

Vilniaus universitetas

Onkologijos institutas

Edita Mišeikytė Kaubrienė

**SKYDLIAUKĖS VĖŽYS LIETUVOJE: SERGAMUMO IR
DIAGNOSTIKOS SĄSAJOS**

Habilitacijos procedūrai teikiamų mokslo darbų apžvalga

Biomedicinos mokslai, medicina (07B)

Vilnius, 2009

Turinys

Įvadas.....	3
Darbo tikslas ir uždaviniai.....	6
Tyrimų medžiaga ir metodai.....	7
Straipsnių apžvalga.....	8
Skyd liaukės vėžys: sergamumo ir diagnostinių galimybių apžvalga.....	8
Skyd liaukės vėžio sergamumo pokyčių įvertinimas pagal amžių ir stadijas bei sąsajos su ultragarsiniais tyrimais.....	17
Skyd liaukės vėžio histologinių formų pokyčių įvertinimas ir sąsajos tarp sergamumo ir echosemiotinių skyd liaukės vėžio požymių.....	22
Nepalpuojamų skyd liaukės mazgų ultragarsu kontroliuojamų aspiracinių biopsijų įtaka sergamumo skyd liaukės vėžiu rodikliams.....	29
Ultragarsinių tyrimų reikšmė skyd liaukės piktybinių navikų išplitimo įvertinimui.....	33
Išvados.....	38
Numatomos mokslinių tyrimų kryptys.....	39
Habilitacijos procedūrai teikiamų mokslo darbų sąrašas.....	41
Literatūros sąrašas.....	45
Visų mokslo darbų sąrašas.....	48

IVADAS

Vėžys išlieka viena iš pagrindinių Europos gyventojų mirties priežasčių. Nepaisant milžiniškų pastangų mokslinių tyrimų srityje ir didelės pažangos, pasiektos kovojant su šia liga, vėžys išlieka dideliu visuomenės sveikatos rūpesčiu. Kai kurie susirgimai vėžiu gali būti išgydomi. Išgyjimo tikimybė yra gerokai didesnė, jei vėžys nustatomas anksti“ (Europos Sąjungos komisijos tinklalapis (http://ec.europa.eu/lietuva/news_hp/index_lt.htm)).

Skydliaukės vėžys sudaro tik apie 1% visų piktybinių navikų, tačiau mirtingumas nuo šios ligos yra didesnis nei nuo visų kitų endokrininių piktybinių ligų. Sergamumas skydliaukės vėžiu pastaraisiais dešimtmečiais didėjo daugelyje Europos šalių, Jungtinėse Amerikos Valstijose, Kanadoje. Nežymus sergamumo skydliaukės vėžiu didėjimas per pastaruosius dvidešimt metų stebėtas ir mūsų šalyje. Sergamumo didėjimas Lietuvoje kėlė visuomenės susirūpinimą dėl 1986 metais įvykusios Černobylio atominės elektrinės avarijos padarinių. Tačiau iki 1998 metų sergamumo pokyčiai Lietuvoje nebuvo ženkliūs. Kasmet būdavo diagnozuojama apie 150 naujų susirgimo atvejų. Sergamumas skydliaukės vėžiu Lietuvoje pradėjo ženkliai didėti nuo praėjusio dešimtmečio pabaigos. 2003 metais skydliaukės vėžys yra tarp dešimties dažniausių piktybinių navikų lokalizacijų moterų tarpe ir viršija sergamumą plaučių vėžiu.

Dažniausios piktybinių navikų lokalizacijos Lietuvoje 2003 metais pateikiamos 1 lentelėje.

**1 lentelė. Dažniausios piktybinių navikų lokalizacijos Lietuvoje 2003 metais .
(VUOI Vėžio registro duomenys)**

Moterys Lokalizacija	Atvejų skaičius	Vyrai Lokalizacija	Atvejų skaičius
Krūtis	1312	Priešinė liauka	1516
Oda	1181	Plaučiai	1318
Gimdos kūnas	543	Oda	678
Gimdos kaklelis	462	Srandis	586
Skrandis	453	Šlapimo pūslė	390
Kiaušidės	442	Inkstai	355
Gaubtinė žarna	415	Tiesioji žarna	342
Tiesioji žarna	331	Gaubtinė žarna	263
Skydliaukė	280	Burnos ertmė	263
Plaučiai	260	Kasa	219

Šioje apžvalgoje apibendrinami darbai yra skirti skydliaukės vėžio sergamumo ir diagnostikos problemoms. Nagrinėjama hipotezė, kad realiausia sergamumo skydliaukės vėžiu didėjimo priežastis Lietuvoje yra pažanga skydliaukės diagnostikoje bei diagnostinio aktyvumo pokyčiai, o ne tikras sergamumo padidėjimas, sukeltas radiacinės apšvitos ar kitų rizikos veiksnių. Manoma, kad tikrą sergamumo padidėjimą turi rodyti ženklesnis žinomų ir spėjamų vėžio rizikos veiksnių poveikis. Jei sergamumo skydliaukės vėžiu padidėjimas būtų tikras, turėtų tolygiai didėti įvairių stadijų šios lokalizacijos vėžio sergamumas bei mirtingumas. Jei dažniau diagnozuojamos ankstyvosios skydliaukės vėžio stadijos, matyt, sergamumo pokyčius lemia pasikeitę diagnostiniai kriterijai ar patobulėjęs ir išsiplėtęs diagnostinis aktyvumas bei šiuolaikinių diagnostinių metodų prieinamumas.

Nepaisant to, kad skyd liaukės vėžys gali būti mirties priežastimi, daugeliui pacientų ši piktybinė liga ilgai išlieka kliniškai neatpažinta – ikiklinikinėje stadijoje. Vienas žymiausių tiroidologijos krypties mokslininkų L Hegedūs (Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism) 2007 metų apžvalgoje pateikia apibendrinančius duomenis apie tai, kad mažiau nei 10 % pacientų, sergančių skyd liaukės vėžiu, pasireiškia klinikiniai šios piktybinės ligos simptomai; kitai daliai pacientų klinikinių simptomų gali nebūti. Tai leidžia daryti prielaidą, kad didelei daliai pacientų skyd liaukės vėžys yra asimptominis ir diagnozuojamas atsitiktinai, dažniausiai atliekant ultragarsinius tyrimus. Šiuolaikinės navikų vaizdinimo priemonės, ypač ultragarsinės diagnostikos srityje, suteikia galimybę atpažinti tuos neapčiuopiamus skyd liaukės mazgus, kuriems būtinas morfologinis ištyrimas. Modernių šiuolaikinių ultragarsinių diagnostinių technologijų bei aspiracinių biopsijų plona adata dėka išaiškinamos ankstyvųjų ikiklinikinių stadijų skyd liaukės vėžio formos. Sąsaja tarp sergamumo skyd liaukės vėžiu ir sveikatos apsaugos socioekonominių rodiklių papildo hipotezę, kad sergamumo skyd liaukės vėžiu didėjimo tendencija yra sąlygota naujų diagnostikos metodų taikymo.

Jei didėjantis sergamumas skyd liaukės vėžiu gali parodyti padidėjusį ligos dažnumą, jo priežastimi gali būti ir padidėjęs diagnostinis ištyrimas ar pasikeitę diagnostiniai kriterijai. Jei tai yra tikras sergamumo padidėjimas, būtina suprasti jo priežastis ir taikyti prevencines priemones asmenims, turintiems didelę riziką susirgti šia piktybine liga. Jeigu sergamumas padidėja vien dėl diagnostinio aktyvumo pokyčių, tokiu atveju iškykla problema – viena vertus, kaip nustatyti, kuriems pacientams iš tikrųjų reikalingas gydymas, antra vertus, numatyti su gydymu susijusią galimą riziką.

Sergamumo skyd liaukės vėžiu diagnostinių kriterijų kaitą lemia didėjančios sveikatos priežiūros paslaugos bei blogėjanti pacientų gyvenimo kokybė. Nepagrįstai didelis chirurginis aktyvumas, esant ankstyvosioms skyd liaukės vėžio stadijoms, tampa mūsų visuomenėje jau ne tik medicinine, bet ir socialine problema.

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Šio darbo tikslas - nustatyti diagnostinių galimybių įtaką sergamumo skyd liaukės vėžiu pokyčiams 1978-2003 metais Lietuvoje. Šiam tikslui pasiekti numatyti tokie uždaviniai:

1. Įvertinti sergamumo ir mirtingumo skyd liaukės vėžiu pokyčius;
2. Išanalizuoti sergamumo skyd liaukės vėžiu pokyčius pagal amžių ir stadijas;
3. Įvertinti skyd liaukės vėžio histologinių formų pokyčius bei nustatyti sąsajas tarp sergamumo skyd liaukės vėžiu ir echosemiotinių šios lokalizacijos vėžio požymių;
4. Nustatyti ultragarsinės diagnostikos ir ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos plona adata reikšmę sergamumo skyd liaukės vėžiu pokyčiams;
5. Nustatyti ultragarsinių tyrimų ir ultragarsu kontroliuojamų aspiracinių biopsijų reikšmę diagnozuojant piktybinių navikų išplitimą Lietuvoje.

TYRIMŲ MEDŽIAGA IR METODAI

Sergamumo skydliaukės vėžiu metinių pokyčių, morfologinių formų struktūros pokyčių analizei buvo panaudoti 1978-2003 metų Lietuvos vėžio registro duomenys. Rodiklių skaičiavimui naudotas Statistikos departamento pateiktas gyventojų skaičius. Vidutiniai metiniai sergamumo rodiklių pokyčiai įvertinti naudojant programą JOINPOINT. Navikų morfologijos kodavimui 1998-2002 metais Vėžio registre diagnozėms koduoti naudota TLK-10 (Tarptautinė statistinė ligų ir sveikatos problemų klasifikacija, dešimtoji redakcija, PSO, Ženeva, 1992 metai). Piktybinių navikų topografijos ir morfologijos kodavimui naudota TLK-0-3 (International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition, WHO, Geneva 2000). Piktybinių skydliaukės navikų stadijos vertintos pagal TNM klasifikaciją V versiją (TNM Classification of Malignant Tumours. Fifth Edition. Wiley-Liss, 1997).

Skydliaukės vėžio diagnostikos pokyčiams įvertinti panaudota 1997-2003 metais Vilniaus universiteto Onkologijos instituto (VUOI) ultragarsinių tyrimų laboratorijoje 1997-2003 metais atliktų tyrimų medžiaga: 18231 ultragarsiniai skydliaukės, 15224 kaklo limfmazgių tyrimai bei 1086 skydliaukės mazgų (apčiuopiamų ir neapčiuopiamų) ir 532 kaklo limfmazgių ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijas plona adata. Tyrimai atlikti ultragarsiniais aparatais Aloka SSD1200 (Aloka, Japonija), LOGIQ 500 (Ge Medical Systems), Voluson 730 (Kretztechnik AG) 7.5 Mhz dažnio linijiniais jutikliais. Specialūs biopsiniai jutikliai nenaudoti. Aspiracinių biopsijų bei pooperacinę histologinę medžiagą įvertino bei išvadas pateikė Valstybinio Patologijos centro gydytojai patologai. Remiantis šia medžiaga, pateikiama darbų apžvalga. **Statistinis duomenų apdorojimas.** Kontinualinių kintamųjų matavimo rezultatai pateikiami kaip vidurkis \pm standartinis nuokrypis ($M \pm SD$). Student'o t-testas (two-sided Student's t test) nepriklausomoms imtims buvo naudotas palyginti tarpgrupiniams kontinualiniams duomenims. Statistinio reikšmingumo riba buvo laikomas $p < 0,05$. χ^2

kriterijus(chi-square test) arba Fisher'io testas (Fisher's exact two-tailed test) buvo naudojamas įvertinti kategoriniams duomenims.

STRAIPSNIŲ APŽVALGA

SKYDLIAUKĖS VĖŽYS: SERGAMUMO IR DIAGNOSTINIŲ GALIMYBIŲ APŽVALGA

Skydliaukės vėžys yra dažniausia endokrininės sistemos piktybinė liga. Palpuojamus skydliaukės mazgus turi 2,5 - 3,3% populiacijos Lietuvoje [1]. Jungtinėse Amerikos valstijose 4-7% suaugusiųjų populiacijos turi palpuojamus mazgus skydliaukėje [2]. Tačiau skydliaukės vėžys tesudaro 1,1% visų piktybinių navikų [3]. Tai rodo, jog dauguma skydliaukės mazgų yra nepiktybiniai. Skydliaukės vėžys sudaro 0,8% visų lokalizacijų diferencijuotų formų vėžio [4]. Nors skydliaukės vėžys dažniausiai pasižymi gera prognoze, mirtingumas nuo šios ligos yra didesnis nei nuo visų kitų endokrininių piktybinių ligų, išskyrus kiaušidžių vėžį [5]. Skydliaukės piktybiniais navikais moterys serga 2-3 kartus dažniau nei vyrai [5].

Skydliaukės vėžys yra palyginti reta patologija. Vyrų sergamumo struktūroje skydliaukės piktybiniai navikai sudaro 0,6%, o tarp moterų 2% [3]. Pasaulyje skydliaukės vėžys yra dažniausias tarp havajiečių vyrų ir moterų, kur sergamumas 1993-1997 metais buvo atitinkamai 5,0 ir 19,4 atvejai 100000 gyventojų [3]. Sergamumas šia piktybine liga Europos šalyse svyruoja nuo 0,8% iki 4,4% atvejų 100000 vyrų ir nuo 1,9% iki 12,6 atvejų 100000 moterų [3]. Daugelyje išsivysčiusių valstybių stebimas sergamumo skydliaukės vėžiu didėjimas [6]. Nustatyta, kad šis didėjimas yra sąlygotas papildinio skydliaukės vėžio. [6]. Šio didėjimo priežastys nėra aiškios. Sergamumas skydliaukės vėžiu Lietuvoje 1978-2003 metais didėjo ir vidutinis metinis pokytis vyrams siekė 4,2%, o moterims - 6,1%. Tuo tarpu 1993-2003 metų laikotarpiu skydliaukės vėžio vidutinis metinis procentinis pokytis moterų tarpe pasiekė 11,6 %

ribą. Dažniausių vėžio lokalizacijų vidutinis metinis procentinis pokytis 1993-2003 metais pateikiamas 2 lentelėje.

2 lentelė. Vidutinis metinis procentinis pokytis 1993-2003 metais (EAPC - estimated annual percentage change). VUOI Vėžio registro duomenys.

Moterys Lokalizacija	EAPC	Vyrai Lokalizacija	EAPC
Skyd liaukė	11,6	Prostata	14,5
Gimdos kūnas	4,5	Oda	5,2
Oda	5,5	Šlapimo pūslė	4,4
Gimdos kaklelis	3,0	Inkstai	4,0
Krūtis	2,5	Gaubtinė žarna	4,0
Inkstai	2,5	Tiesioji žarna	2,2
Gaubtinė žarna	2,5	Kasa	0,3
Tiesioji žarna	2,0	Plaučiai	- 0,3
Kiaušidės	0,1	Skrandis	- 0,9
Skrandis	-1,1	Burnos ertmė	-1,2

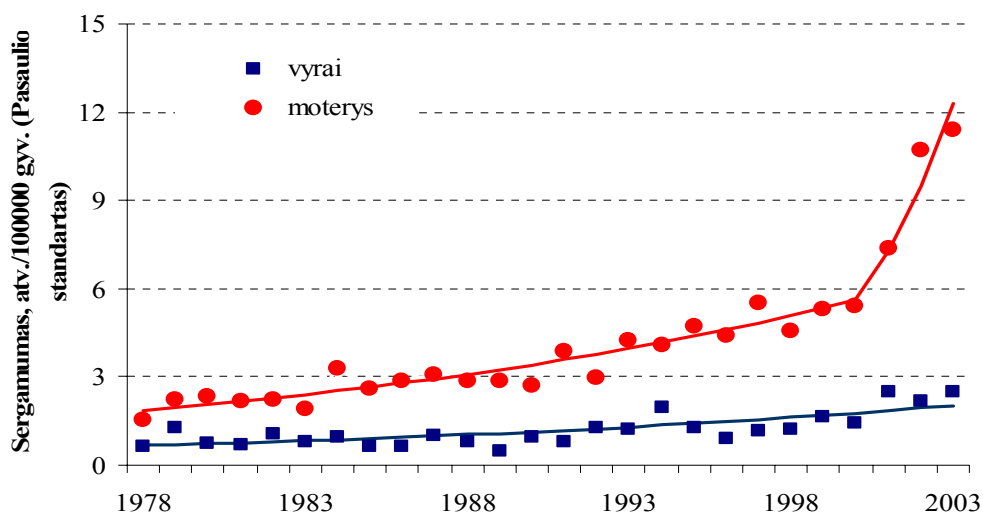
3 lentelė. Skyd liaukės vėžio vidutinis metinis procentinis pokytis 1993-2003 metais (EAPC - estimated annual percentage change)

Metai	EPAC
1978 - 2003	11,4*
1993 - 2000	5,3*
2000 - 2003	27,5*

* Vidutinis metinis procentinis pokytis yra statistiškai reikšmingas ($p < 0.05$)

Standartizuotas vyrų sergamumo rodiklis padidėjo nuo 0,7 atvejų 100000 gyventojų 1978 metais iki 2,5 atvejų 100000 gyventojų 2003 metais, o moterų sergamumas - atitinkamai nuo 1,5 iki 11,4 atvejų 100000 gyventojų. Ypač ryškus padidėjimas stebėtas 2002-2003 metais. Sergamumo skyd liaukės vėžiu kreivė Lietuvoje 1978-2003 metais pateikiama 1 paveiksle.

1 paveikslas. Sergamumas skyd liaukės vėžiu Lietuvoje 1978-2003 metais



Mirtingumo rodiklių padidėjimo nuo šios piktybinės ligos nagrinėjamu laikotarpiu nenustatyta. [Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003 // BioMed central Cancer 2006, vol. 6:284, p. 1-6.; Skyd liaukės vėžys Lietuvoje 1978-2003 metais: sergamumo ir histologinių formų struktūros pokyčiai // Lietuvos endokrinologija 2004, t. 12, nr. 3-4, p. 82-87.].

Nuo 1978 iki 2003 metų Lietuvoje diagnozuoti 3199 nauji skyd liaukės vėžio atvejai, iš jų 572 atvejai vyrams ir 2672 – moterims. Moterų ir vyrų susirgimų santykis nagrinėtu laikotarpiu buvo 4-5:1. Vidutinis metinis sergamumo didėjimas vyrams siekė 4,2% per metus ($p < 0,0001$), o moterims – 6,1% ($p < 0,0001$). Moterims iki 2000 metų nustatytas sergamumo augimas 5,2% per metus ($p < 0,0001$), o po 2000 metų – net 29,8%. Standartizuotas vyrų sergamumo rodiklis padidėjo nuo 0,7 atvejo 100 000 gyventojų 1978 metais iki 2,5 atvejo 100 000 gyventojų 2003 metais, o moterų – atitinkamai nuo 1,5 iki 11,4 atvejo 100 000 gyventojų. Panašūs sergamumo skyd liaukės vėžiu pokyčiai tuo pačiu laikotarpiu nustatyti JAV, Kanadoje, Prancūzijoje bei kitose Europos Sąjungos šalyse. Kanados vėžio registras 2007 metų pabaigoje paskelbė panašius sergamumo skyd liaukės vėžiu pokyčius: 1970–1972 moterų sergamumas

skyd liaukės vėžiu buvo 3,3 atvejo 100 000 gyventojų, o 1994–1996 metais – jau 6,6 atvejo, vyrų sergamumas skyd liaukės vėžiu padidėjo nuo 1,1 atvejo 100 000 gyventojų iki 2,2 atvejo 100 000 gyventojų per tą patį laikotarpį [7]. Šie duomenys, vienu metu pateikti įvairiose valstybėse, reikalauja išsamios analizės tiek įvardijant specifinius kiekvienos šalies ypatumus, tiek bendras sveikatos apsaugos tendencijas .

Ir Lietuvoje, ir kitose šalyse stebimas akivaizdus sergamumo diferencijuotu skyd liaukės vėžiu padidėjimas. Diferencijuotas skyd liaukės vėžys (papilinė ir folikulinė karcinomos) yra dažniausia skyd liaukės vėžio forma ir sudaro apie 90% visų skyd liaukės vėžio histologinių formų. Nustatyta, kad, būtent, papilinio vėžio bei ankstyvųjų stadijų sergamumo skyd liaukės vėžiu didėjimas sąlygojo akivaizdžius pokyčius [Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003 // BioMed central Cancer 2006, vol. 6:284, p. 1-6].

Didelės apimties moksliniai darbai rodo, kad skyd liaukės mikrokarcinomų autopsijų metu nustatoma nuo 100 iki 1000 kartų dažniau, nei atliekant klinikinius tyrimus.[8]. Šis skirtumas tarp galimo skyd liaukės mikrokarcinomų paplitimo ir sergamumo skyd liaukės vėžiu leidžia galvoti apie diagnostikos įtaką, susijusią su mažų, ikiklinikinės stadijos skyd liaukės navikų ankstyvu išaiškinimu. Okultinės klinikinės eigos skyd liaukės karcinomos literatūros duomenimis nustatomos 2.7%–36% atvejų [8]. Lietuvoje tokio pobūdžio darbai nebuvo atlikti. Nepaisant to, kad okultinių skyd liaukės karcinomų paplitimas yra įvairus, šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad tam tikra populiacijos dalis Lietuvoje gyvena su neaptiktais piktybiniais skyd liaukės navikais.

Lietuvoje 1978-2003 metais moterims. buvo nustatyta 74% naujai diagnozuotų diferencijuoto skyd liaukės vėžio atvejų [Skyd liaukės vėžys Lietuvoje 1978-2003 metais: sergamumo ir histologinių formų struktūros pokyčiai // Lietuvos endokrinologija 2004, t. 12, nr. 3-4, p.82-87; Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003 // BioMed central Cancer 2006, vol. 6, p. 284.]. Šie duomenys leidžia galvoti diagnostinio aktyvumo įtaką dėl kelių priežasčių. Pirma, moterys Lietuvoje yra aktyvesnės sveikatos apsaugos paslaugų

virtotojos nei vyrai. Antra, moterys nepiktybinėmis skydliaukės ligomis Lietuvoje serga 3-4 kartus dažniau nei vyrai [9]. Todėl tikimybė nustatyti ikiklinikinės stadijos skydliaukės vėžį eilinio apsilankymo pas specialistą metu joms yra daug didesnė nei Lietuvos vyrams. Atlikti didelės apimties epidemiologiniai tyrimai rodo hormonų ir reprodukcinų veiksnių įtaką sergamumo skydliaukės vėžiu pokyčiams [10]. Remiantis tyrimų duomenimis, nustatyta vidutinė rizika susirgti skydliaukės vėžiu moterims, kurios vartoja peroralinius kontraceptikus. Taip pat nustatyta padidėjusi skydliaukės vėžio rizika moterims, vartojančioms estrogenų preparatus dėl ginekologinės patologijos ir moterims, vartojančioms pakaitinę hormonoterapiją menopauzėje [10].

Skydliaukė neatsiejama nuo mikroelemento jodo, kurio hormonų sintezei per parą žmogui reikia 150-200 mkg. Trūkstant jodo atsiranda skydliaukės padidėjimas - endeminis gūžys. Nustatyta, kad apie 1,6 mlrd. žmonių gyvena jodo deficito zonoje. Jodo deficitas gali sąlygoti ne tik gūžį ir jo komplikacijas, hipotirozę, bet ir neuropsichologinių, reprodukcinų, kognityvinių funkcijų sutrikimus [11]. Jodo perteklius kaip ir trūkumas gali būti kenksmingi žmogaus sveikatai. Pradėjus jodo profilaktiką pastebėta, kad padaugėjo autoimuninio tiroidito atvejų. Tirdami Černobilio atominės elektrinės avarijos pasekmes, Kauno medicinos universiteto Endokrinologijos instituto Skydliaukės laboratorijos darbuotojai nustatė Lietuvoje esantį jodo deficitą. Ši būklė buvo patvirtinta ištyrus moksleivių jodo kiekį šlapime ir kasdieniniame maiste. [12]. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) jodo trūkumą pripažino kaip vieną iš svarbiausių maisto veiksnių, sąlygojančių gyventojų sveikatą. Skydliaukės vėžiui atsirasti gali turėti įtakos jodo trūkumas ar perteklius aplinkoje. Nustatyta, kad regionuose, kuriuose trūksta jodo, dažniau diagnozuojamas folikulinis ir anaplastinis skydliaukės vėžys nei rajonuose be jodo deficito, o pradėjus naudoti jodo profilaktiką, padaugėja diferencijuotų skydliaukės vėžių [11].

Jonizuojanti radiacija yra žinomas papildinio skydliaukės vėžio rizikos veiksnys. Kadangi sergamumo pokyčiai akivaizdžiai susiję su šia histologine skydliaukės vėžio forma, galima manyti, kad tai gali būti viena iš priežasčių sergamumui skydliaukės vėžiu padidėti. Tačiau

retrospektyvinių tyrimų rezultatai nerodo sąsajų tarp sergamumo pokyčių ir aplinkos spinduliuotės bei akivaizdžiai padidėjusios jonizuojančiosios spinduliuotės (kompiuterinė tomografija, dantaliniai rentgeniniai aparatai) panaudojimo diagnostikos tikslais [13]. Nustatyta, kad gydymas spinduline terapija galvos ir kaklo srityje jauname amžiuje padidina riziką susirgti skydliaukės vėžiu 15 %. Manoma, kad laikas tarp ekspozicijos ir diagnozės nustatymo yra ne mažesnis nei 5 metai. Didžiausia rizika susirgti yra apie dvidešimtuosius gyvenimo metus, po to rizika susirgti palaipsniui mažėja [14]. Nenustatyta padidėjusi rizika susirgti skydliaukės vėžiu naudojant J^{131} diagnostikoje ar gydymo tikslais. Keletas Didžiojoje Britanijoje atliktų tyrimų parodė, kad pacientams, gydytiems J^{131} dėl hipertiroidizmo, vėliau pastebėta net sumažėjusi rizika susirgti skydliaukės vėžiu. [15]. Papilinio skydliaukės vėžio atvejų pagausėjimas Baltarusijoje, Ukrainoje, kur po Černobylio atominės elektrinės avarijos į aplinką pasklido J^{131} ir kiti radioaktyvūs jodo izotopai, nustatytas vaikams. Praėjus penkeriems metams po atominės elektrinės avarijos, Baltarusijoje vaikų tarpe ženkliai padidėjo skydliaukės vėžio susirgimo atvejų. Kiek vėliau pastebėtas skydliaukės vėžio padidėjimas Ukrainoje ir Rusijoje [16,17]. 1986 metais įvykusios Černobylio katastrofos įtakai sergamumui skydliaukės vėžiu įvertinti Lietuvoje duomenų nepakanka. Nors jonizuojančios spinduliuotės poveikis yra įrodytas papilinio skydliaukės vėžio rizikos veiksnys, išlieka abejonių dėl aplinkos radiacinės taršos po Černobylio atominės katastrofos galimos įtakos sergamumo skydliaukės vėžiu pokyčiams Lietuvoje. Nuo slenkančio radionuklidais užteršto debesies labiausiai nukentėjo šalies vakariniai, pietvakariniai ir pietiniai rajonai. Kauno medicinos universiteto tyrėjai įvertino skydliaukės sutrikimų paplitimą tarp suaugusiųjų Varėnos ir Kupiškio rajonų gyventojų ir nustatė, kad skydliaukės sutrikimų paplitimas dviejuose Lietuvos rajonuose su skirtingu radioaktyviųjų Černobylio iškritų lygiu patikimai nesiskiria [12]. Abejones sustiprina ir tai, kad sergamumas skydliaukės vėžiu padidėjo ir tose šalyse, kurios geografiniu požiūriu visiškai nesusijusios su buvusios atominės katastrofos vieta.

Iškeltos paveldimumo, rūkymo, alkoholio vartojimo, vitamino D vartojimo, kūno masės indekso ir kitos sergamumo skyd liaukės vėžiu padidėjimo hipotezės. Tačiau nė viena jų negali pagrįsti greito ir akivaizdaus sergamumo skyd liaukės vėžiu padidėjimo daugelyje pasaulio šalių.

Pažanga onkologinių ligų diagnostikoje neabejotina. Ne išimtis ir skyd liaukės vėžio diagnostika. Radioizotopų naudojimas prieš 15-20 metų buvo vienas iš pagrindinių skyd liaukės mazgų diagnostikos priemonių. Šiandien radioaktyvusis J^{131} ir J^{123} naudojamas tik įvertinant skyd liaukės funkciją, Tc^{99} - anatominiams skyd liaukės tyrimams. Radioizotopinis skyd liaukės tyrimas išlieka vertingas nustatnt “karštus” mazgus, taip pat norint įvertinti skyd liaukės dydį, retrosterninį gūžį, ektopinį gūžį (liežuvio, kiaušidžių) bei po operacijos stebėti skyd liaukės vėžio atkrytį. Radioizotopus neberekomenduojama naudoti identifikuojant vėžį kaip “šaltą” mazgą, autoimuninio tiroidito ar Graves ligų diagnostikai bei mažų daugybinių mazgų diagnostikai. Modernių, šiuolaikiškų ultragarsinių diagnostinių technologijų dėka ir nepiktybinių skyd liaukės ligų, ir skyd liaukės vėžio vizualizacija tapo neatsiejama diagnostikos dalimi. Nepaisant naujų, modernių radiologinių metodų sukūrimo (kompiuterinės tomografijos, pozitronų emisijos tomografijos it kt.), šis saugus (be apšvitos), nereikalaujantis išankstinio pasiruošimo, nebrangus diagnostikos metodas išlieka svarbiausiu instrumentiniu diagnostikos metodu skyd liaukės ligų diagnostikoje [Skyd liaukės vėžys: sergamumo, biologinės elgsenos ir diagnostinių galimybių apžvalga // Visuomenės sveikata 2007, t. 4, nr. 39, 41-45.]

Pastarąjį dešimtmetį Lietuvoje atliekamų ultragarsinių tyrimų skaičius akivaizdžiai padidėjęs. 1980-1985 metais Lietuvos gydymo įstaigose buvo tik pavieniai pirmieji, ribotų diagnostinių galimybių ultragarsiniai aparatai. Ultragarsiniai skyd liaukės tyrimai buvo atliekami tik pavieniais atvejais, o visa skyd liaukės ligų diagnostika rėmėsi tik klinikiu ištyrimu. Šiuo metu skyd liaukės ultragarsiniai tyrimai atliekami tiek specializuotuose gydymo įstaigų padaliniuose, tiek bendrosios praktikos gydytojo kabinetuose. Vien tik Vilniaus universiteto Onkologijos institute per metus atliekama apie 10 000 skyd liaukės ultragarsinių tyrimų. Šie duomenys rodo pakitusį ultragarsinių skyd liaukės tyrimų prieinamumą pacientams Lietuvos

sveikatos apsaugos įstaigose. Socioekonominiai poslinkiai šalyje sudarė palankias sąlygas ženkliai padidėjusiam diagnostiniam aktyvumui. Skyd liaukės ligų diagnostikos ir gydymo standartuose nėra ligos, kurios diagnostikai nebūtų reikalingas ultragarsinis tyrimas. Šiuolaikiniais realaus laiko pilkos skalės ultragarsiniais metodais vizualizuojami labai maži 2 mm pokyčiai skyd liaukėje. Šie duomenys rodo, kad šiandienos diagnostinės galimybės leidžia identifikuoti okultinius pakitimus skyd liaukėje bei kaklo limfmazgiuose, kurie dar ilgai gali išlikti kliniškai nebylūs ir neturėti įtakos sergamumo skyd liaukės vėžiu pokyčiams. Todėl galima manyti, kad modernių skyd liaukės vizualizacijos priemonių pritaikymas klinikinėje praktikoje buvo vienas iš svarbiausių veiksnių, susijusių su sergamumo skyd liaukės vėžiu pokyčiais.

Skyd liaukės vėžio diagnostikoje lemiamą vaidmenį atlieka morfologiniai tyrimai. Aspiracinė biopsija plona adata ir citologinis tyrimas yra baziniai skyd liaukės vėžio diagnostikos metodai. Pirmosios konvencinės skyd liaukės aspiracinės biopsijos Lietuvoje atliktos apie 1988 metais Vilniaus universiteto Onkologijos institute (tuometiniame Onkologijos mokslinio tyrimo institute) bei Kauno medicinos universiteto Endokrinologijos institute (mokslinių tyrimų programa „Endokrinologija 2003-2007 metai“). Tačiau šis diagnostinis metodas pagreitį įgijo tik įdiegus į klinikinę praktiką ultragarsu kontroliuojamas skyd liaukės mazgų aspiracines biopsijas plona adata. 1997 metų pabaigoje pirmą kartą Lietuvoje Vilniaus universiteto Onkologijos institute (tuometiniame Lietuvos onkologijos centre) buvo atliktos pirmosios ultragarsu kontroliuojamos skyd liaukės mazgų aspiracines biopsijos plona adata. Jei 1998 metais atliktos tik 73 skyd liaukės mazgų ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos plona adata, tai 2002 metais, kai stebimas sergamumo skyd liaukės vėžiu padidėjimo pikas, - 834 skyd liaukės mazgų ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos plona adata. Tai rodo ženklus aktyvumo poslinkius skyd liaukės vėžio diagnostikoje bei pasikeitusią skyd liaukės mazgų stebėjimo taktiką. Ultragarsu kontroliuojamų aspiracinių biopsijų įdiegimas į klinikinę

praktiką akivaizdžiai pagerino ikioperacinių morfologinių diagnozių nustatymo tikslumą, nes šis diagnostinis metodas suteikia galimybę kokybiškai paimti medžiagą iš naviko.

Vertinant skydliaukės piktybinių navikų išaiškinimą pagal didžiausias gydymo įstaigas, 2002-2003 metais 79,4% visų naujų atvejų buvo diagnozuota dvejose įstaigose – Vilniaus universiteto Onkologijos institute (VUOI) bei Kauno medicinos universiteto klinikose (KMUK). Naujai diagnozuotų atvejų skaičius šiose įstaigose 1998-2003 metais, nustatytas remiantis pranešimais apie naujai išaiškintą susirgimą [Skydliaukės vėžys Lietuvoje 1978-2003 metais: sergamumo ir histologinių formų struktūros pokyčiai // Lietuvos endokrinologija 2004, t. 12, nr. 3-4, p. 82-87.]. Šiuo metu skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojamas aspiracines biopsijas plona adata atlieka ir radiologai, endokrinologai, chirurgai specializuotuose gydymo įstaigų skyriuose, ir gydytojai echoskopuotojai, dirbantys pirminės grandies sveikatos priežiūros įstaigose. Tiriamuoju laikotarpiu šių diagnostinių priemonių prieinamumas pacientams yra ženkliai pasikeitęs.

Skydliaukės vėžio sergamumo ir diagnostinių galimybių apžvalga pateikiama 3 straipsniuose, tarp jų 1 straipsnis paskelbtas Mokslinės informacijos instituto (*ISI*) sąrašo leidinyje, 1 - leidinyje, įrašytame į kitas tarptautines duomenų bazes, patvirtintas Lietuvos mokslo tarybos, 1- recenzuojamame periodiniame mokslo leidinyje.

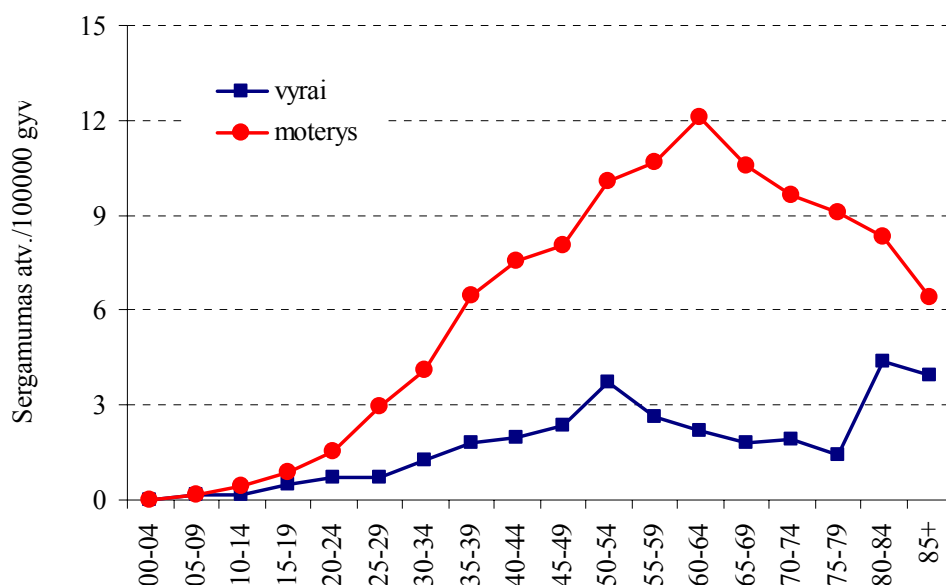
SKYDLIAUKĖS VĖŽIO SERGAMUMO POKYČIŲ ĮVERTINIMAS PAGAL AMŽIŲ IR STADIJAS BEI SAŠAJOS SU ULTRAGARSINIAIS TYRIMAIS

Pastaraisiais metais daug kalbama apie pasaulio gyventojų senėjimą. Numatoma, kad 2030 metais apie 50 proc. pacientų, apsilankančių pas gydytoją, bus vyresni nei 65 metų amžiaus. Daugelio pasaulio mokslininkų darbai parodė, kad su amžiumi skydliaukėje daugėja mazgų. Skydliaukės mazgai randami net iki 50% vyresnių nei 60 metų žmonių skydliaukėse [2]. Didžiausias sergamumas skydliaukės vėžiu Lietuvoje stebimas tarp 45-59 metų amžiaus vyrų ir

45-69 metų amžiaus moterų. Moterų sergamumas tiriamuoju laikotarpiu (1978-2003) didėjo visose amžiaus grupėse, o didžiausi sergamumo didėjimo tempai nustatyti 45-59 amžiaus grupėje (vidutinis metinis pokytis – 8,0 %). Ryškiausias vyrų sergamumo didėjimas taip pat stebėtas 45-59 metų amžiaus vyrams (6,2 % per metus). [Skyd liaukės vėžys Lietuvoje 1978-2003 metais: sergamumo ir histologinių formų struktūros pokyčiai // Lietuvos endokrinologija 2004, t. 12, nr. 3-4, p. 82-87; Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003 // BioMed central Cancer 2006, vol. 6:284, p. 1-6.].

Sergamumo rodikliai 1978-2003 metais amžiaus grupėse pateikiami 2 paveiksle.

2 paveikslas. Sergamumas skyd liaukės vėžiu Lietuvoje pagal amžių 1978-2003 metais



Tokie pakitimai paskatino įvertinti skyd liaukės vėžio nustatymo pagal stadijas pokyčius ir šiam tikslui pasirinkome analizuoti tik 1998-2003 metų laikotarpį. 1998-2001 metais II stadijos atvejų buvo išaiškinama daugiau nei I, tačiau 2002-2003 metais stebėjome ženklų I stadijos skyd liaukės vėžio atvejų skaičiaus padidėjimą ir I stadijos atvejų jau buvo užregistruota daugiau nei II stadijos. Naujų skyd liaukės vėžio atvejų skaičius Lietuvoje nuo 143 atvejų 1998 metais padidėjo iki 325 atvejų 2003 metais (t.y. daugiau 182 atvejais), o I stadijos vėžio atvejų

skaičius atitinkamai padidėjo nuo 31 iki 162 (t.y. daugiau 131 atvejo). 2003 metais I stadijos nustatyta beveik tris kartus daugiau nei 1998 metais. [Skyd liaukės vėžys Lietuvoje 1978-2003 metais: sergamumo ir histologinių formų struktūros pokyčiai // Lietuvos endokrinologija 2004, t. 12, nr. 3-4, p. 82-87; Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003 // BioMed central Cancer 2006, vol. 6:284, p. 1-6.] Skyd liaukės vėžio atvejų pasiskirstymas pagal stadijas 1993–2003 pateikiamas 4 lentelėje.

4 lentelė. Skyd liaukės vėžio atvejų pasiskirstymas pagal stadijas (1993–2003 metai)

Stadija	1993		2003		EAPC 1978-2003	Pokytis 1		Pokytis 2	
	n	%	n	%		metai	EAPC	metai	EAPC
I	12	9.4	162	49.8	29.6*	1993-2000	14.6	2000-2003	58.9*
II	66	51.6	66	20.3	3.5	1993-2003	3.5		
III	19	14.8	80	24.6	17.1*	1993-2003	17.1*		
IV					5.0	1993-2001	10.5*	2001-2003	-33.1
	20	15.6	16	4.9					
nenustatyta	11	8.6	1	0.3	-18.6*	1993-2003	-18.6*		

Vidutinis metinis procentinis pokytis yra statistiškai reikšmingas ($p < 0.05$).

EAPC (estimated annual percentage change) - vidutinis metinis procentinis pokytis

Pasirinktu tiriamojo laikotarpio epizodu 1998-2003 metais, skyd liaukės piktybinių navikų išplitimas buvo vertinamas pagal TNM sistemos klasifikacijos (American Joint Committee on Cancer (AJCC)) penktąją redakciją. Šioje redakcijoje pT1 buvo vertinamas kaip iki 1 cm dydžio ir neišplitęs už skyd liaukės kapsulės ribų navikas. Amžius penktojoje TNM klasifikacijos redakcijoje yra vienas iš svarbiausių diferencijuoto skyd liaukės vėžio prognozinių veiksnių. Kadangi didžiausi sergamumo didėjimo tempai nustatyti 45-59 amžiaus moterims ir 45-59 metų amžiaus vyrams bei 2002 metais daugiausia buvo nustatyta I stadijos skyd liaukės piktybinių navikų, galima manyti, kad dauguma piktybinių navikų buvo asimptominiai ir diagnozuoti ultragarsiniais metodais. Manoma, kad mažiau nei 10 % pacientų, sergančių skyd liaukės vėžiu, pasireiškia klinikiniai šios piktybinės ligos požymiai [18]. Todėl pagrindinis

tyrimo metodas diagnozuojant asimptominius mazgus skydliaukėje yra ultragarsinis tyrimas. Galimybė nustatyti mažus, nepalpuojamus mazgus skydliaukėje yra svarbi besimptomų skydliaukės vėžio formų diagnostikai [19]. Echosemiotiniai skydliaukės mazgų piktybiškumo požymiai - solidinis, hipoechogeninis, neaiškiomis ribomis, su smulkiais kalcinatais bei intranoduline bei perinoduline kraujotaka mazgas – leidžia įtarti piktybinį mazgą skydliaukėje. Tai ypač svarbu, kai mazgas skydliaukėje yra neapčiuopiamas ir nesukelia klinikinių simptomų. Ultragarsinis skydliaukės tyrimas tokiais atvejais tampa prieinamiausia diagnostine priemone – saugia, informatyvia bei nereikalaujančia didelių finansinių išteklių. VUOI atlikus 18231 ultragarsinius skydliaukės tyrimus bei 1086 skydliaukės mazgų (apčiuopiamų ir neapčiuopiamų) ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijas plona adata, iš kurių 184 skydliaukės mazgai buvo neapčiuopiami, palyginti echosemiotiniai piktybiškumo požymiai su pooperacinio histologinio tyrimo duomenimis. Atlikus tyrimą, buvo nustatyta, kad mažesni nei 1,5 cm dydžio piktybiniai skydliaukės mazgai statistiškai patikimai dažniau nei nepiktybiniai būna hipoechogeniniai ($p=0,0002$). Taip pat buvo nustatyta, kad maži piktybiniai skydliaukės mazgai statistiškai patikimai dažniau turi tolygią echostruktūrą nei nepiktybiniai ($p=0,0018$ - tikrinant hipotezę pagal χ^2 kriterijų, $p=0,0021$ - tikrinant hipotezę Fisher'io testu (*Fisher's exact two-tailed test*)). Tačiau taikant χ^2 kriterijų (*chi-square test*) nebuvo nustatyta statistiškai patikimo skirtumo tarp mazgo kontūro ypatumų ir mazgo piktybiškumo ($p=0,97$). Kalcinatų buvimo dažnumas piktybiniuose ir nepiktybiniuose mažuose mazguose statistiškai patikimai nesiskyrė ($p=0,77$). Taikant χ^2 kriterijų (*chi-square test*) nebuvo nustatyta statistiškai patikimo ryšio tarp skydliaukės mazgų daugybiškumo ir piktybiškumo ($p=0,77$). Šie duomenys leidžia daryti išvadą, kad neapčiuopiami piktybiniai skydliaukės mazgai dažniau nei neapčiuopiami nepiktybiniai skydliaukės mazgai būna hipoechogeniniai ir tolygios struktūros [Ultragarsu kontroliuojamos plonos adatos aspiracinės biopsijos reikšmė nepalpuojamo skydliaukės vėžio diagnostikoje // Lietuvos endokrinologija 2007, t. 15, nr. 1-2, p. 15-20.]. Mūsų atliktame tyrime, įvertinus neapčiuopiamus skydliaukės mazgus, kuriuose vaskuliarizaciją pavyko vizualizuoti,

t.y. neanalizuojant avaskulinių mazgų, nustatyta, kad ekstranodulinė kraujotaka statistiškai patikimai dažniau registruojama nepiktybiniuose mazguose, tuo tarpu intra- ir perinodulinė kraujotaka dažniau aptinkama piktybiniuose mazguose ($p=0,026$ pagal χ^2 kriterijų ir $p=0,054$ pagal dvipusį Fisher'io testą) [Spalvinė doplerografija diagnozuojant nečiuopiamus skyd liaukės piktybinius mazgus // Lietuvos chirurgija 2007, t. 5, nr. 4, p. 514-518.].

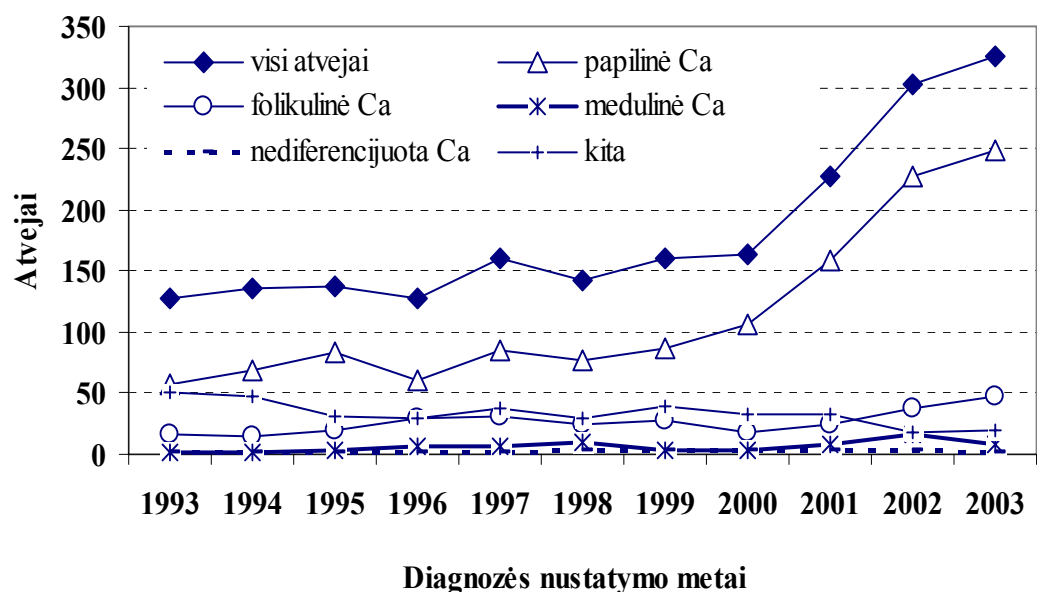
Vertinant skyd liaukės vėžio išaiškinimo pagal amžių ypatybes (lyginta 30-64 m. su 65 m. ir vyresni), pastebėta, kad I stadija buvo žymiai dažniau išaiškinima jaunesnių pacientų grupėje – 37,2 %, palyginti su 10,4 %, o IV stadija – vyresniems – 28,2 % palyginti su 10,0 %. Šie rodikliai rodo, kad skyd liaukės vėžio diagnostika vyresnio amžiaus žmonėms yra nepakankama, dėl to šioje amžiaus grupėje vyrauja didelis piktybinės ligos užleistumas – III ir IV stadijos atvejų dalis siekė beveik 60 %, palyginti su 31 % jaunesnių pacientų grupėje [Skyd liaukės vėžys Lietuvoje 1978-2003 metais: sergamumo ir histologinių formų struktūros pokyčiai // Lietuvos endokrinologija 2004, t. 12, nr. 3-4, p. 82-87.]. Šie tyrimo rezultatai atskleidžia socioekonominių veiksnių įtaką sergamumo skyd liaukės vėžiu rodikliams Lietuvoje. Vyresnio amžiaus Lietuvos visuomenės dalis, neturėdama pakankamai išteklių bei būdama labiau materialiai suvaržyta ir priklausoma, neturi galimybių laiku kreiptis į sveikatos apsaugos priežiūros įstaigas.

Skyd liaukės vėžio sergamumo įvertinimas pagal amžių ir stadijas bei echosemiotinių piktybiškumo požymių įtakos įvertinimas diagnozuojant ankstyvas skyd liaukės vėžio stadijas paskelbtas 4 straipsniuose, tarp jų 1 straipsnis paskelbtas Mokslinės informacijos instituto (*ISI*) sąrašo leidinyje, 2 - leidinyje, įrašytame į kitas tarptautines duomenų bazes, patvirtintas Lietuvos mokslo tarybos, 1 - recenzuojamame periodiniame mokslo leidinyje.

SKYDLIAUKĖS VĖŽIO HISTOLOGINIŲ FORMŲ POKYČIŲ ĮVERTINIMAS IR
SĄSAJOS TARP SERGAMUMO IR ECHOSEMIOTINIŲ SKYDLIAUKĖS VĖŽIO
POŽYMIŲ

Išanalizavus sergamumo rodiklių kitimą Lietuvoje, nustatytas sergamumo skydliaukės vėžiu didėjimas, sąlygotas papildinio vėžio. Detalesniam nagrinėjimui pasirinktas 1998-2003 metų laikotarpis, kurio metu diagnozuoti nauji susirgimo atvejai iš esmės nulėmė ženklų sergamumo rodiklių pokytį 1978-2003 metais Lietuvoje. Skydliaukės vėžio pasiskirstymas pagal morfologines formas pateikiamas 3 paveiksle.

3 paveikslas. Skydliaukės vėžio atvejų pasiskirstymas pagal morfologines formas 1993-2003 metais (vyrai ir moterys)



2003 metais 73,5% visų skydliaukės vėžio atvejų sudarė papilinė karcinoma, 14,8 % folikulinė karcinoma, o likusius 11,7 % sudarė kitų ir nenurodytų histologinių formų navikai. Papilinės karcinomos dalis nuo 50,1 % 1998 metais išaugo iki 73,5 % 2003 metais. Folikulinė skydliaukės vėžio atvejų skaičius tiriamuoju laikotarpiu padvigubėjo tačiau, šios karcinomos dalis bendroje skydliaukės vėžio histologinių formų struktūroje išliko nepakitusi [Increasing

thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003 // BioMed central Cancer 2006, vol. 6:284, p. 1-6.; Skyd liaukės vėžys Lietuvoje 1978-2003 metais: sergamumo ir histologinių formų struktūros pokyčiai // Lietuvos endokrinologija 2004, t. 12, nr. 3-4, p. 82-87.]. Skyd liaukės vėžio sergamumo pasiskirstymas pagal morfologines formas 1993–2003 metais pateikiamas 5 lentelėje.

5 lentelė. Skyd liaukės vėžio sergamumo pasiskirstymas pagal morfologines formas (1993–2003 metai)

	1993		2003		EAPC 1978- 2003	Pokytis1		Pokytis2	
	n	%	n	%		metai	EAPC	metai	EAPC
Visi atvejai	128	100.0	325	100.0	11.4*	1993-2000	5.3*	2000- 2003	27.5*
Histopatologija									
Papilinis vėžys	58	45.3	249	76.6	17.7*	1993-1999	6.2	1999- 2003	33.2*
Folikulinis vėžys	16	12.5	47	14.5	9.2*	1993-2001	4.7	2001- 2003	32.3
Medulinis vėžys	2	1.6	8	2.5	17.6*	1993-2003	17.6*		
Nediferencijuotas vėžys	2	1.6	2	0.6	8.1	1993-2000	8.1		
Kiti navikai	31	24.2	12	3.7	-5.5	1993-2003	-5.5		
Nenurodyta	19	1.6	7	0.6	-5.2	1993-2003	-5.2		

*Vidutinis metinis procentinis pokytis yra statistiškai reikšmingas ($p < 0.05$)

EAPC (estimated annual percentage change) - vidutinis metinis procentinis pokytis

6 lentelė. Papilinio skyd liaukės vėžio vidutinis metinis procentinis pokytis 1993-2003 metais (EAPC - estimated annual percentage change)

Metai	EAPC
1978 - 2003	17,7*
1993 - 2000	6.2
2000 - 2003	33.2*

Vidutinis metinis procentinis pokytis yra statistiškai reikšmingas ($p < 0.05$)

Papilinio skydliaukės vėžio didėjimo priežastys nėra aiškios. Tarp jodo populiacijoje trūkumo ir didesnio sergamumo skydliaukės vėžiu jau seniai buvo pastebėtas ryšys, tačiau Havajuose, Islandijoje, kur jodo deficito nėra, stebimi vieni aukščiausių pasaulyje sergamumo rodikliai [11]. Buvo nustatyti skirtumai tarp histologinių formų pasiskirstymo ir jodo suvartojimo. Papilinės karcinomos labiau paplitusios esant pakankamam jodo kiekiui, taip pat nustatytas papildinių karcinomų didėjimas, palyginti su folikulinėmis, pradėjus jodo profilaktiką [20]. Pastebėta, kad regionuose, kuriuose trūksta jodo, dažniau nustatomas folikulinis ir anaplastinis skydliaukės vėžys nei rajonuose be jodo deficito, o pradėjus naudoti jodo profilaktiką, daugėja diferencijuotų skydliaukės vėžių. Tačiau yra duomenų ir nepatvirtinančių tokio jodo efekto skydliaukės vėžio sergamumo rodikliams [21].

Skydliaukės papilinė karcinoma kaip ir kitos morfologinės skydliaukės vėžio formos kliniškai pasireiškia mazginiais pakitimais. Tačiau papilinei skydliaukės karcinomai labiau nei kitoms skydliaukės vėžio histologinėms formoms yra būdingi echosemiotiniai piktybiškumo požymiai [22]. Remiantis šia hipoteze, galima teigti, kad papildinių skydliaukės karcinomų diagnozuojama daugiau, kadangi ši vienintelė skydliaukės vėžio histologinė forma atpažįstama ultragarsiniais metodais. Pagrindinis papilinio skydliaukės vėžio ultragarsinis požymis - netaisyklingos formos, be aiškių ribų hipoechogeninės zonos - mazgai [Ultragarsiniai tyrimai skydliaukės vėžio diagnostikoje // Sveikatos mokslai 2007, t. 7, p. 1359-1362.]. Tiek papilinio skydliaukės vėžio, tiek kitų histologinių formų vėžio atvejais, hipoechogeninio mazgo centre ir/arba periferijoje neretai matomos hiperechogeninės zonos - apkalkėjimo požymiai, tačiau papiliniam skydliaukės vėžiui būdingi smulkūs kalcinatai, kurie geriau identifikuojami didelio dažnio jutikliais (13MHz), o mažo dažnio (5-7,5 MHz) – blogai matomi arba iš viso nematomi [Ultragarsu kontroliuojamos plonos adatos aspiracinės biopsijos reikšmė nepalpuojamo skydliaukės vėžio diagnostikoje // Lietuvos endokrinologija 2007, t. 15, nr. 1-2, p. 15-20.]. Didesnio dažnio ultragarsinių jutiklių panaudojimas pagerina ultragarsinių tyrimų diferencines galimybes. Amodio ir bendraautorių duomenimis, mikrokalcinatų bei mazgo kontūro

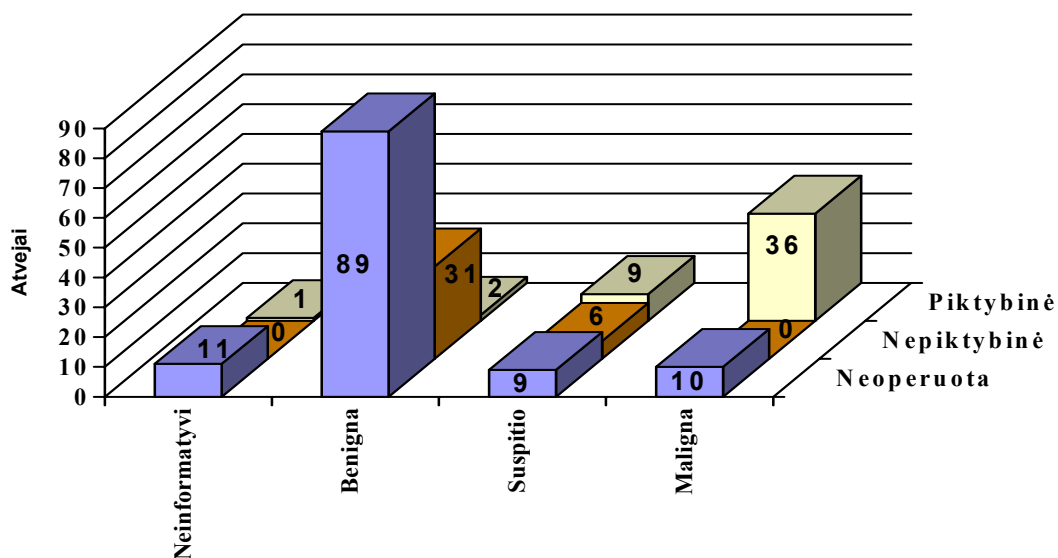
ultragarsinio įvertinimo panaudojant 7,5 MHz dažnio jutiklį, diagnostinis tikslumas yra 86%, o panaudojant 13 MHz dažnio jutiklį - 90,5% [23]. Galima manyti, kad tai gali būti vienas iš veiksnių, nulėmusių diagnostinius pokyčius, įvertinant skydliaukės vėžį, bei atpažįstant vieną iš svarbiausių echosemiotinių piktybiškumo požymių – mikrokalcinatus. Apie 2000 metus Lietuvos sveikatos apsaugos įstaigos klinikinėje praktikoje pradėta naudoti šiuolaikinius ultragarsinius diagnostinius aparatus su didelio dažnio ultragarsiniais jutikliais skydliaukės ir kitų paviršinių organų diagnostikai. Galima manyti, kad modernių ultragarsinių technologijų pritaikymas klinikinėje praktikoje gali būti susijęs su sergamumo skydliaukės vėžio šuoliu 2002 metais. Senesnės kartos ultragarsiniais aparatais skydliaukė buvo vizualizuojama 7,5MHz bei 5MHz jutikliais. Didėjantis sergamumas papiline skydliaukės karcinoma leidžia manyti apie tiesioginę ultragarsinės diagnostikos įtaką nustatant šios histologinės formos neapčiuopiamą ikiklinikinės stadijos vėžį.

Tarp piktybinių epitelinių skydliaukės navikų tarpinę vietą pagal invazinį augimą užima folikulinės adenokarcinomos. Folikulinių karcinomų navikų echosemiotiniai požymiai pasižymi įvairove ir jų diagnostika ikioperaciniu periodu yra labai sudėtinga. Šios histologinės skydliaukės vėžio formos atpažinimas tiek ultragarsiniu metodu, tiek atliekant aspiracinę biopsiją plona adata bei citologinį ir imunocitocheminį tyrimą yra nepakankamas. Todėl galima manyti, kad folikulinės skydliaukės karcinomos dalis bendroje skydliaukės vėžio histologinių formų struktūroje išliko nepakitusi, dėl to, kad šios histologinės formos vėžys skirtingai nei papildinis skydliaukės vėžys neinvaziniais bei minimaliai invaziniais diagnostiniais metodais neatpažįstamas arba sunkiai atpažįstamas. Daugelio atliktų tyrimų duomenys parodo sunkumus diagnozuojant folikulinius pakitimus skydliaukėje [Plonos adatos aspiracinė biopsija diagnozuojant skydliaukės vėžį // Lietuvos chirurgija 2007, t. 5, nr. 4, p. 507-513.]. Citologiniai folikuliniai pakitimai skydliaukėje yra viena didžiausių problemų tiroidologijoje. Aspiracinė biopsija plona adata bei citologinis tyrimas - “aukso standartas” skydliaukės mazgų diagnostikoje – yra nepakankami diagnostiniai metodai diferencijuojant folikulinę adenomą nuo

folikulinės karcinomos. Invazijos į kapsulę, kraujagysles, limfagysles įvertinimui būtinas histologinis ištyrimas. Ultragarsiniai echosemiotiniai požymiai leidžia įtarti tik folikulinę neoplazmą – skydliaukės mazgą, kuriam būtinas morfologinis ištyrimas. Tačiau ultragarsiniai folikulinių neoplazmų požymiai negali patvirtinti ar paneigti piktybinės skydliaukės ligos galimybės, tačiau jais remiantis pacientams, kuriems diagnozuotas hipoechogeninis, aiškiais ribomis, be kalcinatų, ovalios ar apvalios formos mazgas su intranoduline ir perinoduline kraujotaka, būtinas tolimesnis citologinis ištyrimas [Piktybinės ligos dažnumas įtariamo vėžio (*suspitio*) citologinėje grupėje (nepalpuojamų skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojama aspiracinė biopsija plona adata) // Medicina 2008, t. 44, nr.3, p. 189-194.]. Pastaraisiais metais didelės viltys sietos su imunohistocheminių bei molekulinų žymenų pritaikymu piktybinių ir nepiktybinių skydliaukės mazgų diagnostikoje. Tačiau šių diagnostinių metodų pritaikymą klinikinėje praktikoje riboja žemas jų specifiškumas [24]. Nors folikulinių neoplazmų gydymo standartai nereikalauja skubaus chirurginio gydymo, visais atvejais, kai diagnozuojama folikulinė neoplazma, rekomenduojamas operacinis gydymas. Didelė dalis pacientų, kuriems diagnozuotos folikulinės neoplazmos, galėtų išvengti nebūtino chirurginio gydymo. Tačiau šiais atvejais išlieka ir nemaža neteisingai neigiamos diagnozės galimybė. Skydliaukės mazgų aspiracinės biopsijos plona adata diagnostinis metodo tikslumas yra didelis įvertinant nepiktybines (*benigna*) ir piktybines (*maligna*) citologines grupes. Tačiau aspiracinės biopsijos plona adata diagnostinį tikslumą apriboja folikuliniai pakitimai, susiję su hiperplastiniais, adenomatoziniais mazgais, folikuline adenoma, folikuline karcinoma, papilinės karcinomos folikuliniu variantu, kurie priskiriami *suspitio* citologinei grupei [25]. Dažniausiai diagnozavus šiuos pakitimus yra rekomenduojamas operacinis gydymas bei histologinis ištyrimas [26]. Folikulinės neoplazmų citologinėje grupėje skydliaukės vėžys nustatomas apie 20% [25]. Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, 11,8% visų citologinių rezultatų nurodė vėžio įtarimą – *suspitio*, iš kurių 75% sudarė folikulinės neoplazmos ar pakitimai diferencijuotini tarp folikulinės

neoplazmos ir folikulinės hiperplazijos. Atlikto tyrimo skydliaukės mazgų citologinio ir histologinio tyrimų duomenų palyginimas pateikiamas 4 paveiksle.

4 pav. Skydliaukės mazgų citologinio ir histologinio tyrimų duomenų palyginimas



Citologiniu tyrimu diagnozavus folikulinę neoplazmą, aspiracinė biopsija plona adata yra nepakankamas diagnostinis metodas diferencijuojant piktybinius ir nepiktybinius skydliaukės mazgus. [Ultragarsiniai tyrimai folikulinių neoplazmų diagnostikoje // Lietuvos endokrinologija 2007, t. 15, nr. 3,4, p. 102-107.]. Galutinei diagnozei nustatyti būtinas pooperacinis histologinis tyrimas su invazijos į kapsulę, kraujagysles, limfagysles įvertinimu.

Įvertinus skydliaukės vėžio histologinių formų pokyčius bei sąsajas tarp sergamumo ir ultragarsinių diagnostinių skydliaukės vėžio požymių, paskelbtos 7 publikacijos, tarp jų 2 straipsniai Mokslinės informacijos instituto (ISI) sąrašo leidiniuose, 4 - leidiniuose, įrašytuose į kitas tarptautines duomenų bazes, patvirtintas Lietuvos mokslo tarybos ir 1 - recenzuojamame periodiniame mokslo leidinyje.

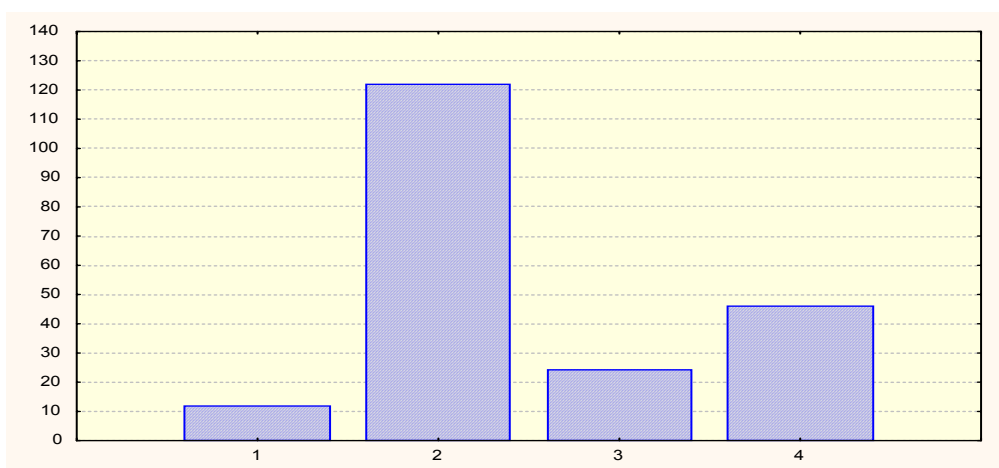
NEPALPUOJAMŲ SKYDLIAUKĖS MAZGŲ ULTRAGARSU KONTROLIUOJAMŲ ASPIRACINIŲ BIOPSIJŲ ĮTAKA SERGAMUMO SKYDLIAUKĖS VĖŽIU RODIKLIAMS

Galimybė nustatyti mažus, nepalpuojamus mazgus skydliaukėje yra labai svarbi besimptominių skydliaukės vėžio formų diagnostikai. Tačiau skydliaukės audinio echogeniškumo pakitimai negali būti absoliutus kriterijus diferencijuojant piktybinius ir nepiktybinius skydliaukės mazgus. Skydliaukės vėžio diferencinei diagnostikai būtina atlikti aspiracinę biopsiją plona adata ir citologinį aspiruotos medžiagos ištyrimą. Konvencinė aspiracinė biopsija plona adata yra patikimas tyrimas palpaujama skydliaukės mazgų diagnostikoje. Tačiau mažo, neapčiuopiamo skydliaukės vėžio, ypač vėžio, susijusio su daugiamazgiu gūžiu, Hashimoto tiroiditu, Graves liga, cistiniais pakitimais (cistinė karcinoma) bei stambiais kalcinatais atveju iškyla diagnostinių sunkumų naudojant konvencinę aspiracinę biopsiją. Visais šiais atvejais diagnostiškai tikslesnis bei patikimesnis metodas yra ultragarsu kontroliuojama aspiracinė biopsija plona adata. Kai skydliaukės mazgas yra mažas - diametras mažesnis ar lygus 1,5 cm, ar yra skydliaukės gilumoje, aspiracinė biopsija atlikta nekontroliuojant ultragarsu, nėra patikimas diagnostinis metodas - būtinos priemonės, leidžiančios tiksliau lokalizuoti punkcinę adatą. Nustatant diagnozę, pagrindinis vaidmuo tenka morfologiniams tyrimams. Citologinio tyrimo patikimumo parametrus įtakoja tyrėjo kompetencija, citologinės medžiagos paruošimo citologiniam tyrimui technologijos, papildomų imunohistocheminių žymenų panaudojimas. Pastaruoju metu citologijoje diegiamos naujos skystų terpių citologinės technologijos (ThinPrep, Cytospin), kurių pagalba galima pašalinti kraują iš mėginio. Šios naujos technologijos žymiai sumažina neinformatyvios medžiagos skaičių, atliekant aspiracines biopsijas plona adata [Plonos adatos aspiracinė biopsija diagnozuojant skydliaukės vėžį // Lietuvos chirurgija 2007, t. 5, nr. 4, p. 507-513.]. Realus laiko ultragarsiniai tyrimai aspiracinės biopsijos metu leidžia vizualizuoti adatą tiek pradiniu punkcijos etapu - įduriant adatą, tiek paimant tiriamąją medžiagą. Šiuo būdu citologinė medžiaga paimama tiksliau ir punkcija yra saugesnė. Be to,

ultragarsinė kontrolė suteikia galimybę kelis kartus paimiti medžiagos iš to paties mazgo, tuo sumažindama neinformatyvių tyrimų dalį. Leenhardt ir kt. 1999 metais paskelbtoje publikacijoje nurodo, kad, punktuojant didesnius kaip 1 cm diametro mazgus, informatyvi medžiaga gaunama 85% atvejų, o punktuojant mažesnius nei 1 cm diametro mazgus - 69% atvejų [18]. Atlikus 204 ultragarsu kontroliuojamas aspiracines biopsijas plona adata, 94,1% atvejais rezultatai buvo informatyvūs. Iš jų 59,8% citologinis aspirato tyrimas parodė nepiktybinius pakitimus (*benigna*), 11,8% atlikus ultragarsu kontroliuojamą aspiracinę biopsiją plona adata aspirato citologinis tyrimas parodė vėžio įtarimą (*suspitio*), 22,5% atvejais nustatyti piktybiniai pakitimai (*maligna*). 5,9% ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biosijos plona adata rezultatai buvo neinformatyvūs [Nečiuopiamų skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojamos plonos adatos aspiracinės biopsijos neinformatyvių rezultatų įvertinimas // Laboratorinė medicina 2007, t. 9, nr. 4(36), p. 186-190.]. Atlikto darbo citologinio tyrimo rezultatai pateikiami 5 paveiksle.

5 pav. Skydliaukės nečiuopiamų mazgų citologinio tyrimo rezultatai

Atvejai



X ašies paaiškinimai: citologinio tyrimo rezultatų grupės: 1 – neinformatyvi medžiaga; 2 – nepiktybiniai pakitimai (*benigna*); 3 – įtariami piktybiniai pakitimai (*suspitio*); 4 – vėžinės ląstelės (*maligna*).

Literatūroje neinformatyvaus aspirato citologinis vertinimas svyruoja nuo 2 iki 20% (vidurkis 15%) atvejų [18]. Tai rodo, kad ultragarsu kontroliuojama aspiracinė biopsija plona adata yra patikimas diagnostinis metodas, suteikiantis galimybę pasirinkti neapčiuopiamų skydliaukės mazgų stebėjimo bei gydymo strategiją. Tačiau neinformatyvus skydliaukės mazgo biopsijos rezultatas neatmeta skydliaukės vėžio tikimybės. Skydliaukės mazgų aspiracinės biopsijos plona adata reikšmė gydymo bei stebėjimo strategijai neabejotina. Aspiracinės biopsijos plona adata pritaikymas klinikinėje praktikoje sumažina atliekamų tiroidektomijų skaičių 35-75% [27,28]. Nepalpuojamų skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojama aspiracinė biopsija leidžia identifikuoti ikiklinikinės stadijos skydliaukės vėžį.

Įvertinant tai, kad kai kurios histologinės skydliaukės vėžio formos (medulinė, invazyvi folikulinė, anaplastinė, papildinio vėžio difuzinis sklerotinis, stulpinių ląstelių bei aukštų ląstelių variantai) yra potencialiai agresyvios, jas nustatyti ankstyvoje stadijoje bei parinkti optimalų gydymą yra svarbus žingsnis klinikinėje praktikoje. Mažesnis ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos plona adata būdu gautos neinformatyvos medžiagos bei neteisingai neigiamų diagnozių procentas, palyginti su konvencine aspiracine biopsija, sumažina galimybę, jog vėžio diagnozė bus nustatyta pavėluotai ir pacientai laiku negaus adekvataus gydymo. Kita vertus, citomorfologinis mazgo įvertinimas sumažina nereikalingų tiroidektomijų skaičių, kurios atliekamos siekiant atmesti piktybinę ligą, bei pagerina šių pacientų gyvenimo kokybę. Apibendrinant galima teigti, kad tiek konvencinė, tiek ultragarsu kontroliuojama plonos adatos aspiracinė biopsija yra svarbūs, saugūs, nesudėtingi, nebrangūs diagnostiniai metodai suteikiantys galimybę pasirinkti optimalią pirminio skydliaukės vėžio gydymo strategiją [Ultragarsu kontroliuojamos plonos adatos aspiracinės biopsijos reikšmė nepalpuojamo skydliaukės vėžio diagnostikoje // Lietuvos endokrinologija 2007, t. 15, nr. 1,2, p. 15-20.].

Didžiausią įtaką susirgimų skaičiaus pokyčiams turėjo skydliaukės vėžio atvejai diagnozuoti ankstyvosiose stadijose, kurie iš esmės nulėmė ženklų sergamumo rodiklių pokytį 1998-2003 metais. Šiuos duomenis galima tiesiogiai susieti su aktyviai klinikinėje praktikoje

pradėta taikyti ultragarsu kontroliuojama skydliaukės mazgų aspiracine biopsija plona adata, kai diagnozuojami ankstyvų, ikiklinikinių (subklinikinių) stadijų skydliaukės piktybiniai navikai.

Įvertinus nepalpuojamų skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojamų aspiracinių biopsijų įtaką sergamumo skydliaukės vėžiu rodikliams paskelbtos 3 publikacijos, leidiniuose, įrašytuose į kitas tarptautines duomenų bazes, patvirtintas Lietuvos mokslo tarybos.

ULTRAGARSINIŲ TYRIMŲ REIKŠMĖ SKYDLIAUKĖS PIKTYBINIŲ NAVIKŲ IŠPLITIMUI ĮVERTINTI

Vertinant skydliaukės vėžio sergamumo pokyčius pagal stadijas, sergamumo didėjimo viršūnėje, kiek netikėta buvo II stadijos atvejų mažėjimo bei III stadijos atvejų didėjimo tendencija. Įvertinus skydliaukės vėžio sergamumo pokyčius 1978-2003 metais pagal stadijas, nustatyta, kad III stadijos vidutinis metinis procentinis pokytis (EAPC) - 17,1% ($p < 0.05$). [Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003 // BioMed central Cancer 2006, vol. 6:284, p. 1-6.]. Vienas iš galimų šio reiškinių paaiškinimų gali būti tai, kad nagrinėjamu laikotarpiu ultragarsiniais metodais buvo pradėtas vertinti pirminio skydliaukės piktybinio naviko išplitimas sritiniuose kaklo limfmazgiuose. Dalis atvejų, tiksliau įvertinus priešoperacinius pakitimus sritiniuose limfmazgiuose, buvo klasifikuojami esant III susirgimo stadijos. Kadangi ultragarsiniai tyrimai, vertinant ligos išplitimą sritiniuose kaklo limfmazgiuose yra pirmo pasirinkimo diagnostinis metodas, šiuos epidemiologinius duomenis nacionaliniame lygmenyje tiesiogiai galima susieti su aktyvesne diagnostine veikla, sąlygota ultragarsinių tyrimų kaklo srityje. Analizuojamas periodas sutampa su laikotarpiu, kai į klinikinę praktiką buvo įdiegtas nečiuopimų skydliaukės mazgų ir nečiuopiamų kaklo limfmazgių ultragarsu kontroliuojamos biopsijos plona adata diagnostinis metodas. 1997 metais Vilniaus universiteto Onkologijos institute (tuometiniame Lietuvos Onkologijos centre) pradėtas taikyti šis diagnostinis metodas, vykdant kompleksinį mokslinį darbą "Gerklų ir gerklinės ryklės dalies,

skydliaukės, krūtų piktybinių navikų diagnostikos optimizavimas”. Progresyvūs radiologiniai diagnostiniai metodai - kompiuterinė tomografija (KT), magnetinio rezonanso tyrimas (MRT), aukštos skiriamosios galios sonografija leidžia aptikti metastazes kaklo limfmazgiuose, pacientams, sergantiems skydliaukės vėžiu. Kaklo limfmazgių bei skydliaukės guolio ultragarsinis tyrimas parodo kelių milimetrų dydžio metastazinius pakitimus, o KT bei MRT galimybės nustatyti tokius nedidelius pakitimus yra mažesnės [29]. Piktybinės limfadenopatijos echosemiotiniai požymiai išsamiai aptariami šiuose mokslo darbų apžvalgai teikiamuose straipsniuose [Skydliaukės vėžio atsinaujinimo ultragarsinė diagnostika // Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2007, t. 9, nr. 12, p. 836-839; Recurrence of differentiated thyroid cancer: significance of ultrasound examination and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of recurrence at thyroid bed and regional lymph nodes // Gerontologija 2008, t. 9, nr. 2, p. 79-85.]. Yra išskiriami du būdingi piktybinės limfadenopatijos ultragarsiniai diagnostiniai kriterijai: išilginės ir skersinės (I/S) limfmazgio ašies santykis bei centrinių echogeninių limfmazgio vartų nebuvimas [29]. Papilinis vėžys dažniausiai metastazuoja į sritinius kaklo limfmazgius. Viena iš straipsnių, pateikiame papildinio skydliaukės vėžio metastazių kaklo limfmazgiuose ultragarsinių pakitimų spektrą. Ir solidiniai, ir cistiniai pakitimai sritiniuose kaklo limfmazgiuose, sergant papildiniu skydliaukės vėžiu, leidžia įtarti piktybinę limfadenopatiją. Ultragarsinis tyrimas negali nustatyti pakitimų kaklo limfmazgiuose prigimties. Tačiau įvertinus echosemiotinius piktybiškumo požymius, galima atpažinti tuos limfmazgius, kuriems būtina atlikti ultragarsu kontroliuojamą aspiracinę biopsiją plona adata [Cystic lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma // Medicina 2008, t. 44, nr. 6, p. 455-459.].

Ultragarsiniai tyrimai pateikia svarbius, tačiau nepakankamus duomenis diagnozuojant piktybinę limfadenopatiją. Nustatant diagnozę, pagrindinis vaidmuo tenka morfologiniams tyrimams. Piktybiniams pakitimams limfmazgiuose morfologiškai identifikuoti, turi būti atlikta aspiracinė biopsija plona adata. Nečiuopiamų kaklo piktybinių limfadenopatijų atvejais – ultragarsu kontroliuojama aspiracinė biopsija plona adata yra optimalus diagnostinis metodas.

Prenkant skyd liaukės vėžio gydymo taktiką, vienas svarbiausių veiksmų yra nustatyti metastazes sritiniuose kaklo limfmazgiuose. Mažesnis ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos plona adata būdu gautos neinformatyvios medžiagos bei neteisingai neigiamų diagnozių procentas, palyginti su konvencine (apčiuopos būdu) aspiracine biopsija, sumažina galimybę pacientams gauti savalaikį gydymą. Ultragarsu kontroliuojama aspiracinė biopsija plona adata suteikia galimybę paimti medžiagą citologiniam ištyrimui iš neapčiuopiamų, mažesnių kaip 1,0 cm diametro kaklo limfmazgių ir taip patvirtinti piktybinę limfadenopatiją sritiniuose kaklo limfmazgiuose ikioperaciniu periodu [Ultragarsu kontroliuojama neapčiuopiamų kaklo limfmazgių plonos adatos aspiracinė biopsija, įvertinant skyd liaukės vėžio išplitimą sritiniuose limfmazgiuose // Gerontologija 2007, t. 8, nr. 2, p. 117-123.]. Ultragarsu kontroliuojama kaklo limfmazgių aspiracinė biopsija plona adata, sergant skyd liaukės vėžiu, yra informatyvus bei saugus diagnostinis metodas, suteikiantis galimybę morfologiškai įvertinti piktybinės ligos išplitimą bei optimaliai parinkti gydymo taktiką.

Sergančiųjų piktybiniais navikais gyvenimo trukmė labai priklauso nuo naviko išplitimo. Piktybinių navikų išplitimas Lietuvoje apibūdinamas TNM (*T - tumor, N - nodus, M - metastasis*) sistema. Esant neišplitusiam piktybiniam navikui gydymo rezultatai neabejotinai geresni negu tuomet, kai navikas išplitęs į sritinius limfmazgius arba yra tolimųjų metastazių. Vienoje iš publikacijų (Nonpalpable thyroid cancer: the new 6th edition TNM classification system in a retrospective analysis of 48 patients // Baltic endocrinology 2007, vol. 3 no. 1, p. 17-20) palyginome 48 operuotų pacientų, kuriems priešoperaciniu laikotarpiu buvo atliktos ultragarsu kontroliuojamos neapčiuopiamų skyd liaukės mazgų aspiracinės biopsijos plona adata, išplitimo įvertinimą pagal TNM klasifikacijos penktąją ir šeštąją redakcijas. Tyrimo duomenis pateikiame 7 lentelėje.

7 lentelė. Pirminio skydliaukės naviko pT palyginimas su histologija (TNM klasifikacijos 5 redakcija/ TNM klasifikacijos 6 redakcija)

Histologija	Naviko pT							
	TNM 5	TNM 6	TNM 5	TNM 6	TNM 5	TNM 6	TNM 5	TNM 6
	pT1		pT2		pT3		pT4	
Papilinis vėžys	12 (25,0%)	20 (41,6%)	8 (16,6%)	-	-	18 (37,6%)	18 (37,6%)	-
Folikulinis vėžys	1 (2,1%)	2 (4,1%)	1 (2,1%)	-	-	5 (10,4%)	5 (10,4%)	-
Medulinis vėžys	-	-	-	-	-	-	1 (2,1%)	1 (2,1%)
Anaplastinis vėžys	-	-	-	-	-	-	1 (2,1%)	1 (2,1%)
Metastatinis vėžys	-	-	-	-	-	-	1 (2,1%)	1 (2,1%)
Viso	13* (27,1%)	22* (45,7%)	9 (18%)	-	-	23 (48%)	26 (54,2%)	3 (6,3%)

* - $p < 0,01$

Ultragarsinių tyrimų bei ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos reikšmė, vertinant skydliaukės piktybinių navikų išplitimą, aptariama 5 straipsniuose, tarp jų 2 straipsniai paskelbti Mokslinės informacijos instituto (*ISI*) sąrašo leidiniuose ir 3 - leidiniuose, įrašytuose į kitas tarptautines duomenų bazes, patvirtintas Lietuvos mokslo tarybos.

IŠVADOS

1. Sergamumas skydliaukės vėžiu Lietuvoje 1978-2003 metais didėjo ir vidutinis metinis pokytis vyrams siekė 4,2%, moterims – 6,1%. Mirtingumas nuo skydliaukės vėžiu nagrinėjamu laikotarpiu nepakito.
2. Moterų sergamumas tiriamuoju laikotarpiu (1978-2003) didėjo visose amžiaus grupėse, o didžiausi sergamumo didėjimo tempai nustatyti 45-59 amžiaus grupėje (vidutinis metinis pokytis – 8,0 %). Ryškiausias vyrų sergamumo didėjimas taip pat stebėtas 45-59 metų amžiaus vyrams (6,2 % per metus);
3. Didžiausią įtaką susirgimų skaičiaus pokyčiams turėjo skydliaukės vėžio atvejai diagnozuoti ankstyvosiose stadijose;
4. 1978-2003 metais sergamumo skydliaukės vėžiu pokyčius nulėmė sergamumo papildiniu skydliaukės vėžiu padidėjimas.
5. Sergamumas skydliaukės vėžiu Lietuvoje sparčiausiai didėjo 2000-2003 metais. Šiuos sergamumo pokyčius lėmė aktyvus ultragarsinių diagnostinių priemonių bei ultragarsu kontroliuojamų aspiracinių biopsijų plona adata panaudojimas klinikinėje praktikoje.
6. Sritinių kaklo limfmazgių ultragarsiniai tyrimai bei sritinių kaklo limfmazgių ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos, sergant skydliaukės vėžiu, įtakoja tikslesnį piktybinio naviko išplitimo bei stadijos įvertinimą.

NUMATOMOS MOKSLINIŲ TYRIMŲ KRYPTYS

Ši mokslinių darbų apžvalga yra neatsiejama nuo darbų, kurie buvo atlikti onkologijos, endokrinologijos srityse praeityje ir vykdomi dabar. Iš to išplaukia ir ateityje vykdomų darbų tęstinumas.

Mokslinių tyrimų duomenimis nustatyta, kad vėžys yra įvairaus amžiaus žmonių sumažėjusio darbingumo, invalidumo bei piešlaikinės mirties priežastis. Sergamumas skyd liaukės vėžiu didėja, vis dažniau nustatomos ankstyvosios ikiklinikinės stadijos. Kasmet ši liga paliečia vis daugiau darbingo amžiaus žmonių. Nepaisant to, kad skyd liaukės vėžio mirtingumo rodikliai yra vieni geriausių onkologijoje, pacientų gyvenimo kokybė kinta pritaikius ir terapines, ir chirurgines intervencijas. Nūdienos diagnostika pajėgi nustatyti 2-3 mm piktybinius navikus skyd liaukėje. Tačiau iškyla klausimas, ar visiems šiems pacientams reikalingas standartinis gydymas, ar galima pritaikyti optimalų gydymą, kuris nepakeistų paciento gyvenimo kokybės? Ar visiems nustatytiems skyd liaukės vėžio atvejams būtinas agresyvus gydymas? Molekulinės biologijos laimėjimai padeda aiškiau suprasti skyd liaukės vėžio patogenezę. Šiuolaikinių vėžio gydymo metodų įdiegimas į klinikinę praktiką neatsiejamas nuo molekulinės vėžio diagnostikos bei genetinės naviko analizės. Pasirenkant gydymą diferencijuoto skyd liaukės vėžio atvejais, būtina informacija apie naviko agresyvumą. Šiuo metu tiriami keli skyd liaukės naviko agresyvumo genetiniai rizikos veiksniai. Atlikus skyd liaukės naviko aspiracinę biopsiją plona adata ir nustačius naviko morfologinį tipą bei kartu įvertinus agresyvios naviko elgsenos genetinę riziką, galima būtų selektyviau atrinkti pacientus, kuriems indikuotinas agresyvus gydymas. Duomenys apie skyd liaukės piktybinio naviko morfologiją leidžia tik spėti apie jo klinikinę elgseną ir suteikia galimybę klinikistui gydymą taikyti empiriškai., o detalūs duomenys apie biologinę bei klinikinę diferencijuoto skyd liaukės naviko elgseną yra svarbūs siekiant parinkti pacientui optimalų gydymą.

Kita mokslinių darbų kryptis būtų susijusi su folikulinėmis neoplazmomis. Šiems skydliaukės navikams skiriamas ypatingas dėmesys, nes tik 20% folikulinių neoplazmų atveju pooperacinio histologinio tyrimo duomenimis nustatomas skydliaukės vėžys. Tačiau esantys gydymo standartai rekomenduoja operacinį gydymą taikyti visais folikulinių neoplazmų atvejais. Mokslininkų pastangos, nukreiptos sumažinti nereikalingų tiroidektomijų skaičių, šios patologijos atveju kol kas yra bevaisės. Didelės viltys siejamos su imunohistocheminių bei molekulinų žymenų pritaikymu piktybinių ir nepiktybinių skydliaukės mazgų diagnostikoje. Tačiau šių diagnostinių metodų pritaikymą klinikinėje praktikoje riboja mažas jų specifiskumas. Todėl ieškoma naujų biologinių žymenų, leidžiančių ikioperaciniu periodu nustatyti folikulinių pakitimų pobūdį (piktybinis ar ne), ir taip sumažinti diagnostinių tiroidektomijų skaičių.

Artimiausioje ateityje molekulinės biologijos metodai turėtų tapti neatsiejama vėžio prevencijos, diagnostikos bei gydymo dalimi.

Numatomas ateities darbų praktinis tikslas - parengti skydliaukės vėžio ankstyvosios diagnostikos standartus, ieškoti būdų kaip parinkti pacientui individualų gydymą, siekiant, prailginti jo gyvenimo trukmę bei pagerinti gyvenimo kokybę.

HABILITACIJOS

PROCEDŪRAI TEIKIAMŲ MOKSLO DARBŲ SĄRAŠAS

STRAIPSNIAI

leidiniuose, įtrauktuose Mokslinės informacijos instituto (ISI) duomenų bazes

1. G. Smailytė, E. Mišeikytė Kaubrienė, J. Kurtinaitis. Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003 // *BioMed central Cancer* 2006, 6:284, p. 1-6. *ISI Web of Knowledge*
<http://isiknowledge.com>
2. E. Mišeikyte Kaubrienė, A. Ulys, M. Trakymas. Cystic lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma // *Medicina* 2008, t. 44, nr. 6, p. 455-459. *ISI Web of Knowledge*
<http://isiknowledge.com>
3. E. Mišeikyte Kaubrienė, A. Ulys, M. Trakymas. Piktybinės ligos dažnumas įtariamo vėžio (*suspitio*) citologinėje grupėje (nepalpuojamų skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojama aspiracinė biopsija plona adata) // *Medicina* 2008, t 44, nr. 3, p. 189-194. *ISI Web of Knowledge*
<http://isiknowledge.com>

STRAIPSNIAI

leidiniuose, įtrauktuose į kitas tarptautines duomenų bazes, patvirtintas

Lietuvos mokslo tarybos

4. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys, M. Trakymas, J. Rimienė. Plonos adatos aspiracinė biopsija diagnozuojant skydliaukės vėžį // *Lietuvos chirurgija* 2007, t. 5, nr. 4, p. 507-513. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
5. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys, M. Trakymas, G. Kuprionis. Skydliaukės vėžio atsinaujinimo ultragarsinė diagnostika // *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2007, t. 9, nr. 12, p. 836-839. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>

6. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys. Spalvinė doplerografija diagnozuojant nečiuopiamus skydliaukės piktybinius mazgus // Lietuvos chirurgija 2007, t. 5, nr. 4, p. 514-518. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
7. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys, J. Rimienė, A. Barakauskienė. Ultragarsiniai tyrimai folikulinių neoplazmų diagnostikoje // Lietuvos endokrinologija 2007, t. 15, nr. 3,4, p. 102-107. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
8. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys, M. Trakymas. Ultragarsiniai tyrimai skydliaukės vėžio diagnostikoje // Sveikatos mokslai 2007, t. 7, p. 1359-1362. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
9. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys, A. Masiulionienė. Ultragarsu kontroliuojamos plonos adatos aspiracinės biopsijos reikšmė nepalpuojamo skydliaukės vėžio diagnostikoje // Lietuvos endokrinologija 2007, t. 15, nr. 1-2, p. 15-20. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
10. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Masiulionienė, A. Ulys, M. Trakymas. Ultragarsu kontroliuojama neapčiuopiamų kaklo limfmazgių plonos adatos aspiracinė biopsija, įvertinant skydliaukės vėžio išplitimą sritiniuose limfmazgiuose // Gerontologija 2007, t. 8, nr. 2, p. 117-123. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
11. E. Mišeikytė, A. Masiulionienė, A. Ulys, M. Trakymas. Nečiuopiamų skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojamos plonos adatos aspiracinės biopsijos neinformatyvių rezultatų įvertinimas // Laboratorinė medicina 2007, t. 9, nr. 4(36), p. 186-190. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
12. E. Mišeikytė Kaubrienė, G. Smailytė. Skydliaukės vėžys: sergamumo, biologinės elgsenos ir diagnostinių galimybių apžvalga // Visuomenės sveikata 2007, t. 4, nr. 39, p. 41-45. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
13. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys, S. Šimkutė, D. Mačernytė. Skydliaukės papilinė mikrokarcinoma // Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2008, t. 12, nr. 1, p. 55-57. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>

14. E. Mišeikytė Kaubrienė, V. Čepulis, M. Trakymas. Nonpalpable thyroid cancer: the new 6th edition TNM classification system in a retrospective analysis of 48 patients // *Baltic endocrinology* 2007, vol. 3, no. 1, p. 17-20. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
15. E. Mišeikytė Kaubrienė, M. Trakymas, A. Ulys. Recurrence of differentiated thyroid cancer: significance of ultrasound examination and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of recurrence at thyroid bed and regional lymph nodes // *Gerontologija* 2008, t. 9, nr. 2, p. 79-85. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>

STRAIPSNIAI

recenzuojamuose periodiniuose mokslo leidiniuose

16. G.Smailytė, E.Mišeikytė Kaubrienė, J.Kurtinaitis. Skydliaukės vėžys Lietuvoje 1978-2003 metais: sergamumo ir histologinių formų struktūros pokyčiai // *Lietuvos endokrinologija* 2004, t. 12, nr. 3-4, p. 82-87.
17. G.Kuprionis, E.Mišeikytė Kaubrienė. Spalvinio doplerio pritaikymas skydliaukės ir prieskydinių liaukų patologijos ultragarso diagnostikoje: mokomoji priemonė. *Doplerinė ultragarsinė diagnostika*, 2004, p.74-76.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Kesminienė A Z, Vilkelienė Z, Rimdeika G J. Thyroid nodularity among Chernobyl clean-up workers from Lithuania. *Acta medica Lituanica* 1997; 2:51-54.
2. Hegedus L. The thyroid nodule. *The new England J of medicine* 2004; 351:1764-1771.
3. Parkin MD, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds.) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. IARC Scientific Publication No. 155, Lyon 2002.*
4. Boring G, Squires T, Tang T: *Epidemiology of cancer, 1991. CA Cancer J Clin* 41:19–36, 1991.
5. Robins J. Thyroid cancer: a lethal endocrine neoplasm. *Annals of Internal Medicine* 1991; 115:133-147.
6. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295(18): 2164 - 2167.
7. Kent WDT, Hall SF, Isotalo PA, et al. Increased incidence of differentiated thyroid cancer and detection of subclinical disease. *CMAJ* 2007; 177:1357-61.
8. Harach HR, Fransilla KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma, of the thyroid: a „normal” finding in Finland. *Cancer*. 1985; 56:531-538.
9. Šidlauskas V., Šlapikienė A. Lietuvos gyventojų skydliaukės vidutiniai volumetriniai dumenys. *Lietuvos endokrinologija*. 1999; 6: 10 - 12.
10. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The Aging Thyroid. *Endocrine Reviews*. 1995; 16 (6):686-717.
11. Franceschi S. Iodine intake and thyroid carcinoma-a potential risk factor. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106 Suppl. 3:38-44.
12. Černobylis ir Lietuva: medicininiai aspektai. 1996
13. Hawkins MM. Does radiotherapy to the head, neck or upper thorax for childhood cancer increase the risk of later thyroid cancer? *Nature Clinical Practice Oncology* 2005; 2: 614-615.

14. Schlumberger MJ. Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2002; 338 (5):297-308.
15. Lupoli GA, Fonderico F, Colaruso S, et al. Current management of differentiated thyroid carcinoma. *Med Sci Monit* 2005; 11(12):368-373.
16. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V et al. Risk of Thyroid Cancer after Exposure to ¹³¹I in Childhood. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(10):724-732.
17. Kesminiene A, Cardis E. Cancer epidemiology after the Chernobyl accident. *Bull Cancer.* 2007; 94 (5):423-430.
18. Hegedüs L. Can clinical and biochemical criteria augment fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of thyroid cancer? *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism.* 2007; 3: 218-219.
19. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1):24-8.
20. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001; 11:483-486.
21. Pettersson B, Coleman MP, Ron E et al. Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *Int J Cancer* 1996; 65:13-19.
22. Kuntz KM, Youngs DJ. Papillary thyroid cancer: a classic example. *JDMC* 2005; 21:262-266.
23. Amodio F, Carbone M, Rossi E. et al. An update of B-mode echography in the characterization of nodular thyroid diseases. An echographic study comparing 7.5 and 13 MHz probes. *Radiol Med* 1999; 98(3):178-82.
24. Kapur U, Wojcik E. Follicular neoplasm of the thyroid – vanishing cytologic diagnosis? *DiagnCytopathol.* 2007; 35:525-528.

25. Salih Deveci M, Deveci G, LiVolsi V A, Baloch Z W. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow-Up. *CytoJournal* 2006; 3:9.
26. Zubair W, Baloch Z, Fleisher S, LiVolsi V A, Gupta P K. Diagnosis of „Follicular Neoplasm“: a Grey Zone in Thyroid Fine-Needle Aspiration Cytology. *Diagnostic Cytopathology* 2002; 26:41-44.
27. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med.* 1993; 118:282-289.
28. Castro MR, Gharib H. Continuing Controversies in the Management of Thyroid Nodules. *Ann Intern Med.* 2005; 142:926-931.
29. Yonetsu K, Sumi M, Izumi M, Ohki M, Eida S, Nakamura T. Contribution of Doppler Sonography Blood Flow Information to the Diagnosis of Metastatic Cervical Nodes in Patients with Head and Neck Cancer: Assessment in Relation to Anatomic Levels of the Neck. *American Journal of Neuroradiology.* 2001; 22:163-169.

Visų mokslo darbų

SĄRAŠAS

I. Mokslo darbai, apgynus daktaro disertaciją

STRAIPSNIAI

leidiniuose, įtrauktuose Mokslinės informacijos instituto (ISI) duomenų bazes

1. G. Smailytė, E. Mišeikytė Kaubrienė, J. Kurtinaitis. Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003 // *BioMed central Cancer* 2006, 6:284, p. 1-6. *ISI Web of Knowledge*
<http://isiknowledge.com>
2. E. Mišeikyte Kaubrienė, A. Ulys, M. Trakymas. Cystic lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma // *Medicina* 2008, t. 44, nr. 6, p. 455-459. *ISI Web of Knowledge*
<http://isiknowledge.com>
3. E. Mišeikyte Kaubrienė, A. Ulys, M. Trakymas. Piktybinės ligos dažnumas įtariamo vėžio (*suspitio*) citologinėje grupėje (nepalpuojamų skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojama aspiracinė biopsija plona adata) // *Medicina* 2008, t 44, nr. 3, p. 189-194. *ISI Web of Knowledge*
<http://isiknowledge.com>

STRAIPSNIAI

leidiniuose, įtrauktuose į kitas tarptautines duomenų bazes, patvirtintas

Lietuvos mokslo tarybos

4. A. Ulys, E. Mišeikytė Kaubrienė, R. Adomaitis, M. Trakymas, R. Ambrozaitis, F. Jankevičius. Mažų inkstų navikų aukšto dažnio termoabliacija: veiksminga, saugu, ekonomiška // *Lietuvos chirurgija* 2005, t 3, nr. 4, p. 324-328. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
5. A. Sruogis, E. Mišeikytė Kaubrienė, U. Mickys, T. Petraitis, F. Jankevičius. Prostate urothelial carcinoma diagnosed on prostatic needle biopsy. Case report with literature overview // *Lietuvos chirurgija* 2005, t. 3, nr. 4, p. 347-354. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>

6. M. Trakymas, E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys, R. Ambrozaitis. KT, UG ir stulpelinės biopsijos diagnostinė vertė anksti nustatant vietinį kepenų navikų recidyvą po aukšto dažnio termoabliacijos // Sveikatos mokslai 2006, t. 5, p. 427-428. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
7. A. Ulys, R. Adomaitis, M. Trakymas, E. Mišeikytė Kaubrienė, F. Jankevičius. Inkstų navikų aukšto dažnio termoabliacija: ankstyvieji rezultatai // Sveikatos mokslai 2006, t. 5, p. 429-431. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
8. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys, M. Trakymas, J. Rimienė. Plonos adatos aspiracinė biopsija diagnozuojant skydliaukės vėžį // Lietuvos chirurgija 2007, t. 5, nr. 4, p. 507-513. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
9. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys, M. Trakymas, G. Kuprionis. Skydliaukės vėžio atsinaujinimo ultragarsinė diagnostika // Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2007, t. 9, nr. 12, p. 836-839. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
10. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys. Spalvinė doplerografija diagnozuojant nečiuopiamus skydliaukės piktybinius mazgus // Lietuvos chirurgija 2007, t. 5, nr. 4, p. 514-518. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
11. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys, J. Rimienė, A. Barakauskienė. Ultragarsiniai tyrimai folikulinių neoplazmų diagnostikoje // Lietuvos endokrinologija 2007, t. 15, nr. 3,4, p 102-107. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
12. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys, M. Trakymas. Ultragarsiniai tyrimai skydliaukės vėžio diagnostikoje // Sveikatos mokslai 2007, t. 7, p. 1359-1362. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
13. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys, A. Masiulionienė. Ultragarsu kontroliuojamos plonos adatos aspiracinės biopsijos reikšmė nepalpuojamo skydliaukės vėžio diagnostikoje // Lietuvos endokrinologija 2007, t. 15, nr. 1-2, p. 15-20. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>

14. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Masiulionienė, A. Ulys, M. Trakymas. Ultragarsu kontroliuojama neapčiuopiamų kaklo limfmazgių plonos adatos aspiracinė biopsija, įvertinant skydliaukės vėžio išplitimą sritiniuose limfmazgiuose // Gerontologija 2007, t. 8, nr. 2, p. 117-123. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
15. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Masiulionienė, A. Ulys, M. Trakymas. Nečiuopiamų skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojamos plonos adatos aspiracinės biopsijos neinformatyvių rezultatų įvertinimas // Laboratorinė medicina 2007, t.9, nr. 4(36), p. 186-190. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
16. E. Mišeikytė Kaubrienė, G. Smailytė. Skydliaukės vėžys: sergamumo, biologinės elgsenos ir diagnostinių galimybių apžvalga // Visuomenės sveikata 2007, t. 4, nr. 39, p. 41-45. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
17. A. Ulys, A. Čekauskas, R. Adomaitis, M. Trakymas, T. Petraitis, E. Kaubrienė, R. Ambrozaitis. Smulkių inkstų navikų aukšto dažnio termoabliacija: tarpiniai rezultatai // Medicinos teorija ir praktika 2007, t. 13, nr. 3, p. 391-394. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
18. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Ulys, S. Šimkutė, D. Mačernytė D. Skydliaukės papilinė mikrokarcinoma // Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2008, t. 12 nr. 1, p. 55-57. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
19. E. Mišeikytė Kaubriene, V. Čepulis, M. Trakymas. Nonpalpable thyroid cancer: the new 6th edition TNM classification system in a retrospective analysis of 48 patients // Baltic endocrinology 2007, vol.3, no.1, p. 17-20. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>
20. E. Mišeikytė Kaubriene, M. Trakymas, A. Ulys. Recurrence of differentiated thyroid cancer: significance of ultrasound examination and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of recurrence at thyroid bed and regional lymph nodes // Gerontologija 2008, t. 9, nr. 2, p. 79-85. (*Index Copernicus*) <http://www.cisi.org>

STRAIPSNIAI

recenzuojamuose periodiniuose mokslo leidiniuose

21. A. Ulys, E. Mišeikytė Kaubrienė, R. Adomaitis, M. Trakymas, R. Ambrozaitis, F. Jankevičius F. Mažų inkstų navikų aukšto dažnio termoabliacija (ADTA): efektyvu, saugu, ekonomiška // Sveikatos mokslai 2005, t. 4, nr. 41, p. 101-103.
22. G. Smailytė, E. Mišeikytė Kaubrienė, J. Kurtinaitis. Skydliaukės vėžys Lietuvoje 1978-2003 metais: sergamumo ir histologinių formų struktūros pokyčiai // Lietuvos endokrinologija 2004, t. 12, nr. 3-4, p. 82-87.
23. G. Kuprionis, E. Mišeikytė Kaubrienė. Spalvinio doplerio pritaikymas skydliaukės ir prieskydinių liaukų patologijos ultragarso diagnostikoje // Doplerinė ultragarsinė diagnostika: mokomoji priemonė 2004. p. 74-76.
24. A. Ulys, F. Jankevičius, R. Ambrozaitis, E. Mišeikytė Kaubrienė. Ultragarso pritaikymas onkologinių ligų diagnostikai ir gydymui // Sveikatos mokslai 2004, t. 14, nr. 5, p. 69-71.

ENCIKOPEDIJOS

1. Ką turėtume žinoti apie vėžį. Šeimos sveikatos enciklopedija: enciklopedija. Kaunas. Šviesa, 2008. 286-292 p.

II. Mokslo darbai, publikuoti iki daktaro laipsnio suteikimo

1. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Masiulionienė, K.P.Valuckas. Ultragarsu kontroliuojama skydliaukės guolio aspiracinė biopsija diagnozuojant rekurentinį vėžį // Medicinos teorija ir praktika 2002, t.2, p. 107-110.
2. E. Mišeikytė Kaubrienė, A. Masiulionienė, A. Ulys, K.P. Valuckas. Kontroliuojama ultragarsu neapčiuopiamų skydliaukės mazgų aspiracinė biopsija diagnozuojant skydliaukės vėžį // Medicinos teorija ir praktika 2001, t. 4, nr. 28, p. 71-73.

3. A.Ulys, E.Mišeikytė Kaubrienė, R.Meškauskas, A.Sruogis. Inkstų adenomos. Diagnostika ir gydymas // Medicina 1999, t. 32, nr. 2, p. 80-83.