

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
КАТЕДРА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

**Д-р Инна Димитрова Димитрова**

**НОВИ ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ И  
ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД ПРИ  
ДИФЕРЕНЦИРАНИЯ ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен „доктор“ по  
докторска програма „Ендокринология“

Научни ръководители:

Проф. д-р Русанка Димитрова Ковачева, дм

Проф. д-р Радина Стефанова Иванова, дмн

София, 2022

Дисертационният труд е с обем 146 страници текст и е онагледен с 44 таблици и 12 фигури. Библиографската справка съдържа 379 литературни източници.

Докторантът работи като асистент по специалността „Ендокринология и болести на обмяната“ към Катедра по ендокринология, МУ – София. Докторантурата е към същата катедра.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от учебно-научния съвет към Катедра по ендокринология МУ – София, състоял се на 25.02.2022 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 16.06.2022 г. от 12 часа в учебната зала на УСБАЛЕ „Академик Иван Пенчев“ ЕАД, гр. София, ул. Здраве 2, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Цветалина Иванова Танкова, дмн
2. Проф. д-р Здравко Асенов Каменов, дмн
3. Проф. д-р Кирил Христов Христов, дм
4. Доц. д-р Мира Валентинова Сидерова, дм
5. Доц. д-р Живка Бонева Асьова, дм

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересувашите се.

## Съдържание

1.	Въведение .....	4
2.	Цел и задачи .....	6
3.	Пациенти и методи .....	8
4.	Резултати .....	21
4.1.	Характеристики на изследваната ДТК група. Анализ на епидемиологични тенденции в разпределението на хистологичните варианти на ПТК .....	21
4.2.	Изследване на потенциални диагностични маркери за ДТК .....	29
4.3.	Проследяване на пациенти с мПТК без лимфни метастази след лобектомия или тиреоидектомия без радиойодаблация .....	37
4.4.	Оценка на качеството на живот на оперирани от ДТК пациенти с въпросника “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version” .....	46
5.	Обсъждане.....	57
6.	Изводи.....	74
7.	Приноси .....	76
8.	Публикации и участия в научни форуми по темата на дисертационния труд .....	77

# ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

## На кирилица

<b>АТА</b>	Американска тиреоидна асоциация
<b>ДТК</b>	диференциран тиреоиден карцином
<b>ЕТА</b>	Европейска тиреоидна асоциация
<b>ЗД</b>	захарен диабет
<b>ИТМ</b>	индекс на телесна маса
<b>ЛВ</b>	лимфен възел
<b>мПТК</b>	папиларен микрокарцином
<b>МС</b>	метаболитен синдром
<b>ПТК</b>	папиларен тиреоиден карцином
<b>РЙА</b>	радиойодаблация
<b>ТК</b>	тиреоиден карцином
<b>ТПБ</b>	тънкоиглена пункционна биопсия
<b>ТХ</b>	тиреоидит на Хашимото
<b>хипоПТ</b>	хипопаратиреоидизъм
<b>ЩЖ</b>	щитовидна жлеза

## На латиница

<b>AJCC/UICC</b>	American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control
<b>CHI3L1</b>	ген за хитиназа-3-подобен протеин
<b>Gal-3</b>	галектин-3
<b>LT4</b>	левотироксин
<b>RLN</b>	възвратен ларингеален нерв
<b>Tg/LT4</b>	тиреоглобулин на фона на лечение с левотироксин
<b>TIMP1</b>	ген за тъканен инхибитор на металопротеиназа-1
<b>TIMP-1</b>	тъканен инхибитор на металопротеиназа-1
<b>YKL-40</b>	хитиназа-3-подобен протеин

## 1. Въведение

Понятието диференциран тиреоиден карцином (ДТК) включва папиларния (ПТК), фоликуларния (ФТК) и Hürthle-клетъчния карцином. Те водят началото си от фоликуларния епител на щитовидната жлеза (ЩЖ). Тиреоидният карцином (ТК) се открива в около 5% от възлите на ЩЖ и най-честият вид е ПТК – над 90%. Честотата на ФТК е много по-ниска от тази на ПТК и прогресивно намалява. Hürthle-клетъчният карцином отскоро се разглежда като самостоятелен вид ДТК, т.к. показва генетични и клинични различия спрямо ФТК, към който се причислява до 2017 г. Диференцираният тиреоиден карцином е от 3 до 4 пъти по-чест при жените в сравнение с мъжете. Най-често се диагностицира при лица между 30–60 г. и рядко в детска възраст.

Честотата на ПТК расте в световен мащаб, като годишната му заболеваемост в САЩ се е утроила за последните 4 десетилетия – от 4.9 на 100,000 през 1975 г. на 15.1 на 100,000 през 2015 г. През 2011 г. в България ПТК заема първо място сред всички злокачествени заболявания при жените на възраст между 15–29 г., 4-то място – при тези на възраст 30–44 г. и 7-мо място – при тези на възраст 45–59 г. Увеличава се делът на папиларния микрокарцином. Литературните данни сочат, че това се дължи на рутинното използване на ехографията на ЩЖ в клиничната практика и въвеждането на тънкоиглената пункционна биопсия под ехографски контрол (ТПБ) с цитологично изследване. Тънкоиглената биопсия е най-ефективният и минимално инвазивен метод за диагностика на ТК. В практиката се използват различни системи за отговор на тиреоидната цитопатология, като Bethesda системата е една от най-широко използваните. Сериозен диагностичен проблем представляват пациентите с недетерминиран цитологичен резултат (категории В3 и В4 по Bethesda). Голяма част от тях се насочват за извършване на диагностична лобектомия, като 70–80% от оперираните възли са доброкачествени на трайната хистология. През последните 2

десетилетия е постигнат значим напредък в изясняването на генните събития, настъпващи в канцерогенезата на ДТК. Това позволи създаването на молекулярни тестове, чиято цел е увеличаване на диагностичната стойност на ТПБ и избягване на ненужни диагностични операции. Сериозни ограничения за масовото прилагане на молекулярните тестове са цената и търговското им разпространение само на територията на САЩ. На този етап няма молекулярен тест, който самостоятелно и с достатъчно висока сигурност да може да потвърди или изключи малигненост в цитологично неясните случаи. Необходими са допълнителни изследвания на нови потенциални диагностични маркери за ДТК. Научен интерес представлява използването на количествения real-time PCR като метод за изследване на генна експресия в материал от ТПБ. Алтернативен подход за изучаването на генния профил на ДТК е изследването на продуктите на генната експресия (протеини) в серума.

Прогнозата на ДТК е добра, като дългосрочната преживяемост надвишава 90%. Клиничното протичане се определя от множество фактори – хистологичен вариант, размер на тумора, наличието и характеристиката на лимфните метастази, наличието на далечни метастази, възрастта на пациента и някои молекулярно-генетични фактори. Анализирването на всички тези фактори от мултидисциплинарен екип позволява прецизно определяне на риска за рецидив, карцином-свързана смъртност, както и оптималното поведение при пациентите с ДТК. При постоперативното проследяване се натрупва допълнителна клинична информация, която дава възможност за преоценка на риска от рецидив. Американската и Европейската тиреоидни асоциации (АТА и ЕТА) не препоръчват РЙА при ДТК пациенти с нисък риск за рецидив (интратиреоиден ДТК без лимфни метастази). Нараства броят на тиреоидектомираните пациенти без постоперативна РЙА. Множество изследвания потвърждават диагностичната стойност на ехографията за установяването на локо-регионални метастази в тези случаи. Проучванията, обаче,

разглеждащи значението на Tg на фона на прием на LT4 (Tg/LT4), са малко и нееднозначни. Ролята на Tg/LT4 в постоперативното наблюдение на лобектомираните пациенти също е неясна.

Темата за качеството на живот на пациентите, оперирани от ДТК, е актуална, т.к. заболяването се диагностицира в активна работна възраст и се отличава с висока 10-годишна преживяемост. В последните години са публикувани неголям брой проучвания по този въпрос, използващи различни инструменти за оценка на качеството на живот. Резултатите от тези изследвания показват, че независимо от добрата прогноза на заболяването, то влошава качеството на живот на пациентите.

## **2. Цел и задачи**

### **2.1. Цел**

Да се потърсят нови маркери в диагнозата на ДТК и да се оцени съвременният подход в постоперативното проследяване и качеството на живот на болните с ДТК при променената епидемиология на заболяването.

### **2.2. Задачи**

1. Да се охарактеризират демографски и клинично-патологично случаите на ДТК, диагностицирани в периода 2017–2019 г. в третичния център УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“.
2. Да се изследват епидемиологични тенденции в разпределението на хистологичните варианти на ПТК.
3. Да се проучат нови диагностични маркери за ДТК – генни (*TIMP1* и *CH13L1*) и серумни (протеиновите продукти на горепосочените гени – TIMP-1 и UKL-40, както и гликопротеина Gal-3).

4. Да се сравни генната експресия на *TIMP1* и *CHI3L1*, изследвана в материал от ТПБ, със серумното ниво на техните протеинови продукти (TIMP-1 и UKL-40) при пациенти с ДТК и с доброкачествени възли.
5. Да се сравни честотата на постоперативните усложнения (хипоПТ и пареза на RLN) при пациенти с мПТК без лимфни метастази в зависимост от хирургичния подход (тиреоидектомия и лобектомия).
6. Да се проследи динамиката в нивата на Tg/LT4 и TgAb, и в ехографската находка при постоперативното наблюдение на пациенти с мПТК без лимфни метастази с лобектомия или тиреоидектомия без последваща РЙА.
7. Да се оцени качеството на живот на пациентите, оперирани от ДТК, със специфичен валидиран въпросник “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version” и да се потърсят фактори, които му влияят.

### **3. Пациенти и методи**

#### **3.1. Пациенти**

В периода 1.01.2017–31.12.2019 г. в УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ 342 последователни пациенти са хистологично диагностицирани със злокачествено заболяване на ЩЖ. Жените сред тях са 277 (81%). Възрастта на пациентите, представена като медиана с размах (IQR), е 42 г., 34–55 г. Случаите на ДТК са 325 (95%), като разпределението на останалите злокачествени тумори на ЩЖ е следното: случаите на МТК са 5 (1.5%), а на НДТК – 3 (0.9%). В групата „други“ са отнесени метастазите в ЩЖ от други карциноми (бял дроб, бъбрек, хранопровод, гърда и ендометриум), общо 7 (2.0%), и 2 случая на сарком (0.6%), инфилтриращ ЩЖ (табл. 1).

Предмет на настоящия труд са пациентите с ДТК (n=325), обозначени като ДТК група. От тях 277 (85.2%) са биопсирани предоперативно в Клиниката по тиреоидни и метаболитни костни заболявания на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“. Останалите 14.8% са насочени към Хирургична клиника на третичния център въз основа на амбулаторно установени възли с ехографски белези, съмнителни за малигненост, или поради високостепенна нодозна струма. Биопсираните пациенти са на възраст 40 г., 32–51 г., като женският пол преобладава (82.7%).

**Таблица 1.** Разпределение на злокачествените заболявания на ЩЖ по хистологични видове

	<i>Мъже, N (%)</i>	<i>Жени, N (%)</i>
ДТК	58 (17.8)	267 (82.2)
НДТК	2(66.7)	1 (33.3)
МТК	2 (40)	3 (60)
Други	3 (33.3)	6 (66.7)

Легенда: ДТК, диференциран тиреоиден карцином; НДТК, нискодиференциран тиреоиден карцином; МТК, медуларен тиреоиден карцином.

В проучването е включена и група от 84 последователни пациенти (76 жени, 8 мъже, на възраст 40 г., 33.3–51), при които цитологично са доказани доброкачествени възли (категория В2 по Bethesda) без показания за хирургично лечение.

Проучването е одобрено от Комисията по етика към УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ (вх. №32/2017 г.), като всички пациенти са подписали информирано съгласие за участие.

За реализиране на задачи (1) и (2) са разгледани демографските и клинично-патологичните характеристики на всички случаи на ДТК, диагностицирани в периода 2017–2019 г. в УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ – ДТК група. За осъществяване на задачи (3) и (4) са изследвани генни (*TIMP1* и *CH13L1*) и серумни

маркери (TIMP-1 и YKL-40, протеиновите продукти на посочените гени, и Gal-3) при биопсирани пациенти през същия времеви период. Те са разделени на базата на цитологичния резултат на пациенти с доброкачествени възли (категория B2 по Bethesda) и пациенти с възли, класифицирани като суспектни или малигнени (съответно категория B5 и B6 по Bethesda) и впоследствие хистологично потвърдени като ПТК. Лицата с доброкачествени възли съставят групата на доброкачествените възли в проучването, а случаите на ПТК са част от ДТК групата. В изпълнение на задачи (5) и (6) постоперативно са проследени 121 пациенти с мПТК без лимфни метастази от ДТК групата (106 жени, 15 мъже, на възраст 39 г., 32–50.5 г.), при които е извършена лобектомия или тиреоидектомия без последваща РЙА. Разгледана е динамиката в нивата на Tg/LT4 и TgAb, както и ехографската находка. За осъществяване на задача (7) е анализирано качеството на живот на пациентите в ДТК групата 1 година след хирургичното лечение със специфичен въпросник “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version“.

### **3.2. Методи**

- Анамнеза и клиничен преглед

Снета е подробна анамнеза на пациентите с ДТК, които са предоперативно биопсирани, както и на всички пациенти от групата на доброкачествените възли. При оперираните лица с ДТК, които не са предоперативно биопсирани, е използвана наличната документация от тяхната хоспитализация в Клиниката по хирургия. При клиничния преглед са спазени класическите пропедевтични правила.

- ТПБ под ехографски контрол с цитологично изследване

Тънкоиглената пункционна биопсия е извършена по капилярен метод с 25G игла. Използваните ехографски апарати са Aloka Prosound Alpha 6 и Aloka Prosound Alpha 7 (с линейни

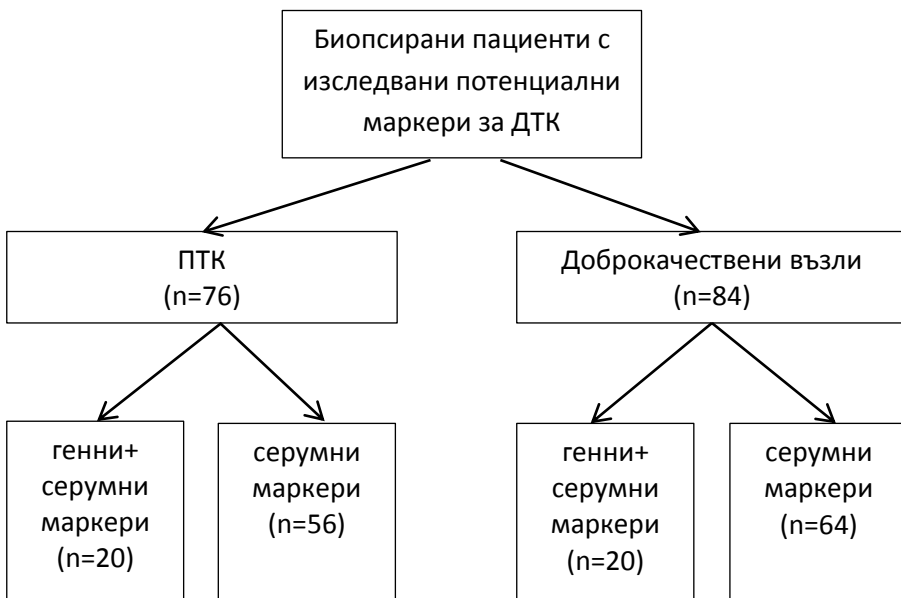
трансдюсери 7–13.3 MHz и цветен Доплер). Натривките са оцветени по метода на May-Grünwald-Giemsa. За цитологична оценка и класификация на резултата е използвана системата Bethesda.

- Изследване на серумни (TIMP-1, YKL-40 и Gal-3) и генни (TIMP1, CHI3L1) маркери

В изследването на потенциални диагностични маркери за ДТК са включени 160 лица. На всички тях е взета венозна кръв преди ТПБ за изследване на серумни маркери (TIMP-1, YKL-40 и Gal-3) и е изготвен смив при биопсията за експресионен анализ на *TIMP1* и *CHI3L1*. Въз основа на цитологичния резултат пациентите са разделени в две групи – 84 пациенти с доброкачествени възли (категория В2 по Bethesda) и 76 с възли, класифицирани като суспектни или малигнени (съответно категория В5 и В6 по Bethesda) и впоследствие хистологично диагностицирани като ПТК. Серумни маркери са изследвани при всички лица, а генетичен анализ е извършен при 40 от тях – 20 с доброкачествени възли и 20 с ПТК (фиг.1.).

Кръвните проби са центрофугирани на 5,000 rpm за 10 min. Отделеният серум е съхранен на  $-80^{\circ}\text{C}$  до момента на лабораторния анализ. За изследването на маркерите е приложен ELISA методът (enzyme linked immunosorbent assay) със следните търговски китове – за TIMP-1 (каталожен номер BE69072, IBL-America Inc., Minneapolis), за YKL-40 и Gal-3 (съответно каталожни номера RD193444200CS и RAF015R, Biovendor Research and Diagnostic Products, Brno).

Биопсираният лекар извърши едно допълнително убождане на възела за изготвяне на смив, от който впоследствие е изолирана RNA за експресионен анализ на *TIMP1* и *CHI3L1*. За промиването на пункционната игла е използван лизисен буфер (RNAlater Stabilization Solution, Thermo Fisher Scientific). Така полученият смив е съхранен в криоепруветка на  $-80^{\circ}\text{C}$  до момента на изолирането на RNA.



**Фигура 1.** Разпределение на пациентите с изследвани потенциални маркери за ДТК по отношение на вида на маркера (генен и/или серумен)

*Изолиране на RNA и синтез на комплементарна двойноверижна DNA (cDNA):* От получения смив при ТПБ е изолирана RNA с помощта на RNeasy Micro Kit (Qiagen, Hilden). Концентрацията и качеството на изолираната RNA са оценени спектрофотометрично с Nanodrop ND-1000. Синтезът на cDNA е извършен в краен обем от 20  $\mu$ l, като са използвани QuantiTect Reverse Transcription Kit (Qiagen, Hilden) и минимум 50 ng RNA.

*Експресионен анализ на таргетни гени (TIMP1 и CHI3L1) с количествен real-time PCR:* Експресионният анализ е осъществен с QuantiTectSYBR Green PCR Kit (Qiagen, Hilden) и с праймери за таргетните гени (QuantiTect Primer Assay, Hs\_TIMP1 и Hs\_CHI3L1) и за ендогенната контрола (QuantiTect Primer Assay Hs\_ACTB 2SG).

Реакциите на амплификация са извършени в апарат 7900HT FAST Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific). Анализът на всяка проба е осъществен трикратно.

Експресията на таргетните гени е оценена с  $2^{-\Delta\Delta CT}$  метода. Първоначално са определени праговете цикли (threshold cycle, CT) на таргетните гени и на ендогенната контрола (ген със стабилна и постоянна експресия в тиреоидните клетки), използвайки Sequence Detection System v2.2.2 за 7900 HT (Thermo Fisher Scientific). Разликата между експресията на таргетните гени и на ендогенната контрола ( $\Delta\Delta CT$ ) представлява относителната генна експресия на таргетните гени и се означава като relative quantification (RQ).

$$RQ=2^{-\Delta\Delta CT}$$

– Хистологично изследване

Използвана е класификацията на Туморите на ендокринните жлези на СЗО от 2017 г. За постоперативно стадиране е приложено 8-ото издание на AJCC/UICC pTNM класификацията.

– Постоперативно наблюдение на пациенти с мПТК без лимфни метастази, при които е извършена лобектомия или тиреоидектомия без РЙА

В Клиниката по тиреоидни и метаболитни костни заболявания през 2017–2020 г. се извърши регулярно проследяване на 121 пациенти с мПТК pT1aN0a/bM0, част от ДТК групата. Пациентите са проследени с контролни визити на 3-ти, 6-и и 12-и месец след операцията (M3, M6, M12). При липса на данни за персистиране/рецидив на заболяването през първата постоперативна година следващата планова визита е насрочена за след 1 година (M24).

*Лабораторни изследвания:* Тиреоидните автоантитела (TgAb и аТРО) са изследвани при лицата от групата на доброкачествените възли, както и предоперативно при

биопсирани пациенти с цитологичен резултат B5 и B6 по Bethesda. Антителата срещу тиреоидната пероксидаза са измерени по една от двете методики (RIA или ECLIA) в зависимост от китовете, с които разполага към момента Лабораторията за хормонална и функционална диагностика към УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ (кит на Demeditec Diagnostics GmbH при RIA метода или кит на Roche Diagnostics при ECLIA). Тиреоглобулиновите антитела са изследвани на автоматичен имунохимичен анализатор Cobas Integra 400 plus с кит на Roche Diagnostics. При пациентите с ДТК, които не са предоперативно биопсирани, е потърсена документална информация за изследвани антитела преди хирургичното лечение.

Диагнозата ТХ е приета в следните случаи: **1.** При хистологично доказан ТХ; **2.** При ехографски белези на заболяването от предоперативна ехография на ЩЖ; **3.** При позитивни тиреоидни автоантитела (изследвани предоперативно в УСБАЛЕ или при наличие на документални данни). Диагнозата ТХ не се постави при пациенти с горногранични нива на TgAb и аТРО(-) и липса на ехографски белези на заболяването.

Следоперативно, при всяка контролна визита на пациентите с мПТК без лимфни метастази е взета кръв за изследване на TSH, FT4, Tg, TgAb и калциево-фосфорна обмяна (табл. 2).

**Таблица 2.** Методи, използвани за анализ на тиреоидния статус на пациентите в проучването

<i>Показател</i>	<i>Метод</i>	<i>Референтни граници</i>	<i>Функционална чувствителност</i>
Tg	IRMA, ng/ml	<0.2 след ТТ <30 след ЛТ	0.1
TSH	IRMA, mIU/l	0.3–4.0	0.141
FT4	RIA, pmol/l	9–23	0.4
TgAb	ECLIA, IU/ml	<100	10
aTPO	ECLIA, IU/ml	<34	5
aTPO	RIA, IU/ml	<25	10

Легенда: TSH, тиреостимулиращ хормон; FT4, свободен тироксин; TgAb, тиреоглобулинови антитела; aTPO, антитела срещу тиреоидната пероксидаза; IRMA, имунорадиометричен метод; RIA, радиоимунологичен метод; ECLIA, електрохемилюминисцентна имуноензимна методика; ТТ, тотална тиреоидектомия; ЛТ, лобектомия; ЩЖ, щитовидна жлеза.

За изследване на TSH, FT4 и Tg са използвани китове на Demeditec Diagnostics GmbH.

*Ехография на шийна област:* При всяка постоперативна контролна визита е извършено ехографско изследване. Тиреоидното ложе и шийните лимфни вериги са оценени в B-mode режим и с цветен Доплер. Определени са размерите на видимите ЛВ и са оценени следните характеристики – отношение на дългата към късата ос (L/S), наличие или отсъствие на хиперехогенен хилус, структурата на ЛВ (ехогенност, наличие на кистични участъци, микрокалцификати), както и тип кръвоток (хилусен, периферен или дифузен). Въз основа на тези белези ЛВ са класифицирани според препоръките на ЕТА от 2013 г. като бенигнни, неясни или суспектни.

*ТПБ на суспектен или неясен ЛВ при постоперативно проследяване на пациенти с мПТК:* При ТПБ на суспектен или неясен ЛВ, установен постоперативно при наблюдението на пациенти с мПТК, освен рутинна цитология е изследван и Tg в

свив. За приготвяне на смива пункционната игла е промита с 1 ml стерилен физиологичен разтвор. При стойности на Tg>10 ng/ml категорично се постави диагнозата лимфна метастаза, а при нива <1 ng/ml – се отхвърли. При Tg между 1–10 ng/ml цитологията на ЛВ определи диагнозата, като стойността на серумния Tg/LT4 също е взета под внимание.

– Оценка на качеството на живот

Двеста пациенти (168 жени, 32 мъже, на възраст 41 г., 33–51.8 г.) от ДТК групата попълниха специфичен въпросник за оценка на качеството на живот “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version”. Въпросникът е създаден в болницата City of Hope National Medical Center, Duarte, CA, част от National Comprehensive Cancer Network (NCCN) и лицензиран център на Американския национален раков институт (National Cancer Institute). Авторите дават възможността за свободно ползване на този инструмент. Предварително се осъществи културална и лингвистична адаптация на въпросника на български език. Същият се попълни на хартиен носител от участниците на M12. Въпросникът се състои от 29 въпроса, разделени в 4 скали: първата скала оценява физическото състояние (*physical wellbeing*), втората – психологическото (*psychological wellbeing items*), третата засяга социалната сфера (*social concerns*), а четвъртата – духовния живот (религиозни практики, вярвания – *spiritual wellbeing*). На повечето въпроси се отговаря по точкова скала от 0–10, като 0 показва най-лошо качество на живот, а 10 – най-добро. При някои от въпросите (номера: 1 (а-л), 3, 10–23, 26) като например 1й. „Имате ли промени в гласа след операцията“ точковата скала се използва, като се степенува в обратна посока: 0 показва, че липсват промени в гласа, а 10 означава тежка степен на промяна. В този случай числовият резултат, представящ качеството на живот на пациента, е изчислен като от 10 се извади числото (степената на засягане), посочена от пациента (например 10–0=10 липсва

гласово засягане, отлично качество на живот). Екип от опитни ендокринолози разгледа въпросника и след задълбочено обсъждане добави 4 въпроса (2.1, 7.1, 8.1, 10.1), носещи допълнителна информация за качеството на живот на пациентите. Статистическият анализ на добавените въпроси се извърши отделно от анализа на въпросника на City of Hope National Medical Center, Duarte, CA. Различните аспекти от качеството на живот на пациента са оценени като е изчислена средната стойност на посочените отговори по точковата скала. Въпросникът е представен в табл. 3.

**Таблица 3. Въпросник за оценка на качеството на живот “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version”**

<p><u>Физическо състояние</u></p> <p>1. До каква степен следните състояния са присъствали и са били проблем по време на болестта и лечението?</p> <p>а) Умора  <b>липсва</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>тежка степен</b></p> <p>б) Промени в апетита  <b>липсва</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>тежка степен</b></p> <p>в) Главоболие и болки  <b>липсва</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>тежка степен</b></p> <p>г) Проблеми със съня  <b>липсва</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>тежка степен</b></p> <p>д) Запек  <b>липсва</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>тежка степен</b></p> <p>е) Менструални нарушения/безплодие и при двата пола  <b>липсва</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>тежка степен</b></p> <p>ж) Наддаване на тегло  <b>липсва</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>тежка степен</b></p> <p>з) Непоносимост към студ и горещини  <b>липсва</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>тежка степен</b></p> <p>и) Суха кожа, проблеми с косата  <b>липсва</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>тежка степен</b></p> <p>й) Промени в гласа  <b>липсва</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>тежка степен</b></p> <p>к) Проблеми с движението/координицията  <b>липсва</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>тежка степен</b></p> <p>л) Подуване/задръжка на течности  <b>липсва</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>тежка степен</b></p>	<p>12. Колко стресиращи бяха следните аспекти на Вашето заболяване и лечение?</p> <p>а) Диагнозата  <b>не беше стресираща</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>много стресираща</b></p> <p>б) Операцията  <b>не беше стресираща</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>много стресираща</b></p> <p>в) Времето след приключване на лечението  <b>не беше стресиращо</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>много стресиращо</b></p> <p>г) Радиойодтерапията  <b>не беше стресираща</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>много стресираща</b></p> <p>д) Целотелесното скениране с <sup>131</sup>I  <b>не беше стресиращо</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>много стресиращо</b></p> <p>е) Изследването на Tg  <b>не беше стресиращо</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>много стресиращо</b></p> <p>ж) Спирането на лечението с LT4  <b>не беше стресиращо</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>много стресиращо</b></p>
<p>2. Как оценявате физическото си здраве като цяло?  <b>много лошо</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>отлично</b></p>	<p>13. Колко тревожни се чувствате?  <b>изобщо не</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>много</b></p>

<p>2.1* Според Вас до колко изброените по-горе състояния се дължат на рака на ЩЖ?  <b>не се дължат</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>изцяло се дължат</b></p>	<p>14. Колко депресирани се чувствате?  <b>изобщо не</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>много</b></p>
<p><u>Психологическо състояние</u>  3. Колко Ви е трудно да се справяте с болестта и лечението ѝ?  <b>не е трудно</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>изключително трудно</b></p>	<p>15. До каква степен се страхувате от:  а) Бъдещи изследвания  <b>не се страхувам</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>много се страхувам</b>  б) Рак на друг орган  <b>не се страхувам</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>много се страхувам</b>  в) Рецидив на рака на ЩЖ  <b>не се страхувам</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>много се страхувам</b>  г) Разсейки (метастази) от Вашия рак  <b>не се страхувам</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>много се страхувам</b></p>
<p>4. Какво е качеството Ви на живот?  <b>много лошо</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>отлично</b></p>	<p><u>Социална сфера</u>  16. Колко стресираща е Вашата болест за семейството Ви?  <b>изобщо не</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>много</b></p>
<p>5. Щастливи ли сте?  <b>не изобщо</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>много</b></p>	<p>17. Смятате ли, че подкрепата, която получавате от околните, Ви е достатъчна?  <b>изобщо не</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>много</b></p>
<p>6. Чувствате ли, че контролирате нещата в живота си?  <b>не, изобщо</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>да, изцяло</b></p>	<p>18. Смятате ли, че продължаващото проследяване на болестта (болнични визити, изследвания) пречи на личните Ви отношения?  <b>изобщо не</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>много</b></p>
<p>7. До колко сте удовлетворени от начина си на живот?  <b>изобщо не съм</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>напълно съм</b></p>	<p>19. Болестта повлия ли сексуалния Ви живот?  <b>изобщо не</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>много</b></p>
<p>7.1* До каква степен Вашето заболяване се отразява на психологическото Ви състояние?  <b>не се отразява</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>в голяма степен</b></p>	<p>20. До каква степен болестта и лечението ѝ пречат на работата Ви?  а) Мотивация за работа  <b>няма проблем</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>тежък проблем</b>  б) Отсъствие от работа  <b>няма проблем</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>тежък проблем</b>  в) Продуктивност на работа  <b>няма проблем</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>тежък проблем</b>  г) Качество на Вашата работа  <b>няма проблем</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>тежък проблем</b></p>

<p>8. Как оценявате настоящите си възможности за концентрация и памет?  <b>много лоши</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>отлични</b></p>	<p>21. До каква степен Вашата болест и лечението ѝ пречат на ежедневните Ви дейности?  а) Каране на автомобил  <b>няма проблем</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>тежък проблем</b>  б) Домакинска работа  <b>няма проблем</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>тежък проблем</b>  в) Готвене  <b>няма проблем</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>тежък проблем</b>  г) Почивка  <b>няма проблем</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>тежък проблем</b></p>
<p>8.1* Има ли влошаване на паметта и възможностите Ви за концентрация след откриването на болестта и лечението ѝ?  <b>да/не</b></p>	<p>22. До каква степен се чувствате изолирани заради болестта и лечението Ви?  <b>не се чувствам изолиран/а</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>в голяма степен</b></p>
<p>9. Колко полезен/а се чувствате?  <b>изобщо не</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>много</b></p>	<p>23. До каква степен разходите за лечението на болестта Ви повлияха бюджета Ви?  <b>изобщо не</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>в голяма степен</b></p>
<p>10. Промени ли болестта или лечението външния Ви вид?  <b>не, изобщо</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>много</b></p>	<p><u>Духовна сфера</u>  24. Колко важни за Вас са религиозните практики като ходенето на църква, молитвите и медитацията?  <b>изобщо не са важни</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <b>много са важни</b></p>
<p>10.1* Белегът от операцията притеснява ли Ви?  <b>не, изобщо</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>много</b></p>	<p>25. До каква степен диагнозата рак промени духовния Ви живот?  <b>изобщо не</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>в голяма степен</b></p>
<p>11. Болестта промени ли начина, по който се възприемате?  <b>изобщо не</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>много</b></p>	<p>26. Колко несигурни се чувствате за бъдещето?  <b>изобщо не</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>в голяма степен</b></p>
	<p>27. До каква степен болестта доведе до положителни промени в живота Ви?  <b>изобщо не</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>в голяма степен</b></p>
	<p>28. Имате ли чувство за цел/мисия в живота Ви или причина, поради която сте жив?  <b>не, нямам</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>да, имам</b></p>
	<p>29. Колко оптимистичен/а се чувствате за бъдещето?  <b>изобщо не</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 <b>много</b></p>

**Бележки:** \* – отбелязва добавените въпроси.

Легенда: <sup>131</sup>I, радиоактивен йод; Tg, тиреоглобулин; LT4, левотироксин; ЩЖ, щитовидна жлеза.

– Статистически методи

- Дескриптивни методи за определяне на статистически величини – средна стойност, медиана, стандартно отклонение и размах (interquartile range, IQR).
- За проверка на нормалността на разпределението са използвани тестовете на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk.
- При сравняване на количествени променливи в 2 независими групи е използван t-теста на Student или теста на Mann-Whitney U. При наличие на повече от 2 групи е приложен дисперсионен анализ (one-way ANOVA или теста на Kruskal-Wallis).
- За проверка на хипотези при качествени променливи е извършен  $\chi^2$  теста и точния критерий на Fisher (Fisher's exact test).
- Анализът на взаимовръзки между количествени променливи е направен с рангова корелация на Pearson (r) или на Spearman (rho).
- Диагностичната стойност на изследваните маркери за ДТК е анализирана чрез кривата на работните характеристики на приемника и площта под нея (receiver operating characteristic, ROC curve analysis with area under the curve (AUC)).
- За количествена оценка на зависимостта между различни променливи е използван линеен регресионен анализ.

Работните софтуерни пакети са SPSS 19.0 за Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) и MedCalc version 19.2.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Проверката на хипотезите е извършена при предварително фиксирано ниво на значимост  $p < 0.05$  при доверителен интервал 95%.

## 4. Резултати

### 4.1. Характеристики на изследваната ДТК група. Анализ на епидемиологични тенденции в разпределението на хистологичните варианти на ПТК

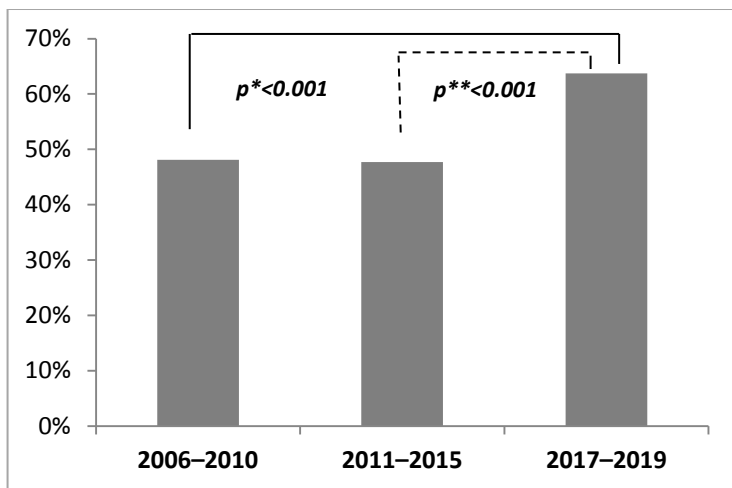
#### 4.1.1. Хистологична характеристика на ДТК

За периода на проучването в УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ са диагностицирани хистологично 325 ДТК, от които 323 (99.4%) са ПТК, 1 (0.3%) е Hürthle-клетъчен карцином и 1 тумор е класифициран като „неинвазивна фоликуларна неоплазма с папиларно подобни ядрени белези“ (NIFTP). В 3 от случаите на ПТК с лимфни метастази не е установено първично огнище в ЩЖ както при ехографското, така и при хистологичното изследване. Разпределението на ПТК по хистологични варианти е следното: мПТК – 207 случая (64.1%); класически вариант – 96 случая (29.7%) фоликуларен вариант – 14 случая (4.3%), агресивни варианти (tall cell и дифузно склерозиращ вариант) – 6 случая (1.9%).

#### 4.1.2. Епидемиологични тенденции в разпределението на хистологичните варианти на ПТК

Разпределението на хистологичните варианти на ПТК в нашия център за периода 2017–2019 г. е сравнено с 2 предходни периода – 2006–2010 г. и 2011–2015 г. (данни от дисертацията на Проф. Р. Иванова „Съвременни аспекти в хистологичната и цитологична диагностика на злокачествените тиреоидни нодули при български пациенти в специализиран клиничен център“, София, 2017 г.). Установи се по-висока честота на мПТК през 2017–2019 г. спрямо разгледаните 2 предходни периода (64.1% срещу 48.1% (2006–2010 г.),  $p < 0.001$ ; 64.1% срещу 47.7% (2011–2015 г.),  $p < 0.001$ ) (фиг. 2). Честотата на фоликуларния вариант на

ПТК между 2017–2019 г. е значимо по-ниска, сравнена с другите 2 периода (съответно 4.3% срещу 19.4% през 2006–2010 г.,  $p < 0.001$ ; 4.3% срещу 13.4% през 2011–2015 г.,  $p < 0.001$ ). Делът на класическия и на агресивните хистологични варианти на ПТК остава стабилен във времето.



**Фигура 2.** Честота на мПТК през последователни времеви периоди  
*Бележки:*  $p^*$  – сравнение между честотата на мПТК през 2006–2010 г. и 2017–2019 г.;  $p^{**}$  – сравнение между честотата на мПТК през 2011–2015 г. и 2017–2019 г.

#### 4.1.3. Демографски характеристики на пациентите с ДТК

В изследваната ДТК група жените са 267 (82.2%), а мъжете са 58 (17.8%). Отношението мъже:жени е 1:4.6. Женският пол преобладава над мъжкия при всички хистологични варианти на ПТК. Единичните случаи на Hürthle-клетъчен карцином и на NIFTP са диагностицирани при жени.

Възрастта на пациентите с ДТК е 41 г. (IQR, 33–52 г.) и липсват полови различия ( $p=0.53$ ). При сравнението на възрастта

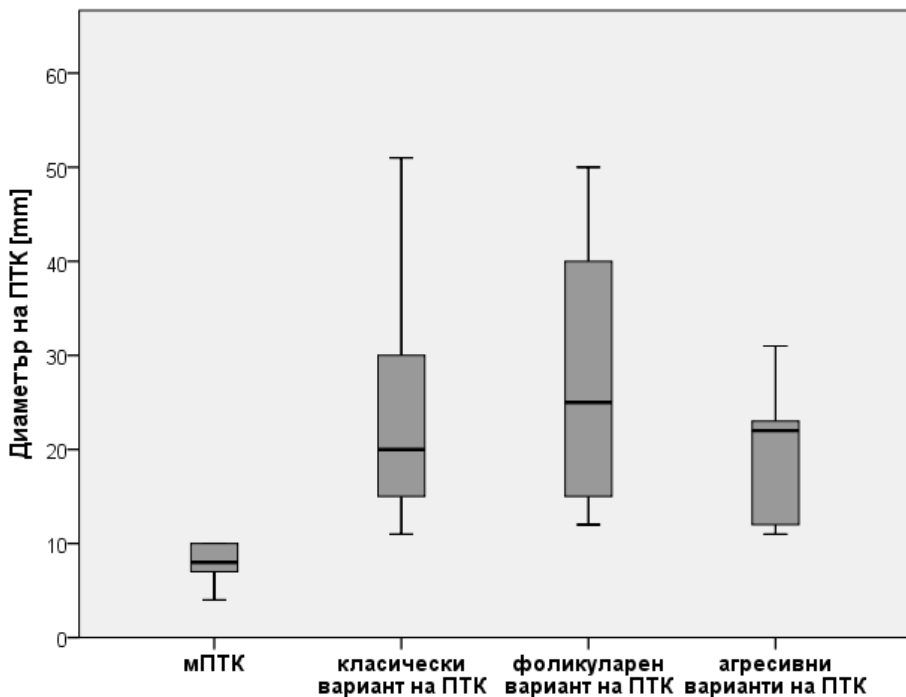
на лицата в различните хистологични групи на ДТК изключихме случаите на Hürthle-клетъчен карцином и на NIFTP, т.к. те са единични. Не се наблюдава значима разлика с оглед на хистологичния вариант на ПТК ( $p=0.132$ ).

#### 4.1.4. Клинико-патологични характеристики на ДТК

##### – Размер на тумора

В нашето проучване диаметърът на ДТК (определен като най-големият диаметър на злокачествения възел при предоперативното ехографско изследване или размерът, посочен в хистологичния протокол при липса на предоперативна ехография) е 10 mm (8–16 mm). Не се наблюдава връзка с пола (10 mm, 8–23 mm при мъже *срещу* 10 mm, 7–15 mm при жени,  $p=0.337$ ). Намери се положителна корелация с възрастта ( $\rho=0.118$ ,  $p=0.035$ ). Няма значима разлика в диаметъра на тумора при отделните хистологични варианти на ПТК ( $p=0.541$ ) с изключение на мПТК, който по дефиниция е  $\leq 10$  mm (фиг. 3). Папиларният микрокарцином варира между 4–10 mm, като в 10.6% от случаите е  $\leq 5$  mm.

Размерът на ДТК е значимо по-голям при пациенти с шийни лимфни метастази в сравнение с пациенти без (9 mm, 7–13 mm *срещу* 12 mm, 10–20 mm,  $p<0.001$ ). Това наблюдение е валидно и за мПТК (8 mm, 6–10 mm *срещу* 10 mm, 7.5–10 mm,  $p<0.001$ ). Установи се по-голям диаметър на ДТК при наличие на далечни метастази ( $n=5$ ) в сравнение със случаите, класифицирани като M0 (10 mm, 7–15.5 mm *срещу* 50 mm, 26.5–83 mm).



**Фигура 3.** Размер на тумора при различните хистологични варианти на ПТК

*Бележки:* Агресивните варианти на ПТК включват tall cell и дифузен склерозиращ вариант.

Легенда: ПТК, папиларен тиреоиден карцином; мПТК, папиларен микрокарцином.

– Мултифокалност на тумора

Мултифокалност се диагностицира в 12.3% от всички случаи на ДТК. Пациентите с мултифокален ДТК са значимо по-млади спрямо пациентите със солитарен (37 г., 32–43 г. срещу 42 г., 34–53.5 г.,  $p=0.023$ ). Не се установи зависимост между мултифокалността и пола ( $p=0.207$ ). Няма значима разлика в процента на мултифокални тумори в групите на мПТК (10.1%,  $n=21/207$ ), класическия (12.5%,  $n=12/96$ ) и фоликуларния вариант

на ПТК (21.4%, n=3/14). Случаите на хистологично агресивни ПТК са малко – всички tall cell карциноми (n=2) са солитарни, докато за дифузния склерозиращ ПТК (n=4) мултифокалността е основна диагностична характеристика. Липсва връзка между туморната мултифокалност и размера на ДТК ( $p=0.153$ ), както и между туморната мултифокалност и лимфното ангажиране ( $p=0.191$ ).

– Лимфни метастази

Честотата на ДТК с лимфни метастази е 26.5%. Мъжкият пол е свързан с по-висок дял на лимфно ангажиране спрямо женския ( $p=0.012$ ). Не се наблюдава разлика във възрастта на пациентите с и без лимфни метастази ( $p=0.349$ ).

Във всички хистологични групи се установи лимфно ангажиране с изключение на NIFTP, която по определение е с доброкачествено протичане. Статистически значима разлика между честотата на лимфни метастази при отделните варианти на ПТК е наблюдавана само между мПТК и класическия ПТК (17.9% срещу 38.7%,  $p<0.001$ ). В нашето проучване има единичен случай на агресивен вариант на ПТК с лимфни метастази, но пациентите в тази група са малко (табл. 4).

**Таблица 4.** Честота на лимфно ангажиране при пациентите с ДТК в различните хистологични групи

<b>Хистологична група на ДТК</b>	<b>Нодален статус, N (%)</b>	
	<b>N0</b>	<b>N1</b>
мПТК (n=207)	170 (82.1)	37 (17.9)
Класически вариант на ПТК (n=96)	57 (61.3)	36 (38.7)
Фоликуларен вариант на ПТК (n=14)	11 (78.6)	3 (21.4)
Агресивни варианти на ПТК (n=6)	5 (83.3)	1 (16.7)
NIFTP (n=1)	1 (100)	0 (0)
Hürthle-клетъчен карцином (n=1)	0 (0)	1 (100)

*Бележки:* N (%) – данните са представени като брой случаи и пропорция.

– Далечни метастази

Установени са 5 случая (1.5%) на ДТК с далечни метастази, при 4 метастазите са белодробни, а при 1 случай има едновременно засягане на бял дроб и кости. Три от случаите с М1 са фоликуларен вариант на ПТК и 2 – класически вариант. Мъжкият пол е свързан с по-висока честота на далечните метастази спрямо женския (0.75% срещу 5.2%,  $p=0.041$ ). Пациентите с далечни метастази са по-възрастни от пациентите, класифицирани като М0 (41 г., 33–52 г. срещу 55 г., 51.5–67).

– Стадий на ДТК според 8-ото издание на AJCC/UICC TNM класификацията

От всички случаи на ДТК 92.6% ( $n=301$ ) са класифицирани в I стадий на заболяването. Разпределението на останалите случаи е както следва: 20 случая (6.2%) във II стадий, 1 случай (0.3%) в III стадий и 3 случая в IV стадий (0.9%). Мъжкият пол е свързан с по-напреднало заболяване – делът на мъжете в I стадий е 16.3% срещу 37.5% в групата на по-напредналите стадии на заболяването (стадии II, III и IV са обединени в една група) ( $p=0.009$ ).

#### 4.1.5. Съчетание на ДТК с други ендокринни патологии

– Тиреоидит на Хашимото

В нашето проучване се установи висока честота на ТХ сред пациентите с ДТК – 38.2%. Съчетанието между тези две ендокринни патологии се наблюдава по-често при жени в сравнение с мъже ( $p<0.001$ ) и пациентите са значимо по-млади (38 г., 32–49 г. срещу 44 г., 34–54 г.,  $p=0.013$ ).

Няма значима разлика в разпределението на ТХ сред пациенти с мПТК, класически и фоликуларен вариант на ПТК, но ТХ е диагностициран по-често в групата на хистологично агресивните ПТК ( $p=0.04$ ). Туморният диаметър не се различава

значимо между пациенти с или без ТХ ( $p=0.759$ ). Не се установи връзка между ТХ и лимфното ангажиране ( $p=0.467$ ).

– Базедова болест

Базедова болест е диагностицирана при 5.2% от пациентите с ДТК – 7 случая на мПТК и 10 случая на класически ПТК. В табл. 5 са представени демографските и клинични характеристики на пациентите с ДТК с оглед наличието на ББ.

**Таблица 5.** Демографски и клинични характеристики на ДТК пациентите с оглед наличие на съпътстваща ББ

<b>Характеристика</b>	<b>Базедова болест</b>		<b>p</b>
	<b>Не (N=308)</b>	<b>Да (N=17)</b>	
Мъже:Жени	1:4.4	1:16	0.326
Възраст, [г.]*	39 (33-51.5)	42 (33-52)	0.460
Размер на ДТК, [mm]*	10 (7-15)	14 (9.5-28)	<b>0.040</b>
Мултифокалност, N (%)	36 (11.7)	4 (23.5)	0.143
Лимфни метастази, N (%)	81 (26.3)	5 (29.4)	0.780
Далечни метастази, N (%)	4 (1.3)	1 (5.9)	0.237

**Бележки:** \* – данните са представени като медиана и размах (interquartile range); N (%) – данните са представени като брой пациенти и пропорция.

– ЗД

Пациентите с ДТК и съпътстващ ЗД представляват 8% от изследваната ДТК група. Те са по-възрастни в сравнение с лицата без ЗД (40 г., 32–50.3 г. срещу 61 г., 52–67.5,  $p<0.001$ ). Преобладава ЗД тип 2, като само 2 случая са на пациенти с дългогодишен (>10 години) ЗД тип 1.

Не се установи разлика в размера на тумора между пациентите с и без ЗД (съответно 10 mm, 7–22 mm срещу 10 mm, 8–15 mm,  $p=0.485$ ). Честотата на мултифокалните карциноми не

се различава в двете групи ( $p=0.263$ ). Не се установи връзка между ЗД и лимфното ангажиране ( $p=0.683$ ).

– Затлъстяване и метаболитен синдром

Метаболитен синдром (МС) е диагностициран в 26.5% ( $n=86$ ) от всички пациенти с ДТК. Лицата със съпътстващ МС са по-възрастни спрямо тези без МС (39.5 г., 32–50 г. срещу 47 г., 36.5–60 г.,  $p<0.001$ ). Мъжкият пол е асоцииран с по-висока честота на заболяването в изследваната ДТК група ( $p=0.029$ ). Не се установи зависимост между МС и клинично-патологичните характеристики на ДТК ( $p>0.05$ ).

Сред пациентите с ДТК 40.9% ( $n=133$ ) са с нормално телесно тегло, 31.4% ( $n=102$ ) са с наднормено, а 27.7% ( $n=90$ ) – със затлъстяване. Лицата с нормално телесно тегло са значимо по-млади спрямо лицата с наднормено тегло и затлъстяване (38 г., 29–46 г. срещу съответно 41 г., 34.8–58 г.,  $p<0.001$  и 46.5 г., 37–56 г.,  $p<0.001$ ), като е налице и значима положителна корелация между ИТМ (представен като количествена променлива) и възрастта на пациентите ( $\rho=0.29$ ;  $p<0.001$ ).

Не се установи зависимост между ИТМ, разглеждан като количествена и категорична променлива, и клинично-патологичните характеристики на ДТК ( $p>0.05$ ).

#### **4.1.6. Фамилна обремененост за щитовидни заболявания сред пациентите с ДТК**

В проучването фамилната обремененост е дефинирана като наличие на тиреоидна патология в семейството на пациентите (АИТЗ, нодозна струма, ТК, токсичен аденом). Лицата с ДТК, съобщили за фамилна обремененост, са 37.8% и са по-млади от тези без фамилна обремененост (38 г., 32–48 г. срещу 44 г., 34–56 г.,  $p=0.002$ ).

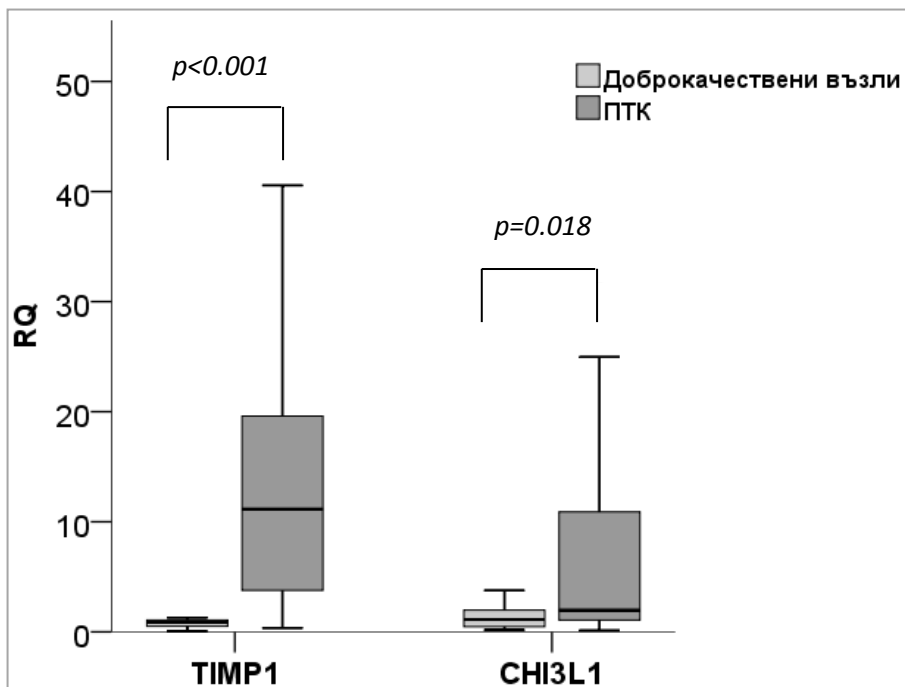
## 4.2. Изследване на потенциални диагностични маркери за ДТК

### 4.2.1. Изследване на генната експресия на *TIMP1* и *CHI3L1* в материал от ТПБ при доброкачествени възли и ПТК

Генна експресия е изследвана при 40 пациенти – 20 с цитологично доброкачествени възли (B2 по Bethesda) и 20 с възли, класифицирани като суспектни за ПТК или като ПТК (съответно B5 и B6 по Bethesda) и впоследствие хистологично потвърдени. Пациентите от двете групи са съответни по пол, като отношението мъже:жени е 1:5. Не се установи значима разлика във възрастта (40 г., 34–50.3 г. в групата на доброкачествените възли *срещу* 37 г., 31.3–54.3г. в групата на ПТК,  $p=0.533$ ).

Експресията на *TIMP1* и *CHI3L1*, изследвана в смив от ТПБ, е значимо по-висока в групата на ПТК в сравнение с групата на доброкачествените възли (RQ на *TIMP1*, 0.9 (0.5–1.1) *срещу* 11.2 (3.4–20.0),  $p<0.001$ ; RQ на *CHI3L1*, 1.1 (0.4–2.0) *срещу* 2.0 (1.0–11.5)  $p=0.018$ ) (фиг. 4).

Нивото на експресия на изследваните гени не корелира с възрастта и пола на пациентите в двете групи ( $p>0.05$ ). Липсва асоциация между експресията на *TIMP1* и *CHI3L1* и клиничко-патологичните характеристики на ПТК (размер на тумора, мултифокалност, лимфни метастази). Експресията на *TIMP1* корелира положително с експресията на *CHI3L1* ( $\rho=0.41$ ,  $p=0.009$ ).



**Фигура 4.** Ниво на генна експресия на *TIMP1* и *CHI3L1* в двете изследвани групи

Легенда: ПТК, папиларен тиреоиден карцином; *CHI3L1*, ген за хитиназа-3-подобен протеин, chitinase-3-like protein 1 gene; *TIMP1*, ген за тъканен инхибитор на металопроотеиназа-1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 gene; RQ, относителна генна експресия, relative quantification.

#### 4.2.2. Изследване на серумни нива на TIMP-1, UKL-40 и Gal-3

При общо 160 пациенти – 84 с цитологично доброкачествени възли (B2 по Bethesda) и 76 с възли, класифицирани като B5 или B6 по Bethesda и хистологично потвърдени като ПТК – са изследвани серумни нива на TIMP-1, UKL-40 и Gal-3. Възрастта на лицата в двете групи не се различава значимо (40 г., 33.3–51 г. в групата на доброкачествените възли

срещу 38 г., 31–48 г. в групата на ПТК,  $p=0.494$ ). Четиридесетте пациенти с изследвана генна експресия са част от групата лица, при които са изследвани серумни маркери ( $n=160$ ).

От всички случаи на ПТК 72 (94.7%) са класифицирани в I стадий на заболяването според TNM системата. Папиларният микрокарцином представлява 69.7% от цялата група. Клинико-патологичните характеристики на ПТК случаите са представени в табл. 6.

**Таблица 6.** Клинико-патологични характеристики на групата с ПТК, изследвана за TIMP-1, YKL-40 и Gal-3

<b>Характеристика</b>	<b>N (%)</b>
<b>Туморен размер</b>	
T1+T2	68 (89.5)
T3+T4	8 (10.5)
<b>Мултифокалност</b>	
Не	68 (89.5)
Да	8 (10.5)
<b>Лимфни възли</b>	
N0	54 (71.1)
N1	22 (28.9)

*Бележки:* N (%) – данните са представени като брой пациенти и пропорция; Използвано е 8-ото издание на AJCC/UICC TNM класификацията.

Легенда: ПТК, папиларен тиреоиден карцином; N0, без лимфни метастази; N1, наличие на лимфно ангажиране.

Установи се значимо по-високо серумно ниво на TIMP-1 и Gal-3 при пациентите с ПТК в сравнение с пациентите с доброкачествени възли (съответно  $p=0.013$  и  $p=0.025$ ). Липсва значима разлика в нивата на YKL-40 между двете групи ( $p=0.445$ ) (табл. 7).

**Таблица 7.** Сравнение между серумните нива на изследваните маркери в двете групи

<b>Маркер [ng/ml]</b>	<b>Доброкачествени възли</b>	<b>ПТК</b>	<b>p</b>
TIMP-1	76.2 (55.1–90.4)	80.8 (64.6–102.0)	<b>0.013</b>
YKL-40	73.0 (56.6–101.2)	72.3 (46.5–110.4)	0.445
Gal-3	10.8 (7.9–14.5)	12.4 (9.8–16.2)	<b>0.025</b>

Легенда: TIMP-1, тъканен инхибитор на металопроотеиназа-1 (протеин); YKL-40, хитиназа-3-подобен протеин; Gal-3, галектин-3; ПТК, папиларен тиреоиден карцином.

Намери се положителна корелация между серумния YKL-40 и възрастта на пациентите в двете групи ( $\rho=0.304$ ,  $p<0.001$ ). Подобна връзка липсва при TIMP-1 и Gal-3 ( $p>0.05$ ).

Не се установи корелация между генната експресия на *TIMP1* и *CHI3L1* и серумното ниво на техните протеинови продукти TIMP-1 и YKL-40 (съответно  $\rho=0.272$ ,  $p=0.089$ ;  $\rho=-0.106$ ,  $p=0.517$ ). Липсва зависимост между серумните нива на изследваните маркери (TIMP-1, YKL-40 и Gal-3) и клиничко-патологичните характеристики на ПТК (размер на тумора, мултифокалност, лимфни метастази).

#### **4.2.3. Диагностични възможности на изследваните маркери за разграничаване на ПТК от доброкачествени щитовидни възли**

Анализът на ROC кривата и площта под нея определи диагностичната стойност на изследваните маркери за разграничаване на ПТК от доброкачествени възли (табл. 8).

**Таблица 8.** Диагностична стойност на изследваните маркери за разграничаване на ПТК от доброкачествените щитовидни възли

	<i>TIMP1</i>	<i>CHI3L1</i>	<i>TIMP-1</i>	<i>Gal-3</i>
AUC (95% CI)	0.895 (0.757–0.969)	0.718 (0.553–0.848)	0.614 (0.528–0.701)	0.602 (0.515–0.690)

Легенда: *TIMP1*, ген за тъканен инхибитор на металопроотеиназа-1; *CHI3L1*, ген за хитиназа-3-подобен протеин; *TIMP-1*, тъканен инхибитор на металопроотеиназа-1 (протеин); *Gal-3*, галектин-3; AUC, площ под кривата на работните характеристики на приемника, area under the curve.

Прилагайки 1.95 като гранична стойност (cut-off) за RQ на *TIMP1* са установени 22 случая, при които нивото на генна експресия на маркера е над граничното (позитивни случаи). Деветнадесет от тях (86.4%) са в групата на ПТК. Четиринадесет злокачествени възли са позитивни за *CHI3L1* с гранично ниво на RQ 1.4. Диагностичната стойност на *TIMP1* като маркер за разграничаване на ПТК от доброкачествени възли е значимо по-висока от тази на останалите маркери (табл. 9).

**Таблица 9.** Сравнение на диагностичните възможности на изследваните маркери да разграничават ПТК от доброкачествените щитовидни възли

<b><i>p</i> стойност</b> (сравнение на ROC кривите и площта под тях)					
<b>TIMP1 срещу CHI3L1</b>	<b>TIMP1 срещу TIMP-1</b>	<b>TIMP1 срещу Gal-3</b>	<b>CHI3L1 срещу TIMP-1</b>	<b>CHI3L1 срещу Gal-3</b>	<b>TIMP-1 срещу Gal-3</b>
0.037	0.004	0.002	0.441	0.241	0.843

Легенда: *TIMP1*, ген за тъканен инхибитор на металопроотеиназа-1; *CHI3L1*, ген за хитиназа-3-подобен протеин; *TIMP-1*, тъканен инхибитор на металопроотеиназа-1 (протеин); *Gal-3*, галектин-3; ROC крива, крива на работните характеристики на приемника.

Маркерите, които имат значима разлика в нивата между изследваните групи, са разгледани и в комбинации. В 15 случая експресията на *TIMP1* и *CHI3L1* е по-висока от граничната едновременно за двата гена, като 14 (93.3%) от тези случаи са в групата на ПТК (истински позитивни). Съчетанието между *TIMP1* и *CHI3L1* не показва по-висока диагностична стойност от тази на самостоятелно приложен *TIMP1*. Комбинирани обаче, *TIMP1* и *CHI3L1* демонстрират по-висока специфичност и ППС (табл. 10 А). Диагностичните показатели на изследваните маркери поотделно и в комбинация са представени в табл. 10 А и Б.

**Таблица 10 А.** Диагностични показатели на изследваните маркери поотделно и в комбинации

Диагностичен показател (%)	<i>TIMP1</i>	<i>CHI3L1</i>	<i>TIMP1+ CHI3L1</i>	<i>TIMP-1</i>	<i>TIMP1+ TIMP-1</i>	<i>CHI3L1+ TIMP-1</i>	<i>TIMP1+CHI3L1 +TIMP-1</i>
Чувствителност	95.0	70.0	70.0	86.8	95.0	70.0	70.0
Специфичност	85.0	60.0	95.0	34.5	85.0	60.0	95.0
ППС	86.4	63.6	93.3	54.6	86.4	63.6	93.3
НПС	94.4	66.7	76.0	74.4	94.4	66.7	76.0
Точност	90.0	65.0	82.5	59.4	90.0	65.0	82.5

**Таблица 10 Б.** Диагностични показатели на изследваните маркери поотделно и в комбинации

Диагностичен показател (%)	<i>Gal-3</i>	<i>TIMP1+ Gal-3</i>	<i>CHI3L1+ Gal-3</i>	<i>TIMP-1+ Gal-3</i>	<i>TIMP1+ CHI3L1+Gal-3</i>	<i>TIMP1+CHI3L1+TIMP-1+Gal-3</i>
Чувствителност	67.1	60.0	50.0	55.3	50.0	50.0
Специфичност	51.2	95.0	75.0	61.9	100.0	100.0
ППС	55.4	92.3	66.7	56.8	100.0	100.0
НПС	63.2	70.4	60.0	60.5	66.7	66.7
Точност	58.8	77.5	62.5	58.8	75.0	75.0

Легенда: TIMP1, ген за тъканен инхибитор на металопротеиназа-1; CHI3L1, ген за хитиназа-3-подобен протеин; TIMP-1, тъканен инхибитор на металопротеиназа-1 (протеин); Gal-3, галектин-3.

След анализ на ROC кривите и на AUC се установи, че нито една комбинация от маркери няма значимо по-висока диагностична стойност от нивото на експресия на *TIMP1* (табл. 11).

**Таблица 11.** Сравнение на AUC, чувствителността и специфичността на *TIMP1* и на различните комбинации от маркери в разграничаване на ПТК от доброкачествените щитовидни възли

<i>TIMP1</i> срещу маркерни комбинации	<i>Z</i> стойност	<i>p</i> стойност		
		<i>AUC</i>	Чувствителност	Специфичност
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP1</i> + <i>CHI3L1</i>	0.715	0.475	<b>0.038</b>	0.292
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP1</i> + <i>TIMP-1</i>	0.000	1.000	1.000	1.000
<i>TIMP1</i> срещу <i>CHI3L1</i> + <i>TIMP-1</i>	1.887	0.059	<b>0.038</b>	0.077
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP1</i> + <i>Gal-3</i>	0.766	0.444	<b>0.008</b>	0.292
<i>TIMP1</i> срещу <i>CHI3L1</i> + <i>Gal-3</i>	1.304	0.192	<b>0.001</b>	0.429
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP-1</i> + <i>Gal-3</i>	2.732	<b>0.006</b>	<b>0.001</b>	0.05
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP1</i> + <i>CHI3L1</i> + <i>TIMP-1</i>	0.789	0.430	<b>0.038</b>	0.292
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP1</i> + <i>CHI3L1</i> + <i>Gal-3</i>	0.337	0.736	<b>0.001</b>	0.07
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP1</i> + <i>CHI3L1</i> + <i>TIMP-1</i> + <i>Gal-3</i>	0.195	0.845	<b>0.001</b>	0.07

Легенда: *TIMP1*, ген за тъканен инхибитор на металопротеиназа-1; *CHI3L1*, ген за хитиназа-3-подобен протеин; *TIMP-1*, тъканен инхибитор на металопротеиназа-1 (протеин); *Gal-3*, галектин-3; AUC, площ под кривата на работните характеристики на приемника, area under the curve.

#### **4.3. Проследяване на пациенти с мПТК без лимфни метастази след лобектомия или тиреоидектомия без РЙА**

##### **4.3.1. Демографски и клинични характеристики на постоперативно проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази**

Пациентите с мПТК без лимфни метастази са общо 170 – 107 (62.9%) са тиреоидектомирани без последваща РЙА, а 63 (37.1%) са лобектомирани. От тях за период от 36 месеца са проследени 121 лица (106 жени, 15 мъже на възраст, 39 г., 32–50.5 г.) – при 72 (59.5%) е извършена тиреоидектомия без РЙА, а при 49 (40.5%) – лобектомия. Наблюдението е осъществено с контролни визити на определени времеви интервали след операцията (М3, М6, М12, М24, М36). Не всички пациенти са провели всички визити. Броят на проследените лица на различните времеви интервали е представен в табл. 12. Продължителността на наблюдението е с медиана 24 месеца. Желаните нива на TSH при пациентите по време на проследяването са между 0.5–2.0 mIU/l, съгласно препоръките на АТА от 2015 г.

Демографските и клинични характеристики на постоперативно проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази (n=121) са представени в табл.13.

**Таблица 12.** Брой на проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази за период от 36 месеца

	<b>M3</b>	<b>M6</b>	<b>M12</b>	<b>M24</b>	<b>M36</b>
Пациенти с ТТ без РЙА, N (%)*	70 (60.9)	70 (60.3)	70 (61.4)	55 (57.9)	35 (59.3)
Пациенти с ЛТ, N (%)*	45 (39.1)	46 (39.7)	44 (38.6)	40 (42.1)	24 (40.7)
Общо, N (%)**	115 (95.0)	116 (95.9)	114 (94.2)	95 (78.5)	59 (48.8)

*Бележки:* N – брой пациенти; (%)\* – делът пациенти, проследени в дадения времеви интервал според вида на хирургичното лечение; (%)\*\* – делът пациенти, проследени в дадения времеви интервал от общия брой постоперативно наблюдавани пациенти (n=121).

Легенда: мПТК, папиларен микрокарцином; ТТ, тотална тиреоидектомия; ЛТ, лобектомия; M3, 3-ти месец след операцията; M6, 6-и месец след операцията; M12, 12-и месец след операцията; M24, 24-и месец след операцията; M36, 36-и месец след операцията.

**Таблица 13.** Демографски и клинични характеристики на постоперативно проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази (n=121)

<b>Характеристика</b>	<b>ТТ</b>	<b>ЛТ</b>	<b>p</b>
Пол			0.279
Мъже, N (%)	7 (9.7)	8 (16.3)	
Жени, N (%)	65 (90.3)	41 (83.7)	
Възраст, [г.]*	42.5 (34–51)	36.0 (29–46.5)	<b>0.018</b>
Съпътстващ ТХ, N (%)	29 (40.3)	20 (40.8)	0.868
Размер на мПТК, [mm]*	9 (6–10)	9 (7–10)	0.412

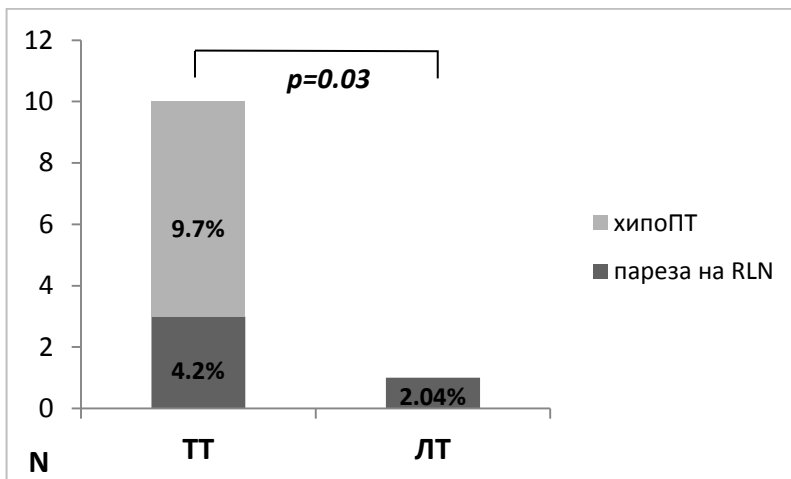
*Бележки:* N (%) – данните са представени като брой пациенти и пропорция; \* – данните са представени като медиана и размах (interquartile range).

Легенда: ТТ, тотална тиреоидектомия; ЛТ, лобектомия; ТХ, тиреоидит на Хашимото.

При наблюдението се регистрира 1 случай на локо-регионален рецидив на ПТК (0.8%) – метастаза в ЛВ на ниво VI. Пациентът е 24-годишен мъж, при когото първоначално е извършена тиреоидектомия. Рецидивът се диагностицира на M12 след ТПБ на suspekten ЛВ. Впоследствие е осъществена централна лимфна дисекция и РЙА, като към момента пациентът е с отличен терапевтичен отговор.

#### 4.3.2. Честота на постоперативните усложнения сред проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази

Честотата на постоперативните усложнения (траен хипоПТ и пареза на RLN) сред проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази е 9.1%. Усложненията са по-чести при пациенти след тиреоидектомия в сравнение с лобектомирани пациенти (2.04% (n=1) срещу 13.9% (n=10),  $p=0.03$ ) (фиг. 5).



**Фигура 5.** Честота на постоперативните усложнения сред пациентите с мПТК без лимфни метастази

Легенда: N, брой пациенти; ТТ, тотална тиреоидектомия; ЛТ, лобектомия; хипоПТ, хипопаратиреоидизъм; RLN, възратен ларингеален нерв.

### 4.3.3. Динамика на Tg/LT4 и TgAb при проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази след тиреоидектомия без РЙА

Разгледана е постоперативната динамика на Tg/LT4 и TgAb при тиреоидектомираните пациенти с мПТК без лимфни метастази (n=72). При 9 пациенти (12.5%) са установени TgAb(+) по време на наблюдението, като в тези случаи е анализиран антителният титър. При останалите пациенти са проследени стойностите на Tg/LT4.

#### *Тиреоидектомирани пациенти с постоперативни TgAb(-)*

Медианата на Tg/LT4 от всички извършени измервания (n=258) при наблюдението на пациентите с TgAb(-) е 0.2 ng/ml (<0.1–0.65 ng/ml). Регистрираните минимална и максимална стойност са съответно <0.1 ng/ml и 11.9 ng/ml. Медианата на TSH е 0.7 mIU/l (0.3–1.6 mIU/l) при установени минимална и максимална стойност, съответно <0.1 mIU/l и 25.4 mIU/l. Няма разлика в нивото на TSH в отделните времеви интервали от постоперативното наблюдение ( $p=0.381$ ).

За да се анализира влиянието на TSH върху Tg/LT4, пациентите са разделени в 4 групи според стойността на TSH при всяко измерване: 1) <0.5 mIU/l, 2) 0.5–2.0 mIU/l, 3) 2.0–4.0 mIU/l и 4) >4.0 mIU/l. Установи се, че Tg/LT4 в групата на TSH>4.0 mIU/l е значимо по-висок в сравнение с Tg/LT4 в останалите TSH групи ( $p<0.001$ ). Липсва разлика между Tg/LT4 в групите, при които TSH е в интервала  $\leq 4.0$  ( $p>0.05$ ) (табл. 14).

**Таблица 14.** Нива на Tg/LT4 в TSH групите при проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази след тиреоидектомия без РЙА

<i>TSH група, [mIU/l]</i>	<b>&lt;0.5</b>	<b>0.5-2.0</b>	<b>2.0-4.0</b>	<b>&gt;4.0</b>	<b>p</b>
Пациенти, N	98	105	30	25	–
Tg/LT4, [ng/ml]*	<0.1 (<0.1-0.6)	0.2 (<0.1-0.6)	0.1 (<0.1-0.4)	1.2 (0.3-1.9)	<0.001**

*Бележки:* N – брой пациенти; \* – данните са представени като медиана и размах (interquartile range); \*\* – статистически значима разлика е налице при сравнение на Tg/LT4 в групата на TSH>4.0 mIU/l с всяка една от останалите TSH групи.

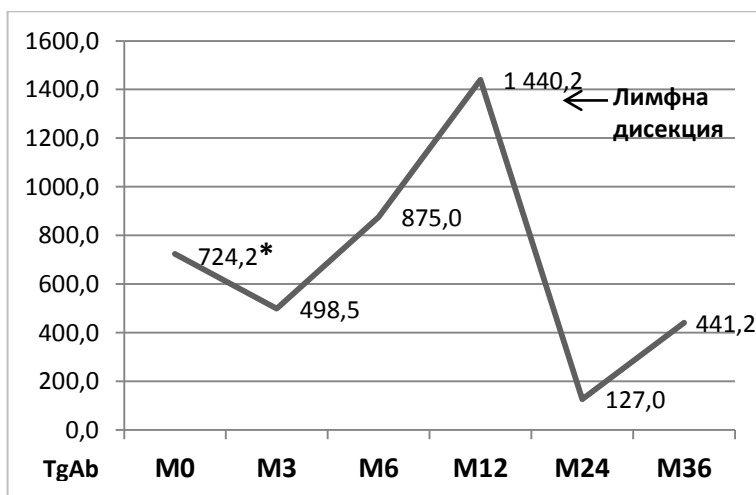
*Легенда:* TSH, тиреостимулиращ хормон; Tg/LT4, тиреоглобулин на фона на терапия с левотироксин.

При разглеждането на постоперативната динамика на Tg/LT4 са включени само измерванията, при които TSH≤4.0 mIU/l, тъй като при тези стойности TSH не корелира с Tg/LT4 ( $p=0.924$ ) и не се наблюдава разлика между Tg/LT4 в TSH групите ≤4.0 ( $p>0.05$ ). Установи се, че с увеличаване на интервала след тиреоидектомията нараства делът на пациентите с Tg/LT4<0.2 ng/ml (граничната стойност на Tg/LT4, която определя отличен терапевтичен отговор според препоръките на ATA от 2015 г.) – 50.0% на M3, 50.0% на M6, 54.4% на M12, 61.7% на M24 и 74.1% на M36. Разликата в честотата на пациентите с Tg/LT4<0.2 ng/ml е значима при сравнението на M3 и M6 с крайната точка на наблюдението (M36) (съответно  $p=0.04$  и  $p=0.03$ ).

#### *Тиреоидектомирани пациенти с постоперативни TgAb(+)*

От 9 пациенти с TgAb(+) постоперативно при 6 (66.7%) TgAb се негативират в хода на наблюдението. При 1 пациент на M12 нивата на TgAb се увеличават двойно спрямо предоперативната

стойност. Тази лабораторна находка е съпътствана с ехографски установена суспектна лимфаденопатия. Биопсиран е суспектен ЛВ. Цитологичният резултат е доброкачествен, но измереният Тg в смива е позитивен (46.7 ng/ml). Извърши се лимфна дисекция, като хистологията не потвърди лимфно ангажиране от ПТК. Динамиката на ТgAb е представена на фиг. 6. В останалите 2 случая титърът на ТgAb намалява с повече от 50% спрямо предоперативния. Липсва корелация между стойностите на ТgAb и нивата на ТSH ( $p=0.917$ ).



**Фигура 6.** Динамиката на ТgAb при 33-годишен пациент, тиреоидектомиран по повод на мПТК

*Бележки:* \* – предоперативни нива на ТgAb.

Легенда: ТgAb, тиреоглобулинови антитела; М3, 3-ти месец след операцията; М6, 6-и месец след операцията; М12, 12-и месец след операцията; М24, 24-и месец след операцията; М36, 36-и месец след операцията.

#### 4.3.4. Динамика на Tg/LT4 и TgAb при проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази след лобектомия

Медианата на Tg/LT4 от всички измервания (n=199) в хода на наблюдението на лобектомираните пациенти с мПТК без лимфни метастази е 2.4 ng/ml (0.8–4.8 ng/ml), а медианата на TSH – 1.4 mIU/l (0.7–2.2 mIU/l). Не се наблюдава значима разлика в стойността на TSH в отделните времеви интервали на постоперативното проследяване ( $p=0.06$ ).

На базата на наличието на TgAb лобектомираните пациенти са разделени в 2 групи. При TgAb(–) случаи (n=41) е разгледана постоперативната динамика на Tg/LT4, докато при TgAb(+) (n=8) – постоперативните нива на TgAb.

##### *Лобектомирани пациенти с TgAb(–)*

Медианата на Tg/LT4 от всички измервания (n=168) в хода на наблюдението на лобектомираните пациенти с TgAb(–) е 2.6 ng/ml (0.9–4.8 ng/ml). Пациентите са разделени според нивото на Tg/LT4 в следните групи (<5 ng/ml, 5–10 ng/ml и >10 ng/ml). Процентът на случаите с Tg/LT4<5 ng/ml е най-висок, като не се променя значимо за периода на наблюдението (78.4% на М3 срещу 73.7% на М36,  $p=0.694$ ). Подобна е динамиката и в групите с Tg/LT4>5ng/ml (табл. 15).

**Таблица 15.** Разпределение на лобектомираните пациенти с мПТК без лимфни метастази според нивата на Tg/LT4 в различните времеви интервали от постоперативното наблюдение

<i>Tg/LT4, [ng/ml]</i>	<i>М3 N (%)</i>	<i>М6 N (%)</i>	<i>М12 N (%)</i>	<i>М24 N (%)</i>	<i>М36 N (%)</i>	<i>p</i>
Tg/LT4 (<5)	29 (78.4)	30 (77.0)	29 (76.3)	30 (85.7)	14 (73.7)	NS*
Tg/LT4 (5-10)	6 (16.2)	7 (17.9)	9 (23.7)	5 (14.3)	3 (15.8)	NS*
Tg/LT4 (>10)	2 (5.4)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	NS*

*Бележки:* N (%) – данните са представени като брой пациенти и пропорция; \* – отнася се до сравнението, направено между всички времеви интервали по отношение на разпределението на случаите в Tg/LT4 групите (M3 срещу M6; M3 срещу M12; M3 срещу M24; M3 срещу M36; M6 срещу M12; M6 срещу M24 и т.н.).

Легенда: NS, без статистическа значимост; Tg/LT4, тиреоглобулин на фона на терапия с левотироксин; M3, 3-ти месец след операцията; M6, 6-и месец след операцията; M12, 12-и месец след операцията; M24, 24-и месец след операцията; M36, 36-и месец след операцията.

За да се анализира влиянието на TSH върху нивото на Tg/LT4, лобектомираните пациенти с TgAb(–) са разделени в групи според стойността на TSH при всяко измерване (<0.5 mIU/l, 0.5–2.0 mIU/l, 2.0–4.0 mIU/l и >4.0 mIU/l). Установи се, че Tg/LT4 е значимо по-нисък при TSH<0.5 mIU/l в сравнение със случаите на TSH>0.5 mIU/l (1.4 ng/ml, 0.6–3.0 ng/ml *срещу* 2.8 ng/ml, 1.1–5.0 ng/ml,  $p=0.04$ ). Медианите на Tg/LT4 в групите на TSH 0.5–2.0 mIU/l, 2.0–4.0 mIU/l и >4.0 mIU/l са съответно 3.1 ng/ml (1.2–5.2 ng/ml), 2.4 ng/ml (0.8–5.0 ng/ml), 1.5 ng/ml (0.6–4.2 ng/ml) и не се различават значимо помежду си ( $p>0.05$ ). Трябва да се отбележи, че случаите на TSH>4.0 mIU/l са малко (n=11).

Отношението между Tg/LT4 и TSH е изчислено за всяко измерване на тиреоидните хормони при лобектомираните пациенти. Не се установи значима разлика в стойността му по време на наблюдението (M3, M6, M12, M24, M36) ( $p=0.644$ ). Липсва разлика и при сравнение на Tg/LT4, без да се взема под внимание нивото на TSH ( $p=0.596$ ).

#### *Лобектомирани пациенти с TgAb(+)*

Медианата на TgAb при лобектомираните пациенти с мПТК без лимфни метастази и TgAb(+) в една или в повече времеви точки от постоперативното наблюдение е 106 IU/ml (86.5–171.4 IU/ml), а медианата на TSH – 1.2 mIU/l (0.79–1.6 mIU/l). Липсва значима разлика между титрите на TgAb,

измерени на разглежданите времеви интервали ( $p=0.579$ ). Нивата на TSH не се променят значимо в хода на проследяването ( $p=0.787$ ). Липсва корелация между титрите на TgAb и стойността на TSH ( $\rho=-0.077$ ,  $p=0.681$ ).

#### **4.3.5. Разпределение на проследените постоперативно пациенти, диагностицирани с мПТК без лимфни метастази, според класификацията за терапевтичен отговор по Momesso и сътр.**

Проследените постоперативно пациенти с мПТК без лимфни метастази при диагностицирането са разделени в категории според класификацията за терапевтичен отговор на Momesso и сътр. За първоначална оценка на терапевтичния отговор се взе оценката, поставена на най-ранния период от наблюдението на пациента, а за крайна – тази, поставена на най-късния (напр. М3 и М36) (табл.16 и 17).

**Таблица 16.** Разпределение на проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази след тиреоидектомия без РЙА според класификацията за отговор към проведената терапия по Momesso и сътр.

<b>Терапевтичен отговор</b>	<b>Първоначална оценка, N (%)</b>	<b>Крайна оценка, N (%)</b>	<b>p</b>
Отличен	23 (31.9)	45 (62.5)	<0.001
Недетерминиран	45 (62.5)	24 (33.3)	<0.001
Биохимично	40	20	
Структурно	5	4	
Непълн	4 (5.6)	3 (4.2)	0.698
Биохимично	3	1	
Структурно	1	2	

**Таблица 17.** Разпределение на проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази след лобектомия според класификацията за отговор към проведената терапия по Momesso и сътр.

<b>Терапевтичен отговор</b>	<b>Първоначална оценка, N (%)</b>	<b>Крайна оценка, N (%)</b>	<b>p</b>
Отличен	38 (77.6)	40 (81.6)	0.616
Недетерминиран	10 (20.4)	7 (14.3)	0.424
Биохимично	6	3	
Структурно	4	4	
Непълен	1 (2.0)	2 (4.1)	0.558
Биохимично	1	2	
Структурно	0	0	

*Бележки:* N (%) – данните са представени като брой пациенти и пропорция.

#### **4.4. Оценка на качеството на живот на оперирани от ДТК пациенти с въпросника “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version”**

##### **4.4.1. Демографски, социални и здравни характеристики на изследваните пациенти и клинично-патологично описание на ДТК**

Двеста пациенти, оперирани по повод на ДТК (168 жени, 32 мъже, на възраст 41 г., 33–51.8 г.), попълниха специфичен въпросник за оценка на качеството на живот “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version” на M12 след хирургичното лечение. В табл. 18 са представени демографските, социални и здравни характеристики на пациентите и клинично-патологичното описание на ДТК.

**Таблица 18.** Демографски, социални и здравни характеристики на пациентите и клинично-патологично описание на ДТК

<i>Характеристики на пациентите</i>	<i>N (%)</i>	<i>Характеристики на ДТК</i>	<i>N (%)</i>
<i>Пол</i> Жени Мъже	168 (84.0) 32 (16.0)	<i>Хистологична група</i> мПТК Класически вариант на ПТК Фоликуларен вариант на ПТК Агресивни варианти на ПТК Hürthle-клетъчен карцином	130 (65.0) 55 (27.5) 9 (4.5) 5 (2.5) 1 (0.5)
<i>Възраст, [г.]*</i>	41 (33-51.8)	<i>Размер на тумора</i> Тх Т1+Т2 Т3+Т4	2 (1.0) 182 (91.0) 16 (8.0)
<i>Семейно положение</i> Необвързан Обвързан Друго	40 (20.0) 144 (72.0) 16 (8.0)	<i>Мултифокалност</i> Не Да	177 (88.5) 23 (11.5)
<i>Образование</i> Основно Средно Висше	1 (0.5) 80 (40.0) 119 (59.5)	<i>Лимфни възли</i> N0 N1	149 (74.5) 51 (25.5)
<i>ИТМ, [kg/m<sup>2</sup>]</i> Нормално тегло Наднормено тегло Затлъстяване	81 (40.5) 64 (32.0) 55 (27.5)	<i>Далечни метастази</i> M0 M1	198 (99.0) 2 (1.0)
<i>Тютюнопушене</i> Не Да	140 (70.0) 60 (30.0)	<i>Стадий</i> I II III IV	185 (92.5) 14 (7.0) 1 (0.5) 0 (0.0)
		<i>Лечение</i> Тиреоидектомия Лобектомия Тиреоидектомия+РЙА	97 (48.5) 43 (21.5) 60 (30.0)

*Бележки:* N (%) – данните са представени като брой пациенти и пропорция; \* – данните са представени като медиана и размах (interquartile range);

В групата „обвързан“ са включени женените пациенти (n=121) и пациентите, живеещи на семейни начала (n=23). В групата „друго“ семейно положение попадат разведените пациенти (n=8) и тези с починал съпруг или съпруга (n=8); Използвано е 8-ото издание на AJCC/UICC TNM класификацията.

*Легенда:* ДТК, диференциран тиреоиден карцином; ПТК, папиларен тиреоиден карцином; мПТК, папиларен микрокарцином; г., години; ИТМ, индекс на телесна маса; РЙА, радиойодаблация; ЩЖ, щитовидна жлеза.

#### **4.4.2. Оценка на качеството на живот като цяло и по отделните скали**

Въпросникът се състои от 4 части, даващи оценка на физическото и психологическото състояние на пациента, на социалното и духовното му благополучие, както и обобщена оценка на качеството на живот по точкова скала от 0–10, като 0 показва най-лошо качество на живот, а 10 – най-добро.

Средната стойност на качеството на живот като цяло при изследваните пациенти е  $6.7 \pm 1.2$ . Резултатът по скали е както следва: за физическо състояние –  $7.2 \pm 1.8$ , за психологическо състояние –  $5.9 \pm 1.8$ , за социална сфера –  $8.1 \pm 1.5$  и за духовна сфера –  $5.7 \pm 1.4$ .

Установи се, че следните симптоми предизвикват най-голям дискомфорт по отношение на физическото състояние на участниците: умора ( $5.7 \pm 2.9$ ), непоносимост към студ и горещини ( $6.2 \pm 3.3$ ), суха кожа/проблеми с косата ( $6.2 \pm 3.5$ ) и проблеми със съня ( $6.4 \pm 3.3$ ).

Най-ниско е оценен въпрос 12 а. – стрес от онкологичната диагноза ( $2.8 \pm 3.2$ ). При сравнение с другите аспекти на заболяването и лечението (операцията, спирането на лечението с LT4, РЙА, целотелесното скениране с  $^{131}\text{I}$ , дългосрочното

проследяване с ехография и изследване на Tg – въпроси 12 б–ж.) диагнозата има значимо по-ниска оценка ( $p < 0.05$ ), т.е. влошава качеството на живот в по-голяма степен. Установи се, че на жените им е по-трудно да се справят с болестта и лечението и са по-малко удовлетворени от начина си на живот в сравнение с мъжете (съответно  $p = 0.044$  и  $p = 0.005$ ). Операцията е по-стресираща за жените в сравнение с мъжете ( $p = 0.012$ ). Нисък резултат, следователно лошо качество на живот, се наблюдава за въпроси 15 б–г. – страх от рак на друг орган, от рецидив и метастази на ДТК, като липсват полови различия. Жените се страхуват повече от бъдещи изследвания (въпрос 15 а.) спрямо мъжете ( $p = 0.043$ ).

Заболяването е стресиращо и за семействата на пациентите (въпрос 16,  $3.6 \pm 3.2$ ). Участниците в проучването дават висока оценка на подкрепата, която получават от околните ( $9.0 \pm 2.1$ ), и не се чувстват изолирани ( $9.2 \pm 1.9$ ).

Сериозен негативен ефект на ДТК върху професионалните и ежедневните дейности на пациентите (въпроси 20–21) не е съобщен, като резултатите за отделните дейности (въпроси 20 а–г. и 21 а–г.) варират между 7.9–9.4.

Участниците в проучването са оптимистични за бъдещето (средна оценка на въпрос 29 –  $7.9 \pm 2.3$ ).

#### **4.4.3. Оценка на допълнителните въпроси за качеството на живот**

Оценката на допълнителните въпроси за качеството на живот при изследваните пациенти е представена в табл. 19. Тридесет и четирима пациенти (17%) са на мнение, че заболяването няма никакво влияние върху физическия им комфорт ( $10 - 0 = 10$ ), докато 15 пациенти (7.5%) считат, че нарушенията във физическото им състояние изцяло се дължат на ДТК ( $10 - 10 = 0$ ). Заболяването показва сериозен ефект върху психологическото състояние на участниците ( $5.8 \pm 3.2$ ), като влияе

в по-голяма степен на жените в сравнение с мъжете ( $p=0.005$ ) (табл. 19).

**Таблица 19.** Оценка на допълнителните въпроси за качеството на живот при изследваните пациенти

<i>Въпрос</i>	<i>Пациенти (N=200) M±SD</i>	<i>Жени (N=168) M±SD</i>	<i>Мъже (N=32) M±SD</i>	<i>p</i>
(2.1.) Според Вас до колко изброените състояния във въпрос 1 (умора, промени в апетита, главоболие и болки, и т.н.) се дължат на рака на ЩЖ?	5.7±3.1	5.7±3.2	6.1±3.1	NS
(7.1) До каква степен Вашето заболяване се отразява на психологическото Ви състояние?	5.8±3.2	5.5±3.2	7.3±2.9	0.005
(8.1) Има ли влошаване на паметта и възможностите Ви за концентрация след откриването на болестта и лечението ѝ?, N (%)				NS
Не	127 (63.5)	105 (62.5)	22 (68.7)	
Да	73 (36.5)	63 (37.5)	10 (31.3)	
(10.1) Белегът от операцията притеснява ли Ви?	8.2±2.9	8.0±3.0	9.1±2.1	NS

*Бележки:* M±SD – данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение; N (%) – данните са представени като брой пациенти и пропорция.

#### **4.4.4. Сравнение на качеството на живот като цяло и по скали на базата на демографски, социални, съпътстващи здравни фактори и клинично-патологичните характеристики на ДТК**

Качеството на живот като цяло е по-лошо при жените спрямо мъжете ( $p=0.017$ ). При анализ на отделните скали се установи, че жените оценяват със значимо по-нисък резултат физическото и психологическото си състояние в сравнение с мъжете (съответно  $p<0.001$  и  $p=0.005$ ) (табл. 20). Възрастта няма

значим ефект върху качеството на живот като цяло и по скали. Размерът на тумора и наличието на лимфни метастази не повлияват значимо качеството на живот на пациентите като цяло и по отделните аспекти. Мултифокалността е свързана с по-лош резултат в скалата, разглеждаща духовната сфера ( $p=0.027$ ). Видът на проведеното лечение (тиреоидектомия, лобектомия, тиреоидектомия с последваща РЙА) няма значим ефект върху качеството на живот като цяло и по скали (табл. 20).

**Таблица 20.** Сравнение на качеството на живот като цяло и по скали при изследваните пациенти на базата на демографски, социални, съпътстващи здравни фактори и клинично-патологичните на ДТК

Променлива (N)	Физическо състояние		Психологическ о състояние		Социална сфера		Духовна сфера		Качество на живот	
	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p
<i>Пол</i>		<b>S</b>		<b>S</b>		NS		NS		<b>S</b>
Жени (168)	7.0±1.8		5.8±1.8		8.0±1.5		5.8±1.3		6.6±1.2	
Мъже (32)	8.2±1.5		6.7±1.8		8.5±1.3		5.4±1.7		7.2±1.2	
<i>Семеен статус</i>		NS		S		NS		NS		NS
Необвързан (56)	7.5±1.8		6.4±2.0		8.1±1.7		5.7±1.4		6.9±1.3	
Обвързан (144)	7.1±1.8		5.7±1.7		8.1±1.4		5.7±1.4		6.7±1.2	
<i>Образование</i>		NS		NS		NS		NS		NS
Основно+Средно (81)	7.0±1.9		5.8±2.0		8.0±1.6		5.8±1.6		6.7±1.4	
Висше (119)	7.3±1.7		6.0±1.7		8.2±1.5		5.7±1.3		6.8±1.1	
<i>Размер на тумора</i>		NS		NS		NS		NS		NS
T1+T2 (182)	7.2±1.7		5.8±1.7		8.1±1.5		5.7±1.4		6.7±1.2	
T3+T4 (16)	7.2±2.2		6.5±2.		8.2±1.5		5.5±1.8		6.9±1.5	
<i>Мултифокалност</i>		NS		NS		NS		<b>S</b>		NS
Не (177)	7.2±1.8		6.0±1.8		8.1±1.5		5.8±1.4		6.8±1.2	
Да (23)	7.1±1.6		5.5±1.9		8.0±1.5		5.1±1.4		6.4±1.3	
<i>Лимфни възли</i>		NS		NS		NS		NS		NS
N0 (149)	7.3±1.8		5.9±1.7		8.2±1.5		5.8±1.4		6.8±1.2	
N1 (51)	7.0±1.8		5.9±2.0		7.9±1.5		5.5±1.5		6.5±1.3	
<i>Стадий</i>		NS		NS		NS		NS		NS
I (185)	7.2±1.8		5.8±1.8		8.1±1.5		5.7±1.4		6.7±1.2	
II+III (15)	6.9±2.2		6.7±2.3		8.2±1.6		5.6±1.5		6.8±1.4	
<i>Лечение</i>		NS		NS		NS		NS		NS
ТТ (97)	7.1±1.9		5.7±1.8		8.1±1.6		5.7±1.2		6.7±1.2	
ЛТ (43)	7.7±1.7		6.2±1.7		8.4±1.4		6.0±1.4		7.1±1.2	
ТТ+РiA (60)	7.0±1.8		5.9±2.0		7.9±1.5		5.4±1.6		6.6±1.3	
<i>ИТМ, [kg/m<sup>2</sup>]</i>		NS		NS		NS		NS		NS
Нормално т.т. (81)	7.3±1.6		5.7±1.8		8.2±1.2		5.7±1.4		6.7±1.2	
Наднормено т. т. (64)	7.2±2.0		5.8±1.9		7.9±1.8		5.8±1.2		6.7±1.4	
Затлъстяване (55)	7.0±1.9		6.4±1.6		8.2±1.5		5.7±1.6		6.8±1.2	
<i>МС</i>		<b>S</b>		NS		NS		<b>S</b>		NS
Не (141)	7.4±1.7		5.8±1.8		7.9±1.5		5.5±1.4		6.7±1.3	
Да (59)	6.7±1.9		6.1±1.8		8.2±1.5		6.2±1.2		6.7±1.2	
<i>ЗД</i>		NS		NS		NS		NS		NS
Не (182)	7.3±1.7		5.9±1.8		8.2±1.5		5.7±1.4		6.8±1.2	
Да (18)	6.4±2.1		6.0±2.1		7.6±1.7		5.7±1.0		6.4±1.3	
<i>Тютюнопушене</i>		NS		NS		NS		NS		NS
Не (140)	7.3±1.8		6.0±1.7		8.2±1.5		5.7±1.4		6.8±1.2	
Да (60)	7.0±1.8		5.6±2.0		7.9±1.6		5.8±1.5		6.6±1.4	

**Бележки:** M±SD – данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение; N – данните са представени като брой; Променливата семеен статус има две категории – необвързан и обвързан,

като към първата категория едновременно спадат необвързаните лица (n=40), разведените (n=8) и овдовелите (n=8), а към втората – женените лица (n=121) и тези, живеещи на семейни начала (n=23); Използвано е 8-ото издание на AJCC/UICC TNM класификацията.

Легенда: NS, без статистическа значимост; S, статистическа значимост; ИТМ, индекс на телесна маса; МС, метаболитен синдром; ЗД, захарен диабет.

#### **4.4.5. Променливи с независимо влияние върху качеството на живот като цяло и върху отделните скали на въпросника**

Многофакторен регресионен анализ е използван с цел идентифициране на променливи с независимо влияние върху качеството на живот като цяло и върху отделните скали. Установи се, че женският пол е свързан с по-лошо качество на живот като цяло и по-нисък резултат в скалите, разглеждащи физическото и психологическото състояние, и социалната сфера, спрямо мъжкия пол след извършената корекция по останалите променливи. Стадият на ДТК, както и видът на проведеното лечение (тиреоидектомия, лобектомия, тиреоидектомия с последваща РЙА) нямат значим ефект върху качеството на живот като цяло и по скали (табл. 21 А и Б).

**Таблица 21 А.** Анализ на влиянието на разглежданите променливи върху качеството на живот като цяло и по скали при изследваните пациенти

<i>Променлива</i>	<i>Физическо състояние</i>		<i>Психологическо състояние</i>		<i>Социална сфера</i>	
	<i>В</i>	<i>р</i>	<i>В</i>	<i>р</i>	<i>В</i>	<i>р</i>
Пол	-0.296	<b>&lt;0.001</b>	-0.182	<b>0.013</b>	-0.157	<b>0.037</b>
Възраст	0.005	0.955	0.008	0.922	0.014	0.879
Семеен статус	-0.104	0.142	-0.175	<b>0.015</b>	0.011	0.876
Образование	0.054	0.453	0.068	0.350	0.046	0.536
Стадий на ДТК	0.025	0.764	0.132	0.121	0.080	0.363
Мултифокалност	-0.062	0.385	-0.117	0.108	-0.035	0.637
Лечение	-0.087	0.335	-0.039	0.614	-0.098	0.220
ИТМ, kg/m <sup>2</sup>	-0.087	0.335	0.113	0.219	0.014	0.886
МС	-0.122	0.196	-0.035	0.714	-0.101	0.307
ЗД	-0.077	0.348	-0.014	0.869	-0.091	0.287

**Таблица 21 Б.** Анализ на влиянието на разглежданите променливи върху качеството на живот като цяло и по скали при изследваните пациенти

<i>Променлива</i>	<i>Духовна сфера</i>		<i>Качество на живот като цяло</i>	
	<i>В</i>	<i>р</i>	<i>В</i>	<i>р</i>
Пол	-0.068	0.334	-0.203	<b>0.006</b>
Възраст	-0.221	<b>0.009</b>	-0.053	0.546
Семейно положение	-0.012	0.860	-0.102	0.163
Образование	-0.056	0.421	0.042	0.564
Стадий на ДТК	0.070	0.396	0.102	0.240
Мултифокалност	-0.203	<b>0.004</b>	-0.133	0.071
Лечение	-0.134	0.073	-0.114	0.147
ИТМ, kg/m <sup>2</sup>	-0.168	0.060	-0.033	0.720
МС	0.280	0.400	0.025	0.794
ЗД	-0.051	0.523	-0.075	0.373

*Бележки:* За целите на анализа променливата семейно положение има две категории – необвързан и обвързан, като към първата категория едновременно спадат необвързаните лица (n=40), разведените (n=8) и овдовелите (n=8), а към втората – женените лица (n=121) и тези, живеещи

на семейни начала (n=23). Променливата стадий на ДТК има две категории – I стадий и категория, обединяваща II и III стадии.

Легенда: ДТК, диференциран тиреоиден карцином; В, стандартизиран коефициент  $\beta$ ; ИТМ, индекс на телесна маса; МС, метаболитен синдром; ЗД, захарен диабет.

#### **4.4.6. Сравнение на качеството на живот като цяло и по скали между участниците в настоящото проучване и участниците в North American Thyroid Cancer Survivorship Study (NATCSS)**

Качеството на живот като цяло и по отделните скали на пациентите в настоящото проучване е сравнено с докладваното качество на живот в North American Thyroid Cancer Survivorship Study (NATCSS). Двете проучвания използват идентичен въпросник “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version”. В NATCSS са включени 1,174 пациенти с ТК, като 1,059 (91%) са с ДТК. Пациентите в NATCSS са набрани по няколко механизма: 1. чрез пациентски организации в подкрепа на болните с ТК (79.2%); 2. от университетски клиники (7.2%); 3. с информационна кампания в социалните мрежи (13.6%).

Пациентите в настоящото проучване имат значимо по-високо качество на живот като цяло и по отделните скали спрямо докладваното от всички участници в NATCSS, както и при самостоятелното сравнение със случаите с ПТК в NATCSS. Набраните от университетски клиники участници оценяват значимо по-високо физическото и психологическото си състояние, но имат сходен резултат за качеството на живот като цяло и за социалната, и духовна сфера спрямо изследваните български пациенти (табл. 22).

**Таблица 22.** Сравнение на качеството на живот като цяло и по отделните скали между пациентите в настоящото проучване и пациентите в проучването NATCSS

<i>Скала</i>	<i>Настоящо проучване M±SD</i>	<i>NATCSS<sup>†</sup> (всички случаи) M±SD</i>	<i>NATCSS<sup>††</sup> (ПТК случаи) M±SD</i>	<i>NATCSS<sup>†††</sup> (случаи от третични центрове) M±SD</i>	<i>p</i>
Качество на живот като цяло	6.7±1.2	5.6±1.6	5.6±1.6	7.0±1.6	<0.001* <0.001** NS***
Физическо състояние	7.2±1.8	5.8±2.0	5.9±1.9	7.8±1.6	<0.001* <0.001** 0.01***
Психологическо състояние	5.9±1.8	5.0±1.8	5.0±1.7	6.6±2.0	<0.001* <0.001** 0.01***
Социална сфера	8.1±1.5	6.5±2.3	6.5±2.2	8.0±2.0	<0.001* <0.001** NS***
Духовна сфера	5.7±1.4	5.2±2.0	5.1±2.0	5.5±1.9	0.001* 0.001** NS***

*Бележки:* *p*\* – сравнение на качеството на живот като цяло и по отделните скали между пациентите в настоящото проучване (n=200) и пациентите в NATCSS (n=1,174); *p*\*\* – сравнение на качеството на живот като цяло и по отделните скали между пациентите в настоящото проучване (n=200) и пациентите с ПТК в NATCSS (n=809); *p*\*\*\* – сравнение на качеството на живот като цяло и по отделните скали между пациентите в настоящото проучване (n=200) и пациентите в NATCSS, набрани от третични центрове (n=86); M±SD – данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение.

Легенда: NATCSS, North American Thyroid Cancer Survivorship Study; M, средна стойност; SD, стандартно отклонение.

## 5. Обсъждане

### *Характеристики на ДТК*

Диференцираният тиреоиден карцином е най-честото злокачествено ендокринно заболяване. Неговата честота нараства в световен мащаб в последните 4 десетилетия, без да има промяна в карцином-свързаната смъртност. В периода на нашето проучване (2017–2019 г.) са диагностицирани хистологично 325 ДТК, от които 323 (99.4%) са ПТК, 1 (0.3%) е Hürthle-клетъчен карцином и 1 тумор е класифициран като „неинвазивна фоликуларна неоплазма с папиларно подобни ядрени белези“ (NIFTP). Нашите резултати съответстват на литературните данни, които сочат, че в групата на ДТК делът на ПТК се увеличава в последните 3–4 десетилетия и към момента надвишава 90%. От друга страна, честотата на ФТК прогресивно намалява. В настоящото проучване ФТК не е установен. Разпределението на хистологичните варианти на ПТК в нашия център за периода 2017–2019 г. е сравнено с 2 предходни периода – 2006–2010 г. и 2011–2015 г. (данни от дисертацията на Проф. Р. Иванова, София, 2017 г.). Установи се значимо по-висока честота на мПТК през 2017–2019 г. спрямо 2006–2010 г. и 2011–2015 г. (съответно 64.1% срещу 48.1%,  $p < 0.001$ ; 64.1% срещу 47.7%,  $p < 0.001$ ). Това наблюдение съответства на тенденцията за значимо нарастване на случаите на мПТК, широко докладвана в съвременните епидемиологични проучвания. Техническият напредък в ехографията осигури възможността за диагностика на малки, непалпируеми възли, суспектни за малигнени и изискващи ТПБ.

Отношението мъже:жени в нашето проучване е 1:4.6 и женският пол преобладава над мъжкия във всички хистологични групи. Тези наблюдения съответстват на литературните данни. Възрастта на пациентите в проучването е 41 г. (33–52 г.). Съвременните изследвания докладват, че ДТК се диагностицира най-често при лица между 30–60 г.

В нашата ДТК група туморният диаметър е с медиана 10 mm (8–16 mm) и без значима връзка с пола. За разлика от нас, някои колективи докладват, че мъжкият пол е значим рисков фактор за по-голям размер на ДТК. Ние намерихме положителна зависимост между големината на тумора и възрастта на пациентите ( $p=0.035$ ). Други изследователи имат сходни наблюдения. Настоящото изследване не установи значима разлика в туморния диаметър при отделните хистологични варианти на ПТК с изключение на мПТК, който по дефиниция е  $\leq 10$  mm. Този резултат е в противовес на литературните данни, които сочат, че агресивните варианти на ПТК имат по-голям размер на карцинома спрямо останалите варианти. Трябва да се отбележи, че броят на хистологично агресивните ПТК в нашата ДТК група е малък и това намалява силата на статистическия анализ.

В изследването процентът на ДТК с лимфни метастази е 26.5%. Мао и сътр. извършват мета-анализ върху 21 проучвания, включващи общо 9,369 пациенти с ПТК. Колективът докладва средна честота на лимфно ангажиране – 37.2% (13.9–63.7%). В изследваната от нас ДТК група мъжкият пол е свързан с по-висок дял на лимфно ангажиране спрямо женския ( $p=0.012$ ). Зависимост между възрастта и метастазирането в ЛВ не се установи. Мао и сътр. съобщават, че мъжкият пол и младата възраст (<45 г.) са значими рискови фактори за лимфно ангажиране. При еднофакторен анализ Ние и сътр. наблюдават зависимост между възрастта и метастазирането в латерален шийен компартимент, но статистическата значимост на този резултат не се запазва при многофакторен логистичен регресионен анализ. В нашето проучване размерът на ДТК е по-голям при пациенти с лимфни метастази в сравнение с пациенти без ( $p<0.001$ ). Туморният диаметър е рисков фактор за метастазиране в шийни ЛВ както в изследването на Мао и сътр., така и в това на Ние и сътр.

В настоящото проучване честотата на туморната мултифокалност е 12.3%. Не се установи зависимост между мултифокалността и пола, но пациентите с мултифокален ДТК са значимо по-млади в сравнение с тези със солитарен тумор ( $p=0.023$ ). Литературните данни не показват асоциация между мултифокалността и демографските характеристики на лицата с ДТК. Ние не установихме връзка между мултифокалността и лимфното ангажиране подобно на Kim и сътр. От друга страна в мултицентровото проучване на Wang и сътр. мултифокалността е значим рисков фактор за лимфно ангажиране.

#### *Съчетание на ДТК с други ендокринни патологии*

##### *– Тиреоидит на Хашимото*

Тиреоидитът на Хашимото е най-честото аутоимунно тиреоидно заболяване и при него женският пол преобладава. В изследваната от нас ДТК група процентът на пациенти със съпътстващ ТХ е 38.2%. Подобна честота е съобщена от бразилски колектив – 148 случая на ТХ сред 417 пациенти с ПТК (35.4%) (Girardi и сътр.). Обширен мета-анализ върху лица с ТХ разглежда две групи проучвания – върху биопсични и върху хирургични серии (Janковиc и сътр.). Установява се, че честотата на ПТК при биопсирани лица с ТХ е 1.2% (0–2.95%; брой разглеждани случаи в мета-анализа – 18,023), докато при тиреоидектомирани лица с ТХ е 27.6% (9.5–36.6%; брой разглеждани случаи в мета-анализа – 9,431). Авторите заключват, че изследванията, базирани на хирургични серии, установяват по-висока честота на ПТК при ТХ, докато популационните проучвания върху голям брой биопсирани пациенти не потвърждават връзката между двете заболявания.

Ефектът на ТХ върху клинично-патологичните характеристики и върху прогнозата на ДТК е все още обект на дискусия. В настоящото проучване пациентите с ДТК и ТХ са по-млади спрямо пациентите без съпътстващ ТХ и са по-често жени (съответно  $p=0.01$  и  $p<0.001$ ). Тези зависимости са наблюдавани и

в изследването на Youn и сътр. За разлика от нас, корейският колектив докладва по-малки размери на ПТК в групата на ТХ спрямо групата без ТХ при еднофакторен анализ. При многофакторен логистичен регресионен анализ тази зависимост губи статистическа значимост, докато по-младата възраст и женският пол продължават да бъдат със значимо по-висока честота при пациентите с ПТК и съпътстващ ТХ в сравнение с пациентите без ТХ. Настоящото проучване не установи асоциация между ТХ и клинично-патологичните характеристики на ДТК. Тези резултати съответстват на наблюденията на Del Rio и сътр. и на Girardi и сътр. От друга страна, Youn и сътр. съобщават за по-висок процент на мултифокалност и лимфно ангажиране в групата на ПТК с ТХ, но само при еднофакторен анализ.

#### – Базедова болест

По литературни данни честотата на ДТК сред пациенти с ББ варира между 3.3–28.2%. В нашето изследване лицата с ДТК и съпътстваща ББ са 5.2%. Резултатите от проучванията, разглеждащи биологичното поведение на ДТК при асоциация с ББ, са противоречиви. Някои колективи докладват по-агресивен ход на карцинома при съпътстваща ББ. Мета-анализ, включващ 25 проучвания върху 3,051 лица (987 – с ДТК и ББ и 2,064 – с ДТК без ББ), установява значимо по-висок риск за туморна мултифокалност и далечни метастази в групата на ББ. Но този повишен риск не води до по-висока карцином-свързана смъртност и по-висока честота на ДТК рецидиви при проследяването. От друга страна, има изследвания, които не откриват разлика в клинично-патологичните характеристики на ДТК и в неговото биологично поведение при пациенти със съпътстваща ББ в сравнение с контролна група от еутиреоидни лица. В нашето проучване ББ не оказва значим ефект върху клинично-патологичните характеристики на ДТК с едно изключение – туморният размер, който е значимо по-голям при лицата с ББ. Сходни резултати съобщават Youn и сътр.

#### – Захарен диабет

При диабетно болните е налице хронично излагане на високи нива на инсулин в кръвообращението – ендогенен (ефект на инсулиновата резистентност при ЗД тип 2) и екзогенен (ефект на инсулинолечението). *In vitro* изследвания докладват роля на инсулина като фактор в канцерогенезата на ТК. Но към момента липсват доказателства за зависимост между нивата на инсулина в кръвта и риска от развитие на ТК, базирани на проучвания върху пациенти.

Честотата на ЗД сред 585 ТК, докладвана от Ascherbrook-Kilfooy и сътр., е 9%. Тя е сходна с установената от нас – 8%. От друга страна, Elbasan и сътр. съобщават значимо по-висока честотата – 19.6% сред 526 случая на ДТК. Възможно обяснение е, че делът на пациентите със затлъстяване в тяхното проучване е 53% срещу 27.7% в нашето. Процентът на затлъстяване в изследването на Ascherbrook-Kilfooy и сътр. не е посочен. Доказано е, че затлъстяването увеличава многократно риска от развитие на ЗД тип 2.

В нашето проучване пациентите с ДТК и съпътстващ ЗД са по-възрастни в сравнение с пациентите без ЗД (61 г., 52–67.5 срещу 40 г., 32–50.3 г.,  $p<0.001$ ). Това наблюдение е очаквано, т.к. честотата на ЗД тип 2 се увеличава с възрастта, а в изследваната от нас ДТК група ЗД тип 2 преобладава (92.3%). Elbasan и сътр. също съобщават, че сред 526 турски пациенти с ДТК лицата със съпътстващ ЗД тип 2 са по-възрастни от тези без ЗД тип 2. Както ние, така и турските автори не намират зависимост между ЗД и клинично-патологичните характеристики на ДТК.

#### – Затлъстяване и метаболитен синдром

В настоящото изследване пациентите с ДТК и съпътстващо затлъстяване са по-възрастни от пациентите без затлъстяване ( $p<0.001$ ). Мъжкият пол е свързан с по-висока честота на затлъстяване спрямо женския ( $p<0.001$ ). Тези резултати

съответстват на наблюденията на Grani и сътр. върху 432 пациенти с ДТК. Италианският колектив не установява зависимост между ИТМ, разгледан като категорийна и като количествена променлива, и клинично-патологичните характеристики на ДТК. Идентични са и нашите наблюдения. От друга страна, няколко ретроспективни проучвания, повечето на азиатски колективи, откриват зависимост. Дали МС повлиява клинично-патологичните характеристики на ДТК е все още неясно. Ние не установихме зависимости. Song и сътр. разглеждат влиянието на отделните компоненти на МС и установяват, че артериално налягане  $\geq 130/85$  mmHg е свързано с по-голям туморен диаметър и по-често лимфно ангажиране.

Ограничение на настоящия труд е, че изследваната ДТК група е хомогенна – 99.4% са ПТК, няма установен ФТК. Още повече 92.6% от случаите са в I стадий на заболяването. При оценка на влиянието на ЗД върху клинично-патологичните характеристики на ДТК не са разгледани давността и гликемичния контрол като отделни променливи.

### *Маркери за ПТК*

Ние изследвахме потенциални диагностични маркери за ДТК (генни – *TIMP1* и *CHI3L1*; серумни – *TIMP-1*, *YKL-40* и *Gal-3*) при биопсирани пациенти. След получаване на резултата от ТПБ случаите са разделени в 2 групи – 84 с цитологично доброкачествени възли (B2 по Bethesda) и 76 със суспекция или с данни за малигненост (съответно B5 и B6 по Bethesda). Всички възли в категории B5 и B6 впоследствие са хистологично диагностицирани като ПТК. Така научните ни търсения в насока потенциални диагностични маркери за ДТК бяха ограничени в полето на ПТК. В проучването се установи, че експресията на гена *TIMP1* е значимо по-висока в групата на ПТК в сравнение с групата на доброкачествените щитовидни възли ( $p < 0.001$ ). Подобни резултати съобщават Kebebew и сътр., които изследват експресията на *TIMP1* в тъканен и в цитологичен материал от

ПТК. Gonzalez и сътр. включват *TIMP1* в 10-генен панел, който показва добри диагностични възможности (93% чувствителност и 81% специфичност) за предоперативно разграничаване на доброкачествените от злокачествените възли в групата на недетерминираната цитология (категории В3 и В4 по Bethesda).

Ролята на *TIMP1* в канцерогенезата на ДТК е неясна. Известно е, че генният протеинов продукт *TIMP-1* инхибира металопротеиназа-9 (MMP-9). Zhang и сътр. съобщават за по-високи серумни нива на MMP-9 и на *TIMP-1* при пациенти с ДТК в сравнение с пациенти с доброкачествени възли, като предполагат, че високите нива на MMP-9 стимулират образуването на *TIMP-1*. В ретроспективно изследване е установено, че 89% от 71 случая на *BRAF*<sup>V600E</sup>(+) ПТК експресират *TIMP-1* протеина (Ilie и сътр.). При *in vitro* опити *BRAF*<sup>V600E</sup> мутацията стимулира експресията на *TIMP1* гена с активното участие на NF-κB-системата (Vommarito и сътр.).

Нашето проучване установи по-висока експресия на *CHI3L1* гена при ПТК спрямо доброкачествените възли ( $p=0.018$ ). Други колективи също наблюдават повишена експресия на *CHI3L1*, използвайки количествен real-time PCR (Hamada и сътр.; Luo и сътр.). Cheng и сътр. докладват свръхекспресия на *CHI3L1* в туморна тъкан от ПТК, прилагайки имунохистохимия. Те съобщават, че повишената експресия на *CHI3L1* е свързана с по-напреднал стадий на заболяването по TNM класификацията.

Ние установихме, че серумните нива на *TIMP-1* и Gal-3 са значимо по-високи при пациенти с ПТК в сравнение с лица с доброкачествени възли (съответно  $p=0.013$  и  $p=0.025$ ). Липсва значима разлика по отношение на YKL-40 в двете изследвани групи ( $p=0.445$ ). Проучванията върху маркери за ПТК в периферна кръв са малко и с противоречиви резултати. Zhang и сътр. и Zhou и сътр. докладват по-висок серумен *TIMP-1* в групата на ПТК спрямо група на доброкачествени възли. В съгласие с нашите резултати са 2 проучвания, които съобщават значимо по-високи серумни нива на Gal-3 при пациенти с ПТК в сравнение с лица с

доброкачествени възли (Saussez и сътр.; Yilmaz и сътр.). От друга страна, канадски колектив не установява разлика в нивата на 5 потенциални маркера за ПТК (*TIMP-1*, *YKL-40*, *Gal-3*, *Cytokeratin-19*, *Angiopoietin-1*) при изследване на 99 пациенти – 43 с ПТК и 58 с доброкачествена тиреоидна патология (Makki и сътр.).

Ние не намерихме зависимост между експресията на таргетните гени (*TIMP1* и *CHI3L1*) и серумните нива на техните протеинови продукти (*TIMP-1* и *YKL-40*). Резултатите от изследвания, разглеждащи връзката между генна и протеинова експресия, са разнопосочни. Хипотезата, че количеството на информационна RNA (mRNA) корелира линейно с количеството на синтезиран протеинов продукт, не се подкрепя от актуалните проучвания в областта. Ролята на посттранскрипционните и транслационни процеси в регулацията на протеиновите нива в клетката е широко обсъждана.

При анализа на комбинациите от маркери (генни и серумни) установихме, че нито една от тях няма по-висока диагностична стойност от тази на *TIMP1*, приложен самостоятелно. Това може да се обясни с наблюдаваната от нас значима позитивна корелация между двата изследвани гена, предполагаща биологична взаимовръзка. Още повече, част от разглежданите серумни маркери са протеиновите продукти на изследваните гени. За да успее да покрие генетичното разнообразие на ПТК, всеки диагностичен панел трябва да цели регистрирането на широк обхват от ключови генни събития. Това би довело до по-добра диагностична стойност на панела. Подобно на други колективи и ние демонстрирахме, че количественият real-time PCR е подходящ метод за изследване на генна експресия в относително беден на клетки материал, какъвто е материалът от ТПБ. Освен това PCR методът е сравнително евтин. Той е възможна алтернатива на наличните на пазара молекулярни панели за предоперативна диагноза на недетерминирани възли, чиято цена е икономически

неизгодна за много здравноосигурителни системи, включително и българската.

Настоящото изследване на диагностични маркери за ПТК има някои ограничения. Първо, ПТК групата е хомогенна (94.7% от случаите са в I стадий на заболяването) и предполагаме, че туморният товар оказва влияние върху количеството протеинов продукт от свърхекспресирани гени. Второ, броят на пациенти, при които е изследвана генна експресия в цитологичен материал, е сравнително малък. Трето, протеиновите продукти на таргетните гени не са изследвани в биопсичния материал, а само в серума на пациентите.

#### *Проследяване на нискорискови пациенти с ДТК без РЙА*

Въз основа на натрупаните данни АТА и ЕТА не препоръчват РЙА при нискорисковите ДТК пациенти (интратиреоиден карцином без лимфни и далечни метастази). Промяната в лечебния подход, както и в епидемиологията на заболяването води до увеличаване на броя пациенти без постоперативна РЙА. Множество изследвания потвърждават диагностичната стойност на ехографията за установяването на локо-регионални метастази при тези пациенти. От друга страна, проучванията, разглеждащи постоперативната динамика на Tg/LT4 и неговото значение като маркер за персистиране или рецидив на ДТК, са малко и нееднозначни. В настоящия труд са проследени 121 пациенти с мПТК без лимфни метастази за период с медиана 24 месеца (3–36 месеца). При 72 (59.5%) от тях е извършена тиреоидектомия без РЙА, а при 49 (40.5%) – лобектомия. При тиреоидектомираните пациенти не е наблюдавана корелация между нивата на  $TSH \leq 4.0$  mIU/l и Tg/LT4. Липсва допълнителен значим спад на Tg/LT4 при  $TSH < 0.5$  mIU/l. Установихме обаче значимо по-високи стойности на Tg/LT4 при  $TSH > 4.0$  mIU/l спрямо  $TSH < 4.0$  mIU/l ( $p < 0.001$ ). Angell и сътр. също не откриват зависимост между  $TSH < 0.5$  mIU/l и Tg/LT4, но наблюдават положителна корелация при  $TSH > 0.5$  mIU/l. От друга

страна, Matrone и сътр. докладват връзка между нивата на TSH и Tg/LT4 дори при супресирани TSH. В изследването на Durante и сътр. подобни зависимости не се наблюдават.

В нашето проучване постоперативната динамика на Tg/LT4 е разгледана при тиреоидектомираните пациенти без РЙА с  $TSH \leq 4.0$  mIU/l, т.к. резултатите ни сочат, че в този интервал TSH влияе слабо върху стойностите на Tg/LT4. Установихме, че в хода на проследяването се увеличи процентът на случаите с  $Tg/LT4 < 0.2$  ng/ml (граничната стойност, определяща отличен терапевтичен отговор след тиреоидектомия и РЙА според препоръките на АТА от 2015 г.). На М3 той е 50.0%, докато на М36 достига 74.1% ( $p=0.03$ ). Durante и сътр. докладват сходна динамика на Tg/LT4. Те наблюдават 78 пациенти с мПТК без лимфни метастази след тиреоидектомия без РЙА. На първата постоперативна визита (на 3–12 месец) 60% от лицата в проучването имат  $Tg/LT4 < 0.2$  ng/ml, като на 5-ата година след операцията процентът нараства на 79%. Друго изследване върху нискорискови пациенти с ДТК без РЙА установява 36% честота на случаите с  $Tg/LT4 < 0.5$  ng/ml на 3-тия постоперативен месец и 100% – на 2-рата година (Angell и сътр.). Рецидиви на ДТК не са регистрирани и в двете посочени проучвания. Nascimento и сътр. съобщават за единичен случай на персистиране на заболяването сред 76 нискорискови ДТК пациенти без РЙА. Седем месеца след тиреоидектомията Tg/LT4 при този пациент е 11 ng/ml и са установени ехографски данни за лимфни метастази. След извършената впоследствие лимфна дисекция Tg/LT4 спада до  $< 1$  ng/ml. В единствения случай на рецидив в нашето проучване е наблюдавано увеличение на Tg/LT4 от неизмерима стойност ( $< 0.1$  ng/ml) до 2.0 ng/ml. Някои колективи считат, че част от нерезецираните малки тиреоидни остатъци, секретират Tg постоперативно, загиват с времето от исхемия. В противовес на представените по-горе наблюдения са резултатите на Matrone и сътр., които докладват стабилни нива на Tg/LT4 по време на проследяване с медиана 73 месеца.

Ние наблюдавахме негативиране на TgAb в хода на проследяването при 66.7% от тиреоидектомираните пациенти с TgAb(+) постоперативно (n=6/9). Matrone и сътр. разглеждат 107 случая на мПТК с TgAb(+) след извършена тиреоидектомия без РЙА и докладват спад до негативни титри при 62.6% от пациентите (n=67/107) в периода на наблюдението.

Ролята на Tg/LT4 в проследяването на лобектомираните пациенти е неясна. В нашето проучване в групата на лобектомията Tg/LT4 е с медиана 2.4 ng/ml (Q1–Q3, 0.8–4.8 ng/ml), докато в изследването на Ritter и сътр. – 8.7 ng/ml (min–max, 0–103 ng/ml). Корейски колектив докладва, че 76% от лобектомираните пациенти са с Tg/LT4<10 ng/ml и само при 2 случая се регистрира Tg/LT4>30 ng/ml (Park и сътр.). Резултатите от представените проучвания показват, че средните нива на Tg/LT4 при лобектомияни лица са значимо по-ниски от 30 ng/ml (предложената от Momesso и сътр. стойност, определяща разликата между отличен и биохимично непълен терапевтичен отговор).

За разлика от Ritter и сътр., ние установихме значимо понисък Tg/LT4 при TSH<0.5 mIU/l в сравнение със случаите на TSH>0.5 mIU/l ( $p=0.04$ ). Настоящият труд не регистрира значима динамика в нивото на Tg/LT4 и в отношението Tg/TSH по време на проследяването (с максимален срок от 3 години). Резултатите на Momesso и сътр. са сходни. От друга страна, Ritter и сътр. докладват увеличение на средната стойност на Tg/LT4 с 1.6 ng/ml (13.5%) в крайната точка от наблюдението (медиана 6.5 години). Увеличение е съобщено и от Park и сътр. Те установяват, че делът на пациенти с Tg/LT4>10 ng/dl и Tg/TSH>5 нараства постепенно с всяка постоперативна година (наблюдението трае 6 години). Възможно е продължителността на нашето проучване да не е достатъчна за регистрирането на тенденции, разгръщащи се по-бавно.

Колективите на Park и сътр. и на Ritter и сътр. не установяват значима разлика между Tg/LT4 при лобектомираните

пациенти с и без рецидив на ДТК. От друга страна, Momesso и сътр. докладват, че 50% от лобектомираните пациенти с биохимично непълен терапевтичен отговор ( $Tg/LT4 > 30$  ng/ml, увеличаване с  $> 20\%$  на  $Tg/LT4$  или на  $TgAb$  спрямо предходно изследване при сходно ниво на TSH) развиват рецидив. Cho и сътр. съобщават много по-нисък процент – 2.9%. В тяхното проучване нивото на  $Tg/LT4$  няма диагностична стойност като маркер за рецидив след лобектомия.

В края на нашето наблюдение разпределението на тиреоидектомираните пациенти според класификацията на Momesso и сътр. е следното: 62.5% са с отличен терапевтичен отговор, 33.3% са с недетерминиран, 1.4% – с биохимично непълен и 2.8% – със структурно непълен. Разпределението е сходно с това на участниците в изследването, валидиращо класификацията. В него отличен отговор показват 62.8% от 320 тиреоидектомияни пациенти, недетерминиран отговор – 33.1%, биохимично непълен – 2.2%, структурно непълен – 1.9%. Шест пациенти развиват рецидив на заболяването, като всички те са в категорията на структурно непълния отговор. В нашето проучване е установен 1 рецидив (0.8%), като той е класифициран в групата на структурно непълния отговор (ехографски данни за суспектна лимфаденопатия). В края на нашето проследяване делът на пациентите с отличен терапевтичен отговор се увеличи ( $p < 0.001$ ), а този на пациентите с недетерминиран отговор намалю ( $p < 0.001$ ). Това се наблюдава и в проучването на Momesso и сътр., където 46.3% от тиреоидектомираните пациенти показват недетерминиран отговор в първите 2 години от проследяването, но в края му са с отличен отговор. Ниските, но измерими нива на  $Tg/LT4$  при тези пациенти спадат в хода на наблюдението до  $< 0.2$  ng/ml.

В настоящото проучване 81.6% от лобектомираните пациенти имат отличен терапевтичен отговор, 14.3% – недетерминиран, 4.1% – биохимично непълен и 0% – структурно непълен отговор в края на наблюдението. Липсват случаи на

рецидив. В изследването на Momesso и сътр. делът на лобектомираните пациенти с отличен отговор е най-висок (66.9%,  $n=125/187$ ) спрямо останалите категории, но е по-нисък спрямо нашето проучване. За разлика от нас, Momesso и сътр. установяват 12 рецидива (6.4%) в групата на лобектомираните лица. Два (4.3%,  $n=2/46$ ) са в категорията на недетерминиран отговор, 6 (50%,  $n=6/12$ ) – в категорията биохимично непълен и 4 (100%,  $n=4/4$ ) – в категорията структурно непълен отговор. Повисоката честота на рецидиви сред лобектомираните пациенти в изследването на Momesso и сътр. спрямо нашето проучване вероятно се дължи на подбора на участниците. В проучването на Momesso и сътр. делът на лица с междинен риск за рецидив е 18.1%, докато в нашето изследване всички случаи са нискорискови. Ние, подобно на Momesso и сътр., не установихме значима разлика в разпределението на лобектомираните пациенти по категории в различните постоперативни периоди. Това наблюдение съответства на тенденцията за стабилни нива на Tg/LT4 в хода на проследяването в двете проучвания.

Ограничение на настоящия труд е сравнително краткия период на наблюдение с оглед установяването на рецидиви на ДТК. Необходими са дългосрочни проспективни проучвания, които да регистрират достатъчен брой рецидиви за отделянето им в самостоятелна група и извършване на сравнение по отношение на нивата на Tg/LT4.

#### *Качество на живот при оперирани от ДТК пациенти*

Броят на пациенти, оперирани от ДТК, се увеличава в световен мащаб поради нарастващата честота на заболяването и високата 10-годишна преживяемост. Това прави въпроса за тяхното качество на живот изключително актуален.

Участниците в нашето проучване съобщиха за добро физическо състояние ( $7.2 \pm 1.8$ , точковата скала е от 0–10, като 0 показва най-лошо качество на живот, а 10 – най-добро). Симптомите, предизвикващи най-голям дискомфорт, са умора

(5.7±2.9), непоносимост към студ и горещини (6.2±3.3), суха кожа/проблеми с косата (6.2±3.5) и проблеми със съня (6.4±3.3). Те са идентични за участниците в изследванията на Rubic и сътр. и на Ascherbrook-Kilfooy и сътр. (North American Thyroid Cancer Survivorship Study, NATCSS) с едно изключение – симптомът суха кожа/проблеми с косата е с по-висока оценка в хърватското проучване за сметка на наддаването на тегло. Важно е да се отбележи, че Rubic и сътр. изследват 150 хърватски пациенти в хипотиреоидно състояние (TSH>30 mIU/l), непосредствено преди РЙА или диагностична сцинтиграфия. Нашето проучване и NATCSS са върху пациенти на терапия с LT4. Интересно наблюдение докладват Tap и сътр. – те не установяват разлика между качеството на живот, оценено с въпросника SF-36, между пациентите на лечение с LT4 и тези, преустановили приема му с цел подготовка за радиойодтерапия или диагностичен скен.

Жените оцениха физическото си състояние със значимо по-нисък резултат спрямо мъжете в нашето проучване ( $p<0.001$ ). Това наблюдение е съобщено и в изследванията на Rubic и сътр. и на Ascherbrook-Kilfooy и сътр.

Стресът от първоначалната диагноза влошава сериозно качеството на живот на българските пациенти (2.8±3.2). Участниците в NATCSS и в изследването на Rubic и сътр. докладват сходен резултат. Както в двете цитирани по-горе проучвания, така и в нашето първоначалната диагноза влошава качеството на живот в най-голяма степен при сравнение с другите аспекти на заболяването и лечението – операцията, спирането на лечението с LT4, РЙА, целотелесния скен, проследяването с изследване на Tg.

В NATCSS жените оценяват с по-нисък резултат психологическото си състояние спрямо мъжете. Това се наблюдава и в нашето изследване. От друга страна, Rubic и сътр. не намират подобна разлика.

Хирургичният белег не причинява сериозен психологически дискомфорт при българските пациенти (8.2±2.9).

Мъжете дават по-висока оценка на този въпрос спрямо жените, но разликата не достига статистическата значимост ( $p=0.06$ ). Choi и сътр. установяват, че характеристиките на постоперативния белег (гладък, линеарен белег; надигнат, линеарен белег; хипертрофичен белег) не повлияват качеството на живот на пациентите, оценено с Dermatology Life Quality Index. Но наличието на белег само по себе си го влошава.

Пациентите в нашето проучване са оптимисти за бъдещето ( $7.9\pm 2.3$ ). За разлика от Ascherbrook-Kilfooy и сътр., но в съгласие с Rubic и сътр. ние не намерихме значима разлика в оценката за духовната сфера между мъжете и жените.

След извършен многофакторен регресионен анализ установихме, че женският пол е свързан с по-лошо качество на живот като цяло и по-нисък резултат в скалите за физическо състояние, психологическо състояние и социална сфера спрямо мъжкия пол след корекция по останалите променливи. Ascherbrook-Kilfooy и сътр. също докладват, че женският пол е независим фактор за влошено качество на живот като цяло, но и по всички скали. В проучването на Rubic и сътр. женският пол повлиява само скалата за физическото състояние.

При еднофакторен анализ нито една клинично-патологична характеристика на ДТК не показва значим ефект върху качеството на живот като цяло при българските пациенти. Това е валидно и за ефекта върху отделните скали с едно изключение – мултифокалността повлиява негативно духовната сфера. Многофакторният регресионен анализ потвърди тези наблюдения. Ascherbrook-Kilfooy и сътр. също не установяват зависимост между стадия на ТК и качеството на живот като цяло и по скали. Подобно на тях, и ние не наблюдавахме значим ефект на вида на лечението върху качеството на живот както при еднофакторен, така и при многофакторен регресионен анализ. Тези резултати показват, че тежестта на заболяването и обемът на лечението имат по-малко влияние върху качеството на живот от очакваното. Сама по себе диагнозата ТК е източник на тревога

и страх за пациента. Тап и сътр. докладват, че пациентите, оперирани от ДТК са значимо по-тревожни в сравнение с общата популация и с контролна група лица, успешно излекувани от рак на тестисите.

Лицата в настоящото проучване имат по-високо качество на живот спрямо всички участници в NATCSS, но сходно с това на групата пациенти, набрана и наблюдавана в третични центрове. Ascherbrook-Kilfoу и сътр. установяват, че качеството на живот на участниците в NATCSS от третични центрове е значимо по-високо в сравнение с това на лицата, набрани чрез пациентски организации и с информационна кампания в социалните мрежи. Колективът изказва хипотезата че наблюдението в третични центрове допринася за подобряване на качеството на живот на пациентите с ДТК. Нашите резултати са в нейна подкрепа.

Applewhite и сътр. сравняват качеството на живот, съобщено в NATCSS, с това на пациенти с други малигнени заболявания. Въпросникът, който е използван при лицата с малигнени заболявания, различни от ТК, е “Quality of Life Cancer Survivor Instrument”. Той също е разработен в City of Hope National Medical Center и представлява основата на създадения впоследствие специфичен въпросник “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version”. Установено е, че качеството на живот на пациентите с ТК от NATCSS е сходно с това на пациенти с други видове рак с по-лоша прогноза и по-агресивно лечение като колоректален карцином, глиома, гинекологични карциноми и дори е по-лошо от качеството на живот, съобщено от пациенти с рак на гърдата. Изследователите коментират като възможна причина подбора на участниците – в NATCSS само 7.2% са набрани от третични центрове, докато в групата на останалите малигнени заболявания лицата са набрани основно от третичните центрове, в които са лекувани и проследявани. Applewhite и сътр. предполагат, че по-ниското от очакваното качество на живот при участниците в NATCSS се дължи на ограниченията при оказването на комплексна грижа за

пациентите извън третични центрове. Освен това представянето на ТК от медицинските специалисти като „добър рак“ поради високата му 10-годишна преживяемост би могло да има вредно влияние. Колективът счита, че идеята за „добър рак“ създава усещане в пациентите за омаловажаване на техните страхове и притеснения относно заболяването. Applewhite и сътр. изтъкват също, че в обществената представа ТК не е заболяване със социална значимост въпреки нарастващата му честота в световен мащаб. Така пациентите с ТК не получават необходимата социална подкрепа.

Ние изследвахме качеството на живот в хомогенна група от ДТК пациенти, които са лекувани и проследени в един третичен център. Това не позволи сравнение с други групи лица с ДТК, напр. наблюдавани амбулаторно. Друг недостатък на нашето проучване е, че качеството на живот е оценено еднократно на M12, без да е проследено впоследствие.

## 6. Изводи

- 1) Папиларният тиреоиден карцином е най-честият вид ДТК (99.4%) в нашия център за периода 2017–2019 г., като се наблюдава нарастване на дела на мПТК спрямо предходните 10 години.
- 2) Диаметърът на ДТК корелира положително с възрастта на пациентите. Женският пол преобладава над мъжкия, независимо от възрастта и хистологичния вариант на ПТК.
- 3) Преобладават туморите в ранни стадии (I и II по TNM) – 98.8%. Лимфни метастази се срещат в 26.5% от случаите, като размерите на тумора са значимо по-големи при пациентите с шийни лимфни метастази.
- 4) Материалът, получен от ТПБ на тиреоиден възел, е подходящ обект за изследване на генна експресия чрез real-time PCR.
- 5) Експресията на *TIMP1* и *CHI3L1* е значимо по-висока при ПТК в сравнение с доброкачествените възли, което вероятно е свързано с участието на тези гени в развитието на ПТК.
- 6) Експресията на гените *TIMP1* и *CHI3L1* не корелира със серумните нива на техните протеинови продукти (TIMP-1 и UKL-40), което не позволява те да се използват като самостоятелни циркулиращи туморни маркери за ПТК.
- 7) Постоперативните усложнения (траен хипоПТ и пареза на RLN) при операция по повод на мПТК без лимфни метастази са 9.1%. Честотата им е значимо по-ниска при лобектомия спрямо тази при тиреоидектомия (2.04% срещу 13.9%,  $p=0.03$ ).
- 8) Честотата на постоперативни рецидиви при пациентите с мПТК без лимфни метастази със средно проследяване 24 месеца е ниска (0.8%).
- 9) Стойности на TSH в интервала  $\leq 4.0$  mIU/l в хода на проследяването на тиреоидектомирани пациенти без РЙА не повлияват значимо Tg/LT4, което потвърждава препоръката

на АТА за намаляване на супресията на TSH при нискорискови пациенти.

- 10) Повишаването на Tg/LT4 > 0.2 ng/ml на фона на TSH в интервала  $\leq 4.0$  mIU/l може да се използва като маркер за вероятен рецидив и при тиреоидектомирани пациенти без РЙА. Същото е валидно и за титъра на TgAb, независимо от нивата на TSH.
- 11) Установената тенденция към подобряване на терапевтичния отговор (по Momesso и сътр.) на тиреоидектомираните пациенти без РЙА в зависимост от продължителността на наблюдението налага ежегодна преоценка и съответна рекласификация на пациента.
- 12) При пациентите с лобектомия разпределението по категории според терапевтичния отговор (по Momesso и сътр.) не се променя значимо в периода на наблюдението и съответства с измерените стабилни нива на Tg/LT4 и TgAb.
- 13) Стресът от онкологичната диагноза причинява значимо по-голям психологически дискомфорт в сравнение с останалите аспекти на заболяването и лечението (операцията, спирането на лечението с LT4, РЙА, целотелесното скениране с  $^{131}\text{I}$ , дългосрочното проследяване с ехография и изследване на Tg). Единственият фактор, влошаващ значимо общия резултат за качеството на живот, е женският пол.
- 14) Наблюдаваните от нас пациенти имат по-високо качество на живот спрямо всички участници в мултицентрово международно проучване (North American Thyroid Cancer Survivorship Study, NATCSS), но сходно с това на групата пациенти в NATCSS, набрана и наблюдавана от третични центрове.
- 15) Проследяването на пациентите с ДТК в третични центрове допринася за подобряване на тяхното качество на живот.

## 7. Приноси на дисертационния труд

- 1) Осъвременени са епидемиологичните и клинично патологичните данни за ДТК в популацията и са установени тенденции в разпределението на хистологичните варианти.
- 2) За първи път при български пациенти е изследвана генна експресия в материал от смив при ТПБ на доброкачествени и злокачествени възли на щитовидната жлеза с количествен real-time PCR.
- 3) За първи път е сравнена експресията на гените *TIMP1* и *SN3L1* в цитологичен материал от ТПБ и серумното ниво на техните протеинови продукти при пациенти с ПТК и с доброкачествени възли и е оценена диагностичната им стойност като маркери за ПТК.
- 4) За първи път у нас е извършено системно и комплексно постоперативно проследяване на пациенти с мПТК след лобектомия или тиреоидектомия без РЙА с регистриране на динамиката на Tg/LT4 и TgAb, настъпването на постоперативни усложнения и ранен рецидив.
- 5) За първи път се прилага класификацията на Momesso и сътр. за терапевтичен отговор при български пациенти с мПТК след лобектомия или тиреоидектомия без РЙА. Установява се разлика в терапевтичния отговор в зависимост от обема на хирургичното лечение и продължителността на проследяване.
- 6) За първи път е оценено качеството на живот на български пациенти, оперирани от ДТК, със специфичен валидиран въпросник ("Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version") и е сравнено с резултатите от голямо мултицентрово международно проучване (North American Thyroid Cancer Survivorship Study, NATCSS).
- 7) За първи път у нас се доказва, че проследяването в третичен център на пациентите, оперирани от ДТК, има положителен ефект върху качеството им на живот.

- 8) За първи път се установяват фактори с независимо влияние върху качеството на живот на българските пациенти, оперирани от ДТК, които биха могли да послужат за изготвяне на стратегия за комплексна постоперативна грижа за тях.

## **8. Публикации и участия в научни форуми по темата на дисертационния труд**

### **Публикации във връзка с дисертационния труд**

- 1) Димитрова И, Ковачева Р, Иванова Р, Шинков А. Епидемиология и клинични особености на диференцирания тиреоиден карцином. Ендокринология. 2018;22(2):97-107.
- 2) Vidinov K, Dodova R, Dimitrova I, Mitkova A, Shinkov A, Kaneva R, Kovacheva R. Somatic genomic changes in the formation of differentiated thyroid carcinoma. Acta Medica Bulgarica. 2020;47(3):53-60.
- 3) Kovatcheva RD, Shinkov AD, Dimitrova ID, Ivanova RB, Vidinov KN, Ivanova RS. Evaluation of the diagnostic performance of EU-TIRADS in discriminating benign from malignant thyroid nodules: A prospective study in one referral center. Eur Thyroid J. 2020;9(6):304-312. doi: 10.1159/000507575.
- 4) Dimitrova I, Shinkov A, Dodova R, Ivanova R, Kirilov G, Kyurkchian S, Kaneva R, Kovatcheva R. Increased gene expression of TIMP1 and CHI3L1 in fine-needle aspiration biopsy samples from papillary thyroid cancer as compared to benign nodules. Diagn Cytopathol. 2021;49(9):1045-1051. doi: 10.1002/dc.24816.

## Участия в национални и международни конгреси

### *Български*

- 1) XX-и Юбилеен национален конгрес по ултразвук в медицината, 14–17 Септември 2017, к.к. Албена с презентация на тема: Първични карциноми, метастазиращи в щитовидната жлеза. И. Димитрова, Г. Иванова, А. Шинков, Р. Б. Иванова, Р. С. Иванова, Р. Ковачева; отпечатано в *Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2017;2:41.*
- 2) Интердисциплинарен симпозиум на Българското сдружение Тиреоидея и паратиреоидея на тема „Тиреоиден карцином – новости в диагнозата, лечението и проследяването“, 16–17 Март 2018, София с презентация на тема: Медуларен карцином на щитовидната жлеза – клинични случаи. И. Димитрова, Г. Иванова, А. Шинков, Р. Б. Иванова, К. Видинов, Р. С. Иванова, Р. Ковачева, И. Костадинова.
- 3) XI-и Национален конгрес по ендокринология на Българското дружество по ендокринология. 11–13 Октомври 2018, Пловдив. Постер на тема: Диагностична стойност на ехографското и цитологичното изследване при диференциран тиреоиден карцином. И. Димитрова, Р. Ковачева, А. Шинков, Р. Б. Иванова, Р. С. Иванова, К. Видинов.
- 4) II-ри Научен симпозиум на Българското сдружение Тиреоидея и паратиреоидея на тема „Тиреоидна и паратиреоидна дисфункция – между теорията и практиката“, 22–23 Март 2019, София с презентация на тема: Връзка между TSH и риска от папиларен тиреоиден карцином. И. Димитрова, А. Шинков, Р. Ковачева, Р. Иванова.
- 5) XXIII-и Национален конгрес по ултразвук в медицината, 10–12 Септември 2020, София с презентация на тема: Фамилна изява на папиларен тиреоиден карцином – роля на ехографското изследване като метод за диагноза и скрининг. И. Димитрова, А. Шинков, М. Ангелова, Р. Иванова, Б. Нончев,

Р. Димов, Р. Ковачева; отпечатано в Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2020;2:40.

## Международни

- 1) 41<sup>st</sup> Annual Meeting of ETA, 15–18 September 2018, Newcastle upon Tyne, UK. Постер на тема: Poorly differentiated thyroid cancer – a rare but challenging disease. I. Dimitrova, A. Shinkov, R. S. Ivanova, R. B. Ivanova, M. Angelova, I. Punchev, T. Ahmedov, K. Vidinov, R. Kovatcheva; P3-03-163, отпечатано в Eur Thyroid J. 2018;7(suppl 1):95.
- 2) 41<sup>st</sup> Annual Meeting of ETA, 15–18 September 2018, Newcastle upon Tyne, UK. Постер на тема: Unusual coexistence of follicular thyroid carcinoma and primary hyperparathyroidism. G. Ivanova, I. Dimitrova, A. Shinkov, R. Ivanova, K. Vidinov, G. Lalkovska, R. Ivanova, M. Angelova, R. Kovatcheva; P3-03-164, отпечатано в Eur Thyroid J. 2018;7(suppl 1):95.
- 3) 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of ETA, 7–10 September 2019, Budapest, Hungary. Постер на тема: Prospective evaluation of the European Thyroid Imaging and Reporting Data System (EU-TIRADS) for malignancy risk stratification of thyroid nodules based on histological result. I. Dimitrova, A. Shinkov, R. Kovatcheva, R. Ivanova; P2-02-97, отпечатано в Eur Thyroid J. 2019;8(suppl 1):69.
- 4) 31<sup>st</sup> European Congress of Pathology, 7–11 September 2019, Nice, France. Постер на тема: Diagnostic value of the European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS) in stratifying the malignancy risk of Bethesda category III nodules. I. Dimitrova, A. Shinkov, R. Kovatcheva, R. Ivanova; PS-14-006, отпечатано във Virchows Arch. 2019 Sep;475(suppl 1):150.
- 5) 32<sup>nd</sup> Congress of the European Society of Pathology and XXXIII International Congress of the IAP, 5–9 December 2020, Glasgow, UK. Постер на тема: Diagnostic value of fine-needle cervical lymph nodes cytology and needle washout thyroglobulin

measurement for preoperative diagnosis and staging of papillary thyroid cancer. I. Dimitrova, A. Shinkov, K. Vidinov, R. Kovacheva, R. Ivanova; PS-20-006, отпечатано в Virchows Arch. 2020;477(suppl 1):S175.

- 6) 23<sup>rd</sup> European Congress of Endocrinology, 22–26 May 2021, on-line. Постер на тема: Increased gene expression of TIMP1 and CHI3L1 in fine-needle aspiration biopsy washouts from papillary thyroid cancer. I. Dimitrova, A. Shinkov, R. Dodova, R. Ivanova, R. Kaneva, R. Kovatcheva; AEP666, отпечатано в Endocrine Abstracts.2021; 73:346.

### Научни проекти, свързани с дисертационния труд:

- 1) Проект на тема: „Генен експресионен анализ на избрани гени и сравнение със серумните нива на техните продукти при български пациенти с доброкачествени възли на щитовидната жлеза и с папиларен тиреоиден карцином“ от конкурс „Млад изследовател – 2018 г.“ на МУ – София за финансиране на научни проекти на докторанти (договор № Д–123/03.05.2018 г.; вх. № 7783/22.11.2017 г.)
- 2) Проект на тема: „Изследване на потенциални серумни биомаркери при папиларен тиреоиден карцином“ от конкурс "Грант – 2019 г.“ на МУ – София (договор №Д–113/23.04.2019 г.; вх. № 8284/21.11.2018)

### Награди

- 1) Наградата **Max Pierre König 2019** на Европейската тиреоидна асоциация за най-добър постер в категория „Клинична тиреоидология“ – постер на тема: Prospective evaluation of the European Thyroid Imaging and Reporting Data System (EU-TIRADS) for malignancy risk stratification of thyroid nodules based on histological result. I. Dimitrova, A. Shinkov, R. Kovatcheva, R. Ivanova; 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of ETA, 7–10 September 2019, Budapest, Hungary