, 115, 113, 148, 149).

Verta paminėti, kad BRAF V600E mutacijos nustatymas taip pat svarbus ir taikinių terapijai, kuri gali būti taikoma pacientams, kurie dėl gretutinių ligų nėra tinkami kandidatai chirurginiam gydymui (150).

- RAS mutacija nustatoma iki 44,3 % folikulinio skydliaukės vėžio ir iki 10 % folikulinio PSV varianto atvejų (151, 20). Tačiau ši mutacija nėra specifiška skydliaukės vėžiui, ji yra nustatoma ir esant folikulinėms adenomoms (144, 152, 153).
- RET/PTC mutacija nustatoma iki 20 % PSV atvejų (20). Ši mutacija dažniau nustatoma jaunesnio amžiaus pacientams (154–156). Mutacija yra siejama su jonizuojančiosios spinduliuotės sukeltais PSV atvejais (154, 157, 158). Pastaruoju metu ši mutacija pasireiškia rečiau. Tai siejama su sumažėjusiu aplinkos radiaciniu fonu praėjus trims dešimtmečiams po Černobylio katastrofos (108). Tačiau ši nuomonė yra ginčijama.
- PAX8/PPAR-gamma nustatoma 30–35 % folikulinio skydliaukės vėžio atvejų, tačiau ši mutacija gali būti nustatoma ir esant folikulinei skydliaukės adenomai (159–161).
- TERT mutacija – viena iš naujausių tiriamų mutacijų, tačiau ji pasireiškia tik 17,1 % PSV pacientų ir yra susijusi su agresyvesne ligos eiga. Pastebėtas TERT mutacijos ryšys su agresyviomis histologinėmis skydliaukės vėžio formomis. Esant blogai diferencijuotam skydliaukės vėžiui, mutacija nustatoma 43,2 % pacientų, anaplastiniam skydliaukės vėžiui – 40,1 % pacientų (162).

Mutacijų paletės ir genų ekspresijos tyrimai

Diagnostiniams tyrimams pasitelkiamos mutacijų paletės, kurios dažniausiai apima BRAF, NRAS, HRAS, KRAS, taip pat RET/PTC1 ir RET/PTC3 mutacijas, kai kuriose paletėse kartu tiriamos PAX8/PPAR-gamma pertvarkos. Šių palečių jautrumas diagnozuojant skydliaukės vėžį neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose svyruoja tarp 44 ir 100 % (16). Naudojant išplėstines *ThyroSeq v2* paletes ir naujos kartos genomo sekvenavimą, tyrimo jautrumas IV kategorijoje siekia 90 %, specifiskumas – 93 %, teigiama prognostinė vertė – 83 %, neigiama prognostinė vertė – 96 %, tikslumas – 92 % (163). Kitoje studijoje, kurioje tirti 465 III kategorijai priskirti mazgai (98 iš jų ištirti histologiškai, 22 nustatytas skydliaukės vėžys), šios išplėstinės paletės jautrumas siekė 90,9 %, specifiskumas – 92,1 %, teigiama prognostinė vertė – 76,9 %, neigiama prognostinė vertė – 97,2 %, tikslumas – 91,8 % (164).

E. Alexanderio ir kitų duomenimis, neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose 167 genų ekspresijos klasifikatoriai pasižymi dideliu jautrumu – 92 % ir neigiama prognostine verte – 93 % skyd liaukės vėžio diagnostikoje, tačiau tyrimo specifiškumas šiose kategorijose yra tik 48–53 % (165). To paties autoriaus publikuotoje apžvalgoje, kurioje nagrinėjami penkiose institucijose atlikti tyrimai naudojant 167 genų ekspresijos klasifikatorių, daroma išvada, kad tarpinstituciniai duomenys yra heterogeniški, jų interpretacija sudėtinga, o rezultatų atkuriamumas abejotinas (166). Panašius duomenis publikuoja ir kitos 167 genų ekspresijos klasifikatorių pritaikomumą nagrinėjusios studijos (167, 168). Nors patikimų duomenų apie genų ekspresijos tyrimo pritaikomumą klinikinėje praktikoje šiuo metu nėra, galima teigti, kad išplečiant tiriamų mutacijų paletę yra padidinamas tyrimo jautrumas ir neigiama prognostinė vertė, tačiau mažėja specifiškumas ir teigiama prognostinė vertė. Taip pat būtina atkreipti dėmesį, kad duomenys palečių taikymo srityje yra riboti. Publikuotos pavienės monocentrinės studijos, kuriose buvo griežta pacientų atranka, o didžioji dauguma studijų finansuotos farmacijos kompanijų.

Imunohistocheminiai plonos adatos biopsijos (PAB) tyrimai

Imunohistocheminių žymenų (galektino-3, HBME-1) PAB mėginiuose nustatymas buvo tyrinėjamas daugelyje studijų. Jų duomenimis, šis tyrimas pasižymi dideliu specifiškumu, tačiau mažu jautrumu skyd liaukės vėžio diagnostikoje (169–171).

3.4. Papilinio skyd liaukės vėžio (PSV) agresyvumo prognozavimas

PSV pasižymi puikia išgyvenamumo prognoze. Literatūroje publikuojami 20–25 metų ligai specifiško mirštamumo rodikliai neviršija 5 % (26). Tačiau kai kuriems pacientams pasireiškia agresyvesnė PSV eiga. Yra sukurta nemažai išgyvenamumo ir rizikos prognozavimo sistemų, iš kurių geriausiai žinomos AGES (amžius, stadija, išplitimas, dydis) (172), AMES (amžius, metastazės, išplitimas, dydis) (173), MACIS (metastazės, amžius, pašalinimo radikalumas, invazija, dydis) (174), EORTC (lytis, histologinis tipas, invazija, metastazės) (175), NTCTCS (amžius, dydis, multifokališkumas, histologinis tipas, ekstratiroidinis išplitimas, metastazės limfmazgiuose, tolimasis išplitimas) (176), TNM (dydis, metastazės sritiniuose limfmazgiuose, tolimosios metastazės, ekstratiroidinis išplitimas, amžius) (23), ATA rizikos vertinimo sistemos (16). Tačiau visos šios sistemos, išskyrus TNM ir ATA, yra sukurtos iki 2000 m. ir neatspindi šių dienų prognostikos

realijų. Visos sistemos remiasi pooperacinio histologinio tyrimo duomenimis, o tai reiškia, kad jos gali būti taikomos tik numatant pooperacinę gydymo ir pacientų stebėjimo taktiką, tačiau nėra naudingos nustatant operacinio gydymo apimtį.

3.5. Papiliniu skyd liaukės vėžiu (PSV) sergančių pacientų chirurginis gydymas

Papiliniu skyd liaukės vėžiu sergančių pacientų gydymas yra kompleksinis. Jį sudaro adekvatus chirurginis gydymas, radioaktyviojo jodo terapija (esant indikacijoms), TTH supresija ir ilgalaikis stebėjimas.

Diagnostinės operacijos apimtis

Kalbant apie neapibrėžtos citologinės reikšmės kategorijas, chirurginio gydymo pagrindinė užduotis yra nustatyti histologinę diagnozę, užtikrinant vienmomentę pakankamos apimtys operaciją bent vienoje kaklo pusėje. Amerikos skyd liaukės asociacijos rekomendacijose pirmo pasirinkimo operacija yra lobistmektomija. Tačiau operacijos apimtys gali būti keičiamos atsižvelgiant į UG piktybiškumo požymius, paciento pageidavimus ir / arba molekulinį tyrimų duomenis (jei tyrimai atliekami). Tiroidektomija (arba likusios skilties pašalinimas) rekomenduojama didesnės rizikos pacientams, kai citopatologiniai pokyčiai priskiriami V Bethesda kategorijai, nustatomos skyd liaukės vėžiui būdingos mutacijos, yra UG piktybiškumo požymių, nustatant didesnius kaip 4 cm navikus, esant teigiamai šeiminei ar padidintos apšvitos anamnezei. Taip pat tiroidektomija (arba likusios skilties pašalinimas) rekomenduojama įtariant abipusį išplitimą į kaklo limfmazgius, pacientams, turintiems kliniškai reikšmingų gretutinių ligų, taip pat pacientui pageidaujant (16).

Gydomosios operacijos apimtis

Chirurginio gydymo alternatyvos, esant PSV, yra vienos skilties pašalinimas (lobistmektomija) arba visos skyd liaukės pašalinimas (tiroidektomija). Operacijos apimtis, esant mažos rizikos, nedideliems, intratiroidiniams navikams, išlieka diskusijų objektas. Kai kurių autorių duomenimis, tiroidektomija neturi pranašumų prieš lobistmektomiją išgyvenamumo prasme (177–179). Taip pat lobistmektomija yra saugesnė vertinant grįžtamojo gerklų nervo pažeidimo, kraujavimo ir nuolatinės hipokalcemijos riziką (180). Atlikus tiroidektomiją, reikalinga pakaitinė hor-

monų terapija, o po atliktos lobistmektomijos pooperacinė biocheminė hipotirozė pasireiškia 22 %, kliniškai reikšminga hipotirozė – tik 4 % pacientų (181, 182). Dėl antrosios skilties šalinimo yra svarstoma histologinio tyrimo metu nustatčius didesnius navikus, skydliaukės kapsulės peraugimą arba išplitimą į centrinius ir šoninius kaklo limfmazgius (183). C. Lee ir kiti nustatė, kad esant mikrokarcinomoms histologiškai diagnozuotas išplitimas į centrinius kaklo limfmazgius nėra susijęs su ligos recidyvavimu, todėl pacientams, kuriems operacijos metu atlikta lobistmektomija su profilaktine limfadenektomija ir histologinio tyrimo metu nustatyta mikrokarcinoma su metastazėmis limfmazgiuose, pakartotinė operacija ir kitos skydliaukės skilties šalinimas nėra rekomenduojamas (31). M. Adamas ir kiti teigia, kad net 1–4 cm dydžio PSV navikų grupėje operacijos apimtis neturėjo įtakos pacientų išgyvenamumui (184). Kitų autorių nuomone, optimali operacijos apimtis PSV atveju yra tiroidektomija. Pagrindiniai šią nuomonę palaikantys argumentai yra didelis (iki 60 %) abipusio PSV dažnis (185), mažesnis recidyvavimo dažnis (186), geresni išgyvenamumo rodikliai (187), galimybė taikyti pooperacinę radioaktyviojo jodo terapiją, stebėti tiroglobuliną (16). Taip pat pažymima, kad patyrusiam chirurgui atliekant lobistmektomiją ir tiroidektomiją komplikacijų dažniai yra panašūs (188, 189).

Amerikos skydliaukės asociacijos rekomendacijose pacientams, kuriems nustatomi didesni kaip 4 cm navikai (kliniškai T4), kliniškai nustatomos metastazės limfmazgiuose (N1) arba tolimosios metastazės (M1), rekomenduojama operacijos apimtis – tiroidektomija. Pacientams, kuriems nustatomi didesni kaip 1 cm, bet mažesni kaip 4 cm navikai be ekstratiroidinio išplitimo ir išplitimo į limfmazgius (kliniškai N0), rekomenduojama lobistmektomija arba tiroidektomija. Lobistmektomija gali būti atliekama esant mažos rizikos PSV. Tačiau, planuojant pooperacinę radioaktyviojo jodo terapiją, norint užtikrinti adekvatų pacientų stebėjimą ir atsižvelgiant į paciento pageidavimus, gali būti pasirinkta ir didesnės apimties operacija (16).

Limfadenektomijos apimtis

Prieš operaciją nustatytas išplitimas į šoninius kaklo limfmazgius (II–V sritys), net ir esant mažam navikui, reikalauja adekvataus chirurginio gydymo. Šiems pacientams turi būti atlikta tiroidektomija ir gydomoji radikali modifikuota limfadenektomija (36). O profilaktinės limfadenektomijos nauda išlieka diskusijų

objektas. Mikrometastazės limfmazgiuose – dažnas reiškinys PSV atveju. Atliekant profilaktinę centrinę limfadenektomiją (VI sritis), kai prieš operaciją UG tyrimo metu išplitimas į kaklo limfmazgius nepasireiškia, histologinio tyrimo metu mikrometastazės limfmazgiuose nustatomos 33–63 % pacientų. Atliekant profilaktinę šoninę limfadenektomiją (II–V sritis), mikrometastazės limfmazgiuose nustatomos 57–64 % pacientų (190–193). Tačiau lieka neaiški PSV metastazių limfmazgiuose klinikinė svarba. Studijų duomenimis, metastazės limfmazgiuose neturėjo reikšmės pacientų, ypač jaunesnių kaip 45 metai, išgyvenamumo rodikliams (179, 194). Taip pat pažymėtina, kad profilaktinė centrinė limfadenektomija siejama su didesne gerklų grįžtamojo nervo pažeidimo ir balso klosčių paralyžiaus rizika (2–7 %) bei laikinojo (14–60 %) ir nuolatinio (2–5 %) hipoparatiroidizmo rizika (192, 195, 196). Kitų autorių duomenimis, metastazės sritiniuose limfmazgiuose susijusios su dažnesniu ligos atsinaujinimu (197–199), o atsinaujinimas – su blogesniais išgyvenamumo rodikliais (197, 199).

Amerikos skydliaukės asociacija 2015 metų gairėse rekomenduoja apsvarstyti profilaktinės limfadenektomijos galimybę pacientams, kuriems nėra klinikinių išplitimo į sritinius limfmazgius požymių (kliniškai N0), tačiau yra nustatomas pažengęs pirminis tumoras (kliniškai T3 arba T4), nustatomos metastazės šoniniuose kaklo limfmazgiuose (kliniškai N1b) arba kai limfadenektomija turės įtakos sprendimui dėl tolesnės gydymo taktikos. Tiroidektomija be profilaktinės centrinės limfadenektomijos gali būti atliekama esant neinvazyviems T1–T2 navikams be klinikinių plitimo į limfmazgius požymių (16).

Nustačius didelės rizikos PSV, adekvati TSH supresija yra būtina, o radioaktyviojo jodo terapijos skyrimo galimybė – svarstyтина (200).

3.6. Papilinio skydliaukės vėžio (PSV) diagnostikos ir gydymo problemos

Pastaraisiais dešimtmečiais pastebėtas sergamumo skydliaukės vėžiu didėjimas gali būti vadinamas pandemija, tačiau, atidžiau nagrinėdami situaciją, matome, kad padidėjimas daugiausia buvo lemtas ypač pagerėjusios diagnostikos kokybės ir tyrimų prieinamumo. Absoliuti dauguma naujai diagnozuotų navikų buvo < 2 cm dydžio PSV atvejai. Folikulinio, medulinio, anaplastinio skydliaukės

vėžio dažniai išliko stabilūs (201). 1988–1989 m. iš visų diagnozuotų skydliaukės vėžių mikrokarcinomos sudarė apie 25 %, o 2008–2009 m. šie navikai buvo nustatyti 39 % pacientų (16). Dėl šios priežasties drastiškai išaugo sergamumas, mirštamumo rodikliai išliko stabilūs, o chirurginio gydymo apimtys padidėjo dėl kliniškai nereikšmingų atvejų ir diagnostinių operacijų.

Nors skydliaukės UG kontroliuojama PAB ir citologinis tyrimas yra laiko mi auksiniu standartu mazginių skydliaukės susirgimų diagnostikoje ir pasižymi ganėtinai aukštu jautrumu ir specifiškumu, citologinio tyrimo vertinimo subjektyvumas nulemia plačias šio tyrimo interpretavimo ir kategorizavimo ribas. Dėl skydliaukės navikų geros diferenciacijos ir jų morfologinio panašumo į gerybinius skydliaukės mazgus 10–26 % atvejų priskiriami neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijoms (9). Norint nustatyti tikslią diagnozę, šiems pacientams yra indikuotina diagnostinė operacija ir jie sudaro apie 50 % visų dėl įtariamo skydliaukės vėžio operuojamų pacientų, tačiau, atlikus pašalintų audinių histologinį tyrimą, skydliaukės vėžio diagnozė patvirtinama tik trečdaliui pacientų (10, 8). Neturint patikimų priešoperacinių diagnostinių kriterijų, rizikuojama bendrinėmis, su chirurgine intervencija susijusiomis, bei skydliaukės chirurgijai specifinėmis komplikacijomis.

Tinkamai parinkti gydymosi operacijos apimtį galima tik turint galimybę prognozuoti papildinio skydliaukės vėžio agresyvumą. Nors apskritai PSV pasižymi gera prognoze (202, 203), dėl skirtingo vėžio agresyvumo ir nepakankamos pirminės operacijos apimties daliai pacientų tenka atlikti pakartotinę operaciją, kuri yra siejama su papildomomis išlaidomis, psichologiniu diskomfortu ir padidėjusia komplikacijų rizika (150).

Pastaruoju metu atliekami molekuliniai tyrimai pristatomi kaip turintys potencialios reikšmės skydliaukės vėžio diagnostikai ir agresyvumo prognozavimui, tačiau skirtingas mutacijų pasireiškimo dažnis, didelis pristatomų studijų metodikų heterogeniškumas lemia rezultatų įvairumą ir interpretavimo problemas.

4. DARBAI DISERTACIJOS TEMA

4.1. Straipsniai disertacijos tema

1. Beiša A, Beiša V, Stoškus M, Ostonevičiūtė E, Griškevičius L, Strupas K. The value of the repeated examination of BRAF V600E mutation status in diagnostics of papillary thyroid cancer. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(1): 35–40.
2. Beiša A, Kvietkauskas M, Beiša V, Stoškus M, Ostonevičiūtė E, Jasiūnas E, Griškevičius L, Strupas K. The utility of the Bethesda category and its association with BRAF mutation in the prediction of papillary thyroid cancer stage. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Mar; 402(2): 227–234.
3. Beiša A, Kvietkauskas M, Beiša V, Stoškus M, Ostonevičiūtė E, Jasiūnas E, Griškevičius L, Šeinin D, Šileikytė A, Strupas K. Significance of BRAF V600E Mutation and Cytomorphological Features for the Optimization of Papillary Thyroid Cancer Diagnostics in Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, doi: 10.1055/a-0588-4885

4.2. Pranešimai disertacijos tema

1. Beiša A, Beiša V, Stoškus M, Ostonevičiūtė E, Juškevičius D, Petroška D, Griškevičius L, Strupas K. BRAF V600E. Opportunity to decrease the Amount of thyroid surgery. 5th Workshop of European society of endocrine surgery (ESES). 2013 m. gegužės 23–25 d. Berlynas, Vokietija.
2. Beiša A, Beiša V, Ostonevičiūtė E, Stoškus M, Juškevičius D, Petroška D, Griškevičius L, Strupas K. Cancer papillaire de la thyroid. Expression des Mutations BRAF V600E. Évaluation et de leurs Methode de determination. 13th Congrès de l' Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE). 2013 m. birželio 14 d. Lionas, Prancūzija.
3. Beiša A, Beiša V, Ostonevičiūtė E, Stoškus M, Griškevičius L, Strupas K. The potential utility of BRAF V600E status follow-up in FNA of thyroid nodule. 6th Workshop of European society of endocrine surgery (ESES). 2015 m. gegužės 28–30 d. Varna, Bulgarija.

4. Beiša A, Kvietkauskas M, Beiša V, Stoškus M, Ostonevičiūtė E, Griškevičius L, Strupas K. The utility of the BRAF mutation status and Bethesda category in the prediction of papillary thyroid cancer stage. The 3rd International conference of evolutionary medicine: Pre-existing mechanisms and patterns of current health issues. 2016 m. birželio 14–19 d. Vilnius, Lietuva.
5. Beiša A, Kvietkauskas M, Beiša V, Stoškus M, Ostonevičiūtė E, Griškevičius L, Strupas K. The utility of the Bethesda category and its association with BRAF mutation in the prediction of papillary thyroid cancer stage. 7th Symposium of European society of endocrine surgery (ESES). 2017 m. balandžio 6–8 d. Oksfordas, Jungtinė Karalystė.
6. Beiša A, Kvietkauskas M, Beiša V, Stoškus M, Ostonevičiūtė E, Griškevičius L, Strupas K. BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių reikšmė papilinio skydliaukės vėžio chirurginio gydymo optimizavimui. LMA Biologijos, medicinos ir geomokslų skyriaus organizuota jaunųjų mokslininkų konferencija „BIOATEITIS: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos“. 2017 m. gruodžio 7 d. Vilnius, Lietuva.
7. Beiša A, Kvietkauskas M, Beiša V, Stoškus M, Ostonevičiūtė E, Jasiūnas E, Šeinin D, Šileikytė A, Griškevičius L, Strupas K. The diagnostic value of BRAF V600E mutation status combined with cytomorphological features for diagnosis of papillary thyroid cancer in cytologically indeterminate thyroid nodules. 8th Biennial Congress of European society of endocrine surgery (ESES). 2018 m. gegužės 24–26 d. Amsterdamas, Olandija.

5. DARBO METODOLOGIJA

Tyrimui atlikti 2012 m. balandžio 26 d. gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas Nr. 158200-04-475-137 (žr. 1 priedą). Tyrimo vieta – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos (VUL SK). Tyrime dalyvauti buvo kviečiami pacientai, kurie kreipėsi į minėtą gydymo įstaigą ir atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus.

5.1. Įtraukimo į tyrimą kriterijai

Įtraukiant pacientus į tyrimą, remtasi šiais kriterijais:

- 18 metų ir vyresni pacientai;
- Skydliaukės UG metu nustatyti mazgai, turintys piktybiškumo požymių;
- Atlikta UG kontroliuojama piktybiškumo požymių turinčio mazgo PAB;
- PAB aspirate nustatyti citologiniai pokyčiai, kurie pagal Bethesda sistemą priskiriami III, IV, V, VI kategorijoms.

5.2. Atmetimo kriterijai

Pacientai nebuvo įtraukiami į tyrimą, remiantis šiais kriterijais:

- Nėštumas;
- PAB aspirate nustatomi citologiniai pokyčiai, kurie pagal Bethesda sistemą priskiriami I arba II kategorijoms;
- Operacija atliekama ne dėl įtariamo onkologinio susirgimo.

5.3. Tyrimai ir diagnostika

Pagal galiojančius VUL SK diagnostinius standartus pacientams dėl įtariamoms skydliaukės patologijoms atliktas UG tyrimas. UG metu nustatytus piktybiškumo požymių turinčius skydliaukės mazgus, rutiniškai atlikta UG kontroliuojama piktybiškumo požymių turinčio skydliaukės mazgo PAB. Plonos adatos biopsijos mėginys išsiųstas citologiniam ištyrimui (visi preparatai vertinti vieno tyrėjo). Dokumentuoti 22 citologiniai požymiai, atvejai suskirstomi pagal Bethesda skydliaukės citopatologijos klasifikavimo sistemą. Pacientai konsultuoti endokrinolo-

logo. Pacientai, kuriems nustatyti III, IV, V, VI kategorijoms būdingi požymiai, nukreipti chirurgo konsultacijai. Nustačius indikacijas operacijai, pacientams rekomenduotas operacinis gydymas. Atitinkantiems įtraukimo kriterijus pacientams sutikus su operaciniu gydymu, buvo pasiūlyta dalyvauti tyrime ir pateikta Lietuvos bioetikos komiteto patvirtinta asmens, dalyvaujančio klinikiniam tyrime, informuoto sutikimo forma (žr. 2 priedą) bei informuoto asmens sutikimo dalyvauti tyrime forma (žr. 3 priedą). Į papildomai iškilusius klausimus pacientams žodžiu atsakė gydymo įstaigoje dirbantys tyrėjai. Pacientai, kurie, susipažinę su tyrimo sąlygomis ir perskaitę asmens informavimo formą, sutiko dalyvauti tyrime, pasirašė informuoto asmens sutikimo dalyvauti tyrime formą. Šią formą taip pat pasirašė ir pasiliko saugoti vyr. tyrėjas. Pacientui sutikus dalyvauti tyrime, buvo informuojamas citologijos laboratorijoje dirbantis tyrėjas, kuris perduodavo paciento PAB aspirato likučius tyrėjui, dirbančiam genetinių tyrimų laboratorijoje, BRAF V600E mutacijos tyrimams atlikti (visi preparatai vertinti vieno tyrėjo). Pacientai hospitalizuoti į Pilvo chirurgijos centrą operaciniam gydymui. Pašalinti histologiniai audiniai buvo siunčiami histologiniam ištyrimui (visi preparatai vertinti vieno tyrėjo). Piktybinio susirgimo stadijavimui buvo naudojama Amerikos Jungtinio vėžio komiteto (AJCC) rekomenduojama 2009 m. 7-oji TNM klasifikacija (23). Jei galutinio histologinio tyrimo metu nustatytas papildinis skyd liaukės vėžys, tačiau citologinio tyrimo preparate BRAF V600E mutacija nenustatyta, atliktas papildomas BRAF V600E mutacijos tyrimas iš histologinio preparato.

5.3.1. Skyd liaukės ultragarsinis (UG) tyrimas ir plonos adatos biopsija (PAB). VUL SK patvirtinta procedūra

Skyd liaukės UG tyrimas atliktas pacientui gulint ant nugaros, po pečiais padėjus pagalvę, atlošus kaklą. Naudotas UG aparatas, turintis aukšto dažnio linijinį jutiklį (7–15 MHz), turintį didelę skiriamąją gebą (0,7–1 mm) ir didelę skvarbą. Vaizdai vertinti pilkoje realaus laiko ir spalvinėje Doplerio skalėje. UG tyrimo metu įvertinta skyd liaukės parenchima, skilčių dydis, mazgų dydis, mazgų lokalizacija, UG charakteristikos, centrinių ir šoninių limfmazgių galimi pokyčiai. Skyd liaukės mazgai pagal UG charakteristikas įvertinti kaip aukšto, vidutinio, žemo, labai žemo piktybiškumo rizikos ir nepiktybiniai.

Aukštos piktybiškumo rizikos mazgai.

Hipoechogeniški, solidiniai arba su nedideliu skysčio kiekiu mazgai, turintys 1 ir daugiau echoskopinių piktybiškumo požymių:

- Nelygūs mazgo kraštai;
- Mikrokalcinatai;
- Kalcinuoto mazgo žiedo nutrūkimai;
- Mazgas apibūdinamas kaip labiau pailgas nei platus;
- Būdingas mazgo plitimas už skyd liaukės ribų.

Vidutinės piktybiškumo rizikos mazgai.

Tai hipoechogeniški, solidiniai arba su nedideliu skysčio kiekiu, lygiais kraštais ir neturintys kitų echoskopinių piktybiškumo požymių skyd liaukės mazgai.

Žemos piktybiškumo rizikos mazgai.

Tai izoechogeniški ar hiperechogeniški, solidiniai arba dalinai solidiniai su ekscentrine solidine dalimi, neturintys echoskopinių piktybiškumo požymių skyd liaukės mazgai.

Labai žemos piktybiškumo rizikos mazgai.

Tai spongiforminiai ar dalinai cistiniai mazgai, neturintys jokių echoskopinių piktybiškumo požymių.

Nepiktybiniai mazgai – tai cistiniai, neturintys solidinio komponento skyd liaukės mazgai.

Remiantis mazgų UG charakteristikomis ir dydžiu, nustatomos indikacijos punkcijai:

- 1 cm ir didesni aukštos piktybiškumo rizikos skyd liaukės mazgai (be ekstratiroidinio plitimo);
- Bet kokio dydžio aukštos piktybiškumo rizikos skyd liaukės mazgai su ekstratiroidiniu plitimu;
- 1 cm ir didesni vidutinės piktybiškumo rizikos skyd liaukės mazgai;
- 1,5 cm ir didesni žemos piktybiškumo rizikos skyd liaukės mazgai;
- 2 cm ir didesni labai žemos piktybiškumo rizikos skyd liaukės mazgai.

Pastabos:

- 1 cm ir didesni daugybiniai skydliaukės mazgai punktuoti pagal tas pačias indikacijas kaip ir solitariniai mazgai.
- Esant daugiamazgei strumai, punktuoti skydliaukės mazgai, kuriuose ryškiausi piktybiškumo ultragarsiniai požymiai, arba didžiausi skydliaukės mazgai.
- Žemo ar labai žemo piktybiškumo daugybiniai skydliaukės mazgai palikti stebėti neatliekant ASP (ištyrimo taktiką parenka gydytojas endokrinologas) arba punktuotas didžiausias (didesnis negu 2 cm) skydliaukės mazgas.

Skydliaukės UG tyrimo metu nustatčius mazgą, turintį indikacijas UG kontroliuojamai PAB, pagal patvirtintą procedūrą paruošus rankas, lauką ir priemones, UG daviklis uždėtas ant kaklo, skydliaukės projekcijoje, ekrane rodomas norimo punktuoti mazgo ar patologiškai pakitusio skydliaukės audinio vaizdas. Viena ranka laikomas daviklis, kita ranka – švirkštas su 21–27 G adata. Durta nedideliu atstumu nuo daviklio statmenai arba skersai ultragarso spindulio. Stebint galiuką, adata įvesta į norimą vietą ir švytuoklės principu atlikti dūriai. Aspiratas gautas švirkšte sudarant vakuumą. Mazgas punktuojamas 2, jei reikia – ir daugiau kartų. Dalis PAB metu gautos skydliaukės audinio medžiagos sušvirkšta į buteliuką su skysta terpe, likusi aspiruotos medžiagos dalis tolygiai plonu sluoksniu paskleista ant objekcinio stiklelio. Tepinėliai fiksuoti sausiai.

5.3.2. Citologinis aspirato tyrimas

Kiekvieno paciento PAB aspiratai vertinti dažytuose Papanicolau tepinėliuose ir automatizuota *BD Prep Stain* sistema paruoštuose tepinėliuose. Tepinėliai vertinti šviesaus lauko mikroskopu *Olympus CH30/31*. Iš pradžių visas mikropreparatas vertintas 10 kartų didinančiu objektyvu. Tepinėlis traktuotas kaip tinkamas vertinti, jei stebėtos bent šešios skydliaukės epitelio grupelės (po 7–10 ląstelių). Citomorfologiniai ląstelių požymiai (branduolių morfologija, anizokorizės išraiška, chromatino homogeniškumas, chromatino ruožėtumas, chromatino dribsningumas, chromatino smulkiadispersiškumas, branduolėliai, citoplazmos kiekis, citoplazmos intensyvumas, degeneracijos požymiai, Hurthle ląstelės, limfocitai, makrofagai, normofolikulai / makrofolikulai, mikrofolikulai, papildinės struktūros,

atipija, citoplazmos išvaržos, psamoniniai kūneliai, koloido kiekis, koloido konsistencija, rožinio koloido rutuliai) vertinti 40 arba 100 kartų didinančiais objektyvais. Sisteminiam citologinio tyrimo duomenų kaupimui ir analizei buvo sukurta speciali forma (žr. 4 priedą). Atvejai suskirstyti remiantis Bethesda skydliaukės citopatologijos klasifikavimo sistema (61).

5.3.3. Genetinis BRAF V600E mutacijos tyrimas

Skydliaukės plonos adatos bioptrato skystos terpės preparatai (apdoroti eritrocitų lizės tirpalu) arba medžiaga iš histologinio preparato buvo perkelti į 1,5 ml tūrio mėgintuvėlius. Genominė DNR buvo išskirta naudojant *GeneJet Genomic DNA Purification Kit* rinkinį (*Thermo Scientific*, Vilnius, Lietuva). Siekiant nustatyti BRAF V600E mutaciją (GTG > GAG) buvo sukurta speciali tyrimo metodika tikro laiko PGR pagrindu. Naudojant kontrolinę reakciją buvo nustatoma bendra BRAF V600 kodono sritis (mutuota ir nemutuota) tirtuose mėginiuose (vidinė tyrimo kontrolė), o antro tipo reakcijoje – specifškai tik GTG > GAG mutacija. Pradmenų sekos buvo parinktos neautomatiniu (rankiniu) būdu, o jų charakteristikos įvertintos naudojant *OligoCalc* programėlę (204). Tiesioginis pradmuo, skirtas specifškai aptikti BRAF V600E mutacijai, papildomai buvo redaguotas pagal *Amplification Refractory Mutation System* principą, įvedant reikiamą nukleotidų sekos pakitimą 3' pradmens gale (205, 206). Atvirkštinis pradmuo buvo naudojamas tas pats abiejų tipų reakcijose. Pradmenų nukleotidų sekos buvo šios: BRAF_V600E_tiesioginis gtgattttggctagctacggag; BRAF_tiesioginis tagtgattttggctagctacag; BRAF_atvirkštinis CATCCACAAAATGGATCCAGAC. Tikro laiko PGR buvo atliekamos dviem pakartojimais naudojant *Maxima™ SYBR Green qPCR Master Mix* reakcijos mišinį, papildytą 0,4 fermentiniais vnt. UNG (abu *Thermo Scientific*, Vilnius, Lietuva), 300 nmol kiekvieno iš pradmens (*Metabion*, 82152 Planegas / Šteinkirchenas, Vokietija) ir 0,005–0,05 µg DNR 20 µl bendrame reakcijos tūryje. Tikro laiko PGR buvo atliekama *Bio-Rad CFX96* analizatoriuje (*Bio-Rad Laboratories*, Herkulesas, Kalifornija, JAV) pasirinkus tokias reakcijos sąlygas: 2 min. 50 °C, 10 min. 95 °C ir 37 ciklai 95 °C 15 sek. 60 °C 1 min.

Pirmųjų dvidešimt BRAF V600E teigiamų bei laukinio tipo (BRAF V600E neigiamų) atvejų rezultatai buvo patvirtinti atlikus kontrolinius atitinkamų atvejų histologinių preparatų BRAF V600E DNR sekoskaitos tyrimus taikant anksčiau

paskelbtą metodiką (207). Tikro laiko PGR metodikos analitinis jautrumas buvo 2,5 log (arba 0,2 %) ir buvo apskaičiuotas ištyrus seriją BRAF V600E teigiamo atvejo skiedimų nemutuotoje DNR.

5.4. Chirurginis gydymas

Visi pacientai gavo savalaikį ir visavertį, pagal galiojančius VUL SK gydymo standartus numatytą gydymą. Jų dalyvavimas biomedicininiam tyrimui neturėjo jokios įtakos jų ligos eigai, gydymui ir baigčiai.

Operuojantis chirurgas nebuvo supažindintas su BRAF V600E mutacijos tyrimo rezultatais ir jie neturėjo įtakos sprendimui dėl indikacijų operacijai ar operacijos apimtims. Pacientams atlikta skydliaukės tarpinės dalies, skilties, skilties su tarpine dalimi arba visos skydliaukės pašalinimo operacija. Operacijos metu įprastai buvo atliekamas skubus pašalintų audinių histologinis tyrimas. Daliai pacientų atlikta profilaktinė (VI sritis) vienpusė arba abipusė limfadenektomija. Jei prieš operaciją UG tyrimo metu stebėti patologiškai pakitę šoniniai kaklo limfmazgiai, kartu atlikta ir radikali modifikuota limfadenektomija (II–V sritys).

5.5. Rezultatų vertinimas matematinės statistikos metodais

Studijos imties dydis buvo apskaičiuotas remiantis Vėžio registro duomenų bazėje pateikiamu per metus naujai diagnozuotų skydliaukės vėžio atvejų skaičiumi, pasirinkus 95 % tikimybę ir 5 % paklaidą. Tyrimo rezultatams apdoroti buvo sukurta tiriamųjų asmenų duomenų bazė. Į ją suvesti tiriamųjų pacientų duomenys: lytis, amžius, citomorfologiniai pokyčiai (branduolių morfologija, anizokariozės išraiška, chromatino homogeniškumas, chromatino ruožėtumas, chromatino dribsningumas, chromatino smulkiadispersiškumas, branduolėliai, citoplazmos kiekis, citoplazmos intensyvumas, degeneracijos požymiai, Hurthle ląstelės, limfocitai, makrofagai, normofolikulai / makrofolikulai, mikrofolikulai, papildinės struktūros, atipija, citoplazmos išvaržos, psamoniniai kūneliai, koloido kiekis, koloido konsistencija, rožinio koloido rutuliai), nustatyta Bethesda sistemos kategorija, BRAF V600E mutacijos iš PAB preparato tyrimo rezultatai, atlikto skubaus intraoperacinio histologinio tyrimo rezultatai, operacijos apimtis bei atliktos limfadenektomijos tipas, patohistologiniai pokyčiai (naviko dydis cm, ekstratiroidi-

nis išplitimas (T), metastazės limfmazgiuose (N), limfovaskulinė invazija, daugiažidiniškumas, inkapsuliacija, histologinis naviko variantas), piktybinio susirgimo stadija, BRAF V600E mutacijos iš histologinio preparato tyrimo rezultatai.

Tyrimo rezultatams apdoroti naudota IBM SPSS STATISTICS programų paketo 23.0 versija. Naudoti įvairūs, vienas kitą papildantys matematinės statistikos analizės metodai, siekiant kiek galima tikslesnių rezultatų.

Tyrimo metu vertinta Bethesda sistemos, citomorfologinių požymių, BRAF V600E mutacijos, BRAF V600E mutacijos ir citologinių požymių kompleksinė reikšmė papildinio skydliaukės vėžio diagnostikai, taip pat Bethesda sistemos ir BRAF V600E mutacijos reikšmė papildinio skydliaukės vėžio histologinių agresyvumo požymių prognozavimui.

Aprašant pacientų lyginamąsias grupes, pateiktos kategorinių kintamųjų absoliutinės ir procentinės vertės, intervalinių kintamųjų vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai arba medianos ir minimalios ir maksimalios vertės.

Hipotezėms apie intervalinių kintamųjų skirstinio normalumą patikrinti naudoti Kolmogorovo–Smirnov (angl. Kolmogorov-Smirnov test) kriterijus ir Šapiro–Vilko (angl. Shapiro-Wilk test) kriterijus (tinkamesnis mažoms imtims).

Dviejų lyginamųjų grupių skirtumo statistiniam reikšmingumui įvertinti, kai lyginamas kintamasis yra intervalinis, o kintamųjų skirstiniai nėra normalieji, buvo naudotas Mano–Vitnio–Vilkoksono (angl. Mann-Whitney-Wilcoxon test) kriterijus. Šis kriterijus yra nepriklausomų imčių t kriterijaus, naudojamo normalumo sąlygas tenkinantiems kintamiesiems, analogas.

Kai kintamieji nėra intervalų skalės, priklausomumo tarp tiriamų faktorių statistiniam reikšmingumui nustatyti buvo naudojami χ^2 kriterijaus pagrindu sudaryti metodai vardiniams (nominaliems) ir ranginiams (kategoriniams) kintamiesiems. Skirtumų tarp vardinių (nominalių) ir ranginių (kategorinių) kintamųjų statistiniam reikšmingumui įvertinti buvo skaičiuotas Pirsono (angl. Pearson) χ^2 (chi kvadrato) kriterijus, o kai kintamojo nors vienos reikšmės stebėtas dažnis < 5 , Fišerio tikslusis (angl. Fisher's exact) kriterijus.

Nustačius statistiškai reikšmingą priklausomybę tarp analizuojamų faktorių, papildomai buvo apskaičiuotas ryšio tarp tų faktorių stiprumas, kurį parodo koreliacijos koeficientas r . Ryšių stiprumui tarp kintamųjų įvertinti buvo apskaičiuoti atitinkami koreliacijos koeficientai, paremti χ^2 kriterijumi. Ryšių stiprumui tarp

vardinių (nominalių) kintamųjų įvertinti apskaičiuotas Kramerio V (Cramer's V) koreliacijos koeficientas. Ryšių stiprumui, kai vienas kintamasis yra vardinės (nominalios) arba ranginės skalės (kategorinis kintamasis), o kitas kintamasis – intervalinis, įvertinti buvo skaičiuotas eta koeficientas.

Buvo pasirinktas statistinio reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$, rezultatai buvo vertinami kaip statistiškai reikšmingi, kai dvipusei hipotezei p reikšmė buvo mažesnė už $0,05$ ($p < 0,05$).

Galutinio histologinio tyrimo rezultatui prognozuoti, kai žinomi atitinkamų tyrimų duomenys, sudarytas binarinės logistinės regresijos modelis (binarinė logistinė regresijos lygtis). Binarinė logistinė regresijos lygtis sudaryta atliekant žingsninę (pažingsninę, keliaetapę) regresiją. Pradėta nuo regresijos, kai „žingsniuojama pirmyn ir tik pirmyn“, t. y. kai į modelį įtraukiami vis nauji statistiškai reikšmingi regresoriai (akumuliuojamoji, kaupiamoji regresija, angl. *forward stepwise regression*). Procesas baigiamas, kai neįtraukti lieka tik statistiškai nereikšmingi regresoriai. Analogiškas rezultatas gautas atliekant žingsninę regresiją, kai „žingsniuojama atgal ir tik atgal“, t. y. kai pradedama nuo modelio su visais regresoriais, palaipsniui po vieną vis šalinant statistiškai nereikšmingus iš jų (eliminuojamoji, šalinamoji regresija, angl. *backward stepwise regression*). Procesas baigiamas, kai modelyje lieka tik statistiškai reikšmingi regresoriai.

Matematiškai logistinė regresija išreiškiama lygtimi:

$$z = \ln \frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)} = C + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + \dots + b_nX_n.$$

Čia $Y = 1$ reiškia įvykį sirgti PSV, o $Y = 0$ reiškia įvykį nesirgti PSV.

Tikimybės sirgti PSV $P(Y = 1)$ modelis išreiškiamas lygtimi:

$$P(Y = 1) = \frac{e^z}{1 + e^z} = \frac{1}{1 + e^{-z}}.$$

Tikimybės nesirgti PSV $P(Y = 0)$ modelis išreiškiamas lygtimi:

$$P(Y = 0) = 1 - P(Y = 1).$$

Šiame modelyje $\ln \frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)}$ yra tikimybių santykio $\frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)}$, dar vadinamo įvykio $Y = 1$ galimybe (angl. *Odds*), logit funkcija. C yra poslinkis (atkarpos ilgis) ordinačių ašyje (angl. *Intercept*) ir $b_1, b_2, b_3, \dots, b_n$ yra krypties koeficientai

(angl. *Slope*) – regresijos tiesės apibūdinančios konstantos. Atitinkamai C , b_1 , b_2 , b_3 , ..., b_n yra regresinės lygties koeficientai, kurie gaunami įvertinus tyrimo imties duomenis ir pateikia atitinkamas reikšmes, parodančias kriterijų kintamųjų pokyčius, atitinkančius prognozuojančių kintamųjų pokyčius. X_1 , X_2 , X_3 , ..., X_n yra nepriklausomi, prognozuojantys, aiškinamieji kintamieji (regresoriai), įgyjantys dvi reikšmes: 0 (kai sąlyga netenkinama) ir 1 (kai sąlyga tenkinama). Simbolis „ e “ reiškia natūrinio logaritmo \ln pagrindą e ($e \approx 2,7182818284\dots$). Y yra priklausomas kriterijaus dvinaris kintamasis (regresuojamasis), įgyjantis reikšmę 0, kai hipotezė nepasitvirtina, ir įgyjantis reikšmę 1, kai hipotezė pasitvirtina.

Pasirinkus rizikos sirgti PSV ribinę reikšmę, lygią 0,5, visi atvejai buvo suskirstyti (klasifikuoti) į dvi grupes: mažos rizikos grupę (kai rizika sirgti PSV < 0,5) ir didelės rizikos grupę (kai rizika sirgti PSV \geq 0,5).

Modelio tinkamumas duomenims įvertintas remiantis toliau aprašytais charakteristikomis:

- **Klasifikacinė lentelė.**

Konkreiems stebėjimams prognozuojama Y reikšmė ir žiūrima, ar spėjimas sutapo su tikrąja Y reikšme. Kuo daugiau sutapimų, tuo modelis geresnis. Kiekvienos kategorijos stebėjimų turi būti suklasifikuota daugiau, nei gautume atsitiktinai spėdami.

- **Tikėtinumų santykio kriterijus.**

Chi kvadrato statistika ir jos p reikšmė parodo, ar modelyje yra bent vienas reikalingas regresorius. Tam buvo skaičiuota didžiausio tikėtinumo chi kvadrato statistika. Jeigu statistikos p reikšmė $\geq 0,05$, tai regresijos modelio tinkamumas labai abejotinas. Jeigu $p < 0,05$, tai modelis tikriausiai tinkamas.

- **Hosmerio–Lemešou kriterijus (angl. Hosmer and Lemeshow test).**

Papildomai skaičiuota Hosmerio–Lemešou chi kvadrato statistika. Hosmerio–Lemešou kriterijus yra alternatyva anksčiau minėtam didžiausio tikėtinumo chi kvadrato kriterijui. Modelis gerai tinka duomenims, kai Hosmerio–Lemešou chi kvadrato statistikos p reikšmė $\geq 0,05$.

- **Voldo (angl. Wald) kriterijai regresoriams.**

Voldo testai padeda nuspręsti, ar regresorius šalintinas iš modelio. Jeigu $p < 0,05$, tai regresorius yra statistiškai reikšmingas ir jis modelyje paliekamas. Jeigu $p \geq 0,05$, tai kintamasis yra statistiškai nereikšmingas ir jis iš modelio pašalinamas. Išimtis gali būti taikoma regresoriams, turintiems didelę reikšmę galutiniam regresinės lygties rezultatui.

- **Determinacijos (pseudo-) koeficientai (R^2).**

Modelio tikimo duomenims įvertinti buvo papildomai skaičiuoti Kokso ir Snelo R^2 (angl. Cox & Snell R Square), Nagelkerkės R^2 (angl. Nagelkerke R Square) determinacijos (pseudo-) koeficientai (angl. R square). Jie parodo bendrąjį modelio tikimą duomenims. Šie koeficientai įgyja reikšmes iš intervalo $[0;1]$. Kuo koeficiento reikšmė didesnė, tuo modelis geriau tinka duomenims. Negerai, kai $R^2 < 0,20$. Priešingai nei tiesinėje regresijoje, logistinėje regresijoje determinacijos koeficientas vaidina tik pagalbinių vaidmenį. Tačiau, siekdami kiek įmanoma didesnio tikslumo, vertinome ir šį koeficientą.

Modelyje palikome tik tuos kintamuosius, kurie tenkino anksčiau išvardytas sąlygas.

Tyrimų diagnostinės specifikacijos apskaičiuotos pagal formules:

Jautrumas = $100 \times (\text{tikrai teigiami atvejai} / (\text{tikrai teigiami atvejai} + \text{klaidingai neigiami atvejai}))$;

Specifiškumas = $100 \times (\text{tikrai neigiami} / (\text{klaidingai teigiami} + \text{tikrai neigiami}))$;

Teigiama prognostinė vertė = $100 \times (\text{tikrai teigiami} / (\text{tikrai teigiami} + \text{klaidingai teigiami}))$;

Neigiama prognostinė vertė = $100 \times (\text{tikrai neigiami} / (\text{klaidingai neigiami} + \text{tikrai neigiami}))$.

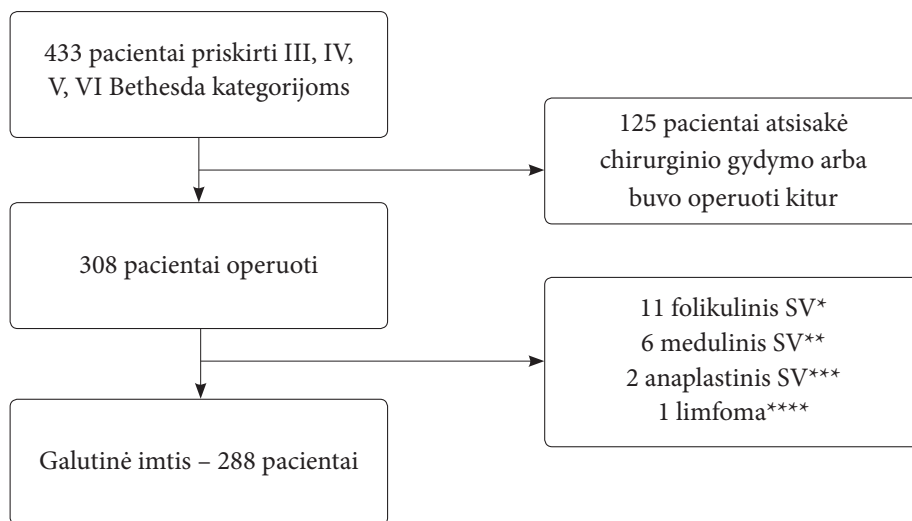
6. TYRIMO REZULTATAI

6.1. Tyrimo imties sudarymas

Nuo 2012 m. sausio 1 d. iki 2016 m. vasario 1 d. į biomedicininį tyrimą buvo įtraukti 433 pacientai, 145 pacientai iš tyrimo buvo pašalinti. Iš 145 iš tyrimo pašalintų pacientų:

- 125 atsisakė chirurginio gydymo arba buvo operuoti kitur;
- 11 pacientų buvo diagnozuotas folikulinis skydliaukės vėžys;
- 6 pacientams buvo diagnozuotas medulinis skydliaukės vėžys;
- 2 pacientams buvo diagnozuotas anaplastinis skydliaukės vėžys;
- 1 pacientui buvo diagnozuota limfoma.

Tyrimo iki galo dalyvavo ir galutinę imtį sudarė 288 pacientai, operuoti dėl įtariamo skydliaukės vėžio ir atitikę įtraukimo į tyrimą kriterijus. Pacientų įtraukimo ir pašalinimo iš tyrimo schema pateikta 3 paveiksle.



* 5 atvejai buvo priskirti IV kategorijai, 5 – V, 1 – VI.

** 1 atvejis buvo priskirtas IV kategorijai, 2 – V, 3 – VI.

*** 1 atvejis buvo priskirtas III kategorijai, 1 – V.

**** 1 atvejis buvo priskirtas III kategorijai.

Visi atvejai pagal BRAF V600E mutaciją buvo neigiami.

3 pav. Pacientų įtraukimo ir pašalinimo iš tyrimo schema

6.2. Tyrime dalyvavusių pacientų bendrosios charakteristikos

Iš viso tyrime dalyvavo 288 pacientai. Iš jų 251 moteris (87,2 %) ir 37 vyrai (12,8 %). Vidutinis pacientų amžius $54,4 \pm 13,1$ metų. Prieš operaciją visiems pacientams atlikta skydliaukės mazgo PAB. Visiems pacientams atliktas citologinis skydliaukės skystos terpės preparato tyrimas, dokumentuojant dvidešimt du citologinius požymius ir atvejus suskirstant remiantis Bethesda citomorfologinių pokyčių sistema. Taip pat visiems pacientams atliktas BRAF V600E mutacijos tyrimas iš PAB skystos terpės preparato (BRAF V600E neigiamiems PSV atvejams BRAF V600E mutacijos tyrimas pakartotas iš histologinio preparato). Operuoti visi tyrime dalyvavę pacientai. Visiems pacientams atliktas histologinis pašalintų audinių tyrimas.

6.2.1. Suskirstytų į lyginamąsias grupes pacientų charakteristikos

Remiantis galutinio histologinio tyrimo rezultatais, pacientai suskirstyti į dvi lyginamąsias grupes: 143 pacientai (49,7 %) pateko į PSV grupę, 145 pacientai (50,3 %) pateko į skydliaukės gerybinių mazginių pokyčių grupę.

Bendrieji duomenys

Tarp vyrų ir moterų pasiskirstymo pagal anksčiau minėtas grupes nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai: PSV grupėje buvo 131 moteris (91,6 %) ir 12 vyrų (8,4 %), gerybinių mazginių pokyčių grupėje buvo 120 moterų (82,8 %) ir 25 vyrai (17,2 %), $p = 0,025$ ($p < 0,05$). Pacientų pasiskirstymas į grupes pagal amžių statistiškai reikšmingai nesiskyrė: PSV grupėje vidutinis pacientų amžius buvo $53,8 \pm 12$ metų, gerybinių mazginių pokyčių grupėje – $54,9 \pm 14,1$ metų, $p = 0,309$ ($p \geq 0,05$).

Citomorfologiniai požymiai

PSV grupėje, lyginant ją su gerybinių mazginių pokyčių grupe, statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta didelė anizokoriozė, ruožėtas chromatinas, smulkiadispersiškas chromatinas, branduolėliai, citoplazmos intensyvumas dažniau apibrėžtas kaip tamsus, stebėtos papildinės struktūros, atipija, citoplazmos išvaržos, psamoniniai kūneliai, koloido nebuvimas, tiršta koloido konsistencija, rožinio koloido rutuliai, ($p < 0,05$).

Gerybinių mazginių pokyčių grupėje, lyginant ją su PSV grupe, statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta nedidelė ar vidutinė anizokoriozė, homogeniškas chromatinas, Hurthle ląstelės, normofolikulai / makrofolikulai, mikrofolikulai, didelis koloido kiekis, vandeninga koloido konsistencija, ($p < 0,05$). Citomorfologinių požymių dažniai ir priklausomybių įvertinimai tarp grupių pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Suskirstytų į lyginamąsias grupes pacientų citologinio tyrimo duomenys, $n = 288$

Citomorfologiniai požymiai	Papilinis skydliaukės vėžys, $n = 143$	Gerybiniai mazginiai pokyčiai, $n = 145$	p reikšmė
Branduoliai:			
Monomorfiški	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	0,992*
Polimorfiški	142 (99,3 %)	144 (99,3 %)	
Anizokoriozė:			
Nėra	0 (0 %)	2 (1,4 %)	0,498*
Nedidelė	10 (7 %)	36 (24,8 %)	0,000**
Vidutinė	74 (51,7 %)	94 (64,8 %)	0,024**
Didelė	59 (41,3 %)	13 (9 %)	0,000**
Homogeniškas chromatinas:			
Nėra	88 (61,5 %)	14 (9,7 %)	0,000**
Yra	55 (38,5 %)	131 (90,3 %)	
Ruožetas chromatinas:			
Nėra	31 (21,7 %)	89 (61,4 %)	0,000**
Yra	112 (78,3 %)	56 (38,6 %)	
Dribsningas chromatinas:			
Nėra	87 (60,8 %)	103 (71 %)	0,068**
Yra	56 (39,2 %)	42 (29 %)	
Smulkiadispersiškas chromatinas:			
Nėra	61 (42,7 %)	88 (60,7 %)	0,002**
Yra	82 (57,3 %)	57 (39,3 %)	
Branduolėliai:			
Nėra	13 (9,1 %)	28 (19,3 %)	0,013**
Yra	130 (90,9 %)	117 (80,7 %)	
Citoplazmos kiekis:			
Pakankama	76 (53,1 %)	84 (57,9 %)	0,414**
Gausi	67 (46,9 %)	61 (42,1 %)	

4 lentelė (tęsinys). Suskirstytų į lyginamąsias grupes pacientų citologinio tyrimo duomenys, n = 288

Citomorfologiniai požymiai	Papilinis skydliaukės vėžys, n = 143	Gerybiniai mazginiai pokyčiai, n = 145	<i>p</i> reikšmė
Citoplazmos intensyvumas:			
Šviesi	61 (42,7 %)	116 (80 %)	0,000**
Tamsi	82 (57,3 %)	29 (20 %)	
Degeneracija:			
Nėra	80 (55,9 %)	83 (57,2 %)	0,824**
Yra	63 (44,1 %)	62 (42,8 %)	
Hurthle ląstelės:			
Nėra	119 (83,2 %)	94 (64,8 %)	0,000**
Yra	24 (16,8 %)	51 (35,2 %)	
Limfocitai:			
Nėra	63 (44,1 %)	73 (50,3 %)	0,285**
Yra	80 (55,9 %)	72 (49,7 %)	
Makrofagai:			
Nėra	54 (37,8 %)	66 (45,5 %)	0,182**
Yra	89 (62,2 %)	79 (54,5 %)	
Normofolikulai / Makrofolikulai:			
Nėra	109 (76,2 %)	82 (56,6 %)	0,000**
Yra	34 (23,8 %)	63 (43,4 %)	
Mikrofolikulai:			
Nėra	55 (38,5 %)	38 (26,2 %)	0,026**
Yra	88 (61,5 %)	107 (73,8 %)	
Papilinės struktūros:			
Nėra	43 (30,1 %)	131 (90,3 %)	0,000**
Yra	100 (69,9 %)	14 (9,7 %)	
Atipija:			
Nėra	5 (3,5 %)	34 (23,4 %)	0,000**
Yra	138 (96,5 %)	111 (76,6 %)	
Citoplazmos išvaržos:			
Nėra	43 (30,1 %)	128 (88,3 %)	0,000**
Yra	100 (69,9 %)	17 (11,7 %)	
Psamoniniai kūneliai:			
Nėra	125 (87,4 %)	143 (98,6 %)	0,000*
Yra	18 (12,6 %)	2 (1,4 %)	
Koloidas:			
Nėra	39 (27,3 %)	23 (15,9 %)	0,018**
Nedaug	88 (61,5 %)	80 (55,2 %)	
Vidutinis kiekis	9 (6,3 %)	19 (13,1 %)	0,051**
Daug	7 (4,9 %)	23 (15,9 %)	0,002**

4 lentelė (tęsinys). Suskirstytų į lyginamąsias grupes pacientų citologinio tyrimo duomenys, n = 288

Citomorfoliginiai požymiai	Papilinis skydliaukės vėžys, n = 143	Gerybiniai mazginiai pokyčiai, n = 145	<i>p</i> reikšmė
Koloido konsistencija:			
Nėra koloido	39 (27,3 %)	23 (15,9 %)	0,018**
Vandeningas	34 (23,8 %)	104 (71,7 %)	0,000**
Tirštas	70 (49 %)	18 (12,4 %)	0,000**
Rožinio koloido rutuliai:			
Nėra	98 (68,5 %)	124 (85,5 %)	0,001**
Yra	45 (31,5 %)	21 (14,5 %)	

* Tikslusis Fišerio kriterijus

** Pirsono χ^2 (chi kvadrato) kriterijus

Statistiškai reikšminga priklausomybė tarp kintamųjų nustatyta lentelėje ryškiau pažymėtiems rodikliams.

Bethesda sistemos kategorijos

Vertinant Bethesda sistemos kategorijų pasiskirstymą PSV ir gerybinių mazginių pokyčių grupėse, paaiškėjo, kad statistiškai reikšmingai dažniau III ir IV kategorijos nustatytos gerybinių mazginių pokyčių grupėje, o V ir VI kategorijos statistiškai reikšmingai dažniau nustatytos PSV grupėje, ($p < 0,05$). Bethesda sistemos kategorijų dažniai ir priklausomybių įvertinimai tarp grupių pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Suskirstytų į lyginamąsias grupes pacientų priskyrimas Bethesda kategorijoms, n = 288

Bethesda sistemos kategorijos	Papilinis skydliaukės vėžys, n = 143	Gerybiniai mazginiai pokyčiai, n = 145	<i>p</i> reikšmė
III	14 (9,8 %)	28 (19,3 %)	0,022*
IV	22 (15,4 %)	104 (71,7 %)	0,000*
V	41 (28,7 %)	10 (6,9 %)	0,000*
VI	66 (46,2 %)	3 (2,1 %)	0,000**

* Pirsono χ^2 (chi kvadrato) kriterijus

** Tikslusis Fišerio kriterijus

Statistiškai reikšminga priklausomybė tarp kintamųjų nustatyta lentelėje ryškiau pažymėtiems rodikliams.

BRAF V600E mutacija

Tiek vertinant BRAF V600E mutacijos tyrimo rezultatus tiriant tik citologinį, tiek citologinį ir histologinį preparatus, BRAF V600E mutacija statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė PSV grupėje ($p < 0,05$). BRAF V600E mutacijos tyrimų rezultatai ir priklausomybių įvertinimai tarp grupių pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Suskirstytų į lyginamąsias grupes pacientų BRAF V600E mutacijos tyrimų rezultatai, $n = 288$

Mutacijos tyrimo rezultatai	Papildinis skydliaukės vėžys, $n = 143$	Gerybiniai mazginiai pokyčiai, $n = 145$	P reikšmė
BRAF V600E (citologinis preparatas):			
Neigiama	52 (36,4 %)	145 (100 %)	0,000*
Teigiama	91 (63,6 %)	0 (0 %)	
BRAF V600E (citologinis ir histologinis preparatas):			
Neigiama	33 (23,1 %)	145 (100 %)	0,000*
Teigiama	110(76,9 %)	0 (0 %)	

* Tikslusis Fišerio kriterijus

Statistiškai reikšminga priklausomybė tarp kintamųjų nustatyta lentelėje ryškiau pažymėtiems rodikliams.

BRAF V600E mutacijos dažnis PSV navikuose skyrėsi priklausomai nuo Bethesda sistemos kategorijos: III kategorija – 8 (57,1 %), IV – 11 (50 %), V – 33 (80,5 %), VI – 58 (87,9 %) PSV atvejais buvo BRAF V600E teigiami.

Esant klasikiniam PSV variantui, BRAF V600E mutacija nustatyta 88 (83 %) atvejais, onkocitiniam – 11 (78,6 %) atvejų, folikuliniam PSV variantui – 11 (47,8%) atvejų.

Operacijų duomenys

PSV grupėje skubus histologinis tyrimas atliktas 113 pacientų (79 %), gerybinių mazginių pokyčių grupėje – 145 (100 %). PSV grupėje tyrimas buvo neinformatyvus 2 (1,8 %) (abiem pacientams atlikta tiroidektomija, vienam iš jų su centrine vienpuse limfadenektomija), klaidingai gerybiniai pokyčiai nustatyti

12 (10,6 %) (dešimčiai pacientų atlikta tiroidektomija, dviem lobistmektomija, vienam iš jų su centrine vienpuse limfadenektomija. Šiam pacientui vėliau atlikta kitos skilties šalinimo operacija). Tiksliai papilinio skydliaukės vėžio diagnozė nustatyta 99 pacientams (87,6 %). Gerybinių mazginių pokyčių grupėje tyrimas buvo neinformatyvus 1 pacientui (0,7 %), tiksliai gerybinių mazginių pokyčių diagnozė nustatyta 144 pacientams (99,3 %). PSV grupėje tiroidektomija atlikta 141 pacientui (98,6 %), lobistmektomija – 2 pacientams (1,4 %). Gerybinių mazginių pokyčių grupėje tiroidektomija atlikta 75 (51,7 %), lobistmektomija – 67 (46,2 %), istemektomija – 3 pacientams (2,1 %). PSV grupėje limfadenektomija atlikta 116 pacientų (81,1 %). PSV grupėje centrinė vienpusė limfadenektomija atlikta 99 (85,3 %), centrinė abipusė – 11 (9,5 %), radikali modifikuota vienpusė – 3 (2,6 %), centrinė abipusė ir radikali modifikuota vienpusė – 3 pacientams (2,6 %). Gerybinių mazginių pokyčių grupėje, įtariant piktybinį susirgimą, 4 pacientams (2,8 %) atlikta centrinė vienpusė limfadenektomija. Skubaus intraoperacinio histologinio tyrimo rezultatai, operacijos ir limfadenektomijos tipai grupėse nelyginti. Detalūs operacijų duomenys pateikiami 7 lentelėje.

7 lentelė. Operacijų duomenys, n = 288

Požymis	Papilinis skydliaukės vėžys, n = 143	Gerybiniai mazginiai pokyčiai, n = 145
Skubaus intraoperacinio histologinio tyrimo atsakymas:		
Atliktas	113:	145:
Neinformatyvus	2 (1,8 %)	1 (0,7 %)
Gerybiniai mazginiai pokyčiai	12 (10,6 %)	144 (99,3 %)
Papilinis skydliaukės vėžys	99 (87,6 %)	0 (0 %)
Operacijos tipas:		
Tiroidektomija	141 (98,6 %)	75 (51,7 %)
Lobistmektomija	2 (1,4 %)	67 (46,2 %)
Istemektomija	0 (0 %)	3 (2,1 %)
Limfadenektomijos tipas:		
Atlikta	116:	4:
Centrinė vienpusė	99 (85,3 %)	4 (100 %)
Centrinė abipusė	11 (9,5 %)	0 (0 %)
Radikali modifikuota vienpusė	3 (2,6 %)	0 (0 %)
Centrinė abipusė ir radikali modifikuota vienpusė	3 (2,6 %)	0 (0 %)

6.2.2. Papiliniu skyd liaukės vėžiu (PSV) sergančių pacientų galutinio histologinio tyrimo rezultatai

Atlikus galutinį histologinį 143 PSV grupės pacientų tyrimą (jie sudarė 87,7 % visų skyd liaukės vėžio atvejų), nustatytas vidutinis naviko dydis grupėje buvo 1,5 (0,3–7) cm. Skyd liaukės kapsulės peraugimas nustatytas 59 pacientams (41,3 %). Iš 116 pacientų, kuriems atlikta limfadenektomija, metastazės sritiniuose kaklo limfmazgiuose nustatytos 49 pacientams (42,2 %). Limfovaskulinė invazija nustatyta 52 pacientams (36,4 %). Naviko daugiažidiniškumas nustatytas 55 pacientams (38,5 %). Naviko inkapsuliacija nustatyta 47 pacientams (32,9 %). Atvejai suklasifikuoti remiantis TNM piktybinių susirgimų klasifikavimo sistema. Vertinant naviko dydį ir išplitimą į aplinkinius audinius, 39 atvejai (27,3 %) priskirti T1a, 34 (23,8 %) – T1b, 11 (7,7 %) – T2, 59 (41,3 %) – T3. Vertinant naviko metastazavimą į sritinius limfmazgius, 27 atvejai (18,9 %) priskirti Nx (limfadenektomija neatlikta), 67 (46,9 %) – N0, 45 (31,5 %) – N1a, 4 (2,8 %) – N1b. Toliomosios metastazės (M1) nenustatytos nė vienam pacientui. Remiantis klinikiniais ir histologinio tyrimo duomenimis, 83 pacientams (58 %) nustatyta I ligos stadija, 3 (2,1 %) – II ligos stadija, 24 (16,8 %) – III ligos stadija, 33 (23,1 %) – IVA ligos stadija. 106 pacientams (74,1 %) nustatytas klasikinis PSV variantas, 23 (16,1 %) – folikulinis PSV variantas, 14 (9,8 %) – onkocitinis PSV variantas.

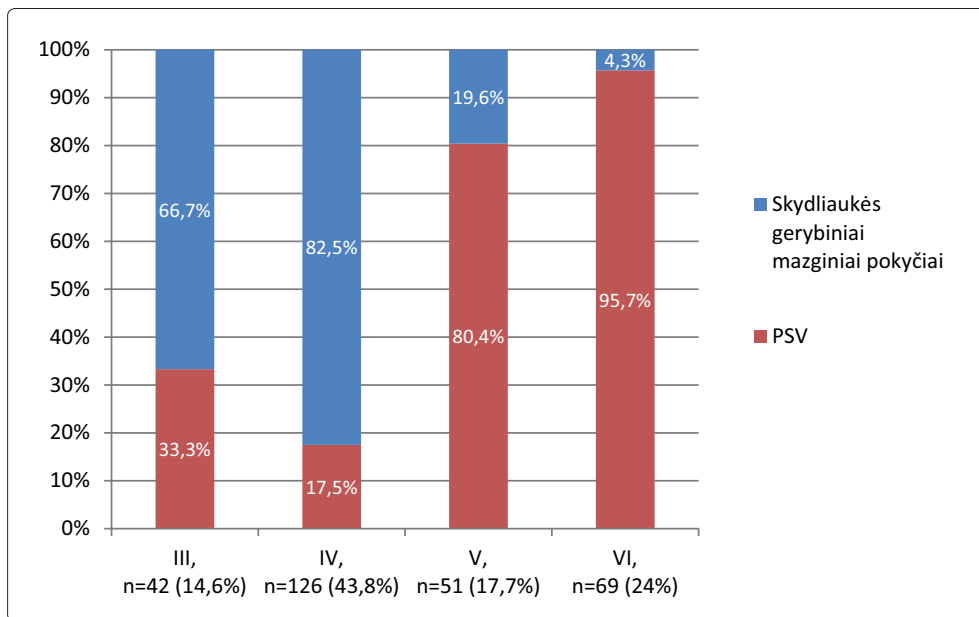
6.3. Tyrimų reikšmė papildinio skyd liaukės vėžio (PSV) diagnostikai

6.3.1. Bethesda sistemos reikšmė papildinio skyd liaukės vėžio (PSV) diagnostikai

Atlikus 288 citologinius tyrimus ir atvejus suskirsčius pagal Bethesda citomorfologinių pokyčių klasifikavimo sistemą, 42 atvejai (14,6 %) priskirti III, 126 (43,8 %) – IV, 51 (17,7 %) – V, 69 (24 %) – VI kategorijai.

Iš 42 citologinio tyrimo metu priskirtų III kategorijai pacientų 14 (33,3 %) galutinio histologinio tyrimo metu nustatytas PSV, 28 (66,7 %) – skyd liaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai; iš 126 IV kategorijai priskirtų pacientų 22 (17,5 %) nustatytas PSV, 104 (82,5 %) – skyd liaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai; iš 51 V kategorijai priskirto paciento 41 (80,4 %) nustatytas PSV, 10 (19,6 %) – skyd-

liaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai; iš 69 VI kategorijai priskirtų pacientų 66 (95,7 %) nustatytas PSV, 3 (4,3 %) – skydliaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai (žr. 1 diagramą).

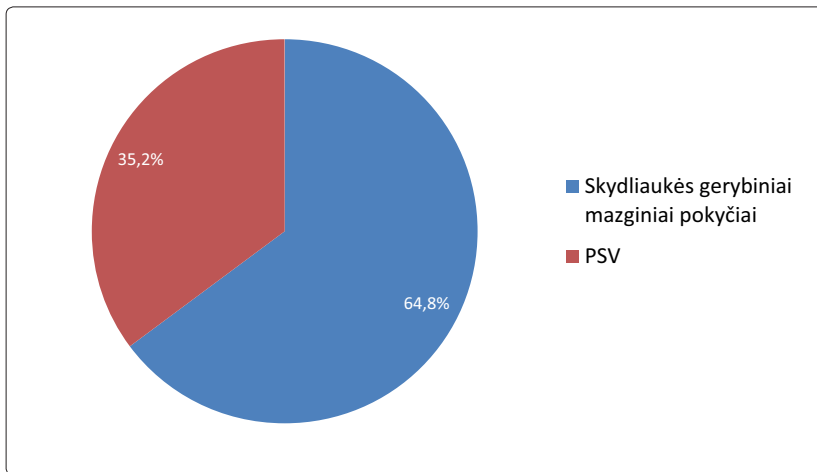


1 diagrama. Bethesda sistemos reikšmė PSV diagnostikai, n = 288

VI citomorfologinėje kategorijoje pastebėtas didžiausias PSV atvejų dažnis – 95,7 %, kuris statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo PSV atvejų dažnio kitose trijose Bethesda sistemos kategorijose. PSV ir gerybinių atvejų dažnį palyginus III ir VI kategorijose, $p = 0,000$ ($p < 0,05$), IV ir VI kategorijose, $p = 0,000$ ($p < 0,05$), V ir VI kategorijose, $p = 0,015$ ($p < 0,05$).

Gavus šiuos rezultatus, nuspręsta, kad VI kategorija diagnostinių problemų nekelia, todėl toliau PSV diagnostikos problematika nagrinėta neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose (III, IV, V).

Iš 219 pacientų, citologinio tyrimo metu priskirtų neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijoms, 77 (35,2 %) galutinio histologinio tyrimo metu nustatytas PSV, 142 (64,8 %) – skydliaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai (žr. 2 diagramą).



2 diagrama. Histologinio tyrimo rezultatų pasiskirstymas neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose, n = 219

6.3.2. Citomorfologinių požymių reikšmė papildinio skyd liaukės vėžio (PSV) diagnostikai neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose

Siekiant diferencijuoti PSV ir skyd liaukės gerybinių mazginių pokyčių atvejus neapibrėžtos reikšmės citomorfologinėse kategorijose, apskaičiuotos histologinio tyrimo rodiklių ir citomorfologinių požymių (branduolių morfologija, anizokorizės išraiška, chromatino homogeniškumas, chromatino ruožėtumas, chromatino dribsningumas, chromatino smulkiadispersiškumas, branduolėliai, citoplazmos kiekis, citoplazmos intensyvumas, degeneracijos požymiai, Hurthle ląstelės, limfocitai, makrofagai, normofolikulai / makrofolikulai, mikrofolikulai, papildinės struktūros, atipija, citoplazmos išvaržos, psamoniniai kūneliai, koloido kiekis, koloido konsistencija, rožinio koloido rutuliai) tarpusavio koreliacijos.

Iš kintamųjų, kuriems nustatyta reikšminga statistinė priklausomybė nuo histologinio tyrimo rezultatų, reikšmingai koreliuojančių su histologinio tyrimo rodikliais, bet nekoreliuojančių (arba silpnai koreliuojančių) tarpusavyje, sudarytas binarinės logistinės regresijos modelis.

Išaiškėjo, kad iš visų anksčiau išvardytų tyrimo rezultatų PSV diagnostikai statistiškai reikšmingi yra citologinio tyrimo metu nustatyti rodikliai: homogeniškas chromatinas (logistinėje lygtyje šį tyrimą apibrėžia kintamasis X_1 , o jį atitinkančio

koeficiento įvertis $-1,14$, kuris rodo atvirkštinę priklausomybę sirgti PSV), vandeninga koloido konsistencija (logistinėje lygtyje šį tyrimą apibrėžia kintamasis X_2 , o jį atitinkančio koeficiento įvertis $-1,04$, kuris rodo atvirkštinę priklausomybę sirgti PSV), rožinio koloido rutuliai (logistinėje lygtyje šį tyrimą apibrėžia kintamasis X_3 , o jį atitinkančio koeficiento įvertis $1,13$, kuris rodo tiesioginę priklausomybę sirgti PSV), papildinės struktūros (logistinėje lygtyje šį tyrimą apibrėžia kintamasis X_4 , o jį atitinkančio koeficiento įvertis $1,73$, kuris rodo tiesioginę priklausomybę sirgti PSV), citoplazmos išvaržos (logistinėje lygtyje šį tyrimą apibrėžia kintamasis X_5 , o jį atitinkančio koeficiento įvertis $1,74$, kuris rodo tiesioginę priklausomybę sirgti PSV). Kiti regresoriai, kaip rodo remiantis logistine regresija sudarytas modelis, didesnės įtakos histologinio tyrimo rezultatui neturi (papildomai įtraukus kintamąjį, modelis nepagerėjo).

Taigi, galutinis binarinės logistinės regresijos modelis atrodo taip:

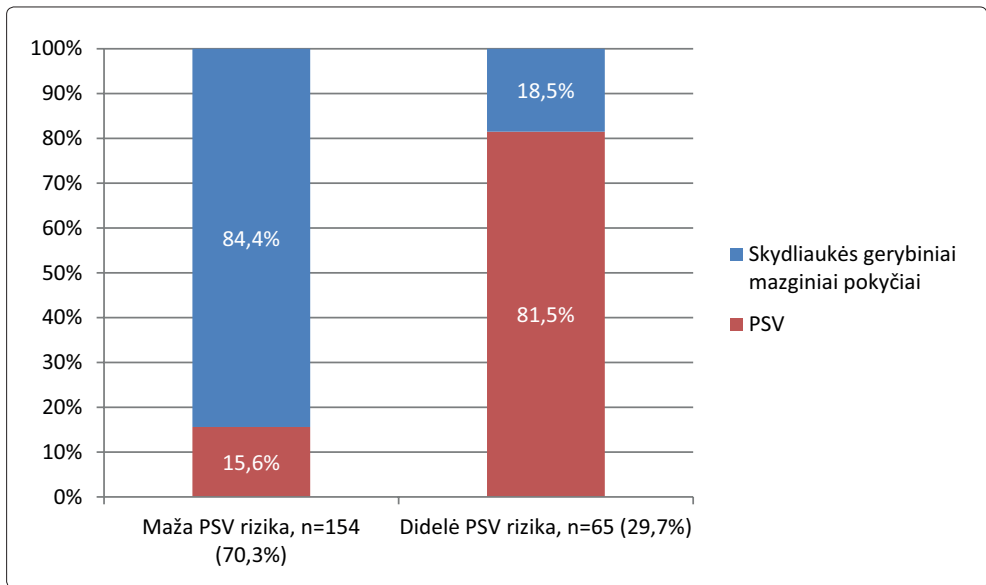
$$z \text{ (tikimybių santykio logit funkcija)} = 0,84 + (-1,14 \times \text{homogeniškas chromatinas}) + (-1,04 \times \text{vandeninga koloido konsistencija}) + (1,13 \times \text{rožinio koloido rutuliai}) + (1,73 \times \text{papildinės struktūros}) + (1,74 \times \text{citoplazmos išvaržos}).$$

Čia homogeniškas chromatinas, vandeninga koloido konsistencija, rožinio koloido rutuliai, papildinės struktūros ir citoplazmos išvaržos yra tyrimo metu gautų rezultatų skaitinė išraiška, įgyjanti dvi reikšmes (0 – nėra arba 1 – yra).

Logistinis modelis gerai tinka nagrinėtiems duomenims ir tam tikra prasme yra optimalus – visi koeficientai reikšmingai skiriasi nuo 0, papildomai įtraukus kintamąjį, modelis nepagerėja, modelio log tikėtinumo funkcija yra didžiausia. Modelio tinkamumą nagrinėtiems duomenims patvirtina modelio tikėtinumų santykio kriterijaus χ^2 statistika, lygi 99,43, $p = 0,000 (< 0,05)$. Hosmerio–Lemeshou (angl. Hosmer and Lemeshow test) kriterijaus χ^2 statistika lygi 2,72, $p = 0,744 (> 0,05)$. Kokso ir Snelo R^2 (angl. Cox & Snell R Square) determinacijos koeficientas 0,37, Nagelkerkės (angl. Nagelkerke) – 0,50. Pagal Voldo (angl. Wald) kriterijų visi regresoriai buvo statistiškai reikšmingi, t. y. visiems regresoriams $p < 0,05$.

Regresinis modelis iš 219 tirtų pacientų 154 (70,3 %) klasifikavo kaip turinčius mažą riziką sirgti PSV, 65 (29,7 %) – kaip turinčius didelę riziką sirgti PSV.

Iš 154 pacientų, kurie regresinio modelio klasifikuoti kaip turintys mažą riziką sirgti PSV, 24 (15,6 %) galutinio histologinio tyrimo metu buvo nustatytas PSV, 130 (84,4 %) – skydliaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai. Iš 65 pacientų, kurie regresijos modelio klasifikuoti kaip turintys didelę riziką sirgti PSV, 53 (81,5 %) galutinio histologinio tyrimo metu buvo nustatytas PSV, 12 (18,5 %) – skydliaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai (žr. 3 diagramą).



3 diagrama. Remiantis citomorfologinių požymių analize sudaryto regresijos modelio diagnostinė reikšmė, n = 219

Norint apskaičiuoti modelio diagnostinius rodiklius, atvejai suskirstyti pagal riziką sirgti PSV ir galutinio histologinio tyrimo rezultatus į tikrai teigiamus, tikrai neigiamus, klaidingai teigiamus, klaidingai neigiamus. 53 atvejai priskirti tikrai teigiamiems (atvejis priskirtas didelės PSV rizikos grupei, o galutinio histologinio tyrimo metu nustatytas PSV), 130 – tikrai neigiamiems (atvejis priskirtas mažos PSV rizikos grupei, o galutinio histologinio tyrimo metu nustatyti skydliaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai), 12 – klaidingai teigiamiems (atvejis priskirtas didelės PSV rizikos grupei, o galutinio histologinio tyrimo metu nustatyti skydliaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai), 24 – klaidingai neigiamiems (atvejis priskirtas mažos PSV rizikos grupei, o galutinio histologinio tyrimo metu nustatytas PSV).

Remiantis šiais duomenimis, apskaičiuoti modelio diagnostiniai rodikliai: jautrumas – 68,8 %, specifiškumas – 91,6 %, teigiama prognostinė vertė – 81,5 %, neigiama prognostinė vertė – 84,4 %, tikslumas – 83,6 % (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Remiantis citomorfologinių požymių analize sudaryto regresijos modelio diagnostiniai rodikliai, n = 219

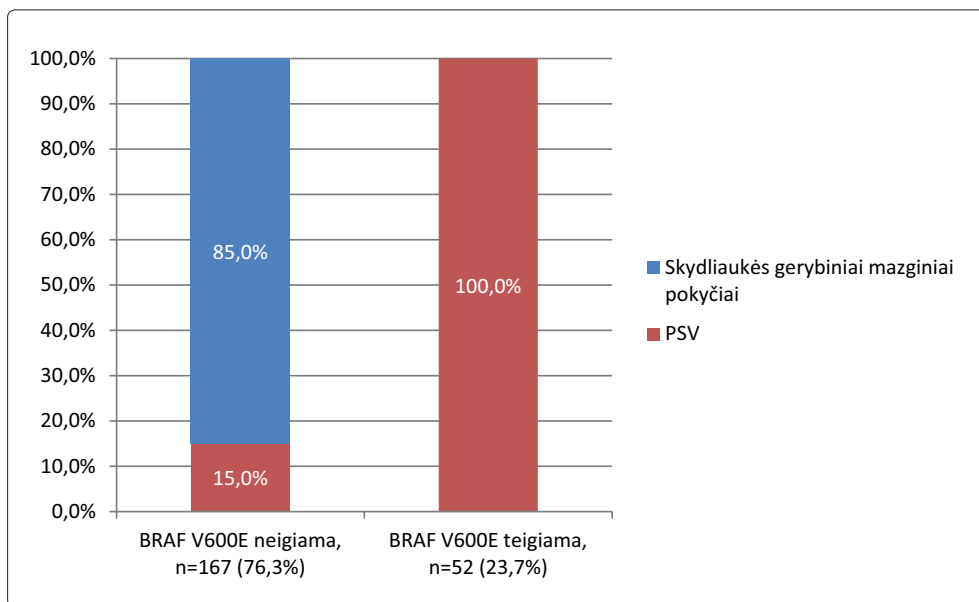
Rodiklis	Reikšmė	95 % pasikliautinis intervalas
Jautrumas	68,8 %	57,3–78,9
Specifiškumas	91,6 %	85,7–95,6
Teigiama prognostinė reikšmė	81,5 %	71,6–88,6
Neigiama prognostinė reikšmė	84,4 %	79,5–88,3
Tikslumas	83,6 %	78–88,2

6.3.3. BRAF V600E mutacijos reikšmė papildinio skydliaukės vėžio (PSV) diagnostikai neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose

Atlikus 219 pacientų, kurie buvo priskirti neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijoms, BRAF V600E mutacijų analizę, mutacija nustatyta 52 pacientams (23,7 %). Iš jų 37 pacientams (71,2 %) BRAF V600E mutacija nustatyta iš PAB skystos terpės preparato, 15 (28,8 %) – iš histologinio PSV preparato. 167 pacientams (76,3 %) BRAF V600E mutacija nenustatyta.

Iš 52 pacientų, kuriems nustatyta BRAF V600E mutacija, visiems jiems (100 %) galutinio histologinio tyrimo metu buvo nustatytas PSV. Iš 167 pacientų, kuriems nenustatyta BRAF V600E mutacija, 25 (15 %) galutinio histologinio tyrimo metu buvo nustatytas PSV, 142 (85 %) – skydliaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai. Palyginus PSV ir skydliaukės gerybinių pokyčių atvejų pasiskirstymą BRAF V600E grupėse, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas, $p = 0,000$ ($p < 0,05$) (žr. 4 diagramą).

Patikrinus hipotezę, kad galutinio histologinio tyrimo rezultatas priklauso nuo nustatytos BRAF V600E mutacijos statuso, paaiškėjo, kad BRAF V600E mutaciją ir galutinio histologinio tyrimo metu nustatytus PSV atvejus sieja statistiškai reikšminga priklausomybė: $r = 0,76$, $p = 0,000$ ($p < 0,05$).



4 diagrama. BRAF V600E mutacijos diagnostinė reikšmė, n = 219

Norint apskaičiuoti tyrimo diagnostinius rodiklius, atvejai suskirstyti pagal BRAF V600E mutacijos statusą ir galutinio histologinio tyrimo rezultatus į tikrai teigiamus, tikrai neigiamus, klaidingai teigiamus, klaidingai neigiamus. 52 atvejai priskirti tikrai teigiamiems (kai buvo nustatoma BRAF V600E mutacija, o galutinio histologinio tyrimo metu nustatytas PSV), 142 – tikrai neigiamiems (kai BRAF V600E mutacija nebuvo nustatyta, o galutinio histologinio tyrimo metu nustatyti skyd liaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai), 0 – klaidingai teigiamiems (kai buvo nustatoma BRAF V600E mutacija, o galutinio histologinio tyrimo metu nustatyti skyd liaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai), 25 – klaidingai neigiamiems (kai BRAF V600E mutacija nebuvo nustatyta, o galutinio histologinio tyrimo metu nustatytas PSV).

Remiantis šiais duomenimis, apskaičiuoti BRAF V600E mutacijos tyrimo diagnostiniai rodikliai: jautrumas – 67,5 %, specifiškumas – 100 %, teigiama prognostinė vertė – 100 %, neigiama prognostinė vertė – 85 %, tikslumas – 88,6 % (žr. 9 lentelę).

9 lentelė. BRAF V600E mutacijos tyrimo diagnostiniai rodikliai

Rodiklis	Reikšmė	95 % pasikliautinis intervalas
Jautrumas	67,5 %	55,9–77,8
Specifiškumas	100 %	97,4–100
Teigiama prognostinė reikšmė	100 %	–
Neigiama prognostinė reikšmė	85 %	80,5–88,7
Tikslumas	88,6 %	83,6–92,5

6.3.4. Kompleksinė BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių reikšmė papildinio skydliaukės vėžio (PSV) diagnostikai neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose

Norėdami patikslinti PSV atvejų diagnostiką neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose, prie jau nagrinėtų citologinio tyrimo metu nustatytų požymių pridėjome priešoperacinius klinikinius duomenis (paciento lytį, amžių, priskirtą Bethesda sistemos citomorfologinių požymių kategoriją), BRAF V600E tyrimo rezultatus ir sudarėme dar vieną binarinės logistinės regresijos modelį.

Tuo tikslu apskaičiuotos histologinio tyrimo rodiklių ir pacientų lyties, amžiaus, citomorfologinių požymių (branduolių morfologija, anizokorizės išraiška, chromatino homogeniškumas, chromatino ruožėtumas, chromatino dribsnīgumas, chromatino smulkiadispersiškumas, branduolėliai, citoplazmos kiekis, citoplazmos intensyvumas, degeneracijos požymiai, Hurthle ląstelės, limfocitai, makrofagai, normofolikulai / makrofolikulai, mikrofolikulai, papildinės struktūros, atipija, citoplazmos išvaržos, psamoniniai kūneliai, koloido kiekis, koloido konsistencija, rožinio koloido rutuliai), Bethesda sistemos citomorfologinių požymių kategorijų, BRAF V600E mutacijos koreliacijos.

Iš kintamųjų, kuriems nustatyta reikšminga statistinė priklausomybė nuo histologinio tyrimo rezultatų, reikšmingai koreliuojančių su histologinio tyrimo rodikliais, bet nekoreliuojančių (arba silpnai koreliuojančių) tarpusavyje, sudarytas binarinės logistinės regresijos modelis.

Nustatyta, kad iš visų anksčiau išvardytų tyrimo rezultatų PSV diagnostikai statistiškai reikšmingi yra citologinio tyrimo metu nustatyti rodikliai ir BRAF

V600E mutacija: vandeninga koloido konsistencija (logistinėje lygtyje šį tyrimą apibrėžia kintamasis X_1 , o jį atitinkančio koeficiento įvertis $-1,46$, kuris rodo atvirkštinę priklausomybę sirgti PSV), rožinio koloido rutuliai (logistinėje lygtyje šį tyrimą apibrėžia kintamasis X_2 , o jį atitinkančio koeficiento įvertis $1,57$, kuris rodo tiesioginę priklausomybę sirgti PSV), papildinės struktūros (logistinėje lygtyje šį tyrimą apibrėžia kintamasis X_3 , o jį atitinkančio koeficiento įvertis $2,16$, kuris rodo tiesioginę priklausomybę sirgti PSV), BRAF V600E mutacija (logistinėje lygtyje šį tyrimą apibrėžia kintamasis X_4 , o jį atitinkančio koeficiento įvertis $22,79$, kuris rodo tiesioginę priklausomybę sirgti PSV). Kiti regresoriai, kaip rodo remiantis logistine regresija sudarytas modelis, didesnės įtakos histologinio tyrimo rezultatui neturi (papildomai įtraukus kintamąjį, modelis nepagerėjo).

Taigi, galutinis binarinės logistinės regresijos modelis atrodo taip:

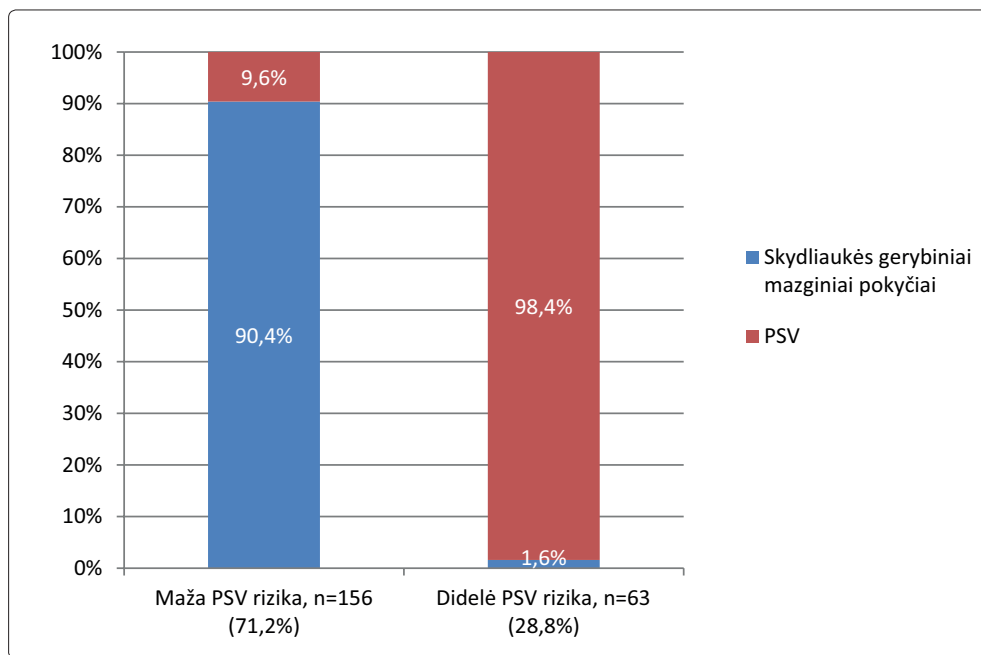
$$z \text{ (tikimybių santykio logit funkcija)} = -1,82 + (-1,46 \times \text{vandeninga koloido konsistencija}) + (1,57 \times \text{rožinio koloido rutuliai}) + (2,16 \times \text{papildinės struktūros}) + (22,79 \times \text{BRAF V600E}).$$

Čia vandeninga koloido konsistencija, rožinio koloido rutuliai, papildinės struktūros ir BRAF V600E mutacija yra tyrimo metu gautų rezultatų skaitinė išraiška, įgyjanti dvi reikšmes (0 – nėra arba 1 – yra).

Logistinis modelis gerai tinka nagrinėtiems duomenims ir tam tikra prasme yra optimalus – visi koeficientai reikšmingai skiriasi nuo 0, papildomai įtraukus kintamąjį, modelis nepagerėja, modelio log tikėtinumo funkcija yra didžiausia. Modelio tinkamumą nagrinėtiems duomenims patvirtina modelio tikėtinumų santykio kriterijaus χ^2 statistika, lygi $177,2$, $p = 0,000$ ($< 0,05$). Hosmerio–Lemeshou (angl. Hosmer and Lemeshow test) kriterijaus χ^2 statistika lygi $0,14$, $p = 0,998$ ($> 0,05$). Kokso ir Snelo R^2 (angl. Cox & Snell R Square) determinacijos koeficientas $0,56$, Nagelkerkės (angl. Nagelkerke) – $0,76$. Pagal Voldo (angl. Wald) kriterijų visi regresoriai buvo statistiškai reikšmingi, t. y. visiems regresoriams $p < 0,05$, išskyrus BRAF V600E mutaciją, kuriai pritaikyta išimtis dėl didelio reikšmingumo galutiniam regresinės lygties rezultatui.

Iš 219 tirtų pacientų regresinis modelis 156 pacientus (71,2 %) klasifikavo kaip turinčius mažą riziką sirgti PSV, 63 (28,8 %) – kaip turinčius didelę riziką sirgti PSV.

Iš 156 pacientų, kurie regresinio modelio klasifikuoti kaip turintys mažą riziką sirgti PSV, 15 (9,6 %) galutinio histologinio tyrimo metu buvo nustatytas PSV, 141 (90,4 %) – skyd liaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai. Iš 63 pacientų, kurie regresinio modelio klasifikuoti kaip turintys didelę riziką sirgti PSV, 62 (98,4 %) galutinio histologinio tyrimo metu buvo nustatytas PSV, 1 (1,6 %) – skyd liaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai (žr. 5 diagramą).



5 diagrama. Remiantis BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių analize sudaryto regresijos modelio diagnostinė reikšmė, n = 219

Norint apskaičiuoti modelio diagnostinius rodiklius, atvejai suskirstyti pagal riziką sirgti PSV ir galutinio histologinio tyrimo rezultatus į tikrai teigiamus, tikrai neigiamus, klaidingai teigiamus, klaidingai neigiamus. 62 atvejai priskirti tikrai teigiamiems (atvejis priskirtas didelės PSV rizikos grupei, o galutinio histologinio tyrimo metu nustatytas PSV), 141 – tikrai neigiamiems (atvejis priskirtas mažos PSV rizikos grupei, o galutinio histologinio tyrimo metu nustatyti skyd liaukės gerybiniai mazginiai pokyčiai), 1 – klaidingai teigiamiems (atvejis priskirtas didelės PSV rizikos grupei, o galutinio histologinio tyrimo metu nustatyti skyd liaukės ge-

rybiniai mazginiai pokyčiai), 15 – klaidingai neigiamiems (atvejis priskirtas mažos PSV rizikos grupei, o galutinio histologinio tyrimo metu nustatytas PSV).

Remiantis šiais duomenimis, apskaičiuoti modelio diagnostiniai rodikliai: jautrumas – 80,5 %, specifiškumas – 99,3 %, teigiama prognostinė vertė – 98,4 %, neigiama prognostinė vertė – 90,4 %, tikslumas – 92,7 % (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. Remiantis BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių analize sudaryto regresijos modelio diagnostiniai rodikliai, n = 219

Rodiklis	Reikšmė	95 % pasikliautinis intervalas
Jautrumas	80,5 %	69,9–88,7
Specifiškumas	99,3 %	96,1–100
Teigiama prognostinė reikšmė	98,4 %	89,8–99,8
Neigiama prognostinė reikšmė	90,4 %	85,7–93,7
Tikslumas	92,7 %	88,4–95,8

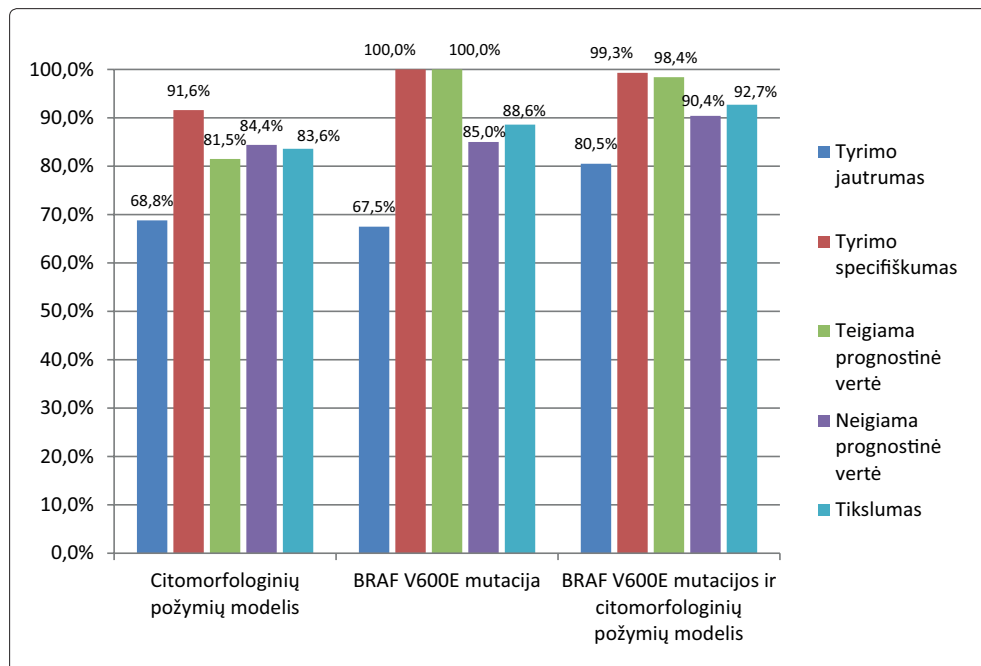
6.3.5. Diagnostinių tyrimų rezultatų palyginimas

Neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose nustatant indikacijas operaciniam gydymui remiantis Bethesda sistema ir operuojant visus pacientus, kuriems citologinio tyrimo metu nustatomi pokyčiai, būdingi III, IV, V kategorijoms, išoperuojama 100 % šių kategorijų PSV atvejų, tačiau net 64,8 % pacientų galutinio histologinio tyrimo metu nustatomi gerybiniai mazginiai pokyčiai.

Neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose nustatant indikacijas operaciniam gydymui remiantis tik citomorfologinių požymių pagrindu sudarytu regresijos modeliu ir neoperuojant pacientų, kuriems nustatoma maža PSV rizika, šiose kategorijose operacijų skaičių galima sumažinti 70,3 %, išoperuojant 68,8 % PSV atvejų. Gerybiniai mazginiai pokyčiai po operacijos būtų nustatomi 18,5 % pacientų.

Neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose nustatant indikacijas operaciniam gydymui remiantis tik BRAF V600E mutacija ir neoperuojant BRAF V600E neigiamų atvejų, šiose kategorijose operacijų skaičių galima sumažinti 76,3 %, išoperuojant 67,5 % PSV atvejų. Pacientų, kuriems po operacijos nustatomi gerybiniai mazginiai pokyčiai, nebūtų.

Neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose nustatant indikacijas operaciniam gydymui remiantis BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių pagrindu sudarytu regresiniu modeliu ir neoperuojant pacientų, kuriems nustatoma maža PSV rizika, šiose kategorijose operacijų skaičių galima sumažinti 71,2 %, išoperuojant 80,5 % PSV atvejų. Gerybiniai mazginiai pokyčiai po operacijos būtų nustatomi 1,6 % pacientų. Lyginamieji diagnostinių specififikacijų duomenys pateikiami 6 diagramoje.



6 diagrama. Diagnostikos metodikų specififikacijų palyginimas

6.4. Tyrimų reikšmė papildinio skydliaukės vėžio (PSV) histologinių agresyvumo požymių prognozavimui

6.4.1. Bethesda sistemos reikšmė papildinio skydliaukės vėžio (PSV) histologinių agresyvumo požymių prognozavimui

Palyginus histologinius agresyvumo požymius neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių (III, IV, V) ir VI grupėse, nustatyta, kad VI grupėje navikai buvo statistiškai reikšmingai didesni, jiems dažniau nustatytas ekstratiroidinis išplitimas ir didesnė ligos stadija ($p < 0,05$).

Neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių (III, IV, V) ir VI grupėse palyginus išplitimą į limfmazgius, limfovaskulinę naviko invaziją, daugiažidiniškumą, naviko inkapsuliaciją, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta, ($p \geq 0,05$). Požymių dažniai, patikimumo lygmenys ir koreliacijos rodikliai pateikiami 11 lentelėje.

11 lentelė. Bethesda sistemos reikšmė PSV agresyvumo požymių prognozavimui, $n = 143$

Požymis	Bethesda III–V, $n = 77$	Bethesda VI, $n = 66$	p reikšmė	r koreliacijos koeficientas
Dydis (cm):	1,1 (0,3–3,8)	1,5 (0,3–7)	0,008*	0,24***
Ekstratiroidinis išplitimas:				
Nėra	54 (70,1 %)	30 (45,5 %)	0,003**	0,25****
Yra	23 (29,9 %)	36 (54,5 %)		
Metastazės limfmazgiuose ($n = 116$):				
Nėra	34 (61,8 %)	33 (54,1 %)	0,401**	–
Yra	21 (38,2 %)	28 (45,9 %)		
Limfovaskulinė invazija:				
Nėra	53 (68,8 %)	38 (57,6 %)	0,163**	
Yra	24 (31,2 %)	28 (42,4 %)		
Daugiažidiniškumas:				
Nėra	52 (67,5 %)	36 (54,5 %)	0,112**	–
Yra	25(32,5 %)	30(45,5 %)		
Inkapsuliacija:				
Nėra	47 (61 %)	49(74,2 %)	0,094**	–
Yra	30 (39 %)	17 (25,8 %)		
Stadija:				
I–II	53 (68,8 %)	33 (50 %)	0,022**	0,19****
III–IVA	24 (31,2 %)	33 (50 %)		

* Mano–Vitnio–Vilkoksono kriterijus

** Pirsono χ^2 (chi kvadrato) kriterijus

*** Eta koeficientas

**** Kramerio V koeficientas

Statistiškai reikšminga priklausomybė tarp kintamųjų nustatyta lentelėje ryškiau pažymėtiems rodikliams.

6.4.2. BRAF V600E mutacijos reikšmė papildinio skyd liaukės vėžio (PSV) histologinių agresyvumo požymių prognozavimui

Palyginus histologinius agresyvumo požymius BRAF V600E neigiamų ir BRAF V600E teigiamų atvejų grupėse, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta, ($p \geq 0,05$). Požymių dažniai ir patikimumo lygmenys pateikiami 12 lentelėje.

12 lentelė. BRAF V600E mutacijos reikšmė PSV agresyvumo požymių prognozavimui, $n = 143$

Požymis	BRAF V600E neigiama, $n = 33$	BRAF V600E teigiama, $n = 110$	p reikšmė
Dydis (cm):	0,9 (0,3–7)	1,3 (0,3–5)	0,073*
Ekstratiroidinis išplitimas:			
Nėra	23 (69,7 %)	61 (55,5 %)	0,145**
Yra	10 (30,3 %)	49 (44,5 %)	
Metastazės limfmazgiuose ($n = 116$):			
Nėra	13(59,1 %)	54 (57,4 %)	0,888**
Yra	9 (40,9 %)	40 (42,6 %)	
Limfovaskulinė invazija:			
Nėra	24 (72,7 %)	67 (60,9 %)	0,216**
Yra	9 (27,3 %)	43 (39,1 %)	
Daugiažidiniškumas:			
Nėra	19 (57,6 %)	69 (62,7 %)	0,594**
Yra	14 (42,4 %)	41(37,3 %)	
Inkapsuliacija:			
Nėra	18 (54,5 %)	78 (70,9 %)	0,079**
Yra	15 (45,5 %)	32 (29,1 %)	
Stadija:			
I–II	23 (69,7 %)	63 (57,3 %)	0,201**
III–IVA	10 (30,3 %)	47 (42,7 %)	

* Mano–Vitnio–Vilkoksono kriterijus

** Pirsono χ^2 (chi kvadrato) kriterijus

7. REZULTATŲ APTARIMAS

Skyd liaukės mazgai yra nustatomi apie 50 % suaugusiųjų, tačiau tik 5 % skyd liaukės mazgų yra piktybiniai (1, 3). Iš visų skyd liaukės vėžio histologinių tipų papilinio skyd liaukės vėžio tipas yra nustatomas dažniausiai. Jis sudaro 85–90 % visų skyd liaukės vėžio atvejų (4). Mūsų tyrimo duomenimis, PSV sudarė 87,7 % visų skyd liaukės vėžio atvejų. Pažymėtina, kad PSV yra būdingas lėtas progresavimas ir nedidelis (iki 5 %) 25 metų mirštamumas (26).

Pastaraisiais dešimtmečiais stebėtas sergamumo skyd liaukės vėžiu didėjimas daugiausia buvo lemtas ypač pagerėjusios diagnostikos kokybės ir tyrimų prieinamumo. Nors šiuolaikiniais ultragarsinio tyrimo metodais židiniai pokyčiai, būdingi skyd liaukės piktybiniam navikams, gali būti nustatomi pasiekę 2–3 mm dydį, tačiau, net ir nustatius UG piktybiškumo požymius, Amerikos skyd liaukės asociacija nerekomenduoja punktuoti mažesnių nei 1 cm skyd liaukės mazgų, nes jų klinikinis reikšmingumas yra abejotinas, o stebėjimas saugus (52, 16). Deja, mažesni nei 1 cm mazgai punktuojami dažnai, o skyd liaukės navikų gera diferenciacija ir jų morfologinis panašumas į gerybinius skyd liaukės mazgus lemia tai, kad net iki 26 % atvejų priskiriami neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijoms, dėl kurių operuojami apie 50 % pacientų, tačiau tik trečdaliui šių pacientų histologinio tyrimo metu diagnozuojamas skyd liaukės vėžys (8, 9). Mūsų duomenimis, neapibrėžtos reikšmės citologiniai pokyčiai buvo nustatyti net 76,3 % operuotų pacientų, o skyd liaukės vėžys histologinio tyrimo metu nustatytas tik 39,6 % šių pacientų, mažiausias PSV navikas buvo vos 3 mm, o mikrokarcinomos sudarė net 42 % visų papilinio skyd liaukės vėžio atvejų.

Mažesnių nei 1 cm mazgų punkcija sudaro sąlygas hiperdiagnostikai ir didina diagnostinių operacijų skaičių. Atliekant daug diagnostinių operacijų, nepagrįstai rizikuojama su bendrąja anestezija ir chirurgine intervencija susijusiomis bei skyd liaukės chirurgijai būdingomis komplikacijomis (laikinas arba nuolatinis balso klosčių paralyžius, laikinas arba nuolatinis kalcio koncentracijos kraujyje sumažėjimas). Po operacijos pacientams dažnai reikalingas pakaitinis gydymas tiroksino preparatais. Taip pat pacientams psichologinį diskomfortą sukelia operacinis randas.

M. Bongiovanni ir kiti 2012 metais paskelbė metaanalizę, kurioje pateikiamas Bethesda sistemos jautrumas skydliaukės vėžio diagnostikoje siekia net 97 %, tačiau specifiškumas tik 50,7 %. Autoriaus duomenimis, vidutinis skydliaukės vėžio dažnis III Bethesda kategorijoje – 14 %, IV – 25 %, V – 70 %, VI kategorijoje – 99 % (62). Mūsų duomenimis, skydliaukės vėžio dažnis III kategorijoje buvo 36,4 %, IV – 21,2 %, V – 83,1 %, VI kategorijoje – 95,9 %. Stebimą dažnio variabilumą kategorijose galima paaiškinti didele citologinių tyrimų rezultatų variacija skirtingose laboratorijose ir nuolatine citologinių tyrimų metodikos evoliucija (208, 209). Šie duomenys leidžia daryti išvadą, kad citologinio tyrimo metu nustatčius VI kategorijai būdingus pokyčius skubus intraoperacinis histologinis pašalintų audinių tyrimas papildomos informacijos nesuteikia. Be to, naudojantis vien Bethesda sistema, neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose negalima tiksliai diferencijuoti PSV ir gerybinių mazginių pokyčių atvejų.

Pastaruoju metu atliekami molekuliniai tyrimai pristatomi kaip turintys potencialios reikšmės tikslesnei skydliaukės vėžio diagnostikai, tačiau skirtingas mutacijų pasireiškimo dažnis ir didelis pristatomų studijų metodikų heterogeniškumas lemia rezultatų įvairumą ir interpretavimo problemas. Literatūros duomenimis, priklausomai nuo geografinio regiono, BRAF V600E mutacijos tyrimo jautrumas diagnozuojant papilinį skydliaukės vėžį varijuoja nuo 32 % (120) iki 82 % (121), tačiau šios mutacijos specifiškumas PSV siekia net 99–100 % (16, 122). Mūsų duomenimis, iš 143 tirtų PSV atvejų BRAF V600E mutacija buvo nustatyta 76,9 %, o mutacijos specifiškumas siekė 100 %.

Tyrimo metu nustatytą sąlyginai didelę BRAF V600E mutacijos dažnį galima paaiškinti dideliu klasikinio PSV varianto dažniu imtyje. Literatūros duomenimis, esant klasikiniam PSV variantui, mutacija aptinkama apie 60 % atvejų, folikuliniam PSV variantui – 12 % atvejų (119). Mūsų duomenimis, 74,1 % pacientų nustatytas klasikinis PSV variantas, 16,1 % – folikulinis PSV variantas, 9,8 % – onkocitinis PSV variantas. Esant klasikiniam PSV variantui, BRAF V600E mutacija nustatyta 83 % atvejų, onkocitiniam – 78,6 % atvejų, folikuliniam PSV variantui – 47,8 % atvejų. Skirtingas PSV variantų pasiskirstymas Bethesda sistemos kategorijose lėmė skirtingą BRAF V600E mutacijos dažnį jose: III kategorijoje – 57,1 %, IV – 50 %, V – 80,5 %, VI kategorijoje – 87,9 % PSV atvejų buvo BRAF V600E teigiami.

Įvertinus problematiką ir gautus rezultatus, nuspręsta diagnostines tyrimų galimybes vertinti neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose. Tyrimo metu analizuojant citomorfologinių požymių, BRAF V600E mutacijos ir kompleksinės BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių vertinimo naudą PSV diagnostikai ir siekiant kuo informatyviau pristatyti diagnostinių metodų klinikinį pritaikomumą, pirmiausia atskirai išnagrinėta citomorfologinių požymių ir BRAF V600E mutacijos diagnostinė nauda. Vėliau visi surinkti duomenys apdorojami pasitelkiant binarinės logistinės regresijos analizę.

Atlikta citomorfologinių požymių analizė išskyrė penkis citomorfologinius požymius (homogenišką chromatiną, vandeningą koloido konsistenciją, rožinio koloido rutulius, papilines struktūras, citoplazmos išvaržas) kaip svarbiausius faktorius PSV diagnostikai. Sudarytas regresinis modelis neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijų atvejus suskirstė į mažos ir didelės PSV rizikos grupes. Operuojant tik didelės PSV rizikos grupės pacientus, operacijų skaičių galima sumažinti 70,3 %, išoperuojant 68,8 % PSV atvejų.

Neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose atlikta BRAF V600E mutacijos analizė leido, neoperuojant BRAF V600E neigiamų pacientų, šių kategorijų operacijų skaičių sumažinti 76,3 %, išoperuojant 67,5 % PSV atvejų.

Stebint nepakankamą abiejų metodų naudą PSV diagnostikai neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose, atlikta kompleksinė BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių analizė. Sudarytas regresinis modelis neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijų atvejus suskirstė į mažos ir didelės PSV rizikos grupes. Operuojant tik didelės PSV rizikos grupės pacientus, operacijų skaičių galima sumažinti 71,2 %, išoperuojant 80,5 % PSV atvejų. Kadangi didelės rizikos grupėje 98,4 % pacientų nustatomas papildinis skydliaukės vėžys, skubus intraoperacinis histologinis pašalintų audinių tyrimas šios grupės pacientams nereikalingas. Šis modelis pasižymėjo geriausia PSV diagnostiniais rodikliais.

Taip pat tyrimo metu buvo įvertinta Bethesda sistemos ir BRAF V600E mutacijos nauda histologinių agresyvumo požymių priešoperaciniam prognozavimui.

Atlikus histologinių agresyvumo požymių analizę Bethesda sistemos kategorijų grupėse, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai, tačiau koreliacija tarp atitinkamų rodiklių šiose grupėse buvo labai silpna arba silpna. VI grupės atvejai

pasižymėjo didesniu naviko dydžiu ($p = 0,008$, $r = 0,24$), dažnesniu ekstratiroidiniu išplitimu ($p = 0,003$, $r = 0,25$) ir didesne susirgimo stadija ($p = 0,022$, $r = 0,19$). Šie rezultatai leidžia teigti, kad Bethesda sistemos kategorijos turi ne tik diagnostinę, bet ir prognostinę naudą. Tai gali būti vertinama kaip vienas iš argumentų pacientų stebėjimui pagrįsti neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijoje, taip pat ir kaip argumentas VI Bethesda kategorijos pacientams rekomenduoti didesnės apimties operaciją.

Literatūroje aprašomas BRAF V600E mutacijos ryšys su agresyvesne ligos eiga: vėlesne vėžio stadija, ekstratiroidiniu išplitimu, limfovaskuline invazija, metastazavimu į limfinius mazgus ir jautrumo radioaktyviajam jodui praradimu (143–145). Mūsų duomenimis, net ir esant sąlyginai dideliam BRAF V600E mutacijos dažniui (76,9 %), mutacija nebuvo susijusi su histologinio tyrimo metu nustatytais naviko agresyvumo požymiais.

Aktyvaus pacientų stebėjimo saugumą, kaip alternatyvą neatidėliotinam operaciniam gydymui, galima pagrįsti ne tik sąlyginai gera ligos prognoze bei Bethesda sistemos kategorijų prognostine reikšme, bet ir 2003 metais publikuotais mikrokarcinomų stebėjimo rezultatais, kur konstatuojama, kad per vidutinį 47 (18–113) mėnesių stebėjimo laikotarpį 70 % navikų nepadidėjo, o metastazės limfmazgiuose atsirado tik 1,2 % pacientų (41). To paties autoriaus 2010 metais publikuotų studijų duomenimis, tik 6,7 % navikų per penkerius ir 15,9 % navikų per 10 metų padidėjo 3 mm ir daugiau, atitinkamai metastazės kaklo limfmazgiuose atsirado 1,4 % ir 3,4 % pacientų (36).

Mūsų siūlomas diagnostikos metodas, pagrįstas BRAF V600E mutacijos tyrimu ir citomorfologinių požymių analize, gali būti vertinamas kaip papildomas kriterijus sprendžiant dėl chirurginio gydymo taktikos.

Mūsų tyrimas turi keletą apribojimų, todėl interpretuojant rezultatus reikėtų į tai atsižvelgti. Pirmiausia, tai kohortinis ir monocentrisis tyrimas. Antra, tyrimas apima tik dalį diagnostinių problemų, nes nagrinėjama tik PSV diagnostika, tačiau kiti skydliaukės vėžio atvejai yra reti ir surinkti pakankamą imtį jų analizei būtų sudėtinga. Kai kurių autorių duomenimis, medulinio skydliaukės vėžio atvejus ankstyvose stadijose patikimai diagnozuoja serumo kalcitonino tyrimas. Šis tyrimas turėtų būti atliekamas visiems pacientams, kuriems nustatomi skydliau-

kės mazgai (210–212). Folikulinio skydliaukės vėžio diagnostikai patikimų kriterijų šiuo metu nėra, tačiau, aktyviai stebint mažos rizikos grupės pacientus, sprendimas dėl operacinio gydymo gali būti priimtas vertinant klinikinius požymius ir jų dinamiką, pvz., naviko augimo tendencijas, Bethesda sistemos kategorijos pokyčius. Tai, kad dalis BRAF V600E mutacijų buvo nustatyta iš histologinio tyrimo preparato, galima vertinti kaip tyrimo trūkumą, bet kartu tai atspindi pacientų stebėjimo ir pakartotinių punkcijų bei BRAF V600E mutacijos analizės naudą.

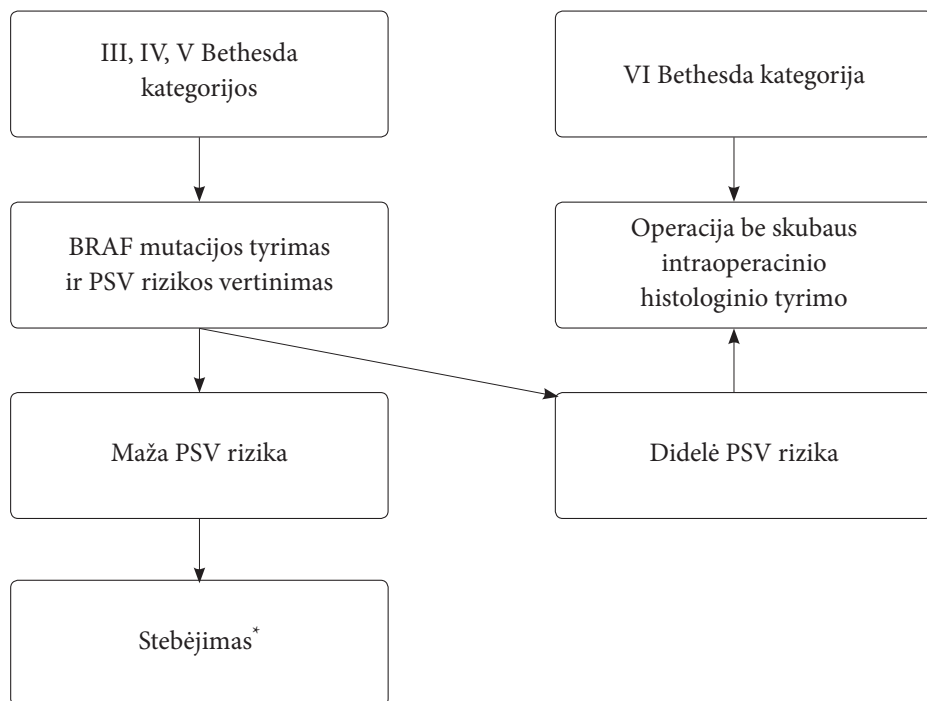
8. IŠVADOS

1. Išanalizuoti pacientų duomenys rodo, kad PSV dažnis III kategorijoje – 33,3 %, IV kategorijoje – 17,5 %, V kategorijoje – 80,4 %, VI kategorijoje – 95,7 %.
2. BRAF V600E mutacija nustatyta 76,9 % PSV sergančių pacientų.
3. Remiantis citomorfologinių požymių analize sudarytu logistinės regresijos modeliu, į kurį įtraukti penki citomorfologiniai požymiai, PSV diagnostikos jautrumas neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose – 68,8 %, specifiškumas – 91,6 %, teigiama prognostinė vertė – 81,5 %, neigiama prognostinė vertė – 84,4 %, tikslumas – 83,6 %.
4. BRAF V600E mutacijos PSV diagnostikos jautrumas neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose – 67,5 %, specifiškumas – 100 %, teigiama prognostinė vertė – 100 %, neigiama prognostinė vertė – 85 %, tikslumas – 88,6 %.
5. Remiantis kompleksine BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių analize sudarytu logistinės regresijos modeliu, į kurį įtraukta BRAF V600E mutacija ir trys citomorfologiniai požymiai, PSV diagnostikos jautrumas neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijose – 80,5 %, specifiškumas – 99,3 %, teigiama prognostinė vertė – 98,4 %, neigiama prognostinė vertė – 90,4 %, tikslumas – 92,7 %.
6. Bethesda sistemos kategorijos turi prognostinę vertę. Nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai, turintys silpną arba labai silpną tiesioginę koreliaciją tarp citologinio tyrimo metu nustatytos VI kategorijos ir naviko dydžio ($p = 0,008$, $r = 0,24$), ekstratiroidinio išplitimo ($p = 0,003$, $r = 0,25$), vėžio stadijos ($p = 0,022$, $r = 0,19$).
7. BRAF V600E mutacija nėra tinkama histologinių agresyvumo požymių prognozavimui. Palyginus histologinius PSV agresyvumo požymius BRAF V600E neigiamų ir BRAF V600E teigiamų pacientų grupėse, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

9. REKOMENDACIJOS

- Rekomenduojame visus skydliaukės mazgų PAB aspirato citologinius tyrimus aprašyti naudojantis mūsų siūloma citologinio tyrimo duomenų vertinimo forma.
- Pacientams, kurie remiantis Bethesda klasifikavimo sistema priskiriami VI kategorijai, rekomenduojame operacinį gydymą. Skubus intraoperacinis histologinis pašalintų audinių tyrimas šios kategorijos pacientams nerekomenduojamas.
- Mėginius, kurie pagal Bethesda sistemą priskiriami neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijoms (III, IV, V), rekomenduojame papildomai ištirti dėl BRAF V600E mutacijos. Šių pacientų riziką sirgti PSV rekomenduojame įvertinti remiantis BRAF V600 mutacijos ir citomorfologinių pokyčių kompleksinės reikšmės skaičiuokle. Klinikiniam naudojimui sukurta BRAF V600 mutacijos ir citomorfologinių pokyčių kompleksinės reikšmės skaičiuoklę galima rasti interneto adresu <http://ptc-calc.we2host.lt/>.
- Stebėjimą rekomenduojame neapibrėžtos reikšmės citologinių pokyčių kategorijoms priskirtiems pacientams, kuriems:
 - 1) UG tyrimo metu nėra išplitimo požymių;
 - 2) kalcitonino koncentracija kraujyje neviršija normos;
 - 3) remiantis BRAF V600 mutacijos ir citomorfologinių pokyčių kompleksinės reikšmės skaičiuokle, nustatoma maža PSV rizika.Šiems pacientams ultragarsinį tyrimą su plonos adatos biopsija ir BRAF V600E mutacijos analize (esant indikacijoms) rekomenduojame pakartotinai atlikti atsižvelgiant į UG ir citologinių požymių dinamiką.
- Pacientams, kurie remiantis BRAF V600 mutacijos ir citomorfologinių pokyčių kompleksinės reikšmės skaičiuokle priskiriami didelės PSV rizikos grupei, rekomenduojame operacinį gydymą. Skubus intraoperacinis histologinis pašalintų audinių tyrimas šios grupės pacientams nerekomenduojamas.

Diagnostikos rekomendacijų algoritmas pateiktas 4 paveiksle.



* UG tyrimo metu nėra išplitimo požymių; kalcitonino koncentracija kraujyje neviršija normos.

4 pav. Diagnostikos rekomendacijų algoritmas

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Musholt TJ, Fottner C, Weber MM, Eichhorn W, Pohlenz J, Musholt PB, et al. Detection of papillary thyroid carcinoma by analysis of BRAF and RET/PTC1 mutations in fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules. *World J Surg.* 2010; 34(11): 2595–603.
2. Pemayun TG. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Acta Med Indones.* 2016; 48(3): 247–57.
3. Deniwar A, Hambleton C, Thethi T, Moroz K, Kandil E. Examining the Bethesda criteria risk stratification of thyroid nodules. *Pathol Res Pract.* 2015; 211(5): 345–8.
4. Daglar-Aday A, Toptas B, Ozturk T, Seyhan F, Saygili N, Eronat AP, et al. Investigation of BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma and tumor-surrounding nontumoral tissues. *DNA and cell biology.* 2013; 32(1): 13–8.
5. Vriens MR, Schreinemakers JM, Suh I, Guerrero MA, Clark OH. Diagnostic markers and prognostic factors in thyroid cancer. *Future oncology.* 2009; 5(8): 1283–93.
6. Liu X, Yan K, Lin X, Zhao L, An W, Wang C, et al. The association between BRAF (V600E) mutation and pathological features in PTC. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* 2014; 271(11): 3041–52.
7. Zoghlami A, Roussel F, Sabourin JC, Kuhn JM, Marie JP, Dehesdin D, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: predictive value for long-term prognosis and radioiodine sensitivity. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014; 131(1): 7–13.
8. Rodrigues HG, de Pontes AA, Adan LF. Use of molecular markers in samples obtained from preoperative aspiration of thyroid. *Endocr J.* 2012; 59(5): 417–24.
9. Ohori NP, Singhal R, Nikiforova MN, Yip L, Schoedel KE, Coyne C, et al. BRAF mutation detection in indeterminate thyroid cytology specimens:

- underlying cytologic, molecular, and pathologic characteristics of papillary thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol.* 2013; 121(4): 197–205.
10. Yip L, Nikiforova MN, Carty SE, Yim JH, Stang MT, Tublin MJ, et al. Optimizing surgical treatment of papillary thyroid carcinoma associated with BRAF mutation. *Surgery.* 2009; 146(6): 1215–23.
 11. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002; 417(6892): 949–54.
 12. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature.* 2002; 418(6901): 934.
 13. Yuen ST, Davies H, Chan TL, Ho JW, Bignell GR, Cox C, et al. Similarity of the phenotypic patterns associated with BRAF and KRAS mutations in colorectal neoplasia. *Cancer Res.* 2002; 62(22): 6451–5.
 14. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2003; 63(7): 1454–7.
 15. Xing M, Tufano RP, Tufaro AP, Basaria S, Ewertz M, Rosenbaum E, et al. Detection of BRAF mutation on fine needle aspiration biopsy specimens: a new diagnostic tool for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2867–72.
 16. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26(1): 1–133.
 17. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(6): 787–803.

18. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G, Group EGW. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 7: vii110–9.
19. Ulinskas K, Mišeikytė-Kaubrienė E, Smailytė G. Skydliaukės vėžys Lietuvoje: išgyvenamumo pokyčiai ir jiems įtakos turintys veiksniai. *Medicinos teorija ir praktika.* 2016; 22(1): 39–45.
20. Omur O, Baran Y. An update on molecular biology of thyroid cancers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014; 90(3): 233–52.
21. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol.* 2011; 5(1): 51–6.
22. Brito JP, Hay ID, Morris JC. Low risk papillary thyroid cancer. *Bmj.* 2014; 348: g3045.
23. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(6): 1471–4.
24. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet.* 2003; 361(9356): 501–11.
25. Miyauchi A. Clinical Trials of Active Surveillance of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *World J Surg.* 2016; 40(3): 516–22.
26. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg.* 2002; 26(8): 879–85.
27. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996; 5(1): 43–63.
28. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg.* 2003; 237(3): 399–407.
29. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 1985; 55(4): 794–804.

30. Samaan NA, Maheshwari YK, Nader S, Hill CS, Jr., Schultz PN, Haynie TP, et al. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 56(6): 1131–8.
31. Lee CR, Son H, Lee S, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, et al. Lobectomy and prophylactic central neck dissection for papillary thyroid microcarcinoma: do involved lymph nodes mandate completion thyroidectomy? *World J Surg.* 2014; 38(4): 872–7.
32. Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer. *Bmj.* 2016; 355: i6312.
33. Miyauchi A, Kudo T, Kihara M, Higashiyama T, Ito Y, Kobayashi K, et al. Relationship of biochemically persistent disease and thyroglobulin-doubling time to age at surgery in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocr J.* 2013; 60(4): 415–21.
34. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid.* 2014; 24(1): 27–34.
35. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009; 19(11): 1167–214.
36. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010; 34(1): 28–35.
37. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A “normal” finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer.* 1985; 56(3): 531,8.
38. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2007; 13(5): 498–512.
39. Hay ID. Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pract.* 2007; 13(5): 521–33.

40. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg.* 2011; 254(4): 653–60.
41. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2003; 13(4): 381–7.
42. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. *Thyroid.* 2016; 26(1): 150–5.
43. Ott RA, McCall AR, McHenry C, Jarosz H, Armin A, Lawrence AM, et al. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Am Surg.* 1987; 53(8): 442–5.
44. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery.* 1999; 126(6): 1070–6; discussion 6–7.
45. Ron E. Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Radiat Res.* 1998; 150(5 Suppl): S30–41.
46. Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg.* 2000; 24(11): 1409–17.
47. Sherman SI, Angelos P, Ball DW, Byrd D, Clark OH, Daniels GH, et al. Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007; 5(6): 568–621.
48. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58(2): 71–96.
49. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003; 197(2): 191–7.
50. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol.* 2001; 11(12): 2411–24.

51. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33(5 Suppl): 1–50.
52. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid*. 1998; 8(11): 989–95.
53. Jabiev AA, Ikeda MH, Reis IM, Solorzano CC, Lew JI. Surgeon-performed ultrasound can predict differentiated thyroid cancer in patients with solitary thyroid nodules. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(11): 3140–5.
54. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(5): 1748–51.
55. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology: JACR*. 2017; 14(5): 587–95.
56. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg*. 2006; 141(5): 489–94; discussion 94–6.
57. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003; 134(6): 946–54; discussion 54–5.
58. Harish K. Neck dissections: radical to conservative. *World journal of surgical oncology*. 2005; 3(1): 21.
59. <plonos_adatos_aspiracine.pdf>.
60. Kim SK, Hwang TS, Yoo YB, Han HS, Kim DL, Song KH, et al. Surgical results of thyroid nodules according to a management guideline based on the BRAF(V600E) mutation status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(3): 658–64.

61. Cibas ES, Ali SZ, Conference NCITFSotS. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009; 132(5): 658–65.
62. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012; 56(4): 333–9.
63. Layfield LJ, Abrams J, Cochand-Priollet B, Evans D, Gharib H, Greenspan F, et al. Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36(6): 442–8.
64. Singh RS, Wang HH. Timing of repeat thyroid fine-needle aspiration in the management of thyroid nodules. *Acta Cytol.* 2011; 55(6): 544–8.
65. Baloch ZW, Tam D, Langer J, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. *Diagn Cytopathol.* 2000; 23(6): 425–9.
66. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(9): 4089–91.
67. Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri EL, Massoll NA. The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid.* 2006; 16(1): 55–60.
68. Orija IB, Pineyro M, Biscotti C, Reddy SS, Hamrahian AH. Value of repeating a nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Endocr Pract.* 2007; 13(7): 735–42.
69. Wu HH, Rose C, Elsheikh TM. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An experience of 1,382 cases in a community practice setting with the implication for risk of neoplasm and risk of malignancy. *Diagn Cytopathol.* 2012; 40(5): 399–403.
70. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(11): 4924–7.

71. Choi YS, Hong SW, Kwak JY, Moon HJ, Kim EK. Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second fine needle aspiration for thyroid nodules. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(7): 2304–9.
72. Cibas ES, Ducatman BS. *Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2009.
73. Layfield LJ, Cibas ES, Baloch Z. Thyroid fine needle aspiration cytology: a review of the National Cancer Institute state of the science symposium. *Cytopathology*. 2010; 21(2): 75–85.
74. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *Jama*. 2015; 313(9): 926–35.
75. Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, Armstrong MJ, LeBeau SO, Tublin ME, et al. Thyroid nodules (≥ 4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World J Surg*. 2014; 38(3): 614–21.
76. Pinchot SN, Al-Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Arch Surg*. 2009; 144(7): 649–55.
77. Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer*. 2009; 117(3): 195–202.
78. Baloch Z, LiVolsi VA, Jain P, Jain R, Aljada I, Mandel S, et al. Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol*. 2003; 29(4): 203–6.
79. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007; 111(6): 508–16.
80. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007; 111(5): 306–15.
81. Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, et al. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med*. 2013; 159(5): 325–32.

82. Davidov T, Trooskin SZ, Shanker BA, Yip D, Eng O, Crystal J, et al. Routine second-opinion cytopathology review of thyroid fine needle aspiration biopsies reduces diagnostic thyroidectomy. *Surgery*. 2010; 148(6): 1294–9; discussion 9–301.
83. Goldstein RE, Nettekville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg*. 2002; 235(5): 656–62; discussion 62–4.
84. Kato MA, Buitrago D, Moo TA, Keutgen XM, Hoda RS, Ricci JA, et al. Predictive value of cytologic atypia in indeterminate thyroid fine-needle aspirate biopsies. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(10): 2893–8.
85. Chen H, Nicol TL, Udelsman R. Follicular lesions of the thyroid. Does frozen section evaluation alter operative management? *Ann Surg*. 1995; 222(1): 101–6.
86. Ali SZ. Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond. *Acta Cytol*. 2011; 55(1): 4–12.
87. Haymart MR, Greenblatt DY, Elson DF, Chen H. The role of intraoperative frozen section if suspicious for papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2008; 18(4): 419–23.
88. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid*. 2009; 19(11): 1215–23.
89. Luu MH, Fischer AH, Pisharodi L, Owens CL. Improved preoperative definitive diagnosis of papillary thyroid carcinoma in FNAs prepared with both ThinPrep and conventional smears compared with FNAs prepared with ThinPrep alone. *Cancer Cytopathol*. 2011; 119(1): 68–73.
90. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid*. 2008; 18(5): 523–31.
91. Tranquart F, Bleuzen A, Pierre-Renoult P, Chabrolle C, Sam Giao M, Lecomte P. [Elastosonography of thyroid lesions]. *J Radiol*. 2008; 89(1 Pt 1): 35–9.
92. Czepczynski R. Nuclear medicine in the diagnosis of benign thyroid diseases. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2012; 15(2): 113–9.

93. Ryo UY, Stachura ME, Schneider AB, Nichols R, Cogan SR, Pinsky S. Significance of extrathyroidal uptake of Tc-99m and I-123 in the thyroid scan: concise communication. *J Nucl Med.* 1981; 22(12): 1039–42.
94. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Leisner B, Reiners C, Schicha H, et al. [Procedure guideline for thyroid scintigraphy (version 3)]. *Nuklearmedizin.* 2007; 46(5): 203–5.
95. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29 Suppl 2: S425–38.
96. Becker D, Charles ND, Dworkin H, Hurley J, McDougall IR, Price D, et al. Procedure guideline for thyroid scintigraphy: 1.0. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* 1996; 37(7): 1264–6.
97. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11): 4295–301.
98. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(9): 3411–7.
99. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010; 43(2): 229–38, vii.
100. Ho Shon I, Depczynski B, Lin M, Clark JR, Wong V, Lin P, et al. Positron emission tomography in non-medullary thyroid cancer. *ANZ J Surg.* 2011; 81(3): 116–24.
101. Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2011; 135(5): 569–77.
102. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13(3): 184–99.
103. Nikiforov YE. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. *Mod Pathol.* 2008; 21 Suppl 2: S37–43.

104. Fnais N, Soobiah C, Al-Qahtani K, Hamid JS, Perrier L, Straus SE, et al. Diagnostic value of fine needle aspiration BRAF(V600E) mutation analysis in papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Pathol*. 2015; 46(10): 1443–54.
105. Kim KH, Kang DW, Kim SH, Seong IO, Kang DY. Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma in a Korean population. *Yonsei Med J*. 2004; 45(5): 818–21.
106. Kim TY, Kim WB, Rhee YS, Song JY, Kim JM, Gong G, et al. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65(3): 364–8.
107. Chung KW, Yang SK, Lee GK, Kim EY, Kwon S, Lee SH, et al. Detection of BRAFV600E mutation on fine needle aspiration specimens of thyroid nodule refines cyto-pathology diagnosis, especially in BRAF600E mutation-prevalent area. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65(5): 660–6.
108. Elisei R. Molecular profiles of papillary thyroid tumors have been changing in the last decades: how could we explain it? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(2): 412–4.
109. Guan H, Ji M, Bao R, Yu H, Wang Y, Hou P, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(5): 1612–7.
110. Frasca F, Nucera C, Pellegriti G, Gangemi P, Attard M, Stella M, et al. BRAF(V600E) mutation and the biology of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2008; 15(1): 191–205.
111. Vuong HG, Kondo T, Oishi N, Nakazawa T, Mochizuki K, Inoue T, et al. Genetic alterations of differentiated thyroid carcinoma in iodine-rich and iodine-deficient countries. *Cancer Med*. 2016; 5(8): 1883–9.
112. Hong AR, Lim JA, Kim TH, Choi HS, Yoo WS, Min HS, et al. The Frequency and Clinical Implications of the BRAF(V600E) Mutation in Papillary Thyroid Cancer Patients in Korea Over the Past Two Decades. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014; 29(4): 505–13.

113. Fugazzola L, Puxeddu E, Avenia N, Romei C, Cirello V, Cavaliere A, et al. Correlation between B-RAFV600E mutation and clinico-pathologic parameters in papillary thyroid carcinoma: data from a multicentric Italian study and review of the literature. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13(2): 455–64.
114. Kim KH, Suh KS, Kang DW, Kang DY. Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis. *Pathol Int*. 2005; 55(9): 540–5.
115. Liu RT, Chen YJ, Chou FF, Li CL, Wu WL, Tsai PC, et al. No correlation between BRAFV600E mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinomas in Taiwan. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 63(4): 461–6.
116. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, Hayashida N, Maeda S, Rogounovitch TI, et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(9): 4393–7.
117. Sykorova V, Dvorakova S, Ryska A, Vcelak J, Vaclavikova E, Laco J, et al. BRAFV600E mutation in the pathogenesis of a large series of papillary thyroid carcinoma in Czech Republic. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33(5): 318–24.
118. Kebebew E, Weng J, Bauer J, Ranvier G, Clark OH, Duh QY, et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007; 246(3): 466–70; discussion 70–1.
119. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12(2): 245–62.
120. Cohen Y, Rosenbaum E, Clark DP, Zeiger MA, Umbricht CB, Tufano RP, et al. Mutational analysis of BRAF in fine needle aspiration biopsies of the thyroid: a potential application for the preoperative assessment of thyroid nodules. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(8): 2761–5.
121. Kim SW, Lee JI, Kim JW, Ki CS, Oh YL, Choi YL, et al. BRAFV600E mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for evaluation of thyroid nodule: a large series in a BRAFV600E-prevalent population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(8): 3693–700.
122. Kim SK, Kim DL, Han HS, Kim WS, Kim SJ, Moon WJ, et al. Pyrosequencing analysis for detection of a BRAFV600E mutation in an FNAB specimen of thyroid nodules. *Diagn Mol Pathol*. 2008; 17(2): 118–25.

123. Seo JY, Choi JR, Moon HJ, Kim EK, Han KH, Kim H, et al. Clinical Implication of Highly Sensitive Detection of the BRAFV600E Mutation in Fine-Needle Aspirations According to the Thyroid Bethesda System in Patients With Conventional Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015; 124(5): 392–9.
124. Adeniran AJ, Theoharis C, Hui P, Prasad ML, Hammers L, Carling T, et al. Reflex BRAF testing in thyroid fine-needle aspiration biopsy with equivocal and positive interpretation: a prospective study. *Thyroid*. 2011; 21(7): 717–23.
125. Rowe LR, Bentz BG, Bentz JS. Utility of BRAF V600E mutation detection in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Cytojournal*. 2006; 3: 10.
126. Hassell LA, Gillies EM, Dunn ST. Cytologic and molecular diagnosis of thyroid cancers: is it time for routine reflex testing? *Cancer Cytopathol*. 2012; 120(1): 7–17.
127. Nam SY, Han BK, Ko EY, Kang SS, Hahn SY, Hwang JY, et al. BRAF V600E mutation analysis of thyroid nodules needle aspirates in relation to their ultrasonographic classification: a potential guide for selection of samples for molecular analysis. *Thyroid*. 2010; 20(3): 273–9.
128. Danilovic DL, Lima EU, Domingues RB, Brandao LG, Hoff AO, Marui S. Pre-operative role of BRAF in the guidance of the surgical approach and prognosis of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170(4): 619–25.
129. Kowalska A, Kowalik A, Palyga I, Walczyk A, Gasiór-Perczak D, Kopczyński J, et al. The usefulness of determining the presence of BRAF V600E mutation in fine-needle aspiration cytology in indeterminate cytological results. *Endokrynol Pol*. 2016; 67(1): 41–7.
130. Adeniran AJ, Hui P, Chhieng DC, Prasad ML, Schofield K, Theoharis C. BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration specimens enhances the predictability of malignancy in thyroid follicular lesions of undetermined significance. *Acta Cytol*. 2011; 55(6): 570–5.
131. Kleiman DA, Sporn MJ, Beninato T, Crowley MJ, Nguyen A, Uccelli A, et al. Preoperative BRAF(V600E) mutation screening is unlikely to alter initial surgical treatment of patients with indeterminate thyroid nodules: a prospective case series of 960 patients. *Cancer*. 2013; 119(8): 1495–502.

132. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(11): 3390–7.
133. Canadas-Garre M, Becerra-Massare P, Lopez de la Torre-Casares M, Villardel Moral J, Cespedes-Mas S, Vilchez-Joya R, et al. Reduction of false-negative papillary thyroid carcinomas by the routine analysis of BRAF(T1799A) mutation on fine-needle aspiration biopsy specimens: a prospective study of 814 thyroid FNAB patients. *Ann Surg.* 2012; 255(5): 986–92.
134. Colanta A, Lin O, Tafe L, Ghossein R, Nafa K, Mitchell T, et al. BRAF mutation analysis of fine-needle aspiration biopsies of papillary thyroid carcinoma: impact on diagnosis and prognosis. *Acta Cytol.* 2011; 55(6): 563–9.
135. Marchetti I, Lessi F, Mazzanti CM, Bertacca G, Elisei R, Coscio GD, et al. A morpho-molecular diagnosis of papillary thyroid carcinoma: BRAF V600E detection as an important tool in preoperative evaluation of fine-needle aspirates. *Thyroid.* 2009; 19(8): 837–42.
136. Salvatore G, Giannini R, Faviana P, Caleo A, Migliaccio I, Fagin JA, et al. Analysis of BRAF point mutation and RET/PTC rearrangement refines the fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(10): 5175–80.
137. Riesco-Eizaguirre G, Gutierrez-Martinez P, Garcia-Cabezas MA, Nistal M, Santisteban P. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane. *Endocr Relat Cancer.* 2006; 13(1): 257–69.
138. Hyeon J, Ahn S, Shin JH, Oh YL. The prediction of malignant risk in the category “atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance” of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology using subcategorization and BRAF mutation results. *Cancer Cytopathol.* 2014; 122(5): 368–76.

139. Park HJ, Moon JH, Yom CK, Kim KH, Choi JY, Choi SI, et al. Thyroid “atypia of undetermined significance” with nuclear atypia has high rates of malignancy and BRAF mutation. *Cancer Cytopathol.* 2014; 122(7): 512–20.
140. Trimboli P, Treglia G, Condorelli E, Romanelli F, Crescenzi A, Bongiovanni M, et al. BRAF-mutated carcinomas among thyroid nodules with prior indeterminate FNA report: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84(3): 315–20.
141. Jara SM, Bhatnagar R, Guan H, Gocke CD, Ali SZ, Tufano RP. Utility of BRAF mutation detection in fine-needle aspiration biopsy samples read as “suspicious for papillary thyroid carcinoma”. *Head Neck.* 2015; 37(12): 1788–93.
142. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, Choi JR, Hong SW, Kim MJ, et al. The role of BRAFV600E mutation and ultrasonography for the surgical management of a thyroid nodule suspicious for papillary thyroid carcinoma on cytology. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(11): 3125–31.
143. Mekel M, Nucera C, Hodin RA, Parangi S. Surgical implications of B-RafV600E mutation in fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Am J Surg.* 2010; 200(1): 136–43.
144. Namba H, Rubin SA, Fagin JA. Point mutations of ras oncogenes are an early event in thyroid tumorigenesis. *Mol Endocrinol.* 1990; 4(10): 1474–9.
145. Trovisco V, Soares P, Preto A, de Castro IV, Lima J, Castro P, et al. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients’ age but not with tumour aggressiveness. *Virchows Arch.* 2005; 446(6): 589–95.
146. Elisei R, Ugolini C, Viola D, Lupi C, Biagini A, Giannini R, et al. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(10): 3943–9.
147. Joo JY, Park JY, Yoon YH, Choi B, Kim JM, Jo YS, et al. Prediction of occult central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma by preoperative BRAF analysis using fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(11): 3996–4003.

148. Ito Y, Yoshida H, Maruo R, Morita S, Takano T, Hirokawa M, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease-free survival of patients. *Endocr J.* 2009; 56(1): 89–97.
149. Nam JK, Jung CK, Song BJ, Lim DJ, Chae BJ, Lee NS, et al. Is the BRAF(V600E) mutation useful as a predictor of preoperative risk in papillary thyroid cancer? *Am J Surg.* 2012; 203(4): 436–41.
150. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(6): 2092–8.
151. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA, Jr., Sigurdson AJ, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(2): E276–85.
152. Esapa CT, Johnson SJ, Kendall-Taylor P, Lennard TW, Harris PE. Prevalence of Ras mutations in thyroid neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50(4): 529–35.
153. Motoi N, Sakamoto A, Yamochi T, Horiuchi H, Motoi T, Machinami R. Role of ras mutation in the progression of thyroid carcinoma of follicular epithelial origin. *Pathol Res Pract.* 2000; 196(1): 1–7.
154. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res.* 1997; 57(9): 1690–4.
155. Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychik V, Kuchinskaya E, et al. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(7): 3211–6.
156. Nakazawa T, Kondo T, Kobayashi Y, Takamura N, Murata S, Kameyama K, et al. RET gene rearrangements (RET/PTC1 and RET/PTC3) in papillary

- thyroid carcinomas from an iodine-rich country (Japan). *Cancer*. 2005; 104(5): 943–51.
157. Fugazzola L, Pilotti S, Pinchera A, Vorontsova TV, Mondellini P, Bongarzonne I, et al. Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cancer Res*. 1995; 55(23): 5617–20.
158. Tuttle RM, Lukes Y, Onstad L, Lushnikov E, Abrosimov A, Troshin V, et al. ret/PTC activation is not associated with individual radiation dose estimates in a pilot study of neoplastic thyroid nodules arising in Russian children and adults exposed to Chernobyl fallout. *Thyroid*. 2008; 18(8): 839–46.
159. French CA, Alexander EK, Cibas ES, Nose V, Laguette J, Faquin W, et al. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am J Pathol*. 2003; 162(4): 1053–60.
160. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, Moniz S, Pereira T, Sobrinho LG, et al. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(8): 3947–52.
161. Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, Magalhaes J, Roque L, Trovisco V, et al. PAX8-PPARgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1): 213–20.
162. Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23(3): R143–55.
163. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer*. 2014; 120(23): 3627–34.
164. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Impact of the Multi-Gene ThyroSeq Next-Generation Sequencing Assay on Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules with Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance Cytology. *Thyroid*. 2015; 25(11): 1217–23.

165. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012; 367(8): 705–15.
166. Alexander EK, Schorr M, Klopper J, Kim C, Sipos J, Nabhan F, et al. Multicenter clinical experience with the Afirma gene expression classifier. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(1): 119–25.
167. McIver B, Castro MR, Morris JC, Bernet V, Smallridge R, Henry M, et al. An independent study of a gene expression classifier (Afirma) in the evaluation of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11): 4069–77.
168. Marti JL, Avadhani V, Donatelli LA, Niyogi S, Wang B, Wong RJ, et al. Wide Inter-institutional Variation in Performance of a Molecular Classifier for Indeterminate Thyroid Nodules. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(12): 3996–4001.
169. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol.* 2008; 9(6): 543–9.
170. Franco C, Martinez V, Allamand JP, Medina F, Glasinovic A, Osorio M, et al. Molecular markers in thyroid fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009; 17(3): 211–5.
171. Fadda G, Rossi ED, Raffaelli M, Pontecorvi A, Sioletic S, Morassi F, et al. Follicular thyroid neoplasms can be classified as low- and high-risk according to HBME-1 and Galectin-3 expression on liquid-based fine-needle cytology. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165(3): 447–53.
172. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery.* 1987; 102(6): 1088–95.
173. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1988; 104(6): 947–53.

174. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993; 114(6): 1050–7; discussion 7–8.
175. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1979; 15(8): 1033–41.
176. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al. Prospective multicenter study of thyrocarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer*. 1998; 83(5): 1012–21.
177. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12(1): 81–9.
178. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Low-risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. *Ann Surg Oncol*. 1997; 4(4): 328–33.
179. Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg*. 1998; 133(4): 419–25.
180. Kandil E, Krishnan B, Noureldine SI, Yao L, Tufano RP. Hemithyroidectomy: a meta-analysis of postoperative need for hormone replacement and complications. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2013; 75(1): 6–17.
181. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(7): 2243–55.
182. Beisa V, Kazanavicius D, Skrebunas A, Simutis G, Ivaska J, Strupas K. Prospective analysis of risk for hypothyroidism after hemithyroidectomy. *International journal of endocrinology*. 2015; 2015: 313971.
183. Cheema Y, Olson S, Elson D, Chen H. What is the biology and optimal treatment for papillary microcarcinoma of the thyroid? *J Surg Res*. 2006; 134(2): 160–2.

184. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg.* 2014; 260(4): 601–5; discussion 5–7.
185. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Iida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer.* 1992; 70(6): 1585–90.
186. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery.* 1998; 124(6): 958–64; discussion 64–6.
187. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007; 246(3): 375–81; discussion 81–4.
188. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer.* 2000; 89(1): 202–17.
189. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg.* 1998; 228(3): 320–30.
190. Shindo M, Wu JC, Park EE, Tanzella F. The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 132(6): 650–4.
191. Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, Asahi S, Tomoda C, Takamura Y, et al. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg.* 2006; 30(10): 1821–8.
192. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munne A, Sancho JJ, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2005; 138(6): 1095–100, discussion 100–1.

193. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg.* 2007; 31(11): 2085–91.
194. Toniato A, Boschin I, Casara D, Mazzarotto R, Rubello D, Pelizzo M. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing recurrence and survival. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(5): 1518–22.
195. Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defechereux T. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 1998; 383(2): 167–9.
196. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2006; 140(6): 1000–5; discussion 5–7.
197. 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): 1447–63.
198. Simon D, Goretzki PE, Witte J, Roher HD. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1996; 20(7): 860–6; discussion 6.
199. Harwood J, Clark OH, Dunphy JE. Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg.* 1978; 136(1): 107–12.
200. Ito Y, Miyauchi A, Oda H, Kobayashi K, Kihara M, Miya A. Revisiting Low-Risk Thyroid Papillary Microcarcinomas Resected Without Observation: Was Immediate Surgery Necessary? *World J Surg.* 2016; 40(3): 523–8.
201. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA otolaryngology – head & neck surgery.* 2014; 140(4): 317–22.
202. Trimboli P, Bongiovanni M, Rossi F, Guidobaldi L, Crescenzi A, Ceriani L, et al. Differentiated thyroid cancer patients with a previous indeterminate (Thy 3) cytology have a better prognosis than those with suspicious or malignant FNAC reports. *Endocrine.* 2015; 49(1): 191–5.

203. Rago T, Scutari M, Latrofa F, Loiacono V, Piaggi P, Marchetti I, et al. The large majority of 1520 patients with indeterminate thyroid nodule at cytology have a favorable outcome, and a clinical risk score has a high negative predictive value for a more cumbersome cancer disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10): 3700–7.
204. Kibbe WA. OligoCalc: an online oligonucleotide properties calculator. *Nucleic acids research.* 2007; 35(Web Server issue): W43–6.
205. Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Kalsheker N, et al. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic acids research.* 1989; 17(7): 2503–16.
206. Stoskus M, Gineikiene E, Valceckiene V, Valatkaite B, Pileckyte R, Griskevicius L. Identification of characteristic IGF2BP expression patterns in distinct B-ALL entities. *Blood cells, molecules & diseases.* 2011; 46(4): 321–6.
207. Jakubauskas A, Griskevicius L. KRas and BRAf mutational status analysis from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues using multiplex polymerase chain reaction-based assay. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2010; 134(4): 620–4.
208. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon IJ, Shaha AR, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid.* 2014; 24(5): 832–9.
209. Su X, Jiang X, Xu X, Wang W, Teng X, Shao A, et al. Diagnostic value of BRAF (V600E)-mutation analysis in fine-needle aspiration of thyroid nodules: a meta-analysis. *OncoTargets and therapy.* 2016; 9: 2495–509.
210. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(1): 163–8.
211. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(2): 338–41.

212. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(2): 450–5.

11. PRIEDAI

1 priedas. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimo ir leidimo papildymų kopijos



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K. Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks. 2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2012-04-04 Nr.158200-04-475-137

Tyrimo pavadinimas:

BRAF^{V600E} mutacijos ir kitų molekulinų žymenų vertė,
diagnozuojant skydliaukės piktybinius navikus (prospektyviajai daliai)

Protokolo Nr.: BRAF01
Versija: BRAF2
Data: 2012-03-28

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):

Versija: BRAF2
Data: 2012-03-28

Pagrindiniai tyrėjai: V.Beiša

Tyrimo centras:

Įstaigos pavadinimas: Vilniaus universitetinė ligoninė Santariškių klinikos
Įstaigos adresas: Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

Įstaigos pavadinimas: Valstybinis patologijos centras
Įstaigos adresas: P. Baublio 5, LT - 08406 Vilnius

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2012/04), vykusio 2012 m. balandžio mėn. 04 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Jaunius Gumbis	teisė	taip
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	dr. Arūnas Rimkus	medicina	taip
6	prof.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina, patologija	ne
8	dr. Eglė Zubienė	medicina, patologija	taip
9	Ugnė Šakūnienė	medicininų teisės	taip

Pirmininkė



Vytautė Pečiulienė



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel./faks.:(85)2686998, e.l.p.: rbtek@mf.vu.lt

Biomedicininio tyrimo

2012-12-04 Nr. 158200-475-PP1-29

“ BRAF^{V600E} mutacijos ir kitų molekulinį žymenų vertė, diagnozuojant skydliaukės piktybinius navikus ”
pagrindiniam tyrėjui prof.dr. V.Beišai,

Dėl leidimo Nr. 158200-04-475-137

papildymo Nr. 1, 2012-12-12

PAŽYMA

Vilniaus regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas susipažino su jūsų prašymu leisti papildyti biomedicininio tyrimo „BRAF^{V600E} mutacijos ir kitų molekulinį žymenų vertė, diagnozuojant skydliaukės piktybinius navikus“, leidimą Nr. 158200-04-475-137, išduotą 2011-04-04

Komiteto posėdžio, vykusio 2012-11-29 metu pritarta jūsų prašymui ir neprieštarujama:

1. Įtraukti į tyrimą asmenis, kurie nuo 2010 sausio 1 d. Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikos buvo tirti dėl skydliaukės patologijos, jiems buvo atlikta skydliaukės plonos adatos aspiracinė biopsija bei citologinio tyrimo išvadoje jie buvo priskirti III, IV, V, VI grupei (pagal Bethesda) ir buvo operuoti, gaus tų paacientų informuotus sutikimus.

Pirmininkė

Vytautė Pečiulienė



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@cr.vu.lt.
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800,
faks. (8 5) 239 8705, el. p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

Biomedicininio tyrimo
„BRAF^{V600E} mutacijos ir kitų molekulinų
žymenų vertė, diagnozuojant skydliaukės
piktybinius navikus“
pagrindiniam tyrėjui **Virgilijui Beišai**

2015-07-07 Nr. 158200-475-PP2-48

Dėl leidimo Nr. 158200-04-475-137 papildymo Nr.2

PAŽYMA

Vilniaus regioninis biomedicininų tyrimų etikos komitetas susipažino su jūsų prašymu leisti pakartotinai papildyti biomedicininio tyrimo „BRAF^{V600E} mutacijos ir kitų molekulinų žymenų vertė, diagnozuojant skydliaukės piktybinius navikus“, 2012-04-04 išduotą leidimą Nr. 158200-04-475-137.

Komiteto posėdžio, vykusio 2015-07-07 metu pritarta jūsų prašymui ir neprieštarujama:

1. pratęsti tyrimo pabaigos laiką iki 2017-04-01;
2. padidinti tiriamųjų imtį iki 500 pacientų.

Pirmininkė

Laura Malinauskienė

ASMENS, DALYVAUJANČIO KLINIKINIAME TYRIME,
INFORMUOTO SUTIKIMO FORMA

Gerbiamasis / Gerbiamoji,

kviečiame Jus dalyvauti tęsiniame klinikiniame tyrime „BRAFFV600E mutacijos ir kitų molekulinų žymenų vertė diagnozuojant skydliaukės piktybinius navikus“. Tyrimo užsakovas – Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas. Užsakovo atstovė – prof. habil. dr. Z. Kučinskienė. Tyrimo trukmė – 2012-04-01 – 2015-04-01. Tiriamųjų skaičius – 120. Tyrimas vykdomas Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose. Tyrime dalyvauja 18–80 metų amžiaus pacientai, kuriems skydliaukės ultragarsinio tyrimo metu buvo įtartas skydliaukės vėžys, atlikta skydliaukės mazgo aspiracinė biopsija plona adata kontroliuojant ultragarsu, atliktas citologinis tyrimas ir nustatyta folikulinė neoplazija, įtartas arba diagnozuotas skydliaukės vėžys (pagal Bethesda sistemą – III, IV, V, VI kategorijos citologiniai pokyčiai).

Apie 5 % skydliaukės mazgų yra piktybiniai. Iš visų pacientų, operuojamų dėl folikulinės neoplazijos, 70–77 % histologinio tyrimo metu nustatomi gerybiniai skydliaukės pokyčiai. Tiksliai skydliaukės vėžio diagnostikai pradėti naudoti molekuliniai genų tyrimai (BRAF, RAS, RET/PTC), kuriais nustatomos specifinės genų mutacijos, būdingos papildiniam skydliaukės vėžiui, kuris sudaro 80 % visų skydliaukės vėžių. Klinikinės studijos patvirtina šių tyrimų šimtaprocentinį specifiškumą. Citologinio tyrimo specifiškumas diagnozuojant papildinį skydliaukės vėžį yra 23–27 %. Atliekant citologinio tyrimo ir molekulinio tyrimo kombinaciją, padidėja vėžio diagnostikos jautrumas, specifiškumas, diagnostikos tikslumas, mažiau atliekama diagnostinių skydliaukės operacijų.

Tyrimo tikslas – nustatyti molekulinų žymenų diagnostinę vertę, kad ateityje, neatliekant operacijos, galėtume tiksliau nustatyti, ar skydliaukės mazgas piktybinis, ar ne.

Apsilankymo pas endokrinologą metu su plona adata Jums buvo paimtas skydliaukės audinio mėginys citologiniam (mikroskopiniam) tyrimui. Skydliaukės mazgo ląstelės vaizdas laikui bėgant keičiasi. Šio tyrimo metu kartais sunku

atskirti gerybinius pokyčius nuo piktybinių (vėžio). Atsiradus minėtiems pokyčiams, Jums siūloma operacija. Pašalinus visą arba dalį skyd liaukės, audiniai bus iširti tiksliausiu – histologinio tyrimo būdu. Kas ketvirtam pacientui, kuriam nustatyti minėti ląstelių pokyčiai, diagnozuojamas skyd liaukės vėžys.

Norėdami tiksliau nustatyti skyd liaukės mazgų piktybiškumą, atliksime ne tik mikroskopinius, bet ir molekulinis skyd liaukės ląstelių tyrimus. Tiksliausio – histologinio tyrimo duomenis sulyginsime su prieš operaciją atliktais citologiniu (mikroskopiniu) bei molekulių tyrimų duomenimis ir įvertinsime šių duomenų tikslumą ir patikimumą diagnozuojant skyd liaukės vėžį. Tikimės, kad, išanalizavę daugelio tyrimų rezultatus, galėsime tiksliau nustatyti, ar skyd liaukės ląstelių pokyčiai piktybiniai ar gerybiniai, ir ateityje išvengti operacijų, atliekamų tik dėl to, kad patikslintume diagnozę. Jums planuojamas tyrimas bus naudingas tuo, kad bus galima patikslinti ligos prognozę.

Papildomos rizikos Jūs nepatirsite, papildomos intervencijos taikomos nebus, medžiaga molekuliniam tyrimams bus naudojama iš apsilankymo pas endokrinologą metu paimto skyd liaukės audinio mėginio. Papildomas Jūsų laikas sugaištas nebus. Jūs nepatirsite papildomo skausmo. Įprastinė gydymo taktika nebus keičiama.

Prašome leisti naudotis Jūsų mediciniais dokumentais: ambulatorine kortele, ligos istorijomis, išrašais ir tyrimų duomenimis. Informacija apie Jūsų operaciją ir tyrimų rezultatus nustatyta tvarka bus pateikta Jūsų šeimos gydytojui. Šeimos gydytojas taip pat bus informuotas apie atliekamą tyrimą. Informacija, gauta atliekant biomedicininį tyrimą, apie Jūsų sveikatos būklę, diagnozę, prognozę, gydymą ir kitus su Jūsų sveikata susijusius asmeninio pobūdžio faktus yra konfidenciali. Publikuojant tyrimo medžiagą, Jūsų identifikuoti bus neįmanoma (nebus naudojamos nei Jūsų fotografijos, nei filmuota medžiaga apie Jus).

Kompensacija už Jūsų dalyvavimą tyrime nėra numatyta. Papildoma rizika, lyginant su standartiniu ištyrimu ir gydymu, nėra nustatyta. Tyrėjų profesinės veiklos civilinės atsakomybės draudimo suma – 20 000 Lt. Jums paliekama teisė bet kada atsisakyti dalyvauti tyrime, nepatiriant jokios neigiamos įtakos tolesnei medicinos priežiūrai. Jūs galite būti eliminuotas iš tyrimo, jeigu dėl kažkokių priežasčių operacija neatlikta.

Jeigu Jums iškiltų neaiškumų, bet kada galite kreiptis į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų II pilvo chirurgijos skyriaus vedėją prof. Virgilijų Beišą tel. 8 682 40 200 arba Endokrinologijos skyriaus vedėją dr. Žydrūnę Visockienę tel. 8 610 12 198.

Leidimas vykdyti šį klinikinį tyrimą yra išduotas Vilniaus regioniniame biomedicininų tyrimų etikos komitete, tel. (Vilniuje) 268 6998.

Aš,, buvau supažindintas su tyrimo „BRAf V600E mutacijos ir kitų molekulinų žymenų vertė diagnozuojant skydliaukės piktybinius navikus“ tikslais ir uždaviniais, tyrimo eiga bei procedūromis. Man buvo aiškiai ir suprantamai paaiškintos dalyvavimo tyrime sąlygos. Savanoriškai sutinku dalyvauti tyrime.

Asmens vardas ir pavardė, parašas, data

Taip pat sutinku, kad tyrėjai naudotųsi mano mediciniais dokumentais, laikydamiesi nustatytų konfidencialumo reikalavimų.

Asmens vardas ir pavardė, parašas, data

Informavusio gydytojo vardas ir pavardė, parašas, data

3 priedas. Informuoto asmens sutikimo dalyvauti tyrime forma

INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA

Kodas _____

Aš, ,
Asmens vardas ir pavardė

esu supažindintas su klinikinio tyrimo „BRaf V600E mutacijos ir kitų molekulinų žymenų vertė diagnozuojant skydliaukės piktybinius navikus“ tikslais, numatomais tyrimais ir nauda. Man buvo išaiškinti visi tyrimo aspektai aiškiai ir suprantamai, turėjau galimybę užduoti su tyrimu susijusius klausimus, turėjau laiko pagalvoti ir savarankiškai priimti sprendimą. Aš savanoriškai sutinku dalyvauti šiame tyrime. Tyrime dalyvauju nereikalaudamas apmokėjimo ir pasilieku teisę bet kada atsisakyti tolesnio dalyvavimo tyrime. Patvirtinu, kad nedalyvauju ir tyrimo metu nedalyvausiu kitame klinikiniam tyrime.

Data

Asmens parašas

Informavusio gydytojo vardas ir pavardė, parašas

Data

Leidžiu naudotis savo mediciniais dokumentais: ambulatorine kortele, ligos istorijomis, išrašais ir tyrimų duomenimis.

Data

Asmens parašas

Informavusio gydytojo vardas ir pavardė, parašas

Data

4 priedas. Skydliaukės citologinio tyrimo duomenų vertinimo forma

Kodas

SKYDLIAUKĖS CITOLOGINIS TYRIMAS

Vardas, pavardė..... Asmens kodas.....

Istaiga, skyrius..... Palata..... Ligos istorijos (ambulat. kort.)

Diagnozė.....

Ėminio paėmimo data [] val. [] min. [] Ėminio priėmimo data [] val. [] min. []

Ėminį paėmė (pavardė, pareigos)..... Gydytojo pavardė.....

Pastabos.....

IŠVADA: Neinformatyvi

Čerybiniai pokyčiai

Nenustatytos reikšmės folikulinio epitelio atipija

Folikulinės neoplazmos įtarimas/folikulinė neoplazma

Piktybinio naviko įtarimas

Piktybinis navikas

REZULTATAI:

Citomorfologinis požymis	Požymio išraiška			
	monomorfiški	polimorfiški		
Branduoliai	nėra	nedidelė	vichutinė	išreikšta
Anizokariozė	nėra	yra		
Homogeniškas chromatinas	nėra	yra		
Ruožetas chromatinas	nėra	yra		
Dribsmingas chromatinas	nėra	yra		
Smulkiadispersiškas chromatinas	nėra	yra		
Branduolėliai	nėra	yra		
Citoplazmos kiekis	pakankama	gausi		
Citoplazmos intensyvumas	šviesi	tamsi		
Degeneracija	nėra	yra		
Hurthle ląstelės	nėra	yra		
Linfocitai	nėra	yra		
Makrofagai	nėra	yra		
Normofolikulai, makrofolikulai	nėra	yra		
Mikrofolikulai	nėra	yra		
Papilinės struktūros	nėra	yra		
Atipija	nėra	yra		
Citoplazmos išvaržos	nėra	yra		
Psamominiai kūneliai	nėra	yra		
Koloidas	nėra	nedaug	vid.kiekis	daug
Rožinio koloido rutuliai	nėra	yra		
Koloido konsistencija	vandeningas	tirštas		
Papildoma informacija				

Asmeniniai duomenys:

Vardas: Augustas

Pavardė: Beiša

Gimimo data: 1988-03-18

Adresas: A. Goštauto 3-8, Vilnius, LT-01106

Tel. +370 614 90 532

Elektroninis paštas *augustas.beisa@santa.lt*

Išsilavinimas:

1994–2006 m. – Vilniaus Salomėjos Nėries gimnazija

2006–2013 m. – Medicinos studijos Vilniaus universiteto Medicinos fakultete

Nuo 2013 m. – Abdominalinės chirurgijos rezidentūra Vilniaus universiteto Medicinos fakultete

Nuo 2015 – Doktorantūros studijos Vilniaus universitete

Darbinė veikla ir klinikinė patirtis sveikatos priežiūros, socialinės pagalbos ar kitose įstaigose ar organizacijose:

2010 m. balandis – 2013 m. birželis. VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos. I reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius. Slaugytojo padėjėjas.

2011 m. sausis – 2013 m. birželis. VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas Vaikų ligoninė. Vaikų anesteziologijos skyrius. Operacinės slaugytojo padėjėjas.

2013 m. liepa – 2015 m. rugsėjis. VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos. II pilvo chirurgijos skyrius. Gydytojas asistentas.

2013 m. rugsėjis – iki dabar. Abdominalinės chirurgijos gydytojas rezidentas.

2016 m. kovas – iki dabar. Lietuvos kariuomenės Dr. Jono Basanavičiaus karo medicinos tarnyba. RMPV karys.

2017 m. rugpjūtis – iki dabar. VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos. II pilvo chirurgijos skyrius. Medicinos gydytojas.

Mokslinė veikla:

Rengti ir skaityti pranešimai:

2013 m. Europos endokrininės chirurgijos kongresas. Berlynas, Vokietija. Žodinis pranešimas „BRAF V600E. Opportunity to decrease the amount of thyroid surgery“.

2013 m. Endokrininės chirurgijos chirurgų frankofonų asociacijos konferencija. Lionas, Prancūzija. Stendinis pranešimas „Cancer papillaire de la thyroïde. Expression des mutations BRAF V600E et évaluation de leurs méthodes de détermination“.

2015 m. Europos endokrininės chirurgijos kongresas. Varna, Bulgarija. Stendinis pranešimas „The potential utility of BRAF V600E status follow-up in FNA of thyroid nodules“.

2016 m. „Evoliucinė medicina: šiuolaikinių sveikatos problemų evoliuciniai mechanizmai ir dėsniumai“. Vilnius, Lietuva. Žodinis pranešimas „The utility of the BRAF mutation status and bethesda category in the prediction of papillary thyroid cancer stage“.

2017 m. Europos endokrininės chirurgijos kongresas. Oksfordas, Jungtinė Karalystė. Stendinis pranešimas „The utility of the Bethesda category and its association with BRAF mutation in the prediction of papillary thyroid cancer stage“.

2017 m. LMA Biologijos, medicinos ir geomokslų skyriaus organizuota jaunųjų mokslininkų konferencija „Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos“. Vilnius, Lietuva. Žodinis pranešimas „BRAF V600E mutacijos ir citomorfologinių požymių reikšmė papildinio skydliaukės vėžio chirurginio gydymo optimizavimui“.

2018 m. Europos endokrininės chirurgijos kongresas. Amsterdamas, Olandija. Stendinis pranešimas „The diagnostic value of BRAF V600E mutation status combined with cytomorphological features for diagnosis of papillary thyroid cancer in cytologically indeterminate thyroid nodules“.

Publikacijos Lietuvos medicinos žurnaluose:

1. Beiša V, Lagunavičius K, **Beiša A**, Strupas K. Parathyroidectomy: treatment of secondary hyperparathyroidism. Causes and prophylaxis of disease relapse. Acta medica lithuanica 2011; 18(4): 170–174.

Publikacijos užsienio medicinos žurnaluose:

1. Beiša V, **Beiša A**, Ūselis S, Strupas K. Parathyromatosis after parathyroidectomy because of primary hyperparathyroidism: A case report. *Cent. Eur. J. Med.* 2012; 7(3): 371–375.
2. Šileikis A, Beiša V, **Beiša A**, Samuilis A, Šerpytis M, Strupas K. Minimally invasive retroperitoneal necrosectomy in management of acute necrotizing pancreatitis. *Videosurgery Miniinv* 2013; 8(1): 29–35.
3. Šileikis A, **Beiša A**, Zdanytė E, Jurevičius S, Strupas K. Minimally invasive management of pancreatic pseudocysts. *Videosurgery Miniinv* 2013; 8(3): 211–215.
4. **Beiša A**, Beiša V, Stoškus M, Ostonevičiūtė E, Griškevičius L, Strupas K. The value of the BRAF V600E mutation status follow up in diagnostic of papillary thyroid cancer. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(1): 35–40. doi: 10.5603/EP.2016.0005
5. Šileikis A, **Beiša A**, Kvietkauskas M, Stanaitis J, Aleknaitė A, Strupas K. Minimally Invasive Approach in the Management of Pancreatic Pseudocysts. *JOP. J Pancreas (Online)* 2016 Mar 07; 17(2): 222–225.
6. Beiša V, Kvietkauskas M, **Beiša A**, Strupas K. Laparoscopic approach in the treatment of large epiphrenic esophageal diverticulum. *Videosurgery Miniinv* 2015; 10(4): 584–588; doi: 10.5114/wiitm.2015.56407
7. **Beiša A**, Kvietkauskas M, Beiša V, Stoškus M, Ostonevičiūtė E, Jasiūnas E, Griškevičius L, Strupas K. The utility of the Bethesda category and its association with BRAF mutation in the prediction of papillary thyroid cancer stage. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Mar; 402(2): 227–234.
8. Šileikis A, **Beiša A**, Beiša V, Kvietkauskas M, Kryžauskas M, Strupas K. Laparoscopic distal resection of the pancreas. Can be all resections of body and tail of the pancreas called the same? *Contemp Oncol (Pozn)* 2017; 21(2): 174–177. doi: 10.5114/wo.2017.68627
9. Lipnickas V, **Beiša A**, Makūnaitė G, Strupas K. Laparoscopic approach in the treatment of large leiomyoma of the lower third of the esophagus. *Videosurgery Miniinv* 2017; 12(4): 437–442.
10. Beiša A, Kvietkauskas M, Beiša V, Stoškus M, Ostonevičiūtė E, Jasiūnas E, Griškevičius L, Šeinin D, Šileikytė A, Strupas K. Significance of BRAF V600E Mutation and Cytomorphological Features for the Optimization of Papillary Thyroid Cancer Diagnostics in Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, doi: 10.1055/a-0588-4885

Patirtis biomedicininiuose tyrimuose:

Nuo 2012-04-01 klinikinės studijos „BRAF V600E mutacijos ir kitų molekulinų žymenų vertė diagnozuojant skydliaukės piktybinius navikus“, vykdomos Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikos, tyrėjas.

Dalyvavimas užsienio stažuotėse, tarptautinėse mokyklose:

1. 2015-11-01 – 2015-11-06 ESPEN. Klinikinės mitybos kursai. Bukareštas, Rumunija.

2. 2016-11-04 – 2016-11-05 Harvardo medicinos mokykla. Skydliaukės ir prieskydinių liaukų chirurgija. Bostonas, JAV.

3. 2017-10-02 – 2017-12-01 Lilio regiono centrinės universitetinės ligoninės Endokrininės chirurgijos skyrius. Lilis, Prancūzija.

Premijos, apdovanojimai ir kiti akademiniai įvertinimai:

2017 m. LMT doktoranto stipendija už akademinis pasiekimus.

2017 m. LMA 10-oji jaunųjų mokslininkų konferencija „Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos“. Antrosios vietos prizininkas.

2018 m. LMT doktoranto stipendija už akademinis pasiekimus.

Gebėjimas dirbti informacinių technologijų aplinkoje:

Labai geri įgūdžiai dirbant „Microsoft Office“ SPSS, Excel, Word, Power Point programomis.

<i>Kitos Europos Sąjungos šalių kalbos:</i>	<i>Skaitymas</i>	<i>Kalbėjimas</i>	<i>Rašymas</i>
<i>Anglų</i>	5	5	4
<i>Prancūzų</i>	2	2	2
<i>Ne ES: rusų</i>	4	4	4

