

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВИ ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ И ТЕРАПЕВТИЧЕН
ПОДХОД ПРИ ДИФЕРЕНЦИРАНИЯ ТИРЕОИДЕН
КАРЦИНОМ

Д-р Инна Димитрова Димитрова

Научни ръководители:

Проф. д-р Русанка Димитрова Ковачева, дм

Проф. д-р Радина Стефанова Иванова, дмн

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна

степен «доктор»

София, 2022

Съдържание

1.	Въведение	5
2.	Литературен обзор	8
3.	Цел и задачи	50
4.	Пациенти и методи	51
5.	Резултати	62
5.1.	Характеристики на изследваната ДТК група. Анализ на епидемиологични тенденции в разпределението на хистологичните варианти на ПТК	62
5.2.	Изследване на потенциални диагностични маркери за ДТК	74
5.3.	Проследяване на пациенти с мПТК без лимфни метастази след лобектомия или тиреоидектомия без радиойодаблация	79
5.4.	Оценка на качеството на живот на оперирани от ДТК пациенти с въпросника “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version”	90
6.	Обсъждане	101
7.	Изводи	118
8.	Приноси	119
9.	Публикации и участия в научни форуми по темата на дисертационния труд .	120

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица

АТА	Американска тиреоидна асоциация
АТК	анапластичен тиреоиден карцином
ДТК	диференциран тиреоиден карцином
ЕТА	Европейска тиреоидна асоциация
ЗД	захарен диабет
ИТМ	индекс на телесна маса
ЛВ	лимфен възел
ЛТ	лобектомия
мПТК	папиларен микрокарцином
МС	метаболитен синдром
МТК	медуларен тиреоиден карцином
НДТК	нискодиференциран тиреоиден карцином
НПС	негативна предиктивна стойност
ППС	позитивна предиктивна стойност
ПТК	папиларен тиреоиден карцином
РЙА	радиойодаблация
СЗО	Световна здравна организация
ТК	тиреоиден карцином
ТПБ	тънкоиглена пункционна биопсия
ТТ	тотална тиреоидектомия
ТХ	тиреоидит на Хашимото
ФАП	фамилна аденоматозна полипоза
хипоПТ	хипопаратиреоидизъм
ЩЖ	щитовидна жлеза

На латиница

AJCC/UICC	American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control
Afirma GEC	Afirma Gene Expression Classifier
Afirma GSC	Afirma Gene Sequencing Classifier
AUC	area under the curve, площ под кривата на работните характеристики на приемника
BRAF	raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CHI3L1	ген за хитиназа-3-подобен протеин
CT	компютърна томография
FN	false negative, фалшиво негативен резултат
FP	false positive, фалшиво позитивен резултат
Gal-3	галектин-3
IQR	interquartile range, размах
LT4	левотироксин
MAPK	митоген-активирана протеин киназа
MMP-9	металопротеиназа-9
MRI	ядрено-магнитен резонанс
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCDB	National Cancer Data Base
NCI	National Cancer Institute
NF-κB	ядрен фактор κB
NIFTP	noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, неинвазивна фоликуларна неоплазма с папиларно подобни ядрени белези
NIS	натриево-йоден симпортер
NTCTCSG	National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group
PAX8	paired box gene 8
PET/CT с ¹⁸FDG	позитронно-емисионна томография и компютърна томография с флуородезоксиглюкоза
PIK3/Akt	phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B
PPARγ	peroxisome proliferator-activated receptor γ
PTEN	phosphate and tensin homolog
PTH	паратхормон интакт
RLN	възвратен ларингеален нерв
Tg	тиреоглобулин
Tg/LT4	тиреоглобулин на фона на лечение с левотироксин
TIMP1	ген за тъканен инхибитор на металопротеиназа-1
TIMP-1	тъканен инхибитор на металопротеиназа-1
TP	true positive, истински позитивен резултат
YKL-40	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% (1,2). Честотата на ФТК е много по-ниска от тази на ПТК и прогресивно намалява, като в момента се оценява на 5–15% от всички ТК (3,4). 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. Може да се развие във всяка възраст, но 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. (5). Увеличава се дялът 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 (6–11). Чувствителността и специфичността на изследването са високи, като според различни проучвания варират съответно от 83–92% и от 75–97%. Докладваната точност е между 80–95% (12,13). В практиката се използват различни системи за отговор на тиреоидната цитопатология, като Bethesda системата е една от най-широко използваните (14). Тя осигурява възпроизводимост и сравнимост на резултатите от цитологичните изследвания, проведени в различни центрове. Bethesda системата се състои от 6 категории, като всяка е свързана с определен риск за малигненост и съответен алгоритъм за терапевтично поведение. Сериозен диагностичен проблем представляват пациентите с недетерминиран цитологичен резултат (категории В3 и В4 по Bethesda). Те често се насочват за извършване на диагностична лобектомия, като 70–80% от оперираните възли са доброкачествени на трайната хистология (14). През последните 2 десетилетия е постигнат значим напредък в изясняването на генните събития, настъпващи в канцерогенезата на ДТК. Това позволи създаването на молекулярни тестове. Те се прилагат върху цитологичен материал и изследват мутации с доказана роля за възникването на ДТК. Крайната цел е увеличаване на диагностичната стойност на ТПБ и избягване на ненужни диагностични операции в случаите на недетерминирана цитология (15,16). 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 (17–19). 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. Анализирането 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 (20). Американската тиреоидна асоциация (АТА) разделя пациентите на базата на техния отговор към първоначалната терапия, включваща тиреоидектомия и радиойодаблация (РЙА), както следва: 1) пациенти с отличен отговор; 2) пациенти с биохимично непълен отговор; 3) пациенти със структурно непълен отговор; 4) пациенти с недетерминиран отговор. Това разпределение се извършва въз основа на серумните нива на тиреоглобулин (Тg) и ехографското изследване на шията. Изчислена е карцином-свързаната смъртност във всяка категория, като тя е <1% при пациентите с отличен терапевтичен отговор, но е значимо по-висока при пациентите със структурно непълен отговор – 11% при локо-регионални метастази и 57% при далечни метастази. Американската тиреоидна асоциация препоръчва нивото на супресия с левотироксин и интервалите на проследяване на пациентите да са съобразени с разпределението им в посочените категории (1).

Въз основа на натрупаните данни Американската и Европейската тиреоидни асоциации (АТА и ЕТА) не препоръчват РЙА при ДТК пациенти с нисък риск за рецидив (интратиреоиден ДТК без лимфни метастази) (1,21). Нараства броят на тиреоидектомираните пациенти без постоперативна РЙА. Множество изследвания потвърждават диагностичната стойност на ехографията за установяването на локо-регионални метастази в тези случаи (22–27). Проучванията, обаче, разглеждащи значението на Тg на фона на прием на LТ4 (Тg/LТ4), са малко и нееднозначни (22,28–31). Ролята на Тg/LТ4 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 на тази тема, използващи различни инструменти за оценка на качеството на живот – въпросници (общи и специфични), визуална аналогова скала, метода на интервюто.

Резултатите от тези проучвания показват, че независимо от добрата прогноза на заболяването, то влошава качеството на живот на пациентите (32–34). Липсва консенсус по отношение на факторите със значимо влияние. Това налага извършване на нови изследвания в областта.

2. Литературен обзор

2.1. Епидемиология на ДТК

Като диференциран тиреоиден карцином (ДТК) се определят папиларният (ПТК), фоликуларният карцином (ФТК) и Hürthle-клетъчният карцином. Те водят началото си от фоликуларния епител на щитовидната жлеза (ЩЖ). Преобладаващата част от ДТК е спорадичен като 5–10% от случаите са фамилни (35). Епидемиологични проучвания сочат, че тиреоидният карцином (ТК) се открива в 5% от възлите на ЩЖ и най-честият вид е папиларният (21). Той представлява над 90% от туморите на ЩЖ и е най-честото злокачествено ендокринно заболяване. Честотата на ФТК е много по-ниска от тази на ПТК и прогресивно намалява, като в момента се оценява на 5–15% от всички ТК (3,4). 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. Може да се развие във всяка възраст, но най-често се диагностицира при лица между 30–60 г. и рядко в детска възраст.

За разлика от ФТК, честотата на ПТК нараства в световен мащаб. В Канада ПТК е ракът с най-бързо увеличаваща се честота – с 6.8% годишно при мъже и с 8.8% – при жени (36). Подобна е тенденцията и в САЩ. Годишната заболеваемост там 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. Изследванията върху епидемиологията на ТК в България са малко (37). Проучване, разглеждащо заболеваемостта от ТК в 3 региона на Южна България за периода 1986–2000 г. съобщава, че тя се е увеличила от 1.52 на 100,000 в началото на периода на 3.14 на 100,000 в края му (38). Анализ на честотата на ТК сред 1625 оперирани пациенти от щитовидни заболявания (1987–2002 г.) в Североизточна България показва, че ТК се открива в 8.2% от случаите (39). 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. (5).

Поради нарастващата заболеваемост от ТК лечението му изисква сериозен финансов ресурс от здравноосигурителните системи (1). Lubitz и сътр. предвиждат годишните разходи за лечението на ТК в САЩ да достигнат \$3.5 млрд. до 2030 г. (40).

Увеличава се делът на папиларния микрокарцином (мПТК), който е с размери ≤ 1 см. За периода 1988–1989 г. в САЩ 25% от новодиагностицираните случаи на ПТК са били микрокарциноми, като процентът за 2008–2009 г. е 39% (1). Данни от третичния център УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ към МУ – гр. София сочат, че делът на мПТК нараства в периода 1996–2015 г., като е налице значима разлика при сравнение на всеки 5-годишен период спрямо предходния (41). Счита се, че важна роля за промяната в епидемиологията на ПТК има рутинното използване на ехографията на ЩЖ в клиничната практика и въвеждането на тънкоиглената биопсия под ехографски контрол

(ТПБ) с цитологично изследване. Тази констатация се подкрепя и от епидемиологични проучвания, които докладват честота на палпаторно установените възли на ЩЖ от 4% до 7% в общата популация (42), а на ехографски диагностицираните – 19%–68% (21,43). Честотата на възлите на ЩЖ в България е изследвана в 2 срезови проучвания през 2006 г. и 2012 г. Обхванатите лица са общо 4,424 (2,402 – 2006 г. и 2,022 – 2012 г.). Тиреоидни възли се диагностицират при 23.4% от изследваните лица през 2006 г. и при 24.4% през 2012 г. (44).

В Южна Корея заболеваемостта от ТК през 2011 г. е 15 пъти по-висока от тази през 1993 г. без да има промяна в карцином-свързаната смъртност. Най-висок ръст се наблюдава сред населението на възраст 15–79 г., като заболеваемостта за периода 1993–1997 г. е 12.2 случая на 100,000, а за периода 2003–2007 г. достига 59.9 случая на 100,000. Статистическите данни показват, че това увеличение е за сметка на ПТК. През 2011 г. той е най-честият злокачествен тумор сред жените в тази страна (45). Счита се, че основна роля за нарасналата заболеваемост на ТК има Националната скринингова програма за ракови заболявания на Южна Корея (1999–2011 г.), която осигурява профилактично ехографско изследване на шията.

Vaccarella и сътр. изучават епидемиологията на ТК в страните, поддържащи най-подробни ракови регистри (САЩ, Италия, Франция, Южна Корея, Англия, Австралия, Япония). Колективът сравнява възрастовите криви в различни времеви периоди и установява, че до 1980 г. с нарастването на възрастта се увеличава честотата на ДТК, като тази епидемиологична тенденция се наблюдава във всички разглеждани страни (46). След 1980 г. обаче се регистрира втори пик на заболеваемостта при жени на средна възраст. Тази промяна в епидемиологията съвпада с въвеждането на ехографията в клиничната практика в края на 70-те години на ХХ в. (46). Интерес представлява и фактът, че в Националната скринингова програма за ракови заболявания на Южна Корея участват 13% от населението на страната (≥ 18 г.), като най-многобройни са жените на възраст 50-59 г. (26%) (45). Vaccarella и сътр. изчисляват също броя на безсимптомните случаи на ДТК, диагностицирани случайно при ехографско изследване (46). Докладваният брой в периода 1988–2007 г. за САЩ е 228,000, за Италия – 65,000, за Франция – 46,000, а за Япония – 36,000. В Южна Корея достига 77,000 между 1993–2007 г. Женският пол преобладава (46). Съобщаваните в литературата данни за нарастваща честота на случайно диагностицираните случаи поставя въпроса за свръхдиагнозата на ДТК и свързаните с това разходи върху здравните системи (45). Aschebrook-Kilfoy и сътр. докладват, че изразходваните средства за лечение на пациенти с ТК за 2013 г. в САЩ са \$1.6 млрд. (47).

Френско проучване оценява влиянието на промените в клиничната ендокринологична практика върху епидемиологията на ДТК за 20-годишен период (1980-2000 г.). Докладва се, че броят на пациентите, които се обръщат към лекар по повод на палпируем възел или тиреоидна дисфункция, остава стабилен във времето. В контраст на това е изводът, че значително се увеличава броят на пациентите със случайно установени възли на ЩЖ. Техническият напредък в ехографията като образен

метод осигурява възможността за диагностика на непалпируеми възли, ехографски суспектни за малигнени и изискващи ТПБ (48). Наред с това проучване и редица други докладват нарастване на дела на пациентите, оперирани от ДТК, като част от общия брой на пациенти, оперирани от тиреоидни заболявания (1).

Честотата на ДТК в аутопсионни серии варира от 3% до 35% в различните проучвания (49–51). Изследване установява, че при 337 пациенти, оперирани по повод на доброкачествени заболявания, честотата на мПТК като случайна находка на трайната хистология е 47.2% (52).

Смъртността от ДТК е ниска, около 0.5 на 100,000, и остава стабилна във времето въпреки значимо повишената заболяемост. В САЩ най-висока смъртността е била през 1977 г. – 0.57 на 100,000, а най-ниска през 1994 г. – 0.42. Тенденцията за стабилност е добре видима от данните на Националния раков институт на САЩ – SEER (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results). Те сочат, че за периода 2001–2010 г. смъртността от ДТК варира между 0.45–0.52 на 100,000, без пикови стойности, които съществено да се различават от регистрираните нива в предходните 30 години (53).

2.2. Рискови фактори за развитие на ДТК

Все още стои въпросът дали увеличената заболяемост през последните 4 десетилетия се дължи изцяло на подобрената диагностика или има и други етиологични фактори.

– Йонизираща радиация

Йонизиращата радиация е категорично доказан рисков фактор за развитие на ДТК, но само в случаите когато експозицията е до 5-годишна възраст (54). Има редица изследвания, разглеждащи радиационната експозиция в последните десетилетия (55,56). Установено е, че естествената радиация има стабилни нива от 70-те години на ХХ в. до момента (55). Доклад на Националната агенция по радиационна защита и измервания (National Council on Radiation Protection and Measurements) съобщава, че жителите на САЩ са изложени на двукратно по-висока експозиция на йонизиращи лъчения през последните 30 години, като това се дължи основно на медицинските образни изследвания (55). Броят на извършените компютърни томографии (СТ) годишно в САЩ нараства от 3 млн. през 1980 г. на 62 млн. през 2007 г. (55). Но основно образните изследвания се прилагат при хора над 55-годишна възраст, като етиологичната роля по отношение на ДТК в тази възрастова група е слабо вероятна (56). Американската асоциация на клиничните ендокринолози и Американският колеж по ендокринологични заболявания докладват, че извършването на СТ в детска възраст води до увеличаване на честотата на ДТК в педиатричната популация с по-малко от 1% (53).

Ролята на йонизиращата радиация като рисков фактор за развитие на ТК се наблюдава ясно след аварията в ядрените централи в Чернобил (1986 г.) и Фукушима (2011 г.). Изчисленият риск за развитие на ТК при деца, изложени на 1 Gy йонизиращо лъчение след аварията в Чернобил е 5.5–8.4 пъти по-висок в сравнение с необлъчвани деца и сравним с риска при деца, преживели лъчетерапия в областта на шията (57). Установено е, че заболяемостта от ТК в района на Фукушима сред деца и подрастващи е 30 пъти по-висока от средната за страната в тази възрастова група 4 години след аварията в атомната електроцентрала и няколко месеца след приключването на интензивна скринингова програма, иницирана от правителството след аварията (58). Значим процент от диагностицираните ТК през първата фаза на скрининга (1 година след аварията) са с лимфни метастази. Това показва, че заболяването не е в ранен стадий и прави по-слабо вероятна етиологичната му връзка с ядрената авария. Изследователите считат, че значимото увеличение на заболяемостта от ТК се дължи на мащаба на скринингова програма (298,577 скринирани деца), но не изключват ролята на йонизиращата радиация, т.к. част от случаите на ТК се диагностицират във втората фаза на програмата при вече скринирани веднъж лица, без ехографски данни за suspectни възли. (58).

– Наследственост

Фамилната форма на ДТК е с честота 5–10%. Ito и сътр. докладват, че фамилният ДТК по-често е мултифокален в сравнение със спорадичния, но общата преживяемост и преживяемостта без структурни и биохимични белези на заболяване (disease-free survival) не се различават значимо от тези при спорадичния ДТК (59). Проучване на Park и сътр. установяват по-висок риск от рецидив при фамилния ДТК (60), докато Robenshtok и сътр. не откриват разлика нито в стадия при диагнозата, нито в честотата на рецидивите между спорадичния и фамилния ДТК (61). Някои фамилни синдроми се свързват с по-висока честота на ТК, като синдрома на Cowden (*PTEN* мутация), фамилната аденоматозна полипоза (ФАП, *APC* мутация), синдрома на McCune-Albright (*GNAS1* мутация), синдрома на Werner (*WRN* мутация) и синдром на Carney (*PRKAR1α* мутация).

– TSH

Тиреостимулиращият хормон (TSH) регулира растежа и функцията на тиреоцитите. Рецепторът за TSH се експресира и върху мембраните на клетките на повечето ДТК, като върху това се базира идеята на супресивната терапия с левотироксин (LT4) (62). Някои проучвания сочат, че нивата на TSH са значимо по-високи при пациенти с ДТК в сравнение с пациенти с доброкачествени възли. Към момента липсва установена стойност на TSH, над която рискът за ДТК да се увеличава значимо и под която с достатъчна сигурност да се изключи малигненост (63,64). В литературата се появяват все повече съобщения за случаи на ДТК, възникнали на базата на токсичен аденом (65,66).

– Естрогени

Естрогените са разглеждани като възможен етиологичен фактор за развитие на ДТК, т.к. заболяването се диагностицира по-често при жените. Някои проучвания докладват, че естрогенната стимулация води до увеличен метастатичен потенциал на ДТК, вероятно чрез действие върху матриксните металопротеинази и съдовия ендотелен растежен фактор (67–69). Докладва се още асоциация между по-агресивно биологично поведение на ДТК и ко-експресията на клас α естрогенни рецептори и на андрогенни рецептори в туморната тъкан (70). Повечето изследвания, които разглеждат ролята на естрогените като фактор за ДТК, са върху клетъчни линии и имат ограничено клинично приложение. Необходими са големи епидемиологични, както и проучвания от реалната ендокринологична практика, които да подкрепят или отхвърлят твърдението, че естрогените са рисков фактор за ДТК.

– Йоден статус

Доказано е, че йодният статус повлиява хистологичния вариант на ДТК. Йодният дефицит се свързва с по-висока честота на ФТК (71). Две епидемиологични проучвания, разглеждащи страни с лек до умерен йоден дефицит (Дания и Френска Полинезия) докладват противоположни резултати за връзката между йодния статус и честотата на ДТК (72,73). Така към момента ролята на йода в епидемиологията на ДТК остава неясна.

– Тиреоидит на Хашимото

Тиреоидитът на Хашимото (ТХ) е обсъждан като рисков фактор за развитие на ДТК, т.к. при него TSH се поддържа в по-високи нива дори и в рамките на референтните граници. Счита се, че това води до стимулиране на пролиферацията и растежа на тиреоцитите (74). Въпреки че проучвания, базирани на хирургични серии, установяват по-висока честота на ДТК при ТХ, популационните проучвания върху голям брой биопсирани пациенти не потвърждават връзка между двете заболявания (75).

– ЗД и затлъстяване

Захарният диабет (ЗД) и затлъстяването също се разглеждат като възможна причина за увеличената заболеваемост от ДТК, но данните са противоречиви (76). Проучване докладва слаба корелация между ЗД и ДТК, която не може да обясни значимото повишаване на случаите на ДТК в последните десетилетия (77). Все пак в литературата се обсъждат възможни етиологични механизми – повишен инсулин, повишени нива на TSH, свързани със затлъстяването, продължителната експозиция на високи нива на глюкоза и триглицериди и употребата на антидиабетни лекарства (76). Друго проучване не открива корелация между ЗД и ДТК, но установява повишена вероятност за извършване на ехографско изследване и ТПБ при пациенти с диабет (78). Обширен мета-анализ докладва корелация между индекса на телесна маса и ДТК (79). Предполагаеми етиологични механизми включват инсулиновата резистентност,

влиянието на разнообразни адипокини, повишеното ниво на TSH, увеличената ароматазна активност водеща до по-високи нива на естрогени, хроничното възпаление и оксидативния стрес (79). До момента категорична връзка между затлъстяването и ДТК не е доказана (80).

– Нитрати

Приемът на нитрати с храната също се разглежда като възможен фактор за повишаване на заболяемостта от ДТК. Две проучвания съобщават за увеличен риск от ДТК при прием на нитрати. В едното изследване тази зависимост е налице само при мъже, докато в другото се наблюдава и при двата пола (81,82). Но и при двете проучвания липсва стабилна тенденция за нарастване на риска от ДТК с увеличаване на нитратната доза. Трябва да се отбележи още, че цитираните проучвания са извършени в период, когато ехографията на ЩЖ вече е широко приложима в клиничната практика.

2.3. Генетика на ДТК

През последните две десетилетия е постигнат значим напредък в изясняването на генните събития, настъпващи в канцерогенезата на ДТК. Към момента делът на ДТК с неустановени генни мутации е намалял от 25% на 3.5% (83). Повечето ТК се развиват на базата на соматични точкови мутации и генни пренареждания, които активират основно два сигнални пътя – пътя на mitogen-activated protein kinase (MAPK) и пътя на phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B (PIK3/Akt) (84,85). В последните години се натрупват все повече доказателства, че нискодиференцираният ТК (НДТК) и анапластичният ТК (АТК) се развиват в резултат на дедиференциация на ДТК (чрез натрупване на мутации) (84,86).

В онкогенетиката мутациите, които задействат канцерогенезата, се означават като „ключови“ генни събития (87). Установено е, че при ДТК 80% от „ключовите“ генни събития настъпват в 4 гена – *BRAF*-, *NRAS*-, *KRAS*- и *RET*-гена. Знае се, че „ключови“ генни събития за ДТК могат да настъпват и в още най-малко 31 гена, но честотата им е ниска (88).

Генетичните нарушения се разделят в две категории в зависимост от мястото на настъпването им: спорадични (соматични) мутации – засягат само соматични клетки и не се предават в потомството; герминативни (наследствени, зародишни) мутации – настъпват в половите клетки и се предават в потомството, като фенотипната им изява се определя от модела на унаследяване. Към момента са установени няколко наследствени мутации в един ген, които са категорично етиологично свързани с ТК. Това са точкови мутации в *RET*-протоонкогена, отговорни за развитието на медуларния ТК (89). Въпреки че е налице наследственост при ДТК до момента не са установени генни локуси, които да обуславят развитието на фамилен ДТК (90).

– Генни мутации

BRAF е серин-треонин киназа, която след свързване с RAS-протеина се транспотрира до клетъчната мембрана и активира MAPK-сигналния път. Най-честата мутация в BRAF-гена е точкова – $BRAF^{V600E}$. Тя представлява 98–99% от всички BRAF-мутации. В резултат на нея се синтезира мутантен протеин (BRAF-V600E), в чиято полипептидна верига на позиция 600 аминокиселината валин е заменена с глутамат. Това води до свръхактивация на MAPK-сигналния път и последваща стимулация на клетъчния растеж и пролиферация. $BRAF^{V600E}$ мутацията е много специфична за ТК. Тя се установява в 40–45% от случаите на ПТК, в 20–40% от случаите на НДТК и в 30–40% от тези на АТК (91). Свързва се с биологично по-агресивни хистологични варианти на ДТК, като се открива приблизително в 80% от случаите на tall cell вариант на ПТК (92,93). $BRAF^{V600E}$ мутацията се установява по-често в сравнение с $BRAF^{wild\ type}$ при ДТК, рефрактерни на лечение с ^{131}I (94). В литературен обзор, включващ 14 проучвания, $BRAF^{V600E}$ мутацията се асоциира със значимо по-висок риск за рецидив (95). Тъй като мутацията се среща по-често при агресивните фенотипи на ДТК, при които са по-чести регионалните лимфни метастази и екстратиреоидната инвазия, е трудно да се прецени каква част от изчисления риск за рецидив на заболяването се дължи на $BRAF^{V600E}$ мутацията като самостоятелен фактор. Някои автори считат, че $BRAF^{V600E}$ мутацията е независим предиктор на риска за рецидив (96,97). Проучване върху 2099 пациенти установява, че $BRAF^{V600E}$ мутацията е свързана с повишен риск за рецидив при класическия и при фоликуларния вариант на ПТК. Колективът докладва, че BRAF-статусът, добавен към установените вече клинично-патологични фактори, ще подобри първоначалното определяне на риска за рецидив при пациентите, оперирани от ДТК (98).

Точковите мутации в RAS-гена са други чести „ключови“ генни събития в канцерогенезата на ТК. RAS-генът кодира три GTP-протеина (H-RAS, K-RAS и N-RAS). RAS мутациите водят до стимулиране на активността на MAPK- и PIK3/Akt-сигналните пътища. Най-чести при ТК са мутациите в NRAS-гена. Честотата на RAS алтерациите при класическия ПТК е ниска (0–20%), значимо по-висока е при ФТК и фоликуларния вариант на ПТК (40–50%) (99). RAS мутации се наблюдават при около 20–40% от фоликуларните аденоми (100,101).

Проучвания докладват генни мутации, категорично свързани с агресивно биологично поведение на ТК. Това са мутациите в теломеразния промотор (TERT) и в TP53-гена. До скоро се считаше, че алтерациите в TP53-гена възникват основно при НДТК и АТК. Но изследване на Nikiforova и сътр. върху серия от ТК идентифицира мутации в TP53-гена в 3.5% от случаите на ПТК и в 11% от случаите на ФТК. Колективът използва секвениране от следващо поколение (next-generation sequencing, NGS-анализ). Интерес представлява фактът, че в проучването TP53-позитивните ПТК са едновременно и носители на BRAF-алтерация. Клинично пациентите с този генен профил развиват белодробни метастази при проследяването на заболяването (102). В подкрепа на това наблюдение са и резултатите от няколко скорошни проучвания, които установяват

силна корелация между едновременното наличие на няколко мутации в ДТК (*BRAF*^{V600E} с една от следните мутации *TERT*, *PIK3CA*, *TP53* и *AKT1*) и агресивно биологично поведение на карцинома. Колективите докладват ниска честота на този тип генен профил (103–105).

По литературни данни честотата на *TERT* мутациите при ПТК е около 9%, при ФТК – 14%, при НДТК – 40%, а при АТК достига 45–73%. Ретроспективно обсервационно проучване на 400 ДТК докладва, че *TERT*-алтерациите са по-чести при биологично агресивните ДТК. Посочва се, че наличието им е независим предиктор на карцином-свързаната смъртност (106).

Мутации, свързани с развитието на НДТК и АТК, се установяват в следните гени: *CTNNB1*, *IDH1*, *PIK3CA*, *AKT1*, *NDUFA13*. Предполага се, че това са късни генни събития, които имат основна роля в процеса на дедиференциация на ТК (85).

– Генни транслокации

Други генни събития с изяснена роля в канцерогенезата на ДТК са хромозомните пренареждания на *RET*-протоонкогена – *RET/PTC1* и *RET/PTC3* (107). След генното пренареждане полученият химерен ген съдържа последователността от *RET*-гена, кодираща интактен тирозин-киназен домейн, както и нов промотор от ген с постоянна експресия в тиреоцитите. Като резултат MAPK-сигналният път е свръхактивиран, без да е възможно осъществяване на негативна регулация (108). Това „ключово“ генно събитие се открива в 10–20% от класическия ПТК и в 80% от лъчево индуцирания ПТК. Най-честата мутация, установена при случаите на ТК в резултат на ядрената авария в Чернобил, е *RET/PTC3* транслокацията (57).

Транслокация на *PAX8/PPAR γ* също се открива често в канцерогенезата на ТК (30–35% във ФТК и около 1–5% във фоликуларния вариант на ПТК) (109). Проучвания сочат, че тази генна алтерация е свързана с по-ранна поява на ФТК и по-честа съдова инвазия (84,101).

По-редки генни пренареждания при ПТК са *TRK*-пренарежданията с докладвана честота от <2% до 5–15% и *NTRK1*-пренарежданията с честота 5–15%. Проучвания установяват, че *NTRK1*-алтерациите са свързани с по-лоша прогноза на заболяването в сравнение с *RET/PTC*-транслокациите (110). Важно е да се отбележи, че *NTRK1* пренарежданията представляват „мишена“ за лечение със специфични тирозин-киназни инхибитори (86). Честотата на „ключовите“ генни събития е представена в табл. 1.

Таблица 1. Честота на „ключовите генни събития“ в онкогенезата на тиреоидния карцином по Nikiforov и сътр.(84) и по Riesco-Elizaguirre и сътр. (85)

Мутация	Аденом	ПТК	ФТК	НДТК	АТК
<i>BRAF</i> (%)	0	40–45	<1	20–40	30–40
<i>RAS</i> (%)	20–40	10–20	40–50	20–40	20–40
<i>RET/PTC</i> (%)	неясна	10–20	0	0	0
<i>PAX8/PPRγ</i> (%)	11	0	30–35	0	0
<i>TRK</i> (%)	0	<2	неясна	неясна	неясна
<i>NTRK1</i>	неясна	5–15	неясна	неясна	неясна
<i>TP53</i> (%)	0	3.5	11	20–30	50–80
<i>TERT</i> (%)	0	9	14	40	45–73
<i>PIK3CA</i> (%)	0	неясна	<10	5–10	10–20
<i>PTEN</i> (%)	0	неясна	<10	неясна	5–15
<i>CTNNB1</i> (%)	0	неясна	0	10–20	5–60
<i>AKT1</i> (%)	0	неясна	неясна	5–10	5–10

Легенда: ПТК, папиларен тиреоиден карцином; ФТК, фоликуларен тиреоиден карцином; НДТК, нискодиференциран тиреоиден карцином, АТК, анапластичен тиреоиден карцином.

– MicroRNA

Микрорибонуклеиновите киселини (microRNA) са едноверижни малки (19–25 нуклеотида), некодиращи РНК молекули, които потискат експресията на редица гени, влияят на посттранскрипционните процеси и на метилирането на ДНК (111). Учените допускат, че около 30% от човешкия геном се регулира от microRNA, които могат да действат като тумор-супресори или като онкогени. Изследвания сочат, че полиморфизмите на редица microRNA имат роля в канцерогенезата на ТК (112). Проучвания върху miRNA-146b докладват неговото значение като прогностичен маркер за по-агресивно протичане на ДТК. Предполага се, че miRNA-146b потиска експресията на натриево-йодния симпортер (NIS) (111,113). Други miRNA, които се изучават широко в случаите на ТК, са miRNA-221 и miRNA-222. Те стимулират ангиогенезата и имат регулаторна роля в клетъчния цикъл. Изследвания към момента докладват асоциация на тези microRNA с по-голям метастатичен потенциал на ТК (114).

– Историческа промяна в генния профил на диференцирания тиреоиден карцином

Проучване върху генния профил на случаи на ДТК, диагностицирани в периода 1974–2009 г., установява следните генни промени: 1) честотата на *RAS* точковите мутации нараства значително след 2000 г. Тази тенденция е изцяло за сметка на случаите на фоликуларния вариант на ПТК; 2) честотата на *BRAF* мутациите е стабилна в разглеждания период; 3) честотата на *RET/PTC* мутациите значимо намалява. Авторите предполагат влияние на нов етиологичен фактор и считат, че радиационното лъчение не е отговорно за наблюдаваната промяна. В подкрепа на това становище е

наблюдението, че честотата на *RET/PTC*-пренарежданията, свързани етиологично с лъчево индуцирания ТК, намалява (115).

В друго подобно проучване се докладва повишена честота на *BRAF*^{V600E} мутацията (116). Епидемиологичните изследвания върху генните мутации при ДТК са малко и обхващат сравнително малък брой случаи, затова на тях трябва да се гледа критично. Необходими са по-големи серии, които да осигурят нужната статистическа сила за доказването на времеви тенденции в генния профил на ДТК и за търсенето на етиологични фактори (53).

2.4. Диагностичен подход при ДТК

– Ехографско изследване

Ехографското изследване е основен метод за диагностика на възлите на ЩЖ и за подбор на тези, показани за биопсия. Въз основа на многобройните проучвания в областта на диференциалната диагноза на тиреоидните възли се утвърждават няколко ехографски характеристики, свързани с повишен риск за малигненост (9,11,117–127). Това са хипоехогенност, неправилна форма на възела (възел, чийто предно-заднен размер е по-голям от напречния или от надлъжния), неравни граници (микролобулирани, инфилтративни, наличие на спикули) и микрокалцификати. Изследванията докладват висока специфичност (83–84%), но ниска чувствителност (26–59%) на посочените ехографски характеристики при разграничаване на доброкачествените от злокачествените възли (128,129). Хипоехогенността като белег за малигненост показва най-ниска чувствителност – 26.5% в обширния мета-анализ на Remonti и сътр. (129). Нито един от разглежданите ехографски белези няма достатъчно високи чувствителност и специфичност, за да може самостоятелно да определи възел като малигнен или бенигнен. Затова през последните 10 години се разработват ехографски системи, изградени на базата на посочените ехографски характеристики (1,121,123,130–133). С използването на тези системи се цели да се унифицира ехографското описание, да се подобри възпроизводимостта на резултатите от образното изследване и разбира се да се постигне по-добра диагностична точност в разграничаването на доброкачествените от злокачествените възли.

Възлите се класифицират в дадена категория според наличието на определени ехографски характеристики. За всяка категория е изчислен релативен риск за малигненост и е препоръчано терапевтично поведение (1,123,134). Ехографските системи, предложени от Американската и от Европейската тиреоидни асоциации (съответно АТА и ЕТА), са едни от широко използваните в клиничната практика и са валидирани с проспективни проучвания (1,132).

Системата на АТА е предложена през 2015 г. Тя включва 5 категории и е представена в табл. 2.

Таблица 2. Ехографска класификационна система на ATA, 2015 г.

<i>Категория</i>	<i>Ехографско описание</i>	<i>Риск за малигненост (%)</i>	<i>Терапевтично поведение</i>
Висок риск	Солиден хипоехогенен възел или смесен възел със солидна хипоехогенна част с поне 1 от следните суспектни характеристики: - неравни граници (инфилтративни, микролобулирани) - микрокалцификати - по-висок отколкото широк (taller than wide) - периферни прекъснати калцификати - еходанни за екстратиреоидна инвазия	>70–90	ТПБ на възел ≥ 1 cm
Междинен риск	Солиден хипоехогенен възел с гладки граници без суспектни ехохарактеристики	10–20	ТПБ на възел ≥ 1 cm
Нисък риск	Солиден изо-/хиперехогенен възел или смесен възел с ексцентрично разположена солидна част без суспектни ехохарактеристики	5–10	ТПБ на възел ≥ 1.5 cm
Много нисък риск	Спонгиозен възел или смесен възел без нито една от ехохарактеристиките, описани в по-високо рисковите категории	<3	ТПБ на възел ≥ 2.0 cm или наблюдение
Доброкачествена	Чиста киста (без солидна компонента)	<1	Не се препоръчва ТПБ

Легенда: ТПБ, тънкоиглена пункционна биопсия.

Системата на ATA е предложена през 2017 г. и се означава в литературата като European Thyroid Imaging and Reporting Data System (EU-TIRADS). Тя разделя възлите в 5 категории, като възлите с най-висок риск за малигненост се отнасят към пета категория (EU-TIRADS 5) (табл. 3).

Таблица 3. Ехографска класификационна система на ЕТА, 2017 г.

<i>Категория</i>	<i>Ехографско описание</i>	<i>Риск за малигненост (%)</i>	<i>Терапевтично поведение</i>
EU-TIRADS 5 Висок риск	Възел с поне 1 от следните суспектни характеристики: - неравни граници (микролобулирани и/или спикнули) - неправилна форма (по-висок отколкото широк, taller than wide или по-висок отколкото дълъг, taller than long) - микрокалцификати - изразена хипоехогенност (възелът е по-хипоехогенен от претиреоидните мускули)	26–87	ТПБ на възел ≥1 cm
EU-TIRADS 4 Междинен риск	Овален хипоехогенен възел с ясни и равни граници без суспектни ехохарактеристики	6–17	ТПБ на възел ≥1.5 cm
EU-TIRADS 3 Нисък риск	Овален изо-/хиперехогенен възел с ясни и равни граници без суспектни ехохарактеристики	2–4	ТПБ на възел ≥2 cm
EU-TIRADS 2 Доброкачествена	Чиста киста (без солидна компонента) или спонгиозен възел	~0	Не се препоръчва ТПБ
EU-TIRADS 1 Нормална	Без възли		

Легенда: ТПБ, тънкоиглена пункционна биопсия.

– ТПБ под ехографски контрол с цитологично изследване

Тънкоиглената пункционна биопсия под ехографски контрол с последващо цитологично изследване е най-ефективният и минимално инвазивен метод за диагностика на ПТК (6–11). Рутинното извършване и нарасналият опит на патолозите в областта на тиреоидната цитология доведе до увеличаване на диагностичната точност на метода и намаляване на броя на диагностичните тиреоидектомии. Позитивната предиктивна стойност (ППС) при ТПБ на възли на ЩЖ е 89–98%, а негативната предиктивна стойност (НПС) е 94–99%. Чувствителността и специфичността на метода са високи, като според различни проучвания варират съответно от 83–92% и от 75–97%. Докладваната точност е между 80–95% (12,13). Българските проучвания върху диагностичната стойност на ТПБ съобщават подобни резултати. В своя дисертационен труд доц. М. Сидерова докладва 90.3% чувствителност, 81.1% специфичност и 83.5% точност на ТПБ с последващо цитологично изследване (135). В дисертацията на проф. Р. Иванова диагностичната точност на метода е изчислена в два варианта. Веднъж

случаите на недетерминирана и суспектна за малигненост цитология са приети за истински позитивни (True positive, TP) и съобщената точност е 93.5%, а при втория вариант същите цитологични случаи са приети за фалшиво позитивни (False positive, FP) и изчислената точност на метода е 89% (41). В практиката се използват различни системи за отговор на тиреоидната цитопатология. Bethesda системата е една от тях и е създадена през 2007 г. от мултидисциплинарен екип след подробен анализ на публикуваната литература в областта и ревизирана през 2017 г. (14). Тази система осигурява възпроизводимост и сравнимост на резултатите от цитологичните изследвания, проведени в различни центрове. Системата се състои от шест категории, като всяка е свързана с определен риск за малигненост и съответен алгоритъм за терапевтично поведение (Табл. 4) (136). За категории III (B3) и IV (B4) по Bethesda са посочени двойка синонимни понятия, съответно атипия с неясно значение и фоликуларна лезия с неясно значение, фоликуларна неоплазма и суспекция за фоликуларна неоплазма. Всяка цитопатологична лаборатория избира кое от понятията да използва в дадената категория.

Таблица 4. Категории по Bethesda системата за отговор на тиреоидната цитопатология

Категория по Bethesda		Цитологична характеристика	Риск за малигненост (%)	Терапевтично поведение
B1	Недиагностична	- Кистично съдържимо - Липса или недостатъчен брой клетки - Други (неадекватна фиксация, оцветяване)	5–10	Повторна ТПБ
B2	Доброкачествена	- Доброкачествен фоликуларен възел (колоиден, аденоматозен) - Тиреоидит на Хашимото - Подостър тиреоидит - Други	0–3	Проследяване
B3	Атипия с неясно значение или Фоликуларна лезия с неясно значение	Наличие на микрофоликули или онкоцити в аспират с малък целуларитет; наличие на единични фоликуларни клетки с атипични цитоплазмени/ядрени белези	6–18	Повторна ТПБ, молекулярни тестове, лобектомия
B4	Фоликуларна неоплазма или Суспекция за фоликуларна неоплазма	Изразен целуларитет, оскъдно колоид, предоминиране на микрофоликули, структури тип розетки	10–40	Молекулярни тестове, лобектомия
B5	Суспекция за малигненост	Суспекция за: - ПТК	45–60	Тиреоидектомия или лобектомия

		<ul style="list-style-type: none"> - МТК - метастатичен карцином - лимфом - други малигнени заболявания 		
В6	Малигнена	<ul style="list-style-type: none"> - ПТК - НДТК - МТК - АТК - Плоскоклетъчен карцином - Метастатичен карцином - Неходжкинов лимфом - Друг 	94–96	Тиреоидектомия или лобектомия

Легенда: ПТК, папиларен тиреоиден карцином; МТК, медуларен тиреоиден карцином; НДТК, нискодиференциран тиреоиден карцином, АТК, анапластичен тиреоиден карцином

Петнадесет до тридесет процента от биопсираните възли имат недетерминирана цитология – категории В3, В4 и В5. В редица проучвания към недетерминираната цитология се отнасят само В3 и В4, т.к процентът на малигненост в категория В5 е висок. Сериозен диагностичен проблем са пациентите с цитологичен резултат В3 и В4. Те често се насочват за извършване на диагностична оперативна интервенция, като 70–80% от оперираните възли са доброкачествени на трайната хистология (14).

– Молекулярни тестове

Има редица изследвания за използването на молекулярни тестове за подобряване на диагностичната стойност на ТПБ и избягване на ненужни диагностични лобектомии. В основата на тези тестове стои изследването на чести мутации с доказана роля в онкогенезата на ДТК като $BRAF^{V600E}$ мутацията, точковите мутации в *RAS*-гените, *PAX8/PPAR γ* -пренареждането и други. При използването на молекулярни тестове е важно познаването на техните характеристики. Някои тестове изследват ДНК и откриват мутации (7-генния молекулярен панел; ThyroSeq V2; ThyroSeq V3). Други характеризират генния експресионен профил на транскрипционно ниво (информационна РНК). Част от молекулярните тестове са от полза за предсказване на доброкачествения характер на възела (изключващи, rule out), други предсказват злокачествения му характер (включващи, rule in). Пример за изключващ тест е Afirma Gene Expression Classifier (Afirma GEC). Той изследва експресията на 142 гена на транскрипционно ниво чрез микрочипов анализ. Не се препоръчва за използване при възли категория В5, защото има ниска специфичност и ППС. Новото поколение молекулярен тест Afirma Gene Sequencing Classifier (Afirma GSC) показва по-висока специфичност при запазена висока чувствителност, но все още не изпълнява критериите за включващ тест. ThyroSeq V2 изследва наличието на повече от 400 точкови мутации и 42 генни пренареждания. Той показва висока ППС и НПС, съответно 83% и 96% и изпълнява едновременно критериите

за включващ и изключващ тест (15,16). Следващото поколение ThyroSeq версия 3 (ThyroSeq V3) разширява профила на изследваните генни мутации. Това води до увеличаване на чувствителността с минимален брой FN случаи, но регистрира повече FP случаи. Сравнение на диагностичните параметри на молекулярните тестове е представено в табл 5.

Таблица 5. Сравнение на диагностичната стойност на наличните молекулярни панели в САЩ

<i>Тест</i>	<i>Чувствителност (%)</i>	<i>Специфичност (%)</i>
Afirma GEC	92	52
ThyroSeq (7-генен панел)	61	98
ThyroSeq V2	91	93
ThyramiR (8-генен панел и microRNA)	89	85
ThyroSeq V3	94	82
Afirma GSC	91	68

Легенда: Afirma GEC, Afirma Gene Expression Classifier; ThyroSeq V2, ThyroSeq variant 2; ThyroSeq V3, ThyroSeq variant 3; Afirma GSC, Afirma Gene Sequencing Classifier.

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.

– Нови потенциални биомаркери при диференциран тиреоиден карцином

Проучвания установяват диференцираща експресия на гени при доброкачествени възли и ДТК (137,138). Алтернативен подход за изучаването на генния профил на ДТК е изследването на продуктите на генната експресия (протеини) в серума. Представяме няколко потенциални биомаркери, изследвани при пациенти с ДТК. Важно е да се отбележи, че до момента разработките в областта са малко и с противоречиви резултати.

Тъканен инхибитор на металопротеиназа-1 (TIMP-1) е инхибитор на множество металопротеинази. Редица проучвания доказват повишената експресия на *TIMP1*-гена при ПТК (13,30,31,22). Това се потвърждава и при изследване с участието на Катедрата по ендокринология върху български пациенти с ПТК (140). Маета и сътр. докладват повишена експресия на *TIMP-1* и металопротеиназа-9 (*MMP-9*) протеините в туморна тъкан от ПТК (141). Друго проучване изследва серумни нива на *TIMP-1* и *MMP-9* при пациенти с ПТК и пациенти с доброкачествени възли (142). Установяват се по-високи нива в групата на ПТК. Канадски колектив провежда подобно изследване, но не намира разлика в нивата на *TIMP-1* между пациентите с ПТК и с доброкачествени възли (36). Заслужава интерес наблюдаваната корелация между експресията на *TIMP1*-гена и

BRAF^{V600E} мутацията в някои изследвания. В ретроспективно проучване се доказва, че 89% от 71 случая на *BRAF*^{V600E}(+) ПТК експресират TIMP-1 протеина (139). Ролята на TIMP-1 в туморната генеза на ДТК е все още неясна. Vommarito и сътр. установяват чрез *in vitro* опити, че *BRAF*^{V600E} мутацията стимулира експресията на *TIMP1* гена с активното участие на NF-κB-системата (143). Колективът докладва още, че рекомбинантният TIMP-1 протеин стимулира дозозависимо пролиферацията на *BRAF*^{V600E} положителни ПТК клетъчни линии (143).

YKL-40 е гликопротеин, който се синтезира от ракови, стволови и възпалителни клетки (неутрофили и макрофаги). Кодира се от *CHI3L1*-гена. Литературните данни сочат, че YKL-40 има роля в ангиогенезата, клетъчната пролиферация и екстрацелуларното ремоделиране (144). Cheng и сътр. установяват повишена експресия на *CHI3L1*-гена при ПТК и докладват още корелация с по-напреднали стадии на заболяването по TNM-класификацията (145). Изследване върху български пациенти също съобщава за повишена *CHI3L1* експресия в ПТК туморна тъкан (140). Докладват се повишени серумни и плазмени нива на YKL-40 при пациенти с различни видове злокачествени заболявания (рак на гърдата, колоректален карцином, глиобластом, плоскоклетъчен рак на глава и шия) в сравнение със здрави контроли на сравнима възраст (144,146,147). Единственото изследване върху пациенти с ТК не установява разлика в серумните нива на YKL-40 при пациенти с ПТК и с доброкачествени тиреоидни възли (36).

Галектин-3 (*Gal-3*) е бета-галактозид свързващ полипептид, който се експресира в малигнени фоликуларни клетки. Кодира се от *LGALS3*-гена. Галектин-3 е регулаторен компонент на клетъчния цикъл – инхибира апоптозата и стимулира клетъчната пролиферация (148). В литературата има сериозни доказателства за неговата диференцираща експресия при ДТК (19,149–151). Използва се като имунохистохимичен маркер в цитологични и хистологични препарати за диагноза на ДТК (152). Сидерова и сътр. изследват Gal-3 като имунохистохимичен маркер, използвайки парафинови блокчета на 64 резецирани тиреоидни възела на български пациенти. Тридесет и осем от възлите са злокачествени, а 26 – доброкачествени. Проучването установява, че Gal-3 има 94.7% чувствителност и 69.2% специфичност за разграничаване на злокачествените от доброкачествените възли. В изследването Gal-3 не се позитивизира в нормална тиреоидна тъкан (153). Проучванията върху нивата на Gal-3 в периферна кръв на пациенти с ДТК са малко и с противоречиви резултати (151,154).

2.5. Морфологични особености на ДТК

Клетките на ПТК имат отличителни ядрени белези, на които се основава хистологичната диагноза (светли, тип матово стъкло ядра, туморните ядра са по-големи от тези на нормалните фоликуларни клетки, съдържат еозинофилни вътреядрени включвания и лонгитудинални вгъвания на ядрената мембрана). Различават се няколко хистологични варианта на ПТК: 1. Микрокарцином; 2. Класически вариант; 3. Фоликуларен вариант; 4. Tall cell вариант; 5. Дифузен склерозиращ вариант; 6. Солиден вариант; 7. Цилиндричноклетъчен вариант; 8. Warthin-like вариант; 8. Онкоцитен вариант; 9. Светлоклетъчен вариант; 10. Крибриформен с морули; 11. Hobnail вариант; 12. ПТК с фасциит-подобна строма.

Класическият ПТК се отличава с наличие на папиларни по структура пролиферации (155). Папиларният микрокарцином включва всички ПТК с размер ≤ 1 cm, независимо от техните морфологични особености. Открива се често в аутопсионни серии (6–36%) (156). Прогнозата при този вид е много добра. Мета-анализ на проучвания върху мПТК сочи, че в 28% има метастази в лимфни възли (ЛВ) при диагностицирането, но карцином-свързаната смъртност е едва 0.3%. Далечните метастази са редки и има едва няколко проучвания, анализиращи вероятни рискови фактори (157,158). Установено е, че далечните метастази при пациенти с мПТК са по-чести при по-голям размер на тумора (>8 mm), наличие на лимфни метастази и напреднала възраст (92). Горепосоченият мета-анализ докладва честота на фоликуларния вариант на ПТК в групата на мПТК от 9.7–31%, на tall cell варианта – 0.8%, а на дифузния склерозиращ вариант на ПТК – 5–11.7%. При мПТК заболяемостта е по-голяма при женския пол, като съотношението е 4.85:1 (157). Интересен е фактът, че проучвания върху аутопсионни серии установяват значително по-малки полови различия (159).

Фоликуларният вариант на ПТК е относително чест – около 30% от всички ПТК. Различават се два основни вида – капсулиран (неинвазивен) и инвазивен. И двата вида имат фоликуларен строеж, но при капсулирания има фиброзна капсула, докато при инвазивния се наблюдава инфилтративен растеж (160). При фоликуларния вариант на ПТК няма папиларни по структура пролиферации. Хистологичната диагноза е на базата на ядрените характеристики на туморните клетки. В миналото е преобладавал инвазивния, като в момента половината до две трети от случаите са на капсулиран фоликуларен вариант на ПТК (161). Двата вида се различават по отношение на биологичното си поведение и на молекулярно-генетичния си профил. Капсулираният фоликуларен вариант на ПТК е чест носител на *RAS* мутация, докато инвазивният – на *BRAF*^{V600E} мутацията (162,163). Докато капсулираният има благоприятно протичане, то инвазивният се отличава с по-висок метастатичен потенциал и риск за рецидив, но въпреки това сходен с този на класическия ПТК. Обобщение на шест проучвания посочва, че при 107 случая на капсулиран фоликуларен вариант на ПТК 25% са с лимфни метастази и 1% с далечни метастази. От 107-те пациенти един умира от заболяването,

двама са живи при персистиране на заболяването, докато при останалите 104-има липсват клинични, структурни и биохимични данни за заболяване (161). При проучване на 61 пациенти с капсулиран фоликуларен вариант на ПТК честотата на лимфните метастази е 5%, като в серията няма случай на далечни метастази (164). Поради категоричните данни за благоприятно протичане и много нисък риск за рецидив е предложено капсулираният фоликуларен вариант на ПТК да се преименува на „неинвазивна фоликуларна неоплазма с папиларно подобни ядрени белези“ (*noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features – NIFTP*) (165).

Капсулираният фоликуларен вариант на ПТК може погрешно да се диагностицира като фоликуларен аденом или карцином. Определящи за диагнозата на фоликуларния вариант на ПТК са ядрените белези, характерни за ПТК. Прилагането на имунохистохимични и молекулярни маркери също има роля (166).

Tall cell вариантът се характеризира с клетки, чиято височина надвишава поне 3 пъти ширината им. Честотата на този вид ПТК варира от 3.2–19% по литературни данни (167). Широкият интервал може да се дължи на различията в критериите за диагноза. Според АТА повече от 50% от туморните клетки трябва да имат характеристиките на tall cell, за да се постави тази диагноза (1). Tall cell вариантът е с по-агресивно биологично поведение в сравнение с класическия ПТК – среща се с по-голяма честота при по-възрастни пациенти, по-чести са шийните лимфни метастази, рецидивите, както и карцином-свързаната смъртност. *BRAF* мутацията се установява приблизително в 80% от случаите на tall cell вариант на ПТК (92).

Дифузият склерозиращ вариант на ПТК е рядък хистологичен вариант с честота около 3% (0.7–6.6%) (3,168). Той е по-чест при по-млади пациенти и е в асоциация с ТХ. Прогнозата при пациенти с дифузен склерозиращ вариант на ПТК е сходна с тази на класическия ПТК, но се съобщава по-висока честота на локо-регионалните и далечни метастази (168,169).

Някои хистологични варианти на ПТК са свързани с фамилен туморен синдром. Крибриформният с морули вариант е рядък (0.5% от ПТК), но се среща в 40% в съчетание с ФАП. Наличието на β -катенин положителна имунохистохимия има важно диагностично значение при този рядък вид ПТК. Няма хистологичен белег, който да разграничи спорадичния крибриформен с морули вариант на ПТК от този, асоцииран с ФАП, но е важно да се отбележи, че мултифокалността се среща по-често при пациенти с ФАП. В около 40% диагнозата на ТК предхожда диагнозата на ФАП, затова е уместно при пациенти с крибриформен с морули ПТК да се извърши гастроентерологична и генетична консултация (38).

Други редки варианти на ПТК са *солидният вариант* (3%), *цилиндричноклетъчният* (0.2%), *онкоцитният* (1–11%), *Warthin-like вариант*, *светлоклетъчният вариант* (<1%), *hornail вариант* (<2%) и *ПТК с фасциит подобна строма* (3). Познаването на хистологичните варианти на ПТК е важно не само за патолозите, но и за клиницистите ендокринолози, т.к. някои хистологични варианти се свързват с по-неблагоприятна прогноза. Според литературните данни такива са tall cell

вариантът, дифузно склерозиращият вариант, цилиндричноклетъчният и hobnail вариантът на ПТК (41).

Въпреки че ПТК и ФТК се обединяват в групата на ДТК, ФТК показва специфики в биологичното си поведение. През последните години честотата му намалява. Счита се, че причини за това са стриктните критерии за диагностика (капсулна и съдова инвазия), нарастващата честота на ПТК и свръхдиагнозата на фоликуларния вариант на ПТК. Фоликуларният тиреоиден карцином метастазира основно по хематологичен път в резултат на склонността си към съдова инвазия. Лимфните метастази са редки и се оценяват на около 10% (171). Хистологично се различават два варианта на ФТК – капсулиран и обширно инвазивен (3). Фоликуларният тиреоиден карцином се диагностицира след установяване на съдова или капсулна инвазия, за което е необходимо хистологично изследване. Цитологичното изследване е скринингов, а не диагностичен тест за възлите с фоликуларен строеж. Счита се, че ФТК има по-агресивно поведение в сравнение с ПТК (172). Преживяемостта без структурни и биохимични белези на заболяване (disease-free survival) при пациенти, лекувани от ФТК и проследени за период от 40 месеца, варира от 46%–97% в зависимост от възрастта, наличието на далечни метастази при диагностицирането, съдовата инвазия, размера на тумора (173,174).

Онкоцитният (Hürthle-клетъчен) карцином отскоро се разглежда като самостоятелен вид ДТК. Изграден е от клетки с гранулирана еозинофилна цитоплазма. Микроскопският изглед на цитоплазмата се дължи на множеството митохондрии в нея. За Hürthle-клетъчния тумор е характерно метастазиране в шийни лимфни възли, както и по-чести рецидиви в сравнение с класическия ФТК. Онкоцитният карцином е с по-лоша прогноза по отношение на преживяемостта от ФТК (175,176). Важно от клинична гледна точка е по-ниската му чувствителност към ¹³¹I (177).

2.6. Оценка на риска за рецидив и карцином-свързана смъртност

Оценката на риска за рецидив и карцином-свързаната смъртност при пациенти с ДТК е важна и определя терапевтичното поведение. Тя започва още постоперативно с хистологичното pTNM стадиране на American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC). Предимствата на тази система са следните: 1) дава информация за очакваната преживяемост на пациента, базирайки се на данни за средната преживяемост на пациентите в тази група; 2) улеснява комуникацията между лекарите, участващи в терапевтичния екип; 3) подпомага вземането на решения относно лечението и проследяването на пациентите с ДТК. Тази стадираща система оценява добре риска за смъртност, но не и риска за рецидив (178). В литературата се описват и други системи, показващи добри статистически резултати в оценката на риска за рецидив и карцином-свързаната смъртност – количествената класификация (QTNM), създадена от Onitilo и сътр. и класификацията на клиниката Mayo (MACIS). QTNM класификацията оценява хистологичния вид на тумора, големината на тумора,

наличието на лимфни и далечни метастази и възрастта на пациента, като се дават съответни точки (179). Тази класификация е създадена, за да прогнозира риска за рецидив, но показва добри резултати и по отношение на карцином-свързаната смъртност (180). По литературни данни наред с AJCC/UICC TNM класификацията, MACIS класификацията дава най-добри резултати в предвиждането на преживяемостта. Зад абривиатурата MACIS стои метастаза (metastasis); възраст (age); радикалност на оперативната интервенция (completeness of resection); инвазия на тиреоидната капсула (invasion); размер на тумора (size) (181).

Карцином-свързаната смъртност при пациентите с ДТК нараства с възрастта. Проучване върху 3,664 пациенти в Memorial Sloan Kettering Cancer Center установява влошаване на преживяемостта с нарастване на възрастта без да се откроява определена възрастова граница. В 7-ото издание на AJCC/UICC TNM класификацията за възрастова граница се приема 45 г., а в 8-ото – 55 г. Всички пациенти от 45–54 г. без далечни метастази се класифицират като I стадий на заболяването според 8-ото издание. Авторите на едно наскоро приключило международно проучване върху 9,484 пациенти с ДТК (с медиана на проследяване от 5-години) съобщават, че 12% от пациентите са рестадирани от II в I стадий в съответствие с новата възрастова граница в 8-ото издание на AJCC/UICC TNM класификацията. Съобщената 10-годишна преживяемост в групата на рестадираните е 98% (182).

През 2015 г. АТА представя своя класификация за първоначална оценка на риска от рецидив при пациенти с ДТК. Пациентите се разделят в три рискови групи – нискорискова група, група с междинен риск и високорискова група (1,183).

Нискорисковата група включва пациенти без локо-регионални и далечни метастази, без инвазия на тумора в околните тъкани, с резециран тумор в целия му обем, без съдова инвазия и без агресивна хистология. Ако няма предоперативни ехографски и цитологични данни за лимфни метастази и такива не са открити при интраоперативната инспекция, се приема нодален статус N0. Ако при шийната лимфна дисекция се установят <5 микрометастази (д<0.2 cm), пациентът отново се числи в нискорисковата група. Това е модификация, включена в последните препоръки на АТА от 2015 г. Към нискорисковите пациенти се включват тези с „неинвазивна фоликуларна неоплазма с папиларно подобни ядрени белези“ (NIFTP), както и пациентите с интратиреоиден ФТК без или с инвазия на <4 съда. Към нискорисковата група се числи и мПТК (уни- или мултифокален), като *BRAF*^{V600E} статусът не променя това.

Групата на междинния риск включва пациентите с шийни лимфни метастази и/или с начална (микроскопска) екстратиреоидна инвазия на тумора. Към междинната група се числят и пациентите с хистологично агресивен вариант на ДТК (tall cell вариант, дифузен склерозиращ вариант, цилиндроклетъчен и hobnail карцином), както и тези с ПТК със съдова инвазия.

Високорисковата група включва пациенти с макроскопска инвазия на тумора в околцитовидните меки тъкани; пациенти, при които туморът не е премахнат в целия

си обем; пациенти с шийни лимфни метастази с диаметър >3 cm и/или наличие на далечни метастази.

Разпределението на пациентите в рискови групи дава важна информация на клинициста – при наличие на начална екстратиреоидна инвазия рискът от рецидив е 3–9%, а при макроскопска инвазия на околощитовидните структури – 23–40% (184,185). Фоликуларният тиреоиден карцином със съдова инвазия на >4 съда се смята за високорисков, т.к. нарастването на броя инвазирани кръвоносни съдове води до увеличаване на риска от далечни метастази (185,186).

2.7. Лечение на ДТК

– Хирургично лечение

Обем на операцията (тиреоидектомия или лобектомия)

Американската тиреоидна асоциация препоръчва тоталната тиреоидектомия при пациенти с ДТК и размер на тумора >4 cm, при тумори с по-малки размери, но с макроскопска екстратиреоидна инвазия (T4), при наличие на „клинично значими“ лимфни метастази (N1) и при далечни (M1). При тумори между 1–4 cm би могло да се извърши както лобектомия, така и двустранна интервенция (тотална или субтотална тиреоидектомия) (1). От друга страна в становището от 2006 г., ETA препоръчва тиреоидектомия при всички ДТК >1 cm. И двете организации са единодушни, че при мПТК без локо-регионални (N0) и далечни метастази (M0) лобектомията е препоръчителната хирургична интервенция (1,21).

Към момента липсват проспективни, рандомизирани, контролирани проучвания, разглеждащи въпроса за оптималния обем на хирургичната интервенция при пациенти с ДТК <4 cm, без лимфни и далечни метастази. Този тип изследвания трябва да включват между 360–800 пациенти, които да бъдат рандомизирани и проследени за минимален период от 6–10 години. На практика това е трудно осъществимо и ценово необосновано. Затова препоръките на ATA и ETA по въпроса за обема на хирургичната интервенция за лечение на ДТК се базират на ретроспективни проучвания върху национални регистри, както и върху изследвания на третични центрове (1,21).

Използвайки Националния раков регистър на САЩ (National Cancer Data Base – NCDB), Valimoria и сътр. анализират 52,173 случая на ПТК, лекувани хирургично в периода 1985–1998 г. Колективът докладва по-висок риск от смъртност с 21% при лобектомираните пациенти в сравнение с тиреоидектомираните. При поданализ в групата на мПТК липсва разлика в смъртността между тиреоидектомирани и лобектомирани (187). Резултатите в това изследване биха могли да се обяснят с хетерогенността на пациентите в групата на лобектомиите. Около 9% от тях са с тумори >4 cm, 18.4% получават терапевтична доза ¹³¹I, въпреки че следоперативно имат запазен интактен лоб. Освен това 1.2% са с далечни метастази при установяването на заболяването. Това показва, че в групата на лобектомията има пациенти с висок базов риск за рецидив на ТК и за намалена преживяемост (187).

Проучване върху базата данни SEER разглежда 4,402 нискорискови пациенти, класифицирани като такива според системата AMES (age, metastases, extrathyroidal extension, tumor size). Колективът не намира разлика в преживяемостта при лобектомираните и тиреоидектомираните пациенти (188). Последващи проучвания върху данни от SEER също не установяват разлика в 10-годишната преживяемост между лобектомирани и тиреоидектомирани пациенти (188–190). През 2014 г. Adam и сътр. анализират преживяемостта при 61,775 пациенти с ПТК между 1–4 cm, оперирани в периода 1998–2006 г. (данни от NCDB). Медианата на проследяване е 82 месеца. Изследователите не откриват разлика в преживяемостта между лобектомирани и тиреоидектомирани пациенти (191). За разлика от Valimogia и сътр., в анализа си Adam и сътр. вземат предвид и фактори с потенциално влияние върху преживяемостта като екстратиреоидна инвазия на тумора, наличие на лимфни и/или далечни метастази, както и коморбидитета на пациентите (187,191). Nixon и сътр. съобщават, че 10-годишната карцином-свързана смъртност при пациенти с ДТК <4 cm и без екстратиреоидна инвазия е <1% независимо от обема на операцията. Влияние оказват възрастта и мъжкият пол (192).

В обобщение литературните данни сочат, че при пациенти с ДТК <4 cm обемът на хирургичната интервенция (лобектомия или тиреоидектомия) не променя дългосрочната прогноза по отношение на преживяемостта.

В раковите регистри на САЩ рецидивите на ТК не се вписват. Това прави невъзможно да се анализира влиянието на оперативния обем върху риска от рецидив. Изследванията, публикувани в литературата по този въпрос, са единствено институционални (на третични центрове). Голямо проучване на болницата Ito (Токио, Япония) разглежда 1,088 пациенти с ПТК (1986–1995 г.), при които е извършена лобектомия, без радиойодаблация (РЙА). При всички тях е осъществена рутинно централна и латерална лимфна дисекция от страната на карцинома. Докладваната честота на рецидиви за 25-годишния период на наблюдение е 6.5% в тиреоидния остатък и 9.4% в регионални ЛВ (193). Ограничения на проучването са липсата на група от тиреоидектомирани пациенти за сравнение, както и фактът, че не всички пациенти отговарят на съвременните критерии за извършване на лобектомия (7.7% са с екстратиреоидна инвазия на ПТК и 10% са с тумори >4 cm) (193). Резултатите на японския колектив за риска от рецидив на ПТК след лобектомия са близки до резултатите, получени при институционално проучване на Mayo Clinic върху тиреоидектомирани пациенти в периода 1940-1999 г. (194). Фактори, свързани с висок риск от рецидив и в двете изследвания, са наличието на лимфни метастази при първоначалната диагноза, екстратиреоидна инвазия на тумора и диаметър >4 cm. Поданализът в проучването на болница Ito показва, че лобектомията при нискорискови пациенти (тумор <4 cm, без екстратиреоидна инвазия, N0, M0) дава отлична дългосрочна прогноза (100% 25-годишна преживяемост) и нисък риск за рецидив (6.0% за рецидиви в тиреоидния остатък; 6.3% за рецидив в регионални ЛВ) (193).

При тиреоидектомия рисковете от постоперативни усложнения като хипопаратиреоидизъм (хипоПТ), кръвене, парализа на ларингеален възвратен нерв (RLN) и дихателни нарушения са по-големи в сравнение с лобектомията (195). Това е валидно дори за опитните хирурзи – тези, които оперират повече от 100 случая на ТК годишно. Използвайки HCUP-NIS (Healthcare Cost and Utilization Project-National Inpatient Sample) изследователи са установили, че процентът на постоперативните усложнения след лобектомия за опитните хирурзи е 7.6%, а след тотална тиреоидектомия – 14.5%. Процентът на постоперативни усложнения за хирурзи, които оперират по-малко от 10 случая на ТК за 1 година, е съответно 11.8% и 24.1% (196).

Анализ върху 29,512 пациенти с ПТК, оперирани в САЩ в периода 1988–2010 г., установява, че 73.4% от пациентите с мПТК са тиреоидектомирани (197). Колективът отбелязва, че лобектомията се използва значително по-рядко за лечение на мПТК в САЩ въпреки натрупаните доказателства за нейната ефективност и по-нисък риск от усложнения (197).

В заключение обемът на хирургичната интервенция при ДТК се определя от множество фактори като водещи са клинично-патологичните характеристики на тумора. Под внимание могат да се вземат и други фактори – възраст на пациента, пол, коморбидитет, анамнеза за облъчване в областта на главата и шията, фамилна анамнеза за ТК, нодозна трансформация на другия дял и не на последно място желанието на пациента.

Лимфна дисекция

Шийните лимфни метастази са чести при ДТК. Те са важен фактор при стадирането на заболяването. Терминът „клинично значима“ лимфна метастаза се използва, когато метастатичният ЛВ е палпируем, видим на ехографско изследване или се установява при оперативната интервенция. Лимфната дисекция, извършена по повод на „клинично значима“ лимфна метастаза, се означава като терапевтична. Процентът на „клинично значимите“ шийни лимфни метастази при пациенти с ПТК е около 35% (198). Проучвания при пациенти с ПТК и обширна шийна лимфна дисекция с много внимателно хистологично изследване на отстранените ЛВ установяват наличие на лимфни метастази в 12–81% от случаите (92,198–201). Въз основа на тези резултати е въведен терминът „субклинични“ лимфни метастази. Той означава тези лимфни метастази, които са неустановими палпаторно, ехографски и при интраоперативна инспекция. При проучвания на пациенти с мПТК честотата на „субклиничните“ лимфни метастази в централния шийен компартимент варира от 37–64% (198,202–204). След анализ на редица фактори се установява, че мъжкият пол, екстратиреоидната инвазия и туморната мултифокалност са самостоятелни предиктивни фактори за наличието на „субклинични“ метастази в изследвания компартимент (203). Както при мПТК, така и при ПТК „субклиничните“ метастази рядко стават „клинично значими“, дори и нелекувани. Метастазите, установени при профилактична лимфна дисекция, обикновено са малки. Средният размер, докладван в различни проучвания, е 0.35 ± 0.24

cm (203) и 0.47 ± 0.09 cm (205). Въведено е понятието микрометастази за метастази с диаметър <0.2 cm. Проучването на Cranshaw и сътр. показва, че рискът от локо-регионален рецидив при хистологично доказани микрометастази е нисък и е много по-нисък от риска при по-големи метастази (5% срещу 32%) (206). Изследване на Ito и сътр. доказва, че наличието на шийни метастази >1.5 cm се свързва с по-висок риск от рецидив в сравнение с N0 или с наличие на шийни метастази под този размер (207). Важен клиничен въпрос е връзката между шийните лимфни метастази и преживяемостта при пациенти с ДТК. Ретроспективно проучване, използващо данни на SEER и NCDB посочва, че наличието на лимфни метастази увеличава карцином-свързаната смъртност при млади и при по-възрастни пациенти. Въпреки това за млади пациенти (<55 г.) тази корелация е с малко клинично значение (178,208). Проучването на Yamashita и сътр. докладва, че екстранодалната инвазия на метастатични шийни лимфни възли независимо от размера им се свързва с намалена преживяемост при пациентите с ДТК (209).

Значението на терапевтичната лимфна дисекция при „клинично значими“ метастатични шийни лимфни възли е ясна, но тази на профилактичната остава повод за дебат. Според препоръките на ATA профилактичната централна шийна лимфна дисекция е оправдана при пациенти, при които са налице фактори за повишен риск от метастази и рецидив на заболяването – напреднала възраст, голям туморен размер (>4 cm), екстратиреоидна инвазия, клинични данни за метастази в латералния компартимент (210,211). Проучванията върху корелацията между $BRAF^{V600E}$ мутацията при ДТК и наличието на лимфни метастази са с противоречиви резултати (212–214). Въз основа на това ATA не препоръчва $BRAF^{V600E}$ статусът да се взема предвид при решението за профилактична централна шийна лимфна дисекция.

– Радиойодтерапия

Тоталната или субтотална към тотална тиреоидектомия с последваща РЙА е стандартът за лечение на ДТК в продължение на десетилетия. Множеството проучвания, изследващи терапевтичния ефект на РЙА върху преживяемостта и дългосрочния риск от рецидив, показват нейните ограничения в определени групи ДТК пациенти (1). Благодарение на техническия напредък в ехографията и високочувствителните методи за изследване на Tg в динамика днес РЙА не се препоръчва с цел улесняване на дългогодишното проследяване на пациентите с ДТК. Като следствие от това в съвременната клинична практика РЙА се прилага по-рядко и при наличие на конкретни индикации.

Проучванията, разглеждащи влиянието на РЙА върху дългосрочната прогноза на нискорисковите пациенти (класифицирани по критериите на ATA, 2015 г. – T1–T2N0M0) са обсервационни. Те имат ограничена статистическа сила, т.к. изследват много редки събития – карцином-свързаната смъртност при нискорискови пациенти е $<1\%$, а рискът от рецидив на заболяването е около 3% (1). Ретроспективно мултицентрово изследване проследява 1,298 нискорискови пациенти с ДТК (класифицирани по критериите на ATA,

2015 г.) за период с медиана от 10.3 години. Не се наблюдава ефект на РЙА върху преживяемостта (overall survival) и върху преживяемостта без структурни и биохимични белези на заболяване (disease-free survival) (215). Два големи мета-анализа, разглеждащи терапевтичната роля на РЙА при нискорискови ДТК пациенти, не намират значим ефект на РЙА върху карцином-свързаната смъртност (215,216). Резултатите по отношение на риска от рецидив са противоречиви, като по-новите данни сочат, че РЙА не оказва влияние върху честотата на рецидивите (215–217).

Ibrahimipasic и сътр. разглеждат 424 пациенти с ДТК без инвазия на тумора в околни шийни структури и без далечни метастази. Пациентите са тиреоидектомирани и проследени в един третичен център (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York), Включващ критерий в проучването е ниво на Tg под супресия (Tg/LT4) <1 ng/ml на 6–8 седмица след операцията. Пациентите се разделят на две групи в зависимост от това дали са провели РЙА. Изследователите не установяват разлика в честотата на рецидивите между двете групи (218). Друго проучване проследява 136 пациенти с ДТК (T1b-T3N0M0) за период с медиана 44 месеца. Всички са със стойност на стимулиран Tg (sTg) <1 ng/ml и без суспектни ехографски данни на 3-ти месец след операцията. При наблюдението 98.5% от пациентите са продължили да имат sTg<1 ng/ml и нормална ехографска находка. В заключение се посочва, че пациентите с ДТК, класифициран по TNM като T1b-T3N0M0 и негативен sTg, не подлежат на РЙА (219). Последващо изследване на същия колектив анализира 154 тиреоидектомирани нискорискови пациенти с Tg/LT4≤0.25 ng/ml и без суспектна постоперативна ехографска находка. Извършена е РЙА, като на посттерапевтичния скен при всички пациенти липсва натрупване на ¹³¹I извън тиреоидното ложе. Колективът не установява рецидиви при проследяване с медиана от 2 години (220). Данните от представените проучвания сочат, че РЙА няма допълнителни ползи при пациенти с ДТК, които имат нисък и междинен базов риск за рецидив и ниски нива на Tg следоперативно.

От извършен мултивариационен анализ върху 21,870 пациенти с ДТК (T3N0M0/Mx и T1-3N1M0/Mx) след корекция по отношение на демографски и клиничко-патологични фактори се установява, че РЙА намалява карцином-свързаната смъртност с 29% (221). Проспективни данни на National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group (NTCTCSG) пък сочат, че приложението на РЙА при пациенти в стадии I и II по NTCTCSG системата (пациенти <45 г. без далечни метастази и пациенти ≥45 г. с тумор <4 cm без екстратиреоидна инвазия и без лимфни метастази) не увеличава карцином-свързаната преживяемост (disease specific survival) и преживяемостта без структурни и биохимични белези на заболяване (disease-free survival) (222,223). Скорошно изследване на Kim и сътр. разглежда 704 случая на мПТК, диагностицирани между 1994–2004 г. Пациентите с микроскопска екстратиреоидна инвазия на тумора, мултифокалност или метастази в ЛВ се класифицират като пациенти с междинен риск за рецидив. Радиойодаблация се извършва при 578 (82%) от всички участници в проучването, а при останалите 126 – не. С медиана на проследяване от 5.3 години се установяват 6 рецидива (0.9%), като и шестимата пациенти са получили терапевтична

доза ¹³¹I. Анализът на данните след извършените корекции по отношение на клинично-патологичните характеристики на карциномите не установява разлика във вероятността от рецидив в двете групи пациенти – с и без РЙА. След поданализ в групата на мПТК с междинен риск РАЙ отново не показва ефект върху риска от рецидив (134).

На базата на литературните данни АТА не препоръчва РАЙ при ДТК пациентите с нисък риск за рецидив (T1–T2N0M0) (224).

В литературата има проучвания, които докладват полза от РЙА по отношение на преживяемостта при пациенти с междинен риск по АТА класификацията, 2015 г. (T3N0M0, T1-T3N1M0, агресивен хистологичен вариант). Мултивариационните анализи на две големи ретроспективни изследвания установяват, че РЙА е свързана с по-голяма преживяемост при агресивните хистологични варианти на ПТК (tall cell вариант и дифузен склерозиращ вариант) (225,226). Подобен анализ върху данни от SEER докладва увеличена преживяемост при пациенти с ПТК и лимфни метастази, при които е извършена РЙА. Трябва да се отбележи, че за пациентите <45 г. разликата в преживяемостта е много ниска (1% разлика в абсолютния риск) и клиничното ѝ значение е съмнително. Но при пациентите ≥65 г. тя е по-значима (4% разлика в абсолютния риск) (221). В своето проспективно проучване NTCTCSG разглежда и пациенти ≥45 г. с лимфни метастази (III стадий според NTCTCSG системата, междинен риск според АТА класификацията, 2015 г.). Колективът съобщава за увеличена преживяемост при пациентите с РЙА, като докладва също по-висока карцином-свързана преживяемост (disease specific survival) и преживяемост без структурни и биохимични белези на заболяване (disease-free survival) при тях (223). Ретроспективно институционално проучване (Хон Конг) върху 421 пациенти с лимфни метастази докладва по-висока преживяемост при пациентите с РЙА в сравнение с тези без. Най-голяма полза от РЙА върху преживяемостта е наблюдавана при пациентите с лимфни метастази с размер >1 cm или разположение в латерален компартимент (227).

На базата на литературните данни АТА препоръчва извършването на РЙА при пациенти с ДТК и междинен риск за рецидив (класифицирани по критериите на АТА, 2015 г.), като е вероятно най-голяма полза да имат пациентите с агресивен хистологичен вариант на ДТК, голям размер на ангажираните ЛВ, лимфни метастази в латерален компартимент и напреднала възраст. В препоръките на АТА от 2015 г. изрично е подчертана необходимостта от повече изследвания, разглеждащи терапевтичната ефективност на РАЙ при пациентите с междинен риск (1).

Изследванията върху пациенти с ДТК и висок риск за рецидив докладват категорична полза от извършването на РЙА по отношение както на преживяемостта, така и на риска от рецидив. Въз основа на това е формулирана и препоръката на АТА за следоперативно провеждане на РЙА в групата на високия риск (222,228).

– Супресивно лечение с LT4

Супресивната терапия се основава на факта, че клетките на ДТК експресират TSH-рецептора и отговарят на TSH-стимулация с растеж и пролиферация. Мета-анализ

докладва асоциация между супресивното лечение и по-малкия брой нежелани клинични събития (рецидиви и смърт, свързана със заболяването) (229). Френско проучване установява, че $TSH \leq 0.05$ mIU/l е свързан с по-дълъг период без структурни и биохимични белези на заболяване в сравнение с $TSH \geq 1.0$ mIU/l. Съобщава се още, че нивото на TSH-супресията е независим фактор за честотата на рецидивите при мултивариационен анализ (230). В противовес на гореизложеното са резултатите от друго голямо проучване, което установява, че стадият на заболяването, възрастта на пациента и РЙА повлияват независимо прогресията на заболяването, но не и TSH-супресията (231).

Изследване върху регистъра на NTCTCGS демонстрира, че силната супресия на TSH (<0.1 mIU/l) намалява честотата на рецидиви само при пациенти с ДТК в III и IV стадий по NTCTCGS системата (пациенти <45 г. с далечни метастази и пациенти ≥ 45 г. с тумор >4 cm или с лимфни/далечни метастази). Високата степен на TSH-супресия няма допълнителни ползи при пациенти с ДТК в I и II стадий (пациенти <45 г. без далечни метастази и пациенти ≥ 45 г. с тумор <4 cm без екстратиреоидна инвазия и без лимфни метастази) (231). Като продължение на това проучване е изследването на Carhill и сътр. върху актуализирания NTCTCGS регистър. През 2005 г. те докладват, че умерената TSH-супресия (2.0–2.99 mIU/l) подобрява преживяемостта (overall survival), както и преживяемостта без структурни и биохимични белези на заболяване (disease-free survival) независимо от стадия на ДТК (223). Не се установява допълнителна полза от силната супресия на TSH (<0.1 mIU/l) дори и в групата на високорискови пациенти (стадий III и IV NTCTCGS системата).

Novens и сътр. разглеждат 366 тиреоидектомирани пациенти с ДТК, при които впоследствие е приложена РЙА. Честотата на рецидивите е 16%, като карцином-свързаната смъртност е 4%. Ниво на $TSH > 2.0$ mIU/l се свързва с по-висок риск от рецидив (HR, 1.41; 95% CI, 1.03-1.95) и смърт от заболяването (HR, 2.03; 95% CI, 1.22-3.37). Авторите не намират разлика в смъртността и в честотата на рецидивите сред пациенти с $TSH < 0.1$ и тези с $TSH < 0.4$ mIU/l (232).

Проучване на Park и сътр. върху нискорискови пациенти след лобектомия показва, че нивото на TSH не повлиява преживяемостта и риска от рецидив. Авторите заключват, че при лобектомирани пациенти терапията с LT4 не е необходима с изключение на случаите на постоперативен хипотиреоидизъм ($TSH > 4.5$ mIU/l) (233). Друг корейски колектив разглежда възможността за преустановяването на TSH-супресивната терапия при 363 нискорискови лобектомирани пациенти. Установява се, че предоперативният TSH, както и продължителността на TSH-супресивната терапия, са независими фактори за успешното ѝ преустановяване. В разглежданата кохорта се докладва само 1 рецидив (0.3%), което съответства на литературните данни за ниска честота на рецидивите в тази група (234). Все пак ATA препоръчва при лобектомирани пациенти TSH да се поддържа между 0.5–2.0 mIU/l, какъвто е и таргетът за останалите нискорискови пациенти. Ако лобектомираните пациенти имат нива на TSH в тези граници без прием на LT4, ATA не препоръчва приложението му (1).

Шотландски колектив извършва популационно проучване върху 17,684 пациенти на терапия с LT4, разделени на 4-ри групи в зависимост от стойността на TSH (≤ 0.03 mIU/l; 0.04–0.4 mIU/l; 0.4–4.0 mIU/l; >4.0 mIU/l). С медиана на проследяване от 4.5 години пациентите, при които TSH ≤ 0.03 mIU/l, имат увеличен риск за сърдечносъдова смъртност (HR, 1.37; 95% CI, 1.17-1.60), аритмии (HR, 1.6; 95% CI, 1.10-2.33) и фрактури (HR, 2.02; 95% CI, 1.55-2.62) (235). Klein Hesselink и сътр. сравняват 524 пациенти с ДТК с 1,572 контроли, съответни по пол и възраст. Изследването съобщава за 3.3 пъти по-висока смъртност от сърдечносъдови заболявания и 4.4 пъти по-висока смъртност по всякакви причини в групата на ДТК (236). Известно е, че дългогодишната TSH-супресия увеличава риска от остеопороза (237). Скорошно изследване на Wang и сътр. оценява едновременно риска за остеопороза и за рецидив на ДТК сред 771 тиреоидектомирани пациенти на терапия с LT4. За всички в кохортата базовият риск за рецидив е нисък или междинен. Колективът не установява разлика в честотата на рецидиви при пациенти с медиана на TSH >0.4 mIU/l и пациенти с медиана на TSH ≤ 0.4 mIU/l. Но рискът от остеопороза е значимо по-висок при пациентите с TSH ≤ 0.4 mIU/l и намалява, когато медианата на TSH се поддържа около 1 mIU/l (238). Литературните данни категорично сочат, че TSH-супресията увеличава риска от постменопаузална остеопороза (239). Все още не е доказано влияние върху остеопоротичния риск при мъже, т.к. проучванията са малко (239).

През 2013 г. Naumart и сътр. оценяват лекарската нагласа по отношение на приложението на TSH-супресивна терапия (поддържане на нива на TSH <0.4 mIU/l) при различните рискови групи пациенти. Установява се, че има консенсус за използването на TSH-супресията при пациенти с висок риск за рецидив, но такъв липсва за групите с по-нисък риск. Половината от анкетиранияте лекари ще препоръчат супресивно лечение в случаите на ДТК <0.8 cm. Подобна е ситуацията при ДТК с диаметър между 1.1–2.0 cm, когато отново 50% от лекарите ще препоръчат супресия (240).

На базата на литературните данни по отношение на ефекта на TSH-супресивната терапия върху риска за рецидив и преживяемостта при пациенти с ДТК ATA препоръчва поддържане на TSH в следните нива: между 0.5–2.0 mIU/l при пациенти с нисък риск за рецидив; 0.1–0.5 mIU/l при пациенти в междинната рискова група; <0.1 mIU/l при пациенти с висок риск за рецидив (1).

– Активно наблюдение при мПТК – нов терапевтичен подход

Между 1993 и 2001 г. Ito и сътр. разглеждат 732 пациенти с доказан цитологично ПТК. Сто шестдесет и двама от тях отговарят на поставените от колектива критерии за активно наблюдение (интратиреоиден тумор <1 cm, без данни за ангажиране на ЛВ в латерален компартимент) и избират този метод пред хирургичното лечение. Останалите 571 пациенти са оперирани. Авторите докладват, че през първата година се установява увеличение на размера на тумора (дефинирано като нарастване на най-големия диаметър с ≥ 2 mm) при 15.3% от пациентите на активно наблюдение, като до петата година процентът нараства на 27.5%. Само при 1.2% се диагностицира

метастатичен ЛВ в периода на проследяването. По време на тази първа фаза на проучването 35% (56 пациенти) в групата на активно наблюдение се оперират. Част от тях поради нарастване на размерите на други възли в жлезата (различни от злокачествения), част не желаят да продължат с активното наблюдение. Но само при 9 (5.6%) е препоръчана операция поради прогресия на заболяването (241). В продължението на проучването, обхващащо период до 2011 г., участват 1,235 пациенти. За целия период на проследяване при 6.8% от участниците се установява тумор, достигнал големина ≥ 1.2 cm, а при 3.8% се развиват шийни лимфни метастази. В проучването не се регистрира поява на далечни метастази и смърт, свързана със заболяването. Литературните данни сочат, че прогнозата на ДТК се влошава с възрастта (cut off 55 г.). Но Ito и сътр. докладват, че мПТК прогресира по-рядко при възрастни пациенти (≥ 60 г.) – 1.6% в сравнение с пациенти < 40 г. – 8.9% и пациенти на възраст 40–59 г. – 3.5% (242). В съгласие с това наблюдение са и резултати на Fukuoka и сътр. (243). Въпреки данните от литературата, че активното наблюдение е безопасна и ефективна алтернатива на незабавната хирургична интервенция, малко центрове в света предлагат на пациентите тази терапевтична възможност (244). Като вероятна причина се изтъква фактът, че нито една клинична характеристика на мПТК до момента не може надеждно да разграничи малкото пациенти с мПТК, които ще развият клинично значимо заболяване, от тези, при които то ще протече индолентно (199,245). Скорешни проучвания показват, че едновременното наличие на няколко мутации (*BRAF*^{V600E} и *TERT*; *BRAF*^{V600E} и *p53*; *BRAF*^{V600E} и *AKT1*) се свързва с по-агресивно биологично поведение на мПТК и може да служи като специфичен маркер за по-лоша прогноза (104,105). Необходими са повече проучвания по въпроса.

2.8. Следоперативното проследяване при пациентите с ДТК

След първоначалната терапия пациентите с ДТК се проследяват от лекарски екип, включващ ендокринолози и лъчетерапевти. Използват се различни методи – образни и лабораторни (изследване на Tg и TgAb), като основната цел е ранното диагностициране на персистиране или рецидив на заболяването.

– Образни методи

Ехография на шия

Най-честите рецидиви на ДТК са шийните лимфни метастази (60–75%), следвани от рецидиви в ложето на жлезата (20%). Рецидивите на ДТК рядко са палпируеми (18%), като често размерите им са < 1 cm (29–50%) (246,247). Образният метод с най-висока диагностична стойност е ехографията на шия (24,248). Тя позволява прецизен оглед и оценка както на тиреоидното ложе, така и на всички шийни компартименти. Американската тиреоидна асоциация препоръчва първото ехографско изследване при проследяване на оперирани от ДТК пациенти да се осъществи 6–12 месеца след хирургичната интервенция. Ако то не установи суспектна находка, следващият образен

контрол трябва да бъде най-рано след 1 година. Американската тиреоидна асоциация подчертава, че честотата на ехографското изследване се определя и от други фактори като рисковата група на пациента и ниво на Tg. Тя не дава категорична препоръка за времеви интервал между ехографиите (1). Европейската тиреоидна асоциация не препоръчва ежегодно ултразвуково проследяване за пациентите с нисък и много нисък риск за рецидив (pT1–2N0M0, ETA 2006 г.), при които серумният Tg/LT4 е <1 ng/ml и първата следоперативна ехография е без суспектна находка. Според ETA такива пациенти могат да се проследяват с ехография и изследване на Tg/LT4 на 5–7 години. При лобектомираните препоръчителният интервал е по-кратък – 2–3 години (26). Високорисковите пациенти (T3–4N0M0, T1–4N1M0, T1–4N0/1M1, ETA 2006 г.) подлежат на ежегоден ехографски контрол и проследяване на Tg/LT4 и/или на sTg (21).

Проучване от реалната клинична практика в САЩ сочи, че наблюдението на нискорисковите пациенти (класифицирани по критериите на ATA, 2015 г.) се извършва с ехографско изследване и с Tg/LT4 веднъж годишно. В първите 5 години след операцията се докладва дори и по-чест контрол (240).

Изследванията в областта на шийната ехография са много и дългогодишни (24–26). Те утвърждават ехографски белези на ЛВ, които се свързват с висок риск за ангажиране от ДТК, както и суспектни характеристики за новопоявили се формации в тиреоидното ложе (26).

Лимфните възли с висок риск за малигненост имат: **1)** променена форма (отношението на дългата (L) към късата ос (S) <2); **2)** заличен хилус; **3)** променена структура (хиперехогенна извън хилуса или подобна на тиреоиден паренхим); **4)** кистична трансформация; **5)** микрокалцификати; **6)** компресивен ефект върху околни структури; **7)** патологично кръвоснабдяване (наличие на съдове, които не изхождат от хилусните) (24). Докладваната диагностична стойност на посочените ехобелези на ЛВ за разграничаването на доброкачествените от злокачествените им характер е представена в табл. 6 (26).

Таблица 6. Диагностична стойност на някои ехографски белези на лимфните възли за разграничаването на доброкачествените от злокачествените им характер (26)

<i>Белег</i>	<i>Чувствителност (%)</i>	<i>Специфичност (%)</i>	<i>НПС (%)</i>	<i>ППС (%)</i>	<i>Точност (%)</i>	<i>Бенигнени ЛВ с този белег (%)</i>
Микрокалцификати	5–69	93–100	33–60	88–100	56–72	0
Кистична трансформация	10–34	91–100	30–66	77–100	48–65	0
Периферно кръвоснабдяване	40–86	57–93	31–70	77–80	54–71	1–18
Хиперехогенност	30–87	43–95	38–84	66–96	56–90	4–17
Кръгла форма (L/S<2)	37	70	45	63		4–36
Наличие на хилус	0–0.5					29–48
Без кръвоток	0					33–36

Легенда: НПС, негативна предиктивна стойност; ППС, позитивна предиктивна стойност; ЛВ, лимфен възел; L, дълга ос; S, къса ос.

Според ЕТА шийните ЛВ могат да се разделят в 3 категории според ехографските им белези (26):

- Нормални – ЛВ с овоидна форма ($L/S > 2$), хилус и нормален размер ($S < 8$ mm за II ниво, $S < 5$ mm за нива III, IV и VI), без кръвоток или с хилусен кръвоток.
- Неясни – ЛВ без хилус или с 1 от следните характеристики: **1)** кръгла форма ($L/S < 2$), **2)** увеличена къса ос ($S > 8$ mm за II ниво, $S > 5$ mm за нива III, IV и VI); **3)** увеличен централен кръвоток.
- Суспектни – ЛВ с поне 1 от следните характеристики: **1)** микрокалцификати; **2)** кистична трансформация; **3)** хиперехогенна структура извън хилуса или структура, подобна на тиреоидния паренхим; **4)** периферно или дифузно увеличено кръвоснабдяване.

Наличието на една суспектна характеристика няма достатъчно висока диагностична точност, за да разграничи доброкачествените от злокачествените ЛВ. Затова ТПБ под ехографски контрол се явява следващият метод за диагноза. Препоръчва се извършването ѝ при суспектни ЛВ с $S \geq 8-10$ mm.

Тънкоиглената пункционна биопсия на ЛВ с цитология дава фалшиво негативен резултат (False negatives, FN) до 20% от случаите (249). През 1992 г. Расини и сътр. за пръв път докладват изследване на Тg в смив от биопсичен материал, взет от екстратиреоидни шийни формации при 35 пациенти. Авторите заключват, че за установяването на лимфни метастази от ПТК Тg в смив има по-висока НПС отколкото самостоятелното цитологично изследване (250). Последващите проучвания показват, че най-висока диагностична точност има комбинацията от цитология на ЛВ с изследване на Тg в смив. Съобщават се едва 6–8% FN резултати. Все още са неясни нивата на Тg, над които приемаме за сигурна диагнозата лимфна метастаза. Тиреоглобулин в смив от пунктат ≥ 10 ng/ml има висока чувствителност и специфичност, докато Тg между 1–10 ng/ml се приема за умерено суспектен (249,251–254). В тези случаи цитологията определя диагнозата. Препоръчва се още и сравнение със серумния Тg при неясните случаи, но само при негативни ТgAb (249,251–255).

Докладите на Baskin и сътр. и на Voi и сътр. показват, че наличието на позитивни серумни ТgAb не повлиява съществено нивото на Тg в смив от пунктат в биопсирани шийни формации (251,256). В противовес е съобщенитето на Jeon и сътр., които установяват по-висок процент на FN случаи при пациенти с висок серумен титър на ТgAb (257). Въпреки това АТА и ЕТА заключват, че изследването на Тg в смив от пунктат е надежден метод за диагностика на лимфни метастази и рецидиви на ДТК.

Суспектните ехографски характеристики за новодиагностицирани възли в тиреоидното ложе след операция за ДТК съвпадат с тези на щитовидните възли, разгледани по-горе в литературния обзор: хипоехогенност, неправилна форма (по-

висок отколкото широк, taller than wide или по-висок отколкото дълъг, taller than long), неравни граници (микролобулирани и/или спикули), наличие на микрокалцификати. Формации в тиреоидното ложе с кистични участъци и интензивен кръвоток също се считат за съмнителни. Увеличаването на размерите на лезия в хода на следоперативното наблюдение се приема за суспектен белег (26).

Yang и сътр. извършват ретроспективно проучване върху 171 нискорискови пациенти с медиана на проследяване 8 години. Авторите докладват суспектна ехографска находка при 116 пациенти, като рецидив е доказан само при двама (1.2%). Фалшиво позитивните случаи (FP) са 67% (258). Като ограничение в дизайна на това изследване се посочва фактът, че повечето лезии, класифицирани като FP, не са уточнени цитологично, хистологично или с ^{131}I -сцинтиграфия. При тях авторите не установяват динамика в размерите по време на проследяването, като така отхвърлят диагнозата рецидив (258).

В съгласие с резултатите на Yang и сътр. са още няколко проучвания, които съобщават, че до 50% от извършените ТПБ на лезии, ехографски суспектни за рецидив, са с доброкачествена цитология (251–253). Изследвания съобщават, че ехографски неясните (по критериите на ATA 2015 г.) шийни ЛВ с $S < 5\text{--}7\text{ mm}$ остават стабилни при дългогодишно наблюдение. Клиничната значимост на такива шийни находки е несигурна. Още повече хирургичното лечение на рецидив на ДТК с лимфни метастази води до биохимична ремисия ($\text{Tg/LT4} < 0.2\text{ ng/ml}$; $\text{sTg} < 1\text{ ng/ml}$) само в 27% от случаите. Затова ATA счита, че активното наблюдение е разумен терапевтичен подход при малки ЛВ и лезии в тиреоидното ложе $< 10\text{ mm}$ (259,260).

Сцинтиграфия с $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$

Към момента диагностичната сцинтиграфия с ^{123}I (0.1–0.4 mCi) или с ниска доза ^{131}I (2–5 mCi), извършена след ендогенна (преустановяване на приема на LT4 за 30 дни) или екзогенна стимулация (rhTSH), не е рутинен метод за проследяване на нискорисковите пациенти (класифицирани по критериите на ATA, 2015 г.). При тях показанията за извършването ѝ остават противоречиви. При нискорисковите пациенти с нарастващи нива на Tg/LT4, но без ехографски данни за рецидив, може да се обмисли приложението ѝ (1).

Диагностичната сцинтиграфия на 6–12 месец след РЙА е ценен метод за проследяване на пациенти с междинен и висок риск за рецидив (1). При възможност и с цел по-добра локализация на огнищата на натрупване на $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ се предпочита осъществяване на хибридно изследване (SPECT-CT) пред планарната сцинтиграфия (261,262). Освен това SPECT-CT позволява локализирането на суспектни лезии, ненатрупващи $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$. Проучвания сочат, че тя води до промяна в терапевтичния подход при 24–35% от пациентите, при които е извършена, като намалява честотата на неясните образни находки. Друго важно предимство на SPECT-CT е, че редуцира необходимостта от приложението на допълнителни образни методи като CT и MRI с контраст (263,264).

Позитронноемисионна томография с компютърна томография

Позитронноемисионната томография с компютърна томография (PET/CT) и приложение на флуорорезоксиглюкоза (^{18}F FDG) като радиофармацевтик трябва да се има предвид като диагностичен метод при високорискови пациенти с повишен sTg (>10 ng/ml) при негативна находка от образни изследвания с $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$. Мета-анализ, обхващащ 789 пациенти, докладва 83% чувствителност (50–100%) и 84% специфичност (42–100%) на PET/CT с ^{18}F FDG в случаите на ДТК, ненатрупващ ^{131}I (265). Методът показва по-висока чувствителност при агресивните хистологични варианти на ТК. Затова АТА счита, че PET/CT с ^{18}F FDG може да се използва при първоначалното стадиране на пациентите с НДТК и инвазивен Hürthle-клетъчен карцином (266). Натрупването на ^{18}F FDG на PET/CT при ДТК пациенти с метастази е важен негативен предиктивен фактор за отговор към радиойодтерапия и независим прогностичен фактор по отношение на преживяемостта (265,267). Честотата на фалшиво позитивните лезии на PET/CT с ^{18}F FDG е между 0–39%, затова преди да се препоръча хирургично лечение е разумно да се извърши ТПБ с изследване на Tg в смив (159).

Компютърна томография и ядреномагнитен резонанс

Компютърна томография (СТ) и ядреномагнитен резонанс (MRI) са показани за изобразяване на мозък, коремни органи и скелет при високорискови пациенти със симптоматика, свързана с горепосочените органи, със sTg>10 ng/ml и негативна образна находка на шия и гръден кош. Компютърната томография може да се използва като допълнение към шийната ехография за диагностициране на макрометастази в централен компартимент, медиастинум и ретротрахеално. Тя е най-чувствителният образен метод за установяване на белодробни микрометастази (268,269). Компютърната томография с контраст е полезна при оценката на локален ДТК рецидив и на топографското му отношение към големите шийни съдове, ларинкс, трахея и хранопровод (268). Ядреномагнитният резонанс с контраст също може да се използва за оценка на шия и медиастинум. Не са правени проучвания, които да сравнят директно тези два образни метода при голям брой пациенти с ДТК (270,271).

– Изследване на Tg и на TgAb

Тиреоглобулинът има полуживот 1–3 дни, като след тиреоидектомия той достига своя надир на 3-та–4-та седмица. Повечето лаборатории използват имунометрични методи, калибрирани според международния стандарт CRM–457. Този вид методи интерферират с TgAb и обичайно установяват фалшиво негативен Tg. Проучвания докладват, че радиоимунологичните методи интерферират по-слабо с TgAb, но нерядко регистрират фалшиво високи стойности на Tg (272).

Тиреоглобулиновите антитела се изследват с имуно- и ензимометрични методи с ниска конкордантност помежду си. Затова при проследяване на пациенти с ДТК се препоръчва TgAb да се измерват с един и същ метод и по възможност в една и съща

лаборатория (273). При негативни TgAb, серумният Tg показва висока чувствителност и специфичност за диагностицирането на персистиране/рецидив на ДТК особено при тиреоидектомирани пациенти с РЙА. Brassard и сътр. проследяват 715 тиреоидектомирани пациенти, като при 94% е осъществена и РЙА. Установява се, че Tg/LT4 с cut off от 0.27 ng/ml има 72% чувствителност и 86% специфичност за диагностицирането на рецидив (274). По-високата функционална чувствителност (≤ 0.1 ng/ml) на съвременните методи за изследване на Tg осигурява по-голяма диагностична стойност на Tg/LT4. Счита се, че TSH-стимулацията повишава серумния Tg 5–10 пъти. Затова нива на sTg $> 1-2$ ng/ml, установени по методика с функционална чувствителност 0.5–1.0 ng/ml, могат да се предвидят при стойности на Tg/LT4 ≥ 0.2 ng/ml (1).

По литературни данни най-висока чувствителност има ендогенно или екзогенно стимулираният Tg (275–277). Изследването на Tg/LT4 може да не е достатъчно показателно за малки по размер резидуални тумори (276,278). Все пак недоловимите нива на Tg/LT4 при тиреоидектомирани пациенти с РЙА корелират с много ниска вероятност за персистиране/рецидив на ДТК (239). При НДТК Tg има по-ниска диагностична стойност (279). При пациенти с образни данни за рецидив на ДТК и негативен sTg трябва да се мисли в насока дедиференциация на ДТК. Ниски, но измерими нива на Tg/LT4 (< 1 ng/ml) при тиреоидектомирани пациенти с РЙА, се свързват с известна вероятност за персистиране/рецидив на ДТК. Проучване съобщава, че около 20% от тиреоидектомираните пациенти с РЙА, без клинични данни за заболяването и Tg/LT4 < 1 ng/ml, ще имат sTg > 2 ng/ml. Една трета от тях в бъдеще ще развият клинично значим рецидив. Другите 2/3 ще останат без клинични данни за заболяването, като sTg ще е стабилен или намаляващ във времето (280).

Малка по размер туморна тъкан може да бъде причината за покачване на sTg $> 1-2$ ng/ml. Обикновено рецидивът е локален и успешно се диагностицира ехографски. Проучвания докладват, че шийната ехография има по-висока диагностична точност в сравнение със sTg за установяване на рецидиви на ДТК (247,281). Все пак при sTg $< 0.5-1.0$ ng/ml и негативни TgAb вероятността пациентът да бъде без данни за заболяването при дългогодишно проследяване е приблизително 98–99.5% (279,282).

Стимулиран Tg преди РЙА < 10 ng/ml при пациенти с нисък риск за рецидив предсказва с голяма вероятност състояние без структурни и биохимични белези на заболяването (283).

Тиреоглобулиновите антитела се установяват в около 10% от общата популация и в около 20–25% от пациентите с ДТК (284). Преходно повишение на титъра на TgAb се наблюдава след хирургична интервенция върху ЩЖ и след РЙА вследствие на имунната реакция към голямото количество освободен антиген (Tg). Тиреоглобулиновите антитела повлияват в значителна степен изследването на Tg независимо от лабораторния метод и така ограничават неговата диагностична стойност. Но те могат да се използват като сурогатен маркер за остатъчна тиреоидна тъкан или за персистиране/рецидив на заболяването. Негативирането на TgAb при изследване с един и същ метод говори за липса на тиреоидна тъкан (нормална или туморна).

Проучвания докладват, че при тиреоидектомирани пациенти с РЙА и без клинични, и ехографски данни за персистиране на заболяването TgAb се негативират средно за период от 3 години след операцията (285,286). Повишаването на титъра им с или без едновременно повишаване на Tg показва възможен рецидив на ДТК (287,288).

2.9. Отговор на пациентите с диференциран тиреоиден карцином към проведената терапия

При проследяването на пациенти с ДТК се натрупва допълнителна клинична информация, която дава възможност за преоценка на риска от рецидив (20). Американската тиреоидна асоциация разделя пациентите на базата на техния отговор към първоначалната терапия, включваща тиреоидектомия и РЙА, както следва:

Пациенти с отличен отговор към първоначалната терапия: Не се установяват клинични, биохимични (дефинирани като $Tg/LT4 < 0.2 \text{ ng/ml}$ и $sTg < 1 \text{ ng/ml}$ при негативни TgAb) и структурни данни за заболяването. Отличният отговор към терапията се постига при 86–91% от нискорисковите пациенти, 57–63% от пациентите с междинен риск и при 14–16% от тези с висок риск (класифицирани по критериите на ATA, 2015 г.) (28,289,290). Няколко ретроспективни проучвания сочат, че рискът за рецидив в групата на отличния отговор е 1–4% (1). Преоцененият риск за рецидив в хода на проследяването има важно клинично значение. Пациентите в междинната рискова група, които покажат отличен отговор към проведената терапия, имат многократно по-нисък риск за рецидив в сравнение с първоначално изчисления.

Пациенти с биохимично непълен отговор към първоначалната терапия: Тиреоглобулин извън нормата или покачващи се TgAb **без** структурни данни за персистиране/рецидив на заболяването. Биохимично непълен отговор към първоначалната терапия се дефинира при следните стойности на Tg: на 6-ия месец след РЙА $Tg/LT4 > 5 \text{ ng/ml}$, 1 година след РЙА $Tg/LT4 > 1 \text{ ng/ml}$ и 1 година след РЙА $sTg > 10 \text{ ng/ml}$ (28,289,290). Нивото на Tg зависи от TSH, от обема на остатъчен нормален тиреоиден паренхим, от обема на остатъчния тумор и от периода, изминал след провеждането на РЙА. Обикновено Tg и TgAb намаляват с увеличаване на времето, изминало от първоначалната терапия. При малък процент от пациентите с биохимично непълен отговор се наблюдава нарастване на Tg/LT4 с времето (277,291). Стойността на Tg, определяща биохимично непълен отговор при пациенти с лобектомия или тиреоидектомия без РЙА, е неясна. Американската тиреоидна асоциация счита, че проучванията в областта са малко и отбелязва необходимостта от нови изследвания, разглеждащи въпроса. Биохимично непълният отговор към първоначалната терапия се регистрира при 11–19% от нискорисковите пациенти, 21–22% от пациентите с междинен риск и 16–18% от високорисковите (289,290). Пациентите с биохимично непълен отговор имат много добра клинична перспектива – 56–68% от тях впоследствие нямат нито структурни, нито биохимични белези на заболяването, 19–27% продължават да са с повишени нива на Tg без suspectна образна находка и само 8–17% развиват

структурен рецидив в период на 5–10-годишно наблюдение (289,290,292). В тази група не се установяват смъртни случаи, свързани с ДТК (292).

Пациенти със структурно непълен отговор към първоначалната терапия: Данни за персистиращи или новодиагностицирани локо-регионални или далечни метастази. Структурно непълен отговор се установява при 2–6% от нискорисковите пациенти, 19–28% от пациентите с междинен риск и 67–75% от тези с висок риск. Пациентите със структурно непълен отговор имат най-висока карцином-свързана смъртност – 11% при локо-регионални метастази и 57% при далечни (292).

Пациенти с недетерминиран отговор към първоначалната терапия: Биохимичните и структурните данни не могат категорично да определят отговора на пациента към лечението. В тази група попадат пациенти със слабо натрупване на ¹³¹I в тиреоидното ложе, с некръвоснабдени възли <1 cm в ложето на жлезата и атипични шийни ЛВ, които не са биопсирани. Включват се още пациенти с Tg/LT4 между 0.2–1 ng/ml, sTg между 1–10 ng/ml, пациенти със стабилни или намаляващи нива на TgAb без структурни данни за заболяването. Недетерминиран отговор се установява при 12–29% от нискорисковите пациенти, 8–23% от пациентите с междинен риск и 0–4% от тези с висок риск. При около 15–20% от всички пациенти с недетерминиран отговор се диагностицира структурен рецидив за 10-годишен период на наблюдение. В останалите случаи пациентите или остават в групата на недетерминирания отговор, или преминават в групата на отличничния отговор, като образните находки с неясен характер изчезват при последващото проследяване (28,289).

2.10. Особености на следоперативното проследяване при нискорискови пациенти с ДТК, при които не е извършена РЙА

Въз основа на натрупаните данни АТА и ЕТА не препоръчват РЙА при нискорисковите ДТК пациенти (1,21). Следствие на променения лечебен подход е нарастващият броя пациенти без постоперативна РЙА. Множество изследвания потвърждават диагностичната стойност на ехографията за установяването на локо-регионални метастази при тези пациенти (22–27). Проучванията, обаче, разглеждащи значението на Tg, са малко и нееднозначни (22,28–31).

Durante и сътр. провеждат ретроспективно мултицентрово изследване, в което проследяват нивата на серумния Tg/LT4 при 290 нискорискови ДТК пациенти (22). При всички е извършена тотална или субтотална тиреоидектомия без РЙА. Авторите използват като контролна група 495 нискорискови ДТК пациенти с постоперативна РЙА. Установяват, че 99% от пациентите с РЙА са с негативен Tg (дефиниран като Tg/LT4 < 1 ng/ml) в края на периода на проследяването (медиана на проследяване, 6 години) срещу 95% от групата без РЙА (медиана на проследяване, 5 години). В разглежданата кохорта се диагностицира само 1 рецидив – пациентът е в групата без РЙА и има позитивен Tg/LT4 в края на наблюдението. Колективът проследява и динамиката на Tg/LT4 във времето при 78 пациенти без РЙА, като се използва един и същ

високочувствителен имунорадиометричен метод за всяко изследване на Tg. Установява се, че 60% от пациентите имат недоловим Tg/LT4 (дефиниран като Tg/LT4<0.2 ng/ml) при първата постоперативна визита (на 3–12 месец), като на 5-ата година след операцията процентът им нараства на 79%. Durante и сътр. заключват, че нивата на Tg/LT4 спонтанно спадат до неизмерими на 5-ата до 7-ата година след операцията. Предвид това те считат, че Tg/LT4 е надеждно средство за проследяване на пациентите с ДТК в по-късния период на следоперативното наблюдение (22).

Друго проучване установява, че 96% от 76 тиреоидектомирани ДТК пациенти без извършена последваща РЙА имат Tg/LT4≤2 ng/ml на 2-рата година след операцията (293). Колективът използва трето поколение високочувствителна методика за изследване на Tg. При всички пациенти с Tg/LT4≤2 ng/ml липсват ехографски данни за рецидив или персистиране на заболяването (293).

Angell и сътр. разглеждат 36 нискорискови ДТК пациенти, които са тиреоидектомирани без постоперативна РЙА. Подобно на проучването на Durante и сътр. и тук се проследява динамиката на Tg/LT4 във времето с високочувствителен метод. Установява се, че всички пациенти са с недоловим Tg/LT4 на 2-рата постоперативна година (294). Налице е и корелация между нивата на TSH и Tg/LT4 при TSH>0.5 mIU/l. Корелация липсва при по-ниски стойности на TSH (294).

За разлика от посочените по-горе проучвания, канадски колектив установява устойчиви постоперативни нива на sTg и Tg/LT4 без тенденция за допълнително спадане с увеличаване на периода след тиреоидектомията (29,293–295). Скорошно изследване на Matrone и сътр. също съобщава за стабилни следоперативни стойности на Tg/LT4 при 271 нискорискови ДТК пациенти без РЙА (медиана на проследяване, 73 месеца). Открива се и значима корелация между нивата на TSH и Tg/LT4, като корелационната връзка е налице дори при супресирани TSH (296). Matrone и сътр. не установяват структурни данни за рецидив на ДТК дори и при пациентите с Tg/LT4>1 ng/ml (296).

Интерес представлява изследване на Rosario и сътр., което разглежда Tg/LT4 при тиреоидектомирани пациенти без хистологични данни за ТК. Установява се значим спад на Tg/LT4 на 6-ия месец след операцията и стабилно ниво между 1-вата и 2-рата следоперативна година. Авторите докладват, че при около 60% от пациентите Tg/LT4 е недоловим на 1-вата година след операцията (30).

Momesso и сътр. извършват мултицентрово ретроспективно проучване върху 507 последователни ДТК пациенти, от които 187 са лобектомирани, а останалите 320 – тиреоидектомирани без последваща РЙА. Колективът прилага критериите на ATA, 2015 г. за отговор към терапията на ДТК след модификации по отношение на нивото на Tg. В табл. 7 са представени критериите за отговор към терапията по Momesso и сътр. (31).

Таблица 7. Отговор към терапията на ДТК при пациенти с лобектомия и тиреоидектомия без РЙА.

Категория	Тиреоидектомия без РЙА	Лобектомия
Отличен отговор: Без клинични, биохимични или структурни данни за персистиране/рецидив на заболяването	Tg/LT4<0.2 ng/ml или sTg<2 ng/ml при негативни TgAb и без суспектни образни данни за персистиране/рецидив на заболяването	Tg/LT4<30 ng/ml при негативни TgAb и без суспектни образни данни за персистиране/рецидив на заболяването
Биохимично непълен отговор: Повишени нива на Tg или покачващи се TgAb без структурни данни за персистиране/рецидив на заболяването	Tg/LT4>5ng/ml или sTg>10 ng/ml или нарастващ Tg с времето при сходни нива на TSH или нарастващи TgAb и без суспектни образни данни за персистиране/рецидив на заболяването	Tg/LT4>30 ng/ml или нарастващ Tg с времето при сходни нива на TSH или нарастващи TgAb и без суспектни образни данни за персистиране/рецидив на заболяването
Структурно непълен отговор: Структурни данни за персистиране или новодиагностицирани локо-регионални и/или далечни метастази с или без абнормни нива на Tg/TgAb	Данни от образни изследвания за локо-регионални и/или далечни метастази независимо от нивата на Tg/TgAb	Данни от образни изследвания за локо-регионални и/или далечни метастази независимо от нивата на Tg/TgAb
Недетерминиран отговор: Биохимични и структурни данни, които не могат категорично да бъдат определени като бенигнени или малигнени	Неспецифични образни данни или слабо натрупване на 131I в тиреоидното ложе при сцинтиграфия или Tg/LT4 между 0.2–5.0 ng/ml или стабилни/намаляващи TgAb без суспектни образни данни за персистиране/рецидив на заболяването	Неспецифични образни данни или стабилни/намаляващи TgAb без суспектни образни данни за персистиране/рецидив на заболяването

Бележки: Категориите са базирани на критериите на АТА, 2015 г. за отговор към терапията на ДТК след модификации по отношение на нивото на Tg. Модификациите са предложени от Momesso и сътр. (31). За cut-off на Tg/LT4 при лобектомирани пациенти е приета стойността 30 ng/ml – половината от предполагаемото нормално ниво на синтез на Tg при здрави лица.

Легенда: АТА, Американска тиреоидна асоциация; Tg/LT4, тиреоглобулин при лечение с левотирозин; sTg, стимулиран тиреоглобулин; TgAb, антитела срещу тиреоглобулина; TSH, тиреостимулиращ хормон.

Разглежданата кохорта в проучването се състои предимно от нискорискови пациенти (класифицирани по критериите на АТА, 2015 г.) – 85.4%. Останалите участници се класифицират като пациенти с междинен риск. След приложение на модифицираните критерии за отговор към терапията при проследяване с медиана 8.3 години се установява, че пациентите с отличен отговор са 64.3% (n=326). Никой от тях не

развива структурен рецидив. В групата на тиреоидектомираните пациенти недетерминираният отговор е с най-висока честота (33.1%), основно на базата на неспецифични ехографски находки. За периода на проследяването в тази група не се установява структурно заболяване. Четиридесет и шест от всички лобектомирани пациенти (n=187) са класифицирани като пациенти с недетерминиран отговор към лечението и само 4.3% от тях са с доказан впоследствие рецидив. Докладваната обща честота на рецидивите в групата на недетерминирания отговор (0.7%) е много по-ниска в сравнение с честотата, съобщена в тази група при пациенти с РЙА (15–20%) (1). Биохимично непълен отговор се среща в 3.7% от цялата кохорта – 2.2% в групата на тиреоидектомиите и 6.4% в групата на лобектомиите. Половината от лобектомираните пациенти с този отговор развиват структурен рецидив, докато при тиреоидектомиите процентът е 0%. Всички пациенти със структурно непълен отговор към лечението са с доказан рецидив при последващото наблюдение (31). Авторите заключват, че модифицираните критерии на АТА 2015 г. за отговор към терапията са ефективен метод за динамична преоценка на риска от рецидив при проследяването на ДТК пациентите, при които е извършена само лобектомия или само тиреоидектомия. Модифицираните критерии позволяват индивидуализиране на подхода за наблюдение – по-интензивен контрол при пациентите с недетерминиран и биохимично непълен отговор спрямо тези с отличен отговор (31).

Докато повечето проучвания докладват роля на Tg/LT4 в постоперативното наблюдение на тиреоидектомираните пациенти с ДТК и без последваща РЙА, Vaisman и сътр. установяват ниски, стабилни нива на Tg/LT4 при пациентите с хистологично доказан рецидив. Колективът проследява 217 тиреоидектомирани пациенти без РЙА за период с медиана 5 години и съобщава честота на рецидиви – 2.3% (297).

Ролята на Tg/LT4 в постоперативното наблюдение на лобектомираните пациенти е неясна. Изследване на Harvey и сътр. разглежда 84 лобектомирани пациенти и установява 3 рецидива за периода на проследяването с медиана 4.3 години. Всички пациенти с диагностициран рецидив имат нива на Tg/LT4 > 10 µg/l. Колективът изчислява, че Tg/LT4 < 10 µg/l има 100% специфичност и 80% чувствителност в идентифицирането на случаите **без** рецидив (free of the disease). Изследователите подчертават, че високата честота на FP случаи ограничава използването на Tg/LT4 като надежден метод за диагностициране на рецидив на ДТК при лобектомирани пациенти. Не трябва да се подценява обаче стойността на изследването на Tg/LT4 за изключването на рецидив при лобектомираните пациенти (298).

Park и сътр. разглеждат постоперативната динамика на Tg/LT4 при лобектомирани пациенти. Те докладват, че при 61.3% от всички пациенти без структурни данни за рецидив в хода на минимум 5-годишно проследяване, се наблюдава увеличение на Tg/LT4 с 50%. Колективът не открива разлика между нивата на Tg/LT4 при лобектомирани пациенти с и без рецидив на ДТК (299).

Късни рецидиви на ДТК (>10 години след операция) при нискорискови пациенти са докладвани в литературата, затова е трудно да се определи оптималната продължителност на постоперативното проследяване (300).

2.11. Качество на живот при пациенти оперирани от ДТК

Според СЗО качеството на живот представлява възприятието на отделния индивид за неговата позиция в обществото в контекста на културната и ценностната система, в която той живее, както и във връзка с неговите цели, очаквания, стандарти и тревоги. Качеството на живот е субективно и се повлиява от физическото здраве, психологическото състояние, социалните контакти, лични вярвания и очаквания на индивида (301). Качеството на живот, свързано със здравето (Health Related Quality of Life, HrQoL), оценява влиянието на заболяване или неговото лечение върху качеството на живот на човек. Приема се, че HrQoL разглежда едновременно функционалното състояние на индивида (извършването на ежедневни дейности) и благополучието по отношение на физическото здраве (възприятие за умора, болка), психологическото състояние (възприятие за щастие, гняв, тревожност) и социална сфера (възприятие за изолация) (301). Има различни инструменти за оценка на качеството на живот. Изборът на методика трябва да бъде съобразен с нейните психометрични качества. Често в проучвания за оценка на качеството на живот на пациенти, страдащи от различни заболявания, се използват въпросници. Те могат да бъдат разделени на два вида – общи и специфични. Общите са подходящи, когато се извършва сравнение между болни лица и здрави контроли. Когато се оценява качеството на живот на пациенти, страдащи от определено заболяване, общите въпросници могат да пропуснат състояния, които са свързани с конкретната патология и имат ефект върху качеството на живот. Специфичните въпросници са по-чувствителни и са полезни при лонгитудинални проучвания за оценка на ефекта от проведена терапия за дадено заболяване (302).

Броят на пациенти, оперирани от ДТК, се увеличава в световен мащаб поради нарастващата честота на заболяването. Темата за качеството на живот при тези пациенти е актуална, т.к. ДТК се диагностицира в активна работна възраст (между 30–60 г.) и се отличава с висока 10-годишна преживяемост. Ascherbrook-Kilfooy и сътр. извършват мултицентрово изследване върху качеството на живот на 1,174 лица, оперирани от ТК в Северна Америка – North American Thyroid Cancer Survivorship Study (NATCSS). От участниците в проучването 69.2% (n=809) са оперирани от ПТК, 5.6% (n=65) – от ФТК, 3.9% (n=45) – от МТК, 0.2% (n=2) – от анапластичен ТК, 15.8% (n=185) – от смесен вариант, 2.3% (n=27) – от друг вариант на ТК, а 3.1% (n=36) – не могат да посочат хистологичния вариант на ТК. Колективът използва валидиран специфичен въпросник “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version”, разработен в болницата City of Hope National Medical Center, Duarte, CA, част от National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Към въпросника изследователите добавят 1 въпрос с отворен отговор – „Имате ли усложнение или проблем, свързан с ТК или с неговото лечение, който не е

засегнат във въпросника?”. Ascherbrook-Kilfoy и сътр. установяват, че женският пол и по-ниската образователна степен са независими значими фактори за влошено качество на живот. Наблюдава се и обратна зависимост между възрастта и качеството на живот – по-възрастните лица съобщават за по-добро качество на живот в сравнение с по-младите. Тази асоциация остава значима и след корекция по пол, хистологичен вариант на ТК и период след диагностициране на заболяването. Ascherbrook-Kilfoy и сътр. докладват още, че хистологичният вид на ТК, стадият на заболяването и приложеното лечение (операция, операция с РЙА, операция с РЙА и последващи химио- или лъчетерапия) не оказват значим ефект върху качеството на живот на пациентите (32). Канадско изследване, използващо метода на интервюто, разглежда влиянието на ТК и РЙА върху живота на оперирани пациенти. Участниците в проучването определят диагностицирането на ТК като събитие, което променя живота им изцяло и е свързано с много страхове и усещане за несигурност (303). Освен това Тап и сътр. диагностицират тревожност в 44% от 144 пациенти, оперирани от ДТК (34). Тези наблюдения показват, че независимо от добрата прогноза на заболяването диагнозата ТК само по себе си оказва съществено влияние върху психологическото състояние на пациентите и върху тяхното качество на живот. Заслужава интерес фактът, че участниците в NATCSS от третични центрове имат значимо по-високо качество на живот спрямо участниците, набрани чрез пациентски организации и с информационна кампания в социалните мрежи. Изследователите считат, че това може да се дължи на по-комплексната грижа за пациентите в университетските клиники спрямо болнични заведения с по-ниско ниво на компетентност (32).

Ascherbrook-Kilfoy и сътр. наблюдават, че в първите 5 години след диагнозата качеството на живот показва нелинейна динамика (резки спадове и покачвания), като след 5-ата година от диагнозата се достига плато и следва тенденция за постепенно нарастване (32).

Rubic и сътр. анализират качеството на живот на 150 пациенти в хипотиреоидно състояние ($TSH > 30$ mIU/l), непосредствено преди извършване на РЙА или на диагностична скintiграфия. Колективът също използва въпросника “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version”. Мъжете оценяват значимо по-високо физическото си състояние в сравнение с жените, като няма полова разлика по отношение на психологическото състояние, социалната и духовна сфера. Симптомите, водещи до най-сериозен физически дискомфорт за участниците, са: умора, непоносимост към студ и горещини, проблеми със съня и наддаване на тегло. Изследователите разделят пациентите в 3 групи спрямо нивото на TSH ($TSH: 30-60$ mIU/l; $TSH: 61-100$ mIU/l; $TSH > 100$ mIU/l), като не се установява разлика в оценката за физическото състояние в различните TSH групи (33). Това наблюдение се подкрепя и от резултатите на Тап и сътр., които не намират разлика между качеството на живот, оценено с въпросника SF-36, между пациентите на терапия с LT4 и тези, преустановили приема му с цел подготовка за РЙА или диагностичен скен (34).

Applewhite и сътр. сравняват качеството на живот, съобщено в NATCSS, с това на пациенти с други малигнени заболявания. Въпросникът, който се използва за оценка на качеството на живот 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, Duarte, CA и е основата на създадения впоследствие специфичен въпросник “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version”. Установява се, 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 (304). Applewhite и сътр. отбелязват, че определянето на ТК от медицинските специалисти като „добър рак“ поради високата му 10-годишна преживяемост може да има вредно влияние върху качеството на живот на пациентите. Колективът счита, че идеята за „добър рак“ създава усещане в пациентите за омаловажаване на техните страхове и притеснения относно заболяването. Това от своя страна увеличава тревожността и влияе негативно върху качеството на живот (304). Една трета от участниците в NATCSS считат, че съобщените от тях постоперативни симптоми (напр. косопад, болки по костите, дискомфорт при преглъщане, сухота в очите, чупливи нокти и др.) не са възприети достатъчно сериозно от лекуващите лекари. В същото проучване една четвърт пък са на мнение, че това е валидно и за близките им хора (32).

3. Цел и задачи

3.1. 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.

3.2. 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 *CHI3L1*) 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.

4. Пациенти и методи

4.1. 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. 8).

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 8. Разпределение на злокачествените заболявания на ЩЖ по хистологични видове

	Мъже, N (%)	Жени, N (%)
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 в Клиниката по тиреоидни и метаболитни костни заболявания в периода 2017–2019 г. 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 *CHI3L1*) 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 В2 по Bethesda) и пациенти с възли, класифицирани като суспектни или малигнени (съответно категория В5 и В6 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”.

4.2. 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. Акцент се постави върху анамнезата за тиреоидна патология, симптоми на компресия, фамилна обремененост за заболявания на ЩЖ, преживяна лъчетерапия в областта на главата и шията, както и за съпътстващи заболявания. С цел получаване на подробна анамнестична информация за оперираните пациенти с ДТК, които не са предоперативно биопсирани, е използвана наличната документация (на електронен и хартиен носител) от тяхната хоспитализация в Клиниката по хирургия. При проследяваните постоперативно пациенти с мПТК по време на всяка контролна визита е снета анамнеза с акцент върху новопоявила се дисфония, диспнея и дисфагия, както и върху наличието на симптоми на тетания.

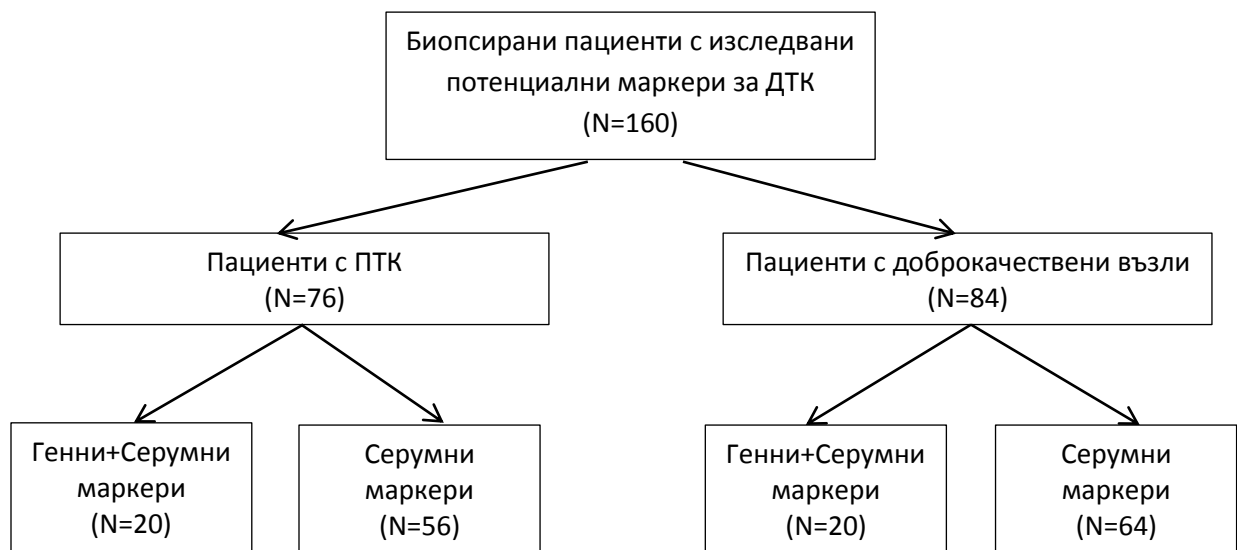
При клиничния преглед са спазени класическите пропедевтични правила.

- ТПБ под ехографски контрол с цитологично изследване

Тънкоиглената пункционна биопсия е извършена по капилярен метод с 25G игла от един от трима ендокринолози (Р.Д.К., А.Д.Ш. и Р.Б.И.), всеки с повече от 15 години опит в областта. Използваните ехографски апарати са Aloka Prosound Alpha 6 и Aloka Prosound Alpha 7 (с линейни трансдюсери 7–13.3 MHz и цветен Доплер). Броят на убожданията за всеки възел е средно между 2–3 и е определен на базата на визуалната оценка на биопсиращия лекар за качеството на изготвената натривка. Натривките са оцветени по метода на May-Grünwald-Giemsa. Интерпретирани са от един патолог (Р.С.И.) с повече от 20 години опит в тиреоидната цитопатология. 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 B2 по Bethesda) и 76 с възли, класифицирани като суспектни или малигнени (съответно категория B5 и B6 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.).



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

Кръвните проби са центрофугирани на 5,000 rpm за 10 min. Отделеният серум е разпределен в 3–5 микроепруветки по 300 µl всяка и е съхранен на -80°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). Вътрешнотестовата и междутестовата възпроизводимост, посочени от производителя на китовете, са съответно: за TIMP-1 – 4.9% и 3.9%, за YKL-40 – 4.4% и 6.0% и за Gal-3 – 7.5% и 5.4%.

Биопсияният 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°C до момента на изолирането на RNA. Процедурите по изолиране на RNA и последващият количествен real-time PCR са осъществени в Центъра по молекулярна медицина, Катедра по медицинска химия и биохимия на МУ – гр. София.

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), като са спазени стриктно инструкциите за употреба на производителя. Концентрацията и качеството на изолираната RNA са оценени спектрофотометрично с Nanodrop ND-1000.

Синтезът на cDNA е извършен в краен обем от 20 μl , 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). Във всички реакции участват следните компоненти в смес с краен обем 10 μl – 2 μl cDNA, QuantiTectSYBR Green PCR Kit, горепосочените праймери и 2 μl вода, пречистена от ензими, разграждащи RNA. 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 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ метода. Първоначално са определени праговите 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 ($\Delta\Delta\text{CT}$) представлява относителната генна експресия на таргетните гени и се означава като relative quantification (RQ).

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

– Хистологично изследване

В проучването един и същ патолог интерпретира както натривките от ТПБ, така и трайните хистологични препарати на оперираните пациенти. 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

По последните препоръки на АТА, 2015 г. и ЕТА, 2006 г. постоперативният лечебен подход при пациенти с мПТК без лимфни метастази, при които е извършена лобектомия или тиреоидектомия без последваща РЙА, включва ехографско и биохимично наблюдение, съпътствано от поддържане на TSH в интервала 0.5–2.0 mIU/l. 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. Използваните лабораторни методи и референтните им стойности са представени в табл. 9 и 10.

Таблица 9. Методи, използвани за анализ на тиреоидния статус на пациентите в проучването

Показател	Метод	Референтни граници	Функционална чувствителност
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.

Таблица 10. Методи, използвани при изследване на калциево-фосфорната обмяна на пациентите в проучването

Показател	Метод	Референтни граници
Ca	Ензимен колориметричен, mmol/l	2.12–2.62
P	Ензимен колориметричен, mmol/l	0.87–1.45
TP	Колориметричен, g/l	60–80
Alb	Колориметричен, g/l	35–63
25-OH Vit. D	RIA, ng/ml	30–100
PTH	IRMA, pmol/l	1.6–6.9

Легенда: Ca, общ калций; P, неорганични фосфати; TP, общ белтък; Alb, албумин; 25-OH vit. D, 25-хидроксихолекалциферол; PTH, паратхормон интакт; RIA, радиоимунологичен метод; IRMA, имунорадиометричен метод.

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 (централен и двата латерални компартиментa) 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 за ехографски контрол на пациентите с ДТК от 2013 г. като бенигнени, неясни или suspectни.

ТПБ на suspectен или неясен ЛВ при постоперативно проследяване на пациенти с мПТК: При ТПБ на suspectен или неясен ЛВ, установен постоперативно при

наблюдението на пациенти с мПТК, освен рутинна цитология е изследван и Tg в смив. 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 със специфичен въпросник “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version”

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, като подчертават необходимостта от проучвания върху качеството на живот на оперирани от ТК пациенти предвид нарастващия им брой в световен мащаб (<http://prc.coh.org/pdf/Thyroid%20QOL.pdf>). 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, разглеждащи различни аспекти от качеството на живот: 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. На 3 от добавените въпроси се отговаря по точкова скала, която е степенувана в обратна посока, а на 1 (8.1) – пациентите отговарят само с „да“ или „не“. 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. Така е получена обща оценка на физическото и психологическото състояние на пациента, на

социалния аспект от качеството му на живот, както и на духовната сфера. Въпросникът е представен в табл. 11.

Таблица 11. 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 липсва 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежка степен</p> <p>б) Промени в апетита липсва 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежка степен</p> <p>в) Главоболие и болки липсва 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежка степен</p> <p>г) Проблеми със съня липсва 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежка степен</p> <p>д) Запек липсва 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежка степен</p> <p>е) Менструални нарушения/безплодие и при двата пола липсва 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежка степен</p> <p>ж) Наддаване на тегло липсва 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежка степен</p> <p>з) Непоносимост към студ и горещини липсва 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежка степен</p> <p>и) Суха кожа, проблеми с косата липсва 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежка степен</p> <p>й) Промени в гласа липсва 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежка степен</p> <p>к) Проблеми с движенията/координицията липсва 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежка степен</p> <p>л) Подуване/задръжка на течности липсва 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежка степен</p>	<p>12. Колко стресиращи бяха следните аспекти на Вашето заболяване и лечение?</p> <p>а) Диагнозата не беше стресираща 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много стресираща</p> <p>б) Операцията не беше стресираща 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много стресираща</p> <p>в) Времето след приключване на лечението не беше стресиращо 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много стресиращо</p> <p>г) Радиойодтерапията не беше стресираща 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много стресираща</p> <p>д) Целотелесното скениране с ¹³¹I не беше стресиращо 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много стресиращо</p> <p>е) Изследването на Tg не беше стресиращо 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много стресиращо</p> <p>ж) Спирането на лечението с LT4 1 месец преди радиойодтерапията не беше стресиращо 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много стресиращо</p>
<p>2. Как оценявате физическото си здраве като цяло?</p> <p>много лошо 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 отлично</p>	<p>13. Колко тревожни се чувствате?</p> <p>изобщо не 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много</p>
<p>2.1* Според Вас до колко изброените по-горе състояния се дължат на рака на ЩЖ?</p> <p>не се дължат 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 изцяло се дължат</p>	<p>14. Колко депресирани се чувствате?</p> <p>изобщо не 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много</p>
<p><u>Психологическо състояние</u></p> <p>3. Колко Ви е трудно да се справяте с болестта и лечението ѝ?</p> <p>не е трудно 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 изключително трудно</p>	<p>15. До каква степен се страхувате от:</p> <p>а) Бъдещи изследвания не се страхувам 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много се страхувам</p> <p>б) Рак на друг орган не се страхувам 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много се страхувам</p> <p>в) Рецидив на рака на ЩЖ не се страхувам 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много се страхувам</p> <p>г) Разсейки (метастази) от Вашия рак не се страхувам 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много се страхувам</p>

4. Какво е качеството Ви на живот? много лошо 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 отлично	<u>Социална сфера</u> 16. Колко стресираща е Вашата болест за семейството Ви? изобщо не 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много
5. Щастливи ли сте? не изобщо 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много	17. Смятате ли, че подкрепата, която получавате от околните, Ви е достатъчна? изобщо не 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много
6. Чувствате ли, че контролирате нещата в живота си? не, изобщо 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 да, изцяло	18. Смятате ли, че продължаващото проследяване на болестта (болнични визити, изследвания) пречи на личните Ви отношения? изобщо не 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много
7. До колко сте удовлетворени от начина си на живот? изобщо не съм 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 напълно съм	19. Болестта повлия ли сексуалния Ви живот? изобщо не 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много
7.1* До каква степен Вашето заболяване се отразява на психологическото Ви състояние? не се отразява 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 в голяма степен	20. До каква степен болестта и лечението ѝ пречат на работата Ви? а) Мотивация за работа няма проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежък проблем б) Отсъствие от работа няма проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежък проблем в) Продуктивност на работа няма проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежък проблем г) Качество на Вашата работа няма проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежък проблем
8. Как оценявате настоящите си възможности за концентрация и памет? много лоши 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 отлични	21. До каква степен Вашата болест и лечението ѝ пречат на ежедневните Ви дейности? а) Каране на автомобил няма проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежък проблем б) Домакинска работа няма проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежък проблем в) Готвене няма проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежък проблем г) Почивка няма проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 тежък проблем
8.1* Има ли влошаване на паметта и възможностите Ви за концентрация след откриването на болестта и лечението ѝ? да/не	22. До каква степен се чувствате изолирани заради болестта и лечението Ви? не се чувствам изолиран/а 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 в голяма степен
9. Колко полезен/а се чувствате? изобщо не 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много	23. До каква степен разходите за лечението на болестта Ви повлияха бюджета Ви? изобщо не 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 в голяма

	степен
10. Промени ли болестта или лечението външния Ви вид? не, изобщо 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много	<u>Духовна сфера</u> 24. Колко важни за Вас са религиозните практики като ходенето на църква, молитвите и медитацията? изобщо не са важни 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много са важни
10.1* Белегът от операцията притеснява ли Ви? не, изобщо 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много	25. До каква степен диагнозата рак промени духовния Ви живот? изобщо не 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 в голяма степен
11. Болестта промени ли начина, по който се възприемате? изобщо не 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много	26. Колко несигурни се чувствате за бъдещето? изобщо не 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 в голяма степен
	27. До каква степен болестта доведе до положителни промени в живота Ви? изобщо не 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 в голяма степен
	28. Имате ли чувство за цел/мисия в живота Ви или причина, поради която сте жив? не, нямам 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 да, имам
	29. Колко оптимистичен/а се чувствате за бъдещето? изобщо не 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 много

Бележки: * – отбелязва добавените въпроси.

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

– Статистически методи

Анализът на данните е извършен със следните статистически методи:

Дескриптивни методи: Видът на разпределението на количествените променливи (нормално или различно от нормалното) определи начина на тяхното представяне – със средна стойност и стандартно отклонение или с медиана и размах (interquartile range, IQR). Използвани са тестовете на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk. Честотата на дадено събитие в разглежданата кохорта е представено като брой и процент (пропорция).

Методи за статистически изводи: Според разпределението на извадката (нормално или различно от нормалното) са приложени параметрични или непараметрични методи за статистически анализ. 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 χ^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 (ρ). Оценката на способността на изследваните маркери (генни и серумни) поотделно и в комбинации да разграничават доброкачествените от злокачествените възли е осъществена с анализ на кривата на работните характеристики на приемника и площта под нея (receiver operating characteristic, ROC curve analysis with area under the curve (AUC)). На базата на този метод са определени гранични стойности (cut-off), над които маркерът е приет за позитивен. Изчисли се чувствителност, специфичност, позитивна предиктивна стойност (ППС), негативна предиктивна стойност (НПС) и диагностична точност на маркерите както самостоятелно, така и в комбинации за разграничаване на доброкачествените от злокачествените възли. Направи се и сравнение между 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%.

5. Резултати

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

5.1.1. 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%).

5.1.2. Съпоставка на цитологичния резултат от предоперативната ТПБ с хистологичната диагноза

От общо 325 случая на ДТК при 277 (85.2%) е извършена предоперативна ТПБ с цитологично изследване. В 85.9% цитологичният резултат е класифициран като suspecten за малигнен или малигнен (съответно B5 и B6 по Bethesda). Останалите случаи са разпределени по категории както следва: недиагностична (B1 по Bethesda) – 2 случая (0.7%); доброкачествена (B2 по Bethesda) – 8 случая (2.9%); недетерминирана (B3 и B4 по Bethesda) – 29 случая (10.5%) (табл. 12–17).

Таблица 12. Разпределение на случаите на B1 по хистологични групи

<i>Хистологична група на ДТК</i>	<i>B1, N (%)</i>
Класически вариант на ПТК	1 (50.0)
Фоликуларен вариант на ПТК	1 (50.0)

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

Легенда: ДТК, диференциран тиреоиден карцином; ПТК, папиларен тиреоиден карцином.

Таблица 13. Разпределение на случаите на В2 по хистологични групи

<i>Хистологична група на ДТК</i>	<i>В2, N (%)</i>
мПТК	2 (25.0)
Класически вариант на ПТК	3 (37.5)
Фоликуларен вариант на ПТК	2 (25.0)
Агресивни варианти на ПТК	1 (12.5)

Бележки: N (%) – данните са представени като брой случаи и пропорция; Агресивните варианти на ПТК включват tall cell и дифузен склерозиращ вариант.

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

Таблица 14. Разпределение на случаите на В3 по хистологични групи

<i>Хистологична група на ДТК</i>	<i>В3, N (%)</i>
мПТК	17 (73.9)
Класически вариант на ПТК	6 (26.1)

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

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

Таблица 15. Разпределение на случаите на В4 по хистологични групи

<i>Хистологична група на ДТК</i>	<i>В4, N (%)</i>
мПТК	3 (49.99)
Фоликуларен вариант на ПТК	1 (16.67)
Агресивни варианти на ПТК	1 (16.67)
Hürthle-клетъчен карцином	1 (16.67)

Бележки: N (%) – данните са представени като брой случаи и пропорция; Агресивните варианти на ПТК включват tall cell и дифузен склерозиращ вариант.

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

Таблица 16. Разпределение на случаите на В5 по хистологични групи

<i>Хистологична група на ДТК</i>	<i>В5, N (%)</i>
мПТК	91 (79.1)
Класически вариант на ПТК	20 (17.4)
Фоликуларен вариант на ПТК	3 (2.6)
Агресивни варианти на ПТК	1 (0.9)

Бележки: N (%) – данните са представени като брой случаи и пропорция; Агресивните варианти на ПТК включват tall cell и дифузен склерозиращ вариант.

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

Таблица 17. Разпределение на случаите на В6 по хистологични групи

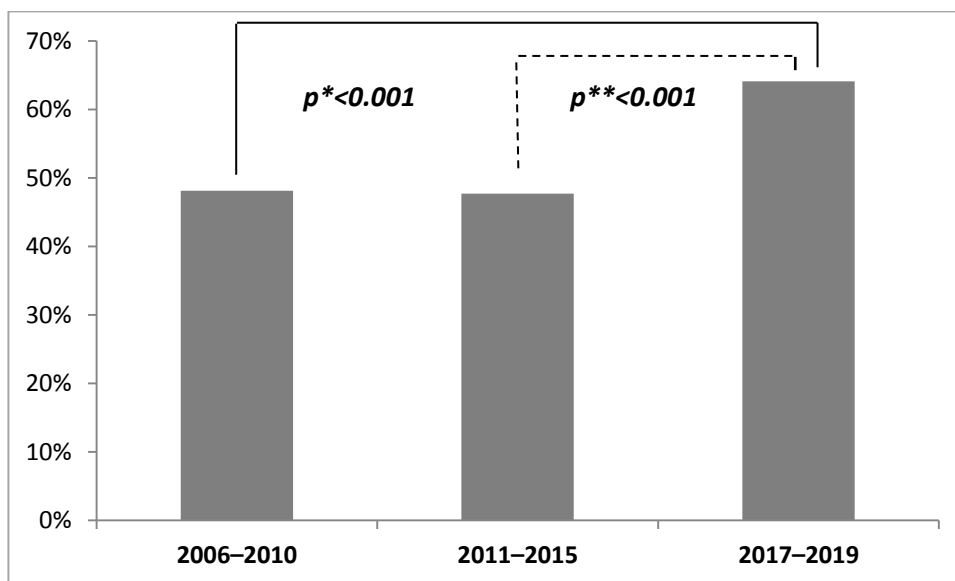
Хистологична група на ДТК	В6, N (%)
мПТК	75 (61.0)
Класически вариант на ПТК	41 (33.3)
Фоликуларен вариант на ПТК	4 (3.3)
Агресивни варианти на ПТК	3 (2.4)

Бележки: N (%) – данните са представени като брой случаи и пропорция; Агресивните варианти на ПТК включват tall cell и дифузен склерозиращ вариант.

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

5.1.3. 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).



Фигура 2. Честота на мПТК през последователни времеви периоди

Бележки: p^* – сравнение между честотата на мПТК през 2006–2010 г. и 2017–2019 г.

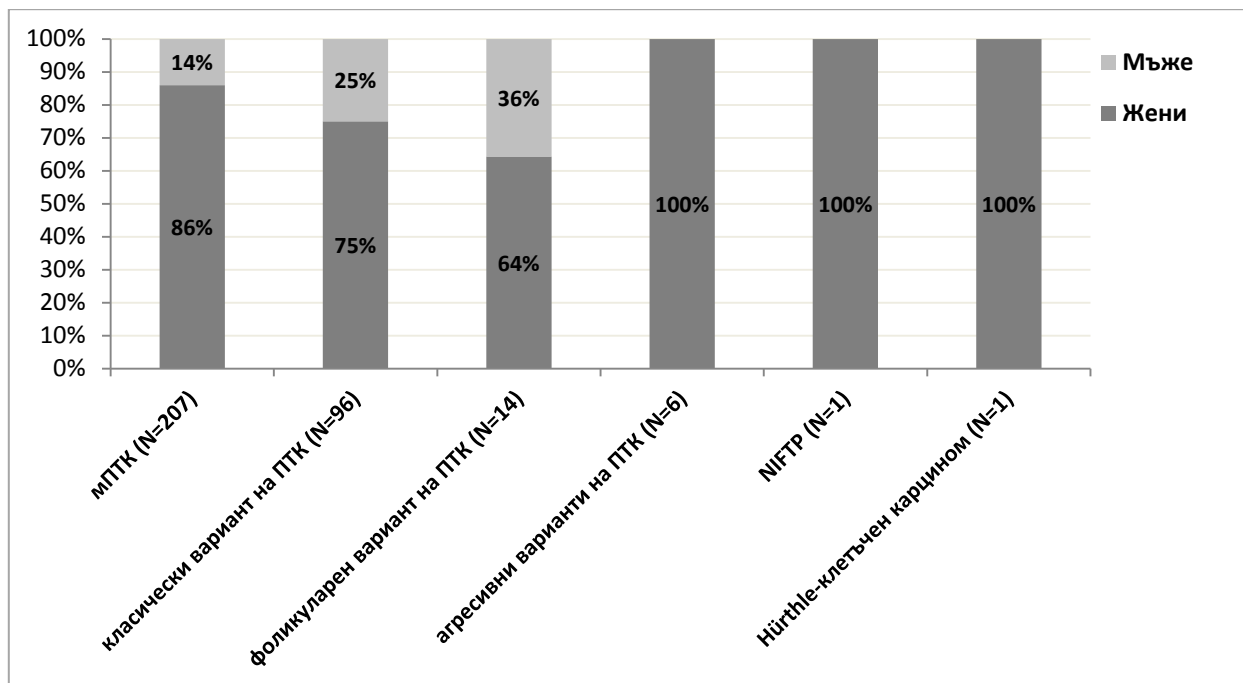
p^{**} – сравнение между честотата на мПТК през 2011–2015 г. и 2017–2019 г.

Легенда: мПТК, папиларен микрокарцином.

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.

5.1.4. Демографски характеристики на пациентите с ДТК

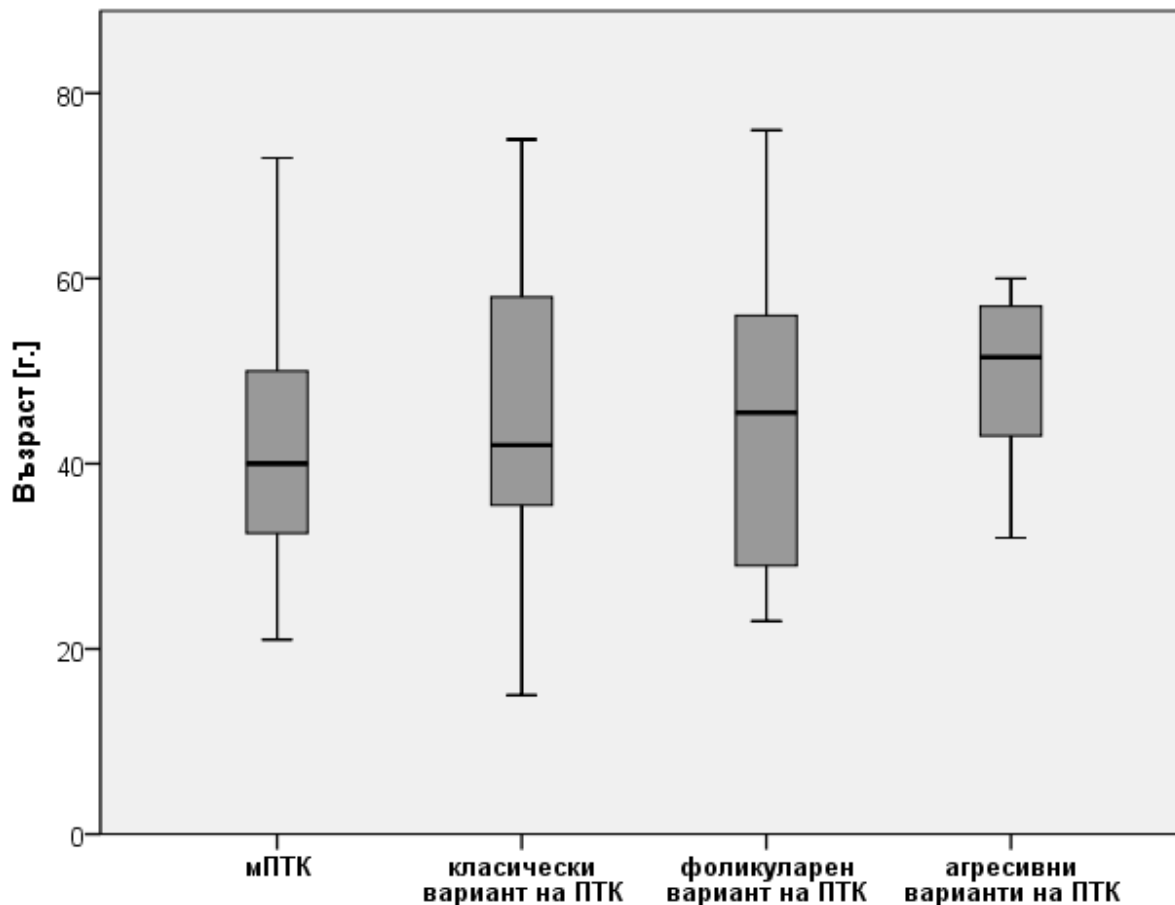
В изследваната ДТК група жените са 267 (82.2%), а мъжете са 58 (17.8%). Отношението мъже:жени е 1:4.6. Във всички хистологични групи на ДТК женският пол преобладава над мъжкия. Делът на мъжете в групата на мПТК е значимо по-малък в сравнение с този в групите на класическия и фоликуларния вариант (съответно $p=0.04$; $p=0.03$). Пациентите с класически вариант на ПТК не се различават по пол спрямо пациентите с фоликуларен вариант. ($p=0.33$). Всички лица с хистологично агресивни ПТК са жени, но разглежданите случаи са малко ($n=6$). Единичните случаи на Hürthle-клетъчен карцином и на NIFTP са диагностицирани при жени. (фиг. 3).



Фигура 3. Полово разпределение на пациентите с ДТК в различните хистологични групи
Бележки: Агресивните варианти на ПТК включват tall cell и дифузен склерозиращ вариант.
 Легенда: ДТК, диференциран тиреоиден карцином; мПТК, папиларен микрокарцином; ПТК, папиларен тиреоиден карцином; NIFTP, неинвазивна фоликуларна неоплазма с папиларно подобни ядрени белези.

Възрастта на пациентите с ДТК е 41 г. (IQR, 33–52 г.) и липсват полови различия (жени, 41 г., 33–52 г. срещу мъже, 42.5 г., 34–52 г., $p=0.53$). При сравнението на възрастта в отделните хистологични групи на ДТК изключихме случаите на Hürthle-клетъчен карцином и на NIFTP, т.к. те са единични, имат различно биологично

поведение и не могат да бъдат обединени в самостоятелна група. Не се наблюдава разлика във възрастта на пациентите с оглед на хистологичния вариант на ПТК ($p=0.132$) (фиг. 4).



Фигура 4. Възраст на пациентите с ПТК с оглед на хистологичния вариант
Бележки: Агресивните варианти на ПТК включват tall cell и дифузен склерозиращ вариант.
Легенда: ПТК, папиларен тиреоиден карцином; мПТК, папиларен микрокарцином.

При разглеждане на възрастта като категорична променлива с гранична стойност 55 г. (в съответствие с 8-ото издание на AJCC/UICC TNM класификацията) се установи, че делът на пациенти <55 г. е най-голям в групата на мПТК. Значима разлика има само при сравнение с групата на класическия вариант на ПТК ($p=0.03$) (табл. 18).

Таблица 18. Разпределение на пациентите във възрастови категории при различните хистологични варианти на ПТК

Хистологичен вариант на ПТК	Възрастова категория	
	<55 г., N (%)	≥55 г., N (%)
мПТК (n=207)	170 (82.1)	37 (17.9)
Класически вариант на ПТК (n=96)	68 (70.8)	28 (29.2)
Фоликуларен вариант на ПТК (n=14)	10 (71.4)	4 (28.6)
Агресивни варианти на ПТК (n=6)	3 (50.0)	3 (50.0)

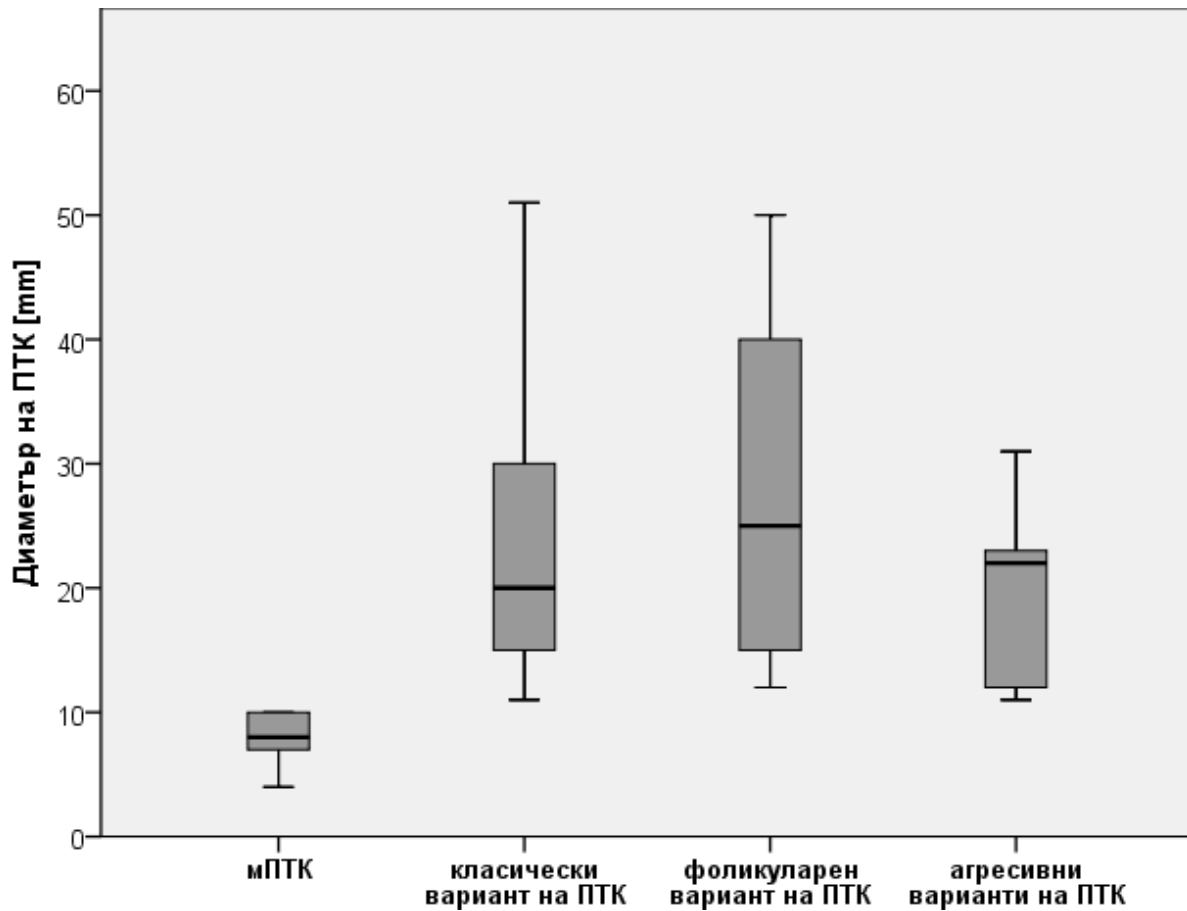
Бележки: N (%) – данните са представени като брой случаи и пропорция; Агресивните варианти на ПТК включват tall cell и дифузен склерозиращ вариант.

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

5.1.5. Клинико-патологични характеристики на ДТК

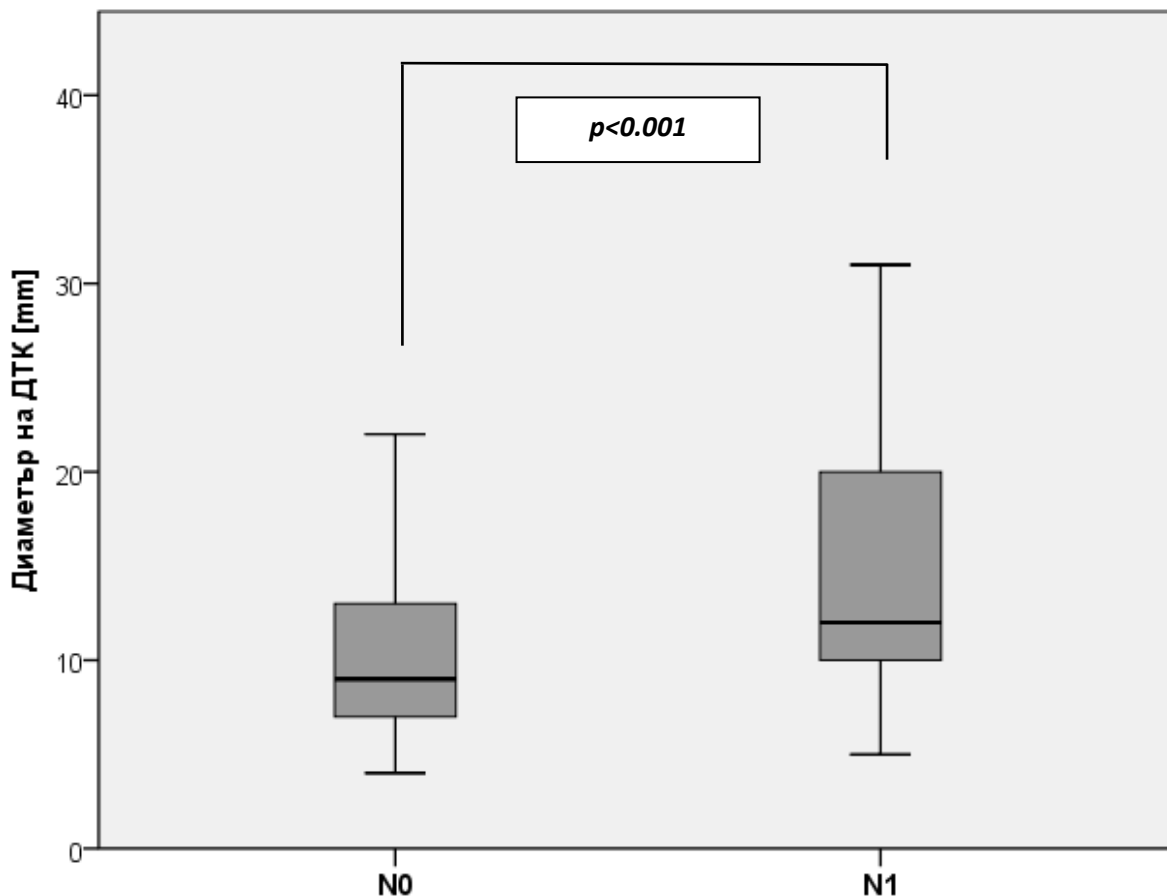
– Размер на тумора

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 (IQR, 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 ≤ 10 mm (фиг. 5). Папиларният микрокарцином варира между 4–10 mm, като в 10.6% от случаите е ≤ 5 mm.



Фигура 5. Размер на тумора при различните хистологични варианти на ПТК
Бележки: Агресивните варианти на ПТК включват tall cell и дифузен склерозиращ вариант.
Легенда: ПТК, папиларен тироиден карцином; мПТК, папиларен микрокарцином.

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, $p < 0.001$) (фиг. 6). Това наблюдение е валидно и за мПТК (8 mm, 6–10 mm срещу 10 mm, 7.5–10 mm, $p < 0.001$).



Фигура 6. Размер на ДТК в зависимост от наличието на шийни лимфни метастази
 Легенда: N0, без лимфни метастази; N1, наличие на лимфно ангажиране.

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).

– 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, класическия и фоликуларния вариант на ПТК. 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 (табл. 19).

Таблица 19. Честота на туморната мултифокалност в различните хистологични групи на ДТК

Хистологична група на ДТК	Мултифокалност, N (%)	
	Не	Да
мПТК (n=207)	186 (89.9)	21 (10.1)
Класически вариант на ПТК (n=96)	84 (87.5)	12 (12.5)
Фоликуларен вариант на ПТК (n=14)	11 (78.6)	3 (21.4)
Агресивни варианти на ПТК (n=6)	2 (33.3)	4 (66.7)
NIFTP (n=1)	1 (100)	0 (0)
Hürthle-клетъчен карцином (n=1)	1 (100)	0 (0)

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

Легенда: ДТК, диференциран тироиден карцином; мПТК, микропапиларен тироиден карцином; NIFTP, неинвазивна фоликуларна неоплазма с папиларно подобни ядрени белези.

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%. Демографските характеристики на пациентите в зависимост от наличието на шийни лимфни метастази са представени в табл. 20. Мъжкият пол е свързан с по-висока честота на лимфно ангажиране спрямо женския ($p=0.012$).

Таблица 20. Демографски характеристики на пациентите в зависимост от наличието на шийни лимфни метастази

Характеристика	N0	N1	p
Мъже:Жени	1:6	1:3	0.012
Възраст, [г.]*	39 (33-51.5)	42 (33-52)	0.349
<55 г.: ≥55 г.	1:2.7	1:3	0.692

Бележки: * – възраст, представена като години с медиана и размах (interquartile range).

Легенда: N0, без лимфни метастази; N1, наличие на лимфно ангажиране.

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. 21).

Таблица 21. Честота на лимфно ангажиране при пациентите с ДТК в различните хистологични групи

Хистологична група на ДТК	Нодален статус, N (%)	
	N0	N1
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.

Легенда: ДТК, диференциран тироиден карцином; мПТК, папиларен микрокарцином; ПТК, папиларен тироиден карцином; NIFTP, неинвазивна фоликуларна неоплазма с папиларно подобни ядрени белези; N0, без лимфни метастази; N1, наличие на лимфно ангажиране.

– 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 M1 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 M0 (41 г., 33–52 г. срещу 55 г., 51.5–67).

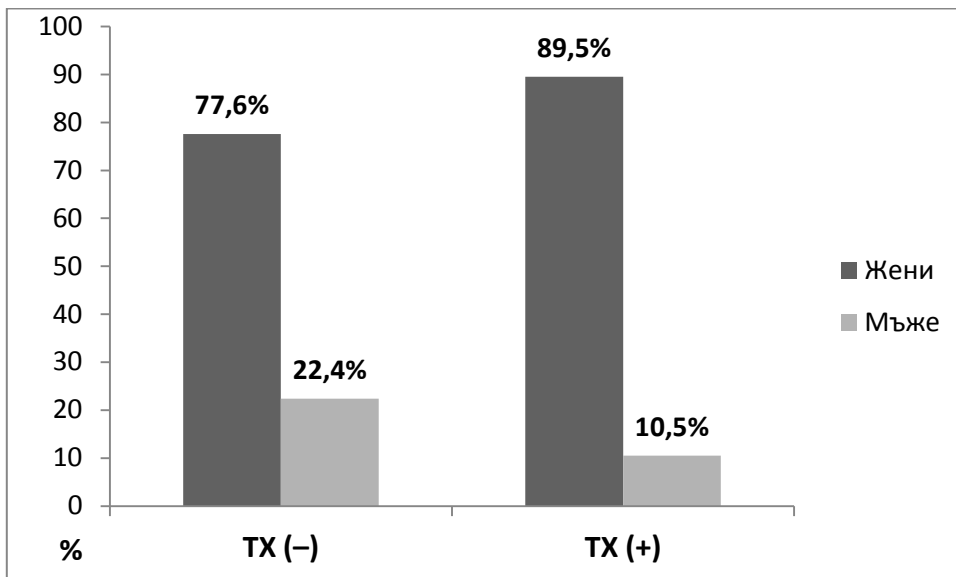
– Стадий на ДТК според 8-ото издание на AJCC/UICC TNM класификацията

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) ($p=0.009$).

5.1.6. 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 ($p<0.001$) (фиг. 7) и пациентите са значимо по-млади (38 г., 32–49 г. срещу 44 г., 34–54 г., $p=0.013$).



Фигура 7. Асоциация между TX и пола на пациентите с ДТК

Легенда: ДТК, диференциран тиреоиден карцином; TX, тиреоидит на Хашимото.

Няма значима разлика в разпределението на TX сред пациенти с мПТК, класически и фоликуларен вариант на ПТК, но TX е диагностициран по-често в групата на хистологично агресивните ПТК ($p=0.04$). Туморният диаметър не се различава значимо между пациенти с или без TX ($p=0.759$). Не се установи връзка между TX 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. 22 са представени демографските и клинични характеристики на пациентите с ДТК с оглед наличието на ББ.

Таблица 22. Демографски и клинични характеристики на ДТК пациентите с оглед наличие на съпътстваща ББ

Характеристика	Базедова болест		p
	Не (N=308)	Да (N=17)	
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)	0.040
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 ($\rho = 0.29$; $p < 0.001$). Мъжкият пол е свързан с по-висока честота на наднормено тегло и затлъстяване спрямо женския ($p < 0.001$).

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

5.1.7. Фамилна обремененост за щитовидни заболявания сред пациентите с ДТК

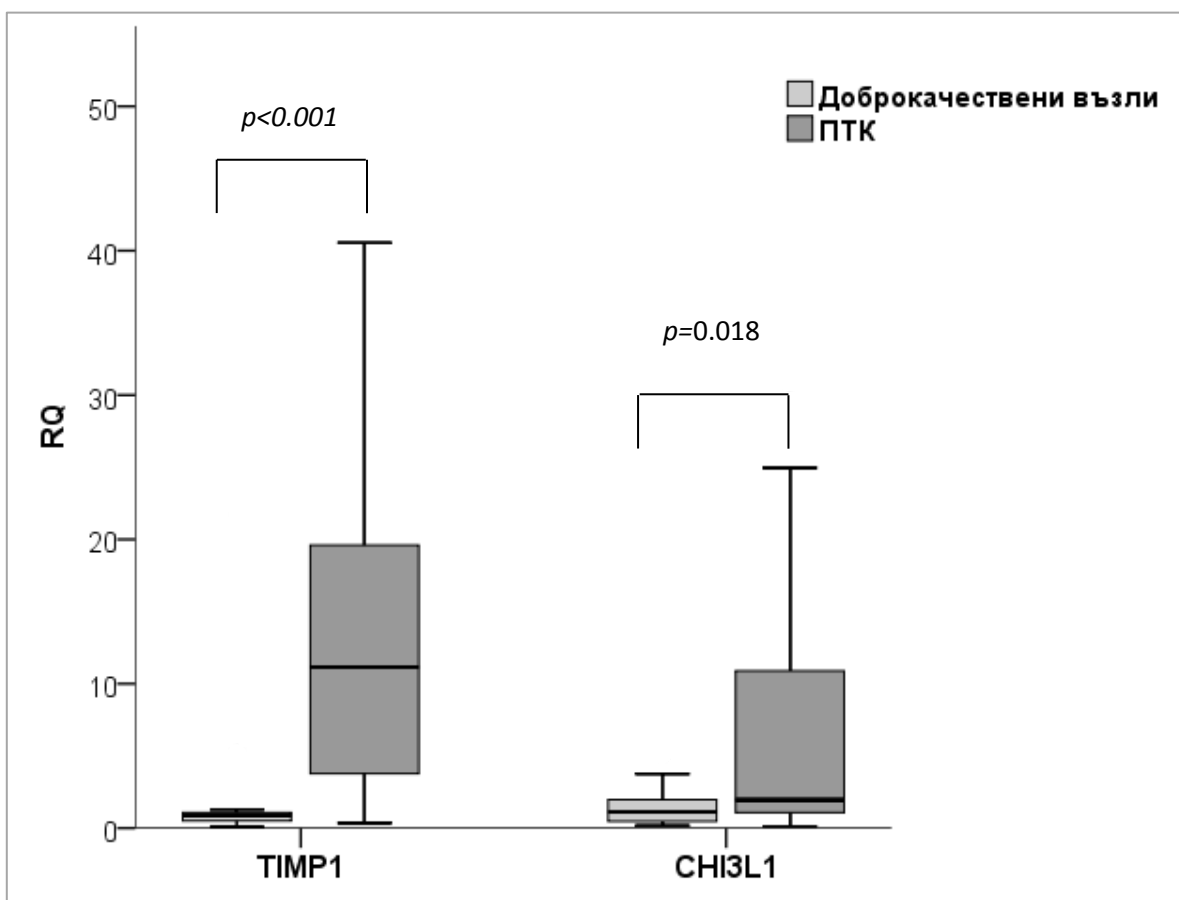
В проучването фамилната обремененост е дефинирана като наличие на тиреоидна патология в семейството на пациентите (АИТЗ, нодозна струма, ТК, токсичен аденом). Лицата с ДТК, съобщили за фамилна обремененост, са 37.8% и са по-млади от тези без фамилна обремененост (38 г., 32–48 г. *срещу* 44 г., 34–56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

5.2. Изследване на потенциални диагностични маркери за ДТК

5.2.1. 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 (В2 по Bethesda) и 20 с възли, класифицирани като суспектни за ПТК или като ПТК (съответно В5 и В6 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, $p=0.533$). Всички случаи на ПТК са класифицирани като I стадий според 8-ото издание на AJCC/UICC TNM системата, като 75% са мПТК.

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. 8).



Фигура 8. 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.

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 клинично-патологичните характеристики на ПТК (размер на тумора, мултифокалност, лимфни метастази). Експресията на *TIMP1* корелира положително с експресията на *CHI3L1* ($\rho=0.41$, $p=0.009$).

5.2.2. 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. Клинично-патологичните характеристики на ПТК случаите са представени в табл. 23.

Таблица 23. Клинично-патологични характеристики на групата с ПТК, изследвана за TIMP-1, UKL-40 и Gal-3

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

Бележки: N (%) – данните са представени като брой пациенти и пропорция; T1 – размер на тумора ≤ 20 mm, без инвазия на капсулата на ЩЖ; T2 – размер на тумора между 20-40 mm, без инвазия на капсулата на ЩЖ; T3 – размер на тумора >40 mm, без инвазия на капсулата на ЩЖ или тумор, независимо от размера му, инвазиращ макроскопски претиреоидните мускули; T4 – тумор, независимо от размера му, инвазиращ макроскопски шийни структури (подкожни меки тъкани, ларинкс, трахея, хранопровод, RLN, каротидна артерия и вена, превертебрална фасция, медиастинални съдове); N0, без лимфни метастази; N1, наличие на лимфни метастази; 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. 24).

Таблица 24. Сравнение между серумните нива на изследваните маркери в двете групи

Маркер [ng/ml]	Доброкачествени възли	ПТК	<i>p</i>
TIMP-1	76.2 (55.1–90.4)	80.8 (64.6–102.0)	0.013
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)	0.025

Легенда: TIMP-1, тъканен инхибитор на металопротеиназа-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 клинично-патологичните характеристики на ПТК (размер на тумора, мултифокалност, лимфни метастази).

5.2.3. 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. 25).

Таблица 25. 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 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.

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. 26). Нивото на експресия на *CHI3L1* не показва по-добри диагностични възможности от серумните маркери – *TIMP-1* и *Gal-3* (табл. 26).

Таблица 26. Сравнение на диагностичните възможности на изследваните маркери да разграничават ПТК от доброкачествените щитовидни възли

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

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; ROC крива, крива на работните характеристики на приемника.

Маркерите, които имат значима разлика в нивата между изследваните групи, са разгледани и в комбинации. Установи се, че 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 (TP). 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. 27 А). Диагностичните показатели на изследваните маркери поотделно и в комбинация са представени в табл. 27 А и Б.

Таблица 27 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 27 Б. Диагностични показатели на изследваните маркери поотделно и в комбинации

Диагностичен показател (%)	Gal-3	TIMP1+Gal-3	CHI3L1+Gal-3	TIMP-1+Gal-3	TIMP1+CHI3L1+Gal-3	TIMP1+CHI3L1+TIMP-1+Gal-3
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. 28).

Таблица 28. 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	Z стойност	p стойност		
		AUC	Чувствителност	Специфичност
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP1</i> +CHI3L1	0.715	0.475	0.038	0.292
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP1</i> + <i>TIMP</i> -1	0.000	1.000	1.000	1.000
<i>TIMP1</i> срещу CHI3L1+ <i>TIMP</i> -1	1.887	0.059	0.038	0.077
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP1</i> +Gal-3	0.766	0.444	0.008	0.292
<i>TIMP1</i> срещу CHI3L1+Gal-3	1.304	0.192	0.001	0.429
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP</i> -1+Gal-3	2.732	0.006	0.001	0.05
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP1</i> +CHI3L1+ <i>TIMP</i> -1	0.789	0.430	0.038	0.292
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP1</i> +CHI3L1+Gal-3	0.337	0.736	0.001	0.07
<i>TIMP1</i> срещу <i>TIMP1</i> +CHI3L1+ <i>TIMP</i> -1+Gal-3	0.195	0.845	0.001	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.

5.3. Проследяване на пациенти с мПТК без лимфни метастази след лобектомия или тиреоидектомия без РЙА

5.3.1. 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. 29. 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 ATA от 2015 г.

Таблица 29. Брой на проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази за период от 36 месеца

	М3	М6	М12	М24	М36
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; 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.

Отношението мъже:жени е 1:9 в групата на тиреоидектомираните пациенти и 1:5 в групата на лобектомираните, които са значимо по-млади в сравнение с тиреоидектомираните лица ($p=0.018$). Размерът на ПТК, определен като най-големият диаметър на злокачествения възел при предоперативното ехографско изследване или размерът, посочен в хистологичния протокол (когато мПТК е случайна хистологична находка), не се различава значимо между пациентите с тиреоидектомия и с лобектомия. Липсва разлика в честотата на ТХ в двете групи (табл. 30).

Таблица 30. Демографски и клинични характеристики на постоперативно проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази (n=121)

Характеристика	ТТ	ЛТ	p
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)	0.018
Съпътстващ ТХ, N (%)	29 (40.3)	20 (40.8)	0.868
Размер на мПТК, [mm]*	9 (6–10)	9 (7–10)	0.412

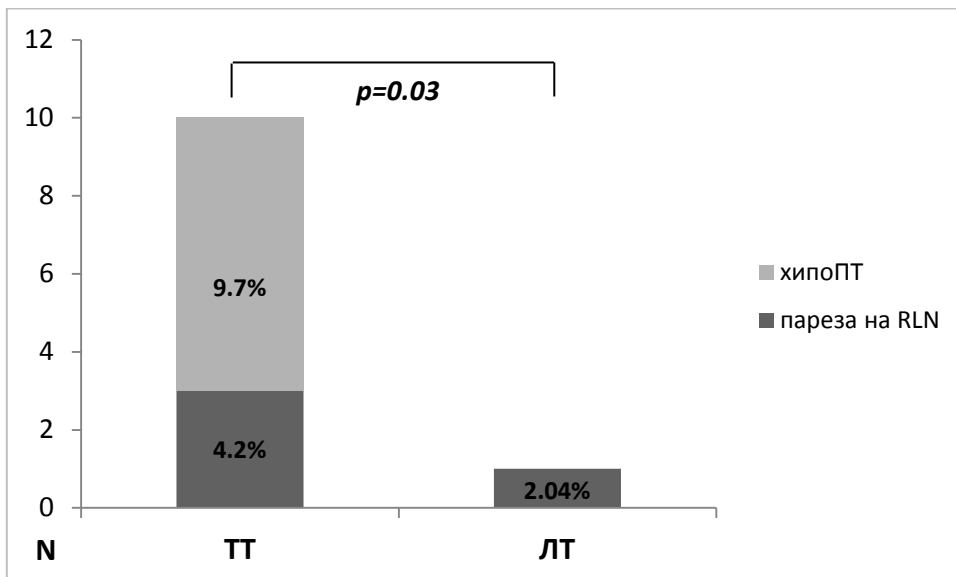
Бележки: N (%) – данните са представени като брой пациенти и пропорция; * – данните са представени като медиана и размах (interquartile range).

Легенда: г., години; мПТК, папиларен микрокарцином; 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 в централен компартимент (ниво VI). Пациентът е 24-годишен мъж, при когото първоначално е извършена тиреоидектомия. Рецидивът се диагностицира на М12 след ТПБ на suspekтен ЛВ със злокачествен цитологичен резултат и позитивен Тg в смив от пунктат (744.1 ng/ml). Впоследствие е осъществена централна лимфна дисекция и РЙА, като към момента пациентът е с отличен терапевтичен отговор, без структурни и биохимични данни за персистиране или нов рецидив на заболяването.

5.3.2. 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. 9).



Фигура 9. Честота на постоперативните усложнения сред пациентите с мПТК без лимфни метастази

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

5.3.3. 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 ≤ 4.0 ($p>0.05$) (табл. 31).

Таблица 31. Нива на Tg/LT4 в TSH групите при проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази след тиреоидектомия без РЙА

TSH група	<0.5 mIU/l	0.5-2.0 mIU/l	2.0-4.0 mIU/l	>4.0 mIU/l	p
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.

От всички измервания на Tg/LT4, при 4 случая нивото му е >5 ng/ml, като при 3 от тях едновременно е установен и TSH>4.0 mIU/l на М3. При 4-тия случай Tg/LT4>5 ng/ml е измерен на М12 при TSH 0.45 mIU/l, без ехографски данни за рецидив.

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 дялът на пациентите с Tg/LT4<0.2 ng/ml (граничната стойност, която определя отличен терапевтичен отговор според препоръките на ATA от 2015 г.) – от 50.0% на М3 до 74.1% на М36 (табл. 18). Разликата в честотата на пациентите с Tg/LT4<0.2 ng/ml е значима при сравнението на М3 и М6 с крайната точка на наблюдението (М36) (съответно $p=0.04$ и $p=0.03$). Подобна тенденция се наблюдава и при сравняване на дела на пациенти с Tg/LT4<1 ng/ml в различните времеви интервали от наблюдението. Пациентите с Tg/LT4<1 ng/ml на М3 са 86.9% и достигат 89.0% на М36, но разликата не е статистически значима ($p=0.1$) (табл. 32).

Таблица 32. Разпределение на тиреоидектомираните пациенти с мПТК без лимфни метастази и TSH≤4.0 mIU/l според нивата на Tg/LT4 в различните времеви интервали от постоперативното наблюдение

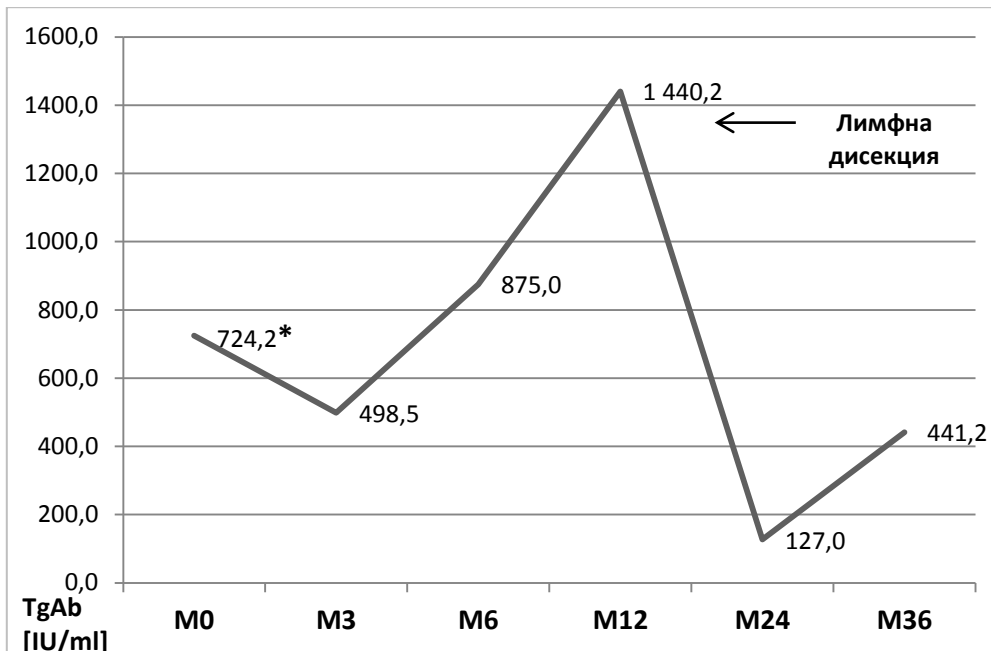
	М3	М6	М12	М24	М36
Пациенти с TSH≤4.0 mIU/l, N	46	56	57	47	27
Tg/LT4<0.2 ng/ml, N (%)	23 (50.0)	28 (50.0)	31 (54.4)	29 (61.7)	20 (74.1)
Tg/LT4<1.0 ng/ml, N (%)	40 (86.9)	46 (82.0)	50 (87.7)	42 (89.4)	24 (89.0)

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

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

Тиреоидектомирани пациенти с постоперативни TgAb(+)

От 9 пациенти с TgAb(+) постоперативно при 6 (66.7%) TgAb се негативират в хода на наблюдението (при 3-ма пациенти на М6, при 2-ма – на М12 и при 1 – на М36). При 1 пациент на М12 нивата на TgAb се увеличават двойно спрямо предоперативната стойност. Тази лабораторна находка е съпътствана с ехографски установена суспектна лимфаденопатия (на ниво III, ипсилатерално на тумора). Един от суспектните ЛВ е биопсиран с изследване на Tg в смив от пунктат. Цитологичният резултат е доброкачествен, но измереният Tg в смива е позитивен (46.7 ng/ml). Извърши се лимфна дисекция, като хистологията не потвърди лимфно ангажиране от ПТК. Една година след лимфната дисекция е регистриран значим спад на TgAb и впоследствие нарастване до стойности, съизмерими с тези на М3 след тиреоидектомията, но отново значимо по-ниски спрямо нивата преди тиреоидектомията и непосредствено преди лимфната дисекция (фиг. 10). В останалите 2 случая титърът на TgAb намалява с повече от 50% спрямо предоперативния. Липсва корелация между стойностите на TgAb и нивата на TSH ($p=0.917$).



Фигура 10. Динамиката на TgAb при 33-годишен пациент, тиреоидектомиран по повод на мПТК

Бележки: * – предоперативни нива на TgAb.

Легенда: TgAb, 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.

5.3.4. 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). Нивата на Tg/LT4 не се различават значимо между лобектомираните мъже и жени (съответно 2.6 ng/ml, 1.35–3.4 ng/ml срещу 2.0 ng/ml, 0.8–5.0 ng/ml, $p=0.918$). Медианата на TSH от всички измервания (n=199) е 1.4 mIU/l (0.7–2.2 mIU/l). Не се наблюдава значима разлика в нивата на TSH в отделните времеви интервали на постоперативното проследяване ($p=0.06$) (табл. 33).

Таблица 33. Нива на TSH при пациенти с мПТК без лимфни метастази след лобектомия в различните времеви интервали на постоперативното наблюдение

	M3	M6	M12	M24	M36	p
Пациенти, N	45	46	44	40	24	–
TSH, [mIU/l]*	1.8 (0.9-3.3)	1.6 (1.0-2.5)	1.1 (0.8-1.6)	1.3 (0.7-1.9)	1.4 (1.0-2.2)	0.06

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

Легенда: TSH, тиреостимулиращ хормон; 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.

Установи се, че 95.9% (n=47) от пациентите се нуждаят от заместително лечение с LT4 (75 mcg, 50–75 mcg), за да могат да поддържат TSH в желаните нива (0.5 –2.0 mIU/l). В два случая TSH е между 0.5 –2.0 mIU/l без прием на LT4.

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 M3 срещу 73.7% на M36, $p=0.694$). Подобна е динамиката и в групите с Tg/LT4>5ng/ml (табл. 34).

При проследяването на двамата пациенти с Tg/LT4>10 ng/ml на M3 се наблюдава спад на Tg/LT4 до интервала 5–10 ng/ml в единия случай на M6, а в другия – на M12 (фиг. 11 – съответно P1 и P2). Стойността на Tg/LT4 при тези пациенти остава трайно между 5–10 ng/ml, като по време на цялото проследяване TSH е в референтни граници. Няма структурни данни за рецидив или персистиране на заболяването. На M36 се регистрират други двама пациенти с Tg/LT4>10 ng/ml. В единия случай Tg/LT4>10 ng/ml

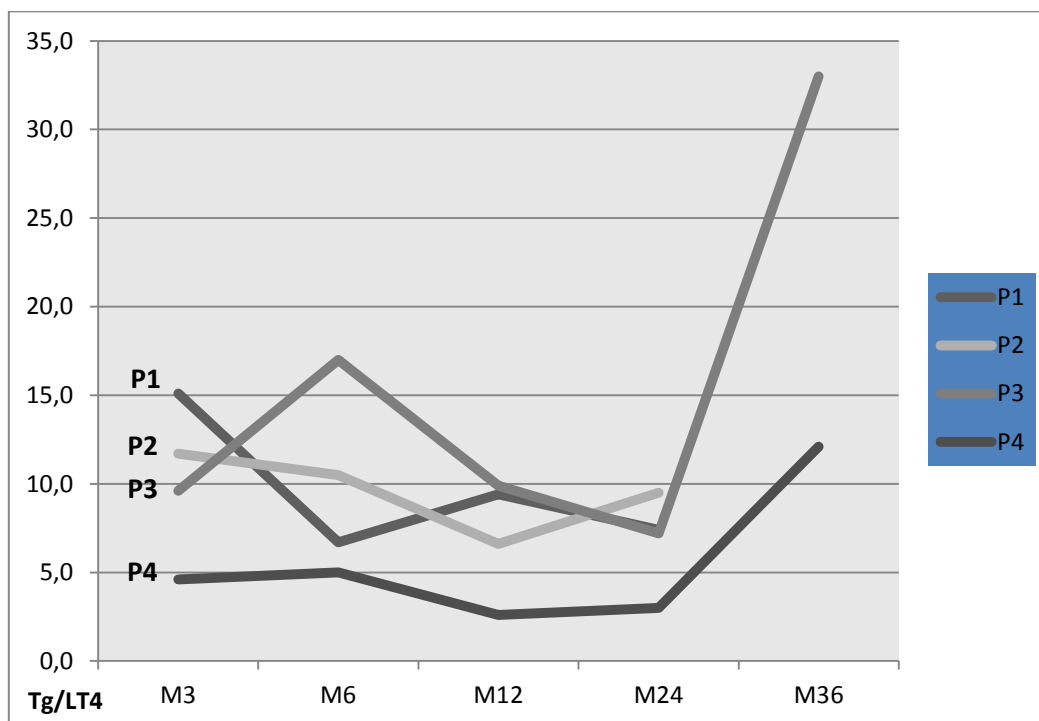
е измерен за първи път на М6, след което на М12 и на М24 е в интервала 5–10 ng/ml (фиг. 11 – P3). В другия случай Tg/LT4>10 ng/ml е установен еднократно на М36, като предходните му нива са ≤5 ng/ml (фиг. 11 – P4). Стойностите на TSH за периода на проследяването са в референтни граници и в двата случая. Липсват ехографски данни за персистиране или рецидив на заболяването.

Таблица 34. Разпределение на лобектомираните пациенти с мПТК без лимфни метастази според нивата на Tg/LT4 в различните времеви интервали от постоперативното наблюдение

<i>Tg/LT4 група</i>	<i>M3 N (%)</i>	<i>M6 N (%)</i>	<i>M12 N (%)</i>	<i>M24 N (%)</i>	<i>M36 N (%)</i>	<i>p</i>
Tg/LT4 (<5 ng/ml)	29 (78.4)	30 (77.0)	29 (76.3)	30 (85.7)	14 (73.7)	NS*
Tg/LT4 (5-10 ng/ml)	6 (16.2)	7 (17.9)	9 (23.7)	5 (14.3)	3 (15.8)	NS*
Tg/LT4 (>10 ng/ml)	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.).

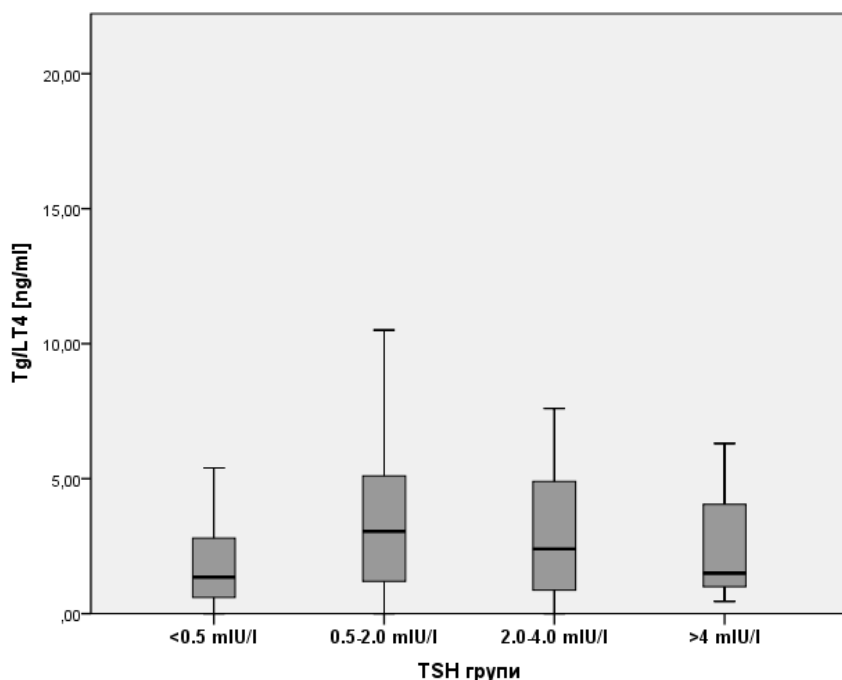
Легенда: NS, без статистическа значимост; Tg/LT4, тиреоглобулин на фона на терапия с левотироксин; M3, 3-ти месец след операцията; M6, 6-и месец след операцията; M12, 12-и месец след операцията; M24, 24-и месец след операцията; M36, 36-и месец след операцията.



Фигура 11. Динамика на Tg/LT4 при 4-ма лобектомирани пациенти с мПТК без лимфни метастази, при които по време на проследяването се регистрира Tg/LT4>10 ng/ml

Легенда: Tg/LT4, тиреоглобулин на фона на терапия с левотироксин; P1, пациент 1; P2, пациент 2; P3, пациент 3; P4, пациент 4; 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 ($p>0.05$) (фиг. 12). Трябва да се отбележи, че случаите на TSH>4.0 mIU/l са малко (n=11).



Фигура 12. Нива на Tg/LT4 в TSH групите при проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази след лобектомия

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

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 ($p=0.596$) (табл. 35).

Таблица 35. Сравнение на Tg/TSH отношението и отделно на нивото на Tg/LT4 при проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази след лобектомия в различните времеви интервали от постоперативното наблюдение

	M3	M6	M12	M24	M36	p
Tg/TSH отношение	1.3 (0.4-4.9)	1.3 (0.7-2.6)	1.7 (0.6-5.2)	2.5 (0.7-3.8)	2.3 (1.1-3.1)	0.644
Tg/LT4	3.1 (1.2-4.9)	2.0 (0.8-5.0)	2.5 (1.1-5.2)	2.4 (0.8-4.3)	3.4 (1.6-5.4)	0.596

Бележки: Tg/TSH отношението е изчислено като нивото на Tg/LT4 е разделено на стойността на TSH при същото измерване. Данните са представени като медиана и размах (interquartile range). Легенда: Tg/LT4, тиреоглобулин на фона на терапия с левотироксин; TSH, тиреостимулиращ хормон; 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.

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 ($p=0.787$) (табл. 36). Липсва корелация между титрите на TgAb и стойността на TSH ($\rho=-0.077$, $p=0.681$).

Таблица 36. Сравнение на титрите на TgAb и на нивата на TSH при лобектомирани пациенти с TgAb(+) в различните времеви интервали от постоперативното наблюдение

	M3	M6	M12	M24	M36	p
TgAb, [IU/ml]	143.3 (94.8-177.9)	105.6 (39.0-171.4)	104.5 (91.8-104.5)	93.5 (71.5-137.0-)	93.3 (25.1-1207.2)	0.579
TSH, [mIU/l]	1.3 (0.3-1.7)	1.1 (1.0-1.6)	0.92 (0.6-1.5)	1.4 (1.1-1.7)	1.1 (0.9-2.2)	0.787

Легенда: TgAb, тиреоглобулинови антитела; TSH, тиреостимулиращ хормон; 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.

5.3.5. Резултати от извършените ТПБ на суспектни или неясни ЛВ по време на проследяването на пациентите с мПТК след лобектомия или тиреоидектомия без РЙА

При 5 от тиреоидектомираните пациенти, диагностицирани с мПТК без лимфни метастази (6.9%), се извърши ТПБ на суспектен или неясен шиен ЛВ (според ехографската класификация на ЕТА, 2013 г.) в хода на постоперативното наблюдение. При двама от пациентите се установи позитивен Tg в смив от пунктат от суспектен ЛВ. При първия пациент има едновременно цитологични и биохимични данни за метастаза от мПТК (M12), потвърдена впоследствие и хистологично. Това е единственият случай

на доказан рецидив в разглежданата мПТК група. При втория пациент се установи позитивен Tg в смив от пунктат при доброкачествена цитология. След извършена лимфна дисекция липсват хистологични данни за шийни лимфни метастази. Този случай е описан по-горе в текста и представен във фиг. 10. При останалите трима пациенти са биопсирани неясни ЛВ на М12 без цитологични и биохимични данни за метастази от мПТК. При наблюдението на последните трима пациенти няма динамика в ехографската находка.

При трима от лобектомираните пациенти с мПТК без лимфни метастази (6.1%) се извърши ТПБ на неясен шиен ЛВ в хода на постоперативното наблюдение. При двама от тях се установи доброкачествен цитологичен резултат и негативен Tg в смив от пунктат. В един случай цитологията на М6 е недиагностична и липсва изследване на Tg в смив от пунктат поради оскъдния получен материал. Биопсията ЛВ е малък (<1.0 cm) и е разположен ретроклавикуларно, което затруднява повторна ТПБ. Не се наблюдава динамика в ехографската находка в следващите 2 години и половина (М36).

5.3.6. Разпределение на проследените постоперативно пациенти, диагностицирани с мПТК без лимфни метастази, според класификацията за терапевтичен отговор на 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. (31). 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). Разпределението на пациентите с мПТК без лимфни метастази след тиреоидектомия без РЙА в категории според класификацията на Momesso и сътр. е представено в табл. 37.

Таблица 37. Разпределение на проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази след тиреоидектомия без РЙА според класификацията за отговор към проведената терапия по Momesso и сътр.

<i>Терапевтичен отговор</i>	<i>Първоначална оценка, N (%)</i>	<i>Крайна оценка, N (%)</i>	<i>p</i>
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	

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

На крайната точка от постоперативното проследяване делът на пациентите с отличен терапевтичен отговор се увеличи ($p < 0.001$), докато честотата на пациенти с недетерминиран отговор намаля ($p < 0.001$). Това наблюдение съответства на тенденцията за нарастваща честота на пациентите с $Tg/LT4 < 0.2$ ng/ml с напредването на времето, изминало след тиреоидектомията. Единственият случай на рецидив на ДТК в нашето проучване е диагностициран на М12, като тогава терапевтичният отговор на пациента е структурно непълен (налице е ехографски суспектен ЛВ). Измереният $Tg/LT4$ е 2.0 ng/ml и той е по-висок спрямо стойността му на М3 (< 0.1 ng/ml). След извършената лимфна дисекция отговорът на пациента към лечението е отличен.

В съответствие с измерените стабилни нива на $Tg/LT4$ и $TgAb$ по време на проследяването на лобектомираните пациенти с мПТК без лимфни метастази, при тях не се установи значима разлика в разпределението по категории според класификацията на Motesso и сътр. Липсва ехографска суспекция за рецидив, следователно в нашето проучване не са регистрирани случаи със структурно непълен отговор (табл. 38).

Таблица 38. Разпределение на проследените пациенти с мПТК без лимфни метастази след лобектомия според класификацията за отговор към проведената терапия по Motesso и сътр.

<i>Терапевтичен отговор</i>	<i>Първоначална оценка, N (%)</i>	<i>Крайна оценка, N (%)</i>	<i>p</i>
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.

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

5.4.1. 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. 39 са представени демографските, социални и здравни характеристики на пациентите и клинично-патологичното описание на ДТК. Не се установи значима разлика във възрастта между жените и мъжете (съответно 41 г., 32.3–52 г. срещу 42 г., 34.5 –49.3, $p=0.874$).

Таблица 39. Демографски, социални и здравни характеристики на пациентите и клиничко-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/m²]</i> Нормално тегло (≤ 24.9) Наднормено тегло (25-29.9) Затлъстяване (≥ 30)	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);

Агресивните варианти на ПТК включват tall cell и дифузен склерозиращ вариант;

Тх – случаите на ПТК без установено първично огнище; Т1 – размер на тумора ≤ 20 mm, без инвазия на капсулата на ЩЖ; Т2 – размер на тумора между 20-40 mm, без инвазия на капсулата на ЩЖ; Т3 – размер на тумора >40 mm, без инвазия на капсулата на ЩЖ или тумор, независимо от размера му, инвазиращ макроскопски претиреоидните мускули; Т4 – тумор, независимо от размера му, инвазиращ макроскопски шийни структури (Т4a – подкожни меки тъкани, ларинкс, трахея, хранопровод, RLN; Т4b – каротидна артерия и вена, превертебрална фасция, медиастинални съдове); N0, без лимфни метастази; N1, наличие на лимфни метастази; M0, без далечни метастази; M1, наличие на далечни метастази.

I стадий – възраст <55 г.+T1-T4N0/N1M0, възраст ≥55 г.+T1-T2N0M0; II стадий – възраст <55 г.+T1-T4N0/N1M1, възраст ≥55 г.+T1-T2N1M0, възраст ≥55 г.+T3N0/N1M0;
 III стадий – възраст ≥55 г.+T4aN0/N1M0;
 IV стадий – възраст ≥55 г.+T4bN0/N1M0; T1-T4N0/N1M1. Използвано е 8-ото издание на AJCC/UICC TNM класификацията;
 ИТМ – отношението между телесното тегло (kg) и квадрата на ръста в метри (m).
Легенда: ДТК, диференциран тиреоиден карцином; ПТК, папиларен тиреоиден карцином; мПТК, папиларен микрокарцином; г., години; ИТМ, индекс на телесна маса; РЙА, радиойодаблация; ЩЖ, щитовидна жлеза.

5.4.2. 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 ± 1.2 . Резултатът по скали е както следва: за физическо състояние – 7.2 ± 1.8 , за психологическо състояние – 5.9 ± 1.8 , за социална сфера – 8.1 ± 1.5 и за духовна сфера – 5.7 ± 1.4 . Оценка на всеки въпрос от “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version” са представени в табл. 40.

Таблица 40. Оценка на качеството на живот при изследваните пациенти като цяло, по скали и на всеки въпрос поотделно. Сравнение с оглед на пола

Въпроси от специфичния въпросник “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version”	Пациенти (N=200) M±SD	Жени (N=168) M±SD	Мъже (N=32) M±SD	p
1. До каква степен следните състояния са присъствали и са били проблем по време на болестта и лечението?				
а) Умора	5.7±2.9	5.5±2.8	6.8±2.9	0.022
б) Промени в апетита	8.0±2.4	7.8±2.5	9.0±2.1	0.017
в) Главоболие и болки	7.2±2.8	7.1±2.9	8.0±2.1	NS
г) Проблеми със съня	6.4±3.3	6.2±3.3	7.2±3.1	NS
д) Запек	8.0±3.0	7.7±3.1	9.2±1.7	0.010
е) Менструални нарушения/безплодие и при двата пола	8.1±3.0	7.9±3.2	9.3±1.4	0.021
ж) Наддаване на тегло	7.1±3.3	6.9±3.4	8.1±2.8	NS
з) Непоносимост към студ и горещини	6.2±3.3	6.0±3.3	7.3±3.0	0.042
и) Суха кожа, проблеми с косата	6.2±3.5	5.8±3.5	8.4±2.5	<0.001
й) Промени в гласа	7.9±2.9	7.9±2.9	7.9±3.0	NS
к) Проблеми с движенията/координицията	8.7±2.1	8.6±2.2	9.2±1.6	NS
л) Подуване/задръжка на течности	8.0±2.9	7.7±3.0	9.0±1.8	0.018
2. Как оценявате физическото си здраве като цяло?	6.5±2.3	5.7±3.2	6.1±3.1	NS
Физическо състояние (обща оценка)*	7.2±1.8	7.0±1.8	8.2±1.5	<0.001
3. Колко Ви е трудно да се справяте с болестта и лечението ѝ?	7.1±2.5	6.9±2.5	7.9±2.2	0.044
4. Какво е качеството Ви на живот?	7.5±2.0	7.4±2.0	8.1±1.8	NS

5. Щастливи ли сте?	7.3±2.3	7.2±2.2	7.8±2.4	NS
6. Чувствате ли, че контролирате нещата в живота си?	7.1±2.6	7.0±2.6	7.8±2.6	NS
7. До колко сте удовлетворени от начина си на живот?	7.2±2.3	5.5±3.2	7.3±3.0	0.005
8. Как оценявате настоящите си възможности за концентрация и памет?	6.6±2.5	6.5±2.5	7.0±2.6	NS
9. Колко полезен/а се чувствате?	7.5±2.3	7.4±2.3	8.2±2.0	NS
10. Промени ли болестта или лечението външния Ви вид?	7.0±3.2	6.8±3.2	8.2±2.7	0.021
11. Болестта промени ли начина, по който се възприемате?	7.3±3.2	7.2±3.2	7.6±3.0	NS
12. Колко стресиращи бяха следните аспекти на Вашето заболяване и лечение?				
а) Диагнозата	2.8±3.2	2.7±3.2	3.4±3.5	NS
б) Операцията	3.8±3.4	3.6±3.4	5.2±3.1	0.012
в) Времето след приключване на лечението	5.8±3.0	5.7±3.0	6.5±2.9	NS
г) Радиойодтерапията	4.1±3.6	3.7±3.7	5.2±3.1	NS
д) Целотелесното скениране с ¹³¹ I	5.6±3.8	5.2±4.0	7.1±2.6	NS
е) Изследването на Tg	6.2±3.2	6.0±3.2	7.1±2.9	NS
ж) Спирането на лечението с LT4 1 месец преди радиойодтерапията	5.6±3.6	5.4±3.7	6.1±3.3	NS
13. Колко тревожни се чувствате?	5.5±3.0	5.3±3.0	6.6±2.7	0.032
14. Колко депресирани се чувствате?	6.7±3.0	6.5±3.0	7.7±2.6	NS
15. До каква степен се страхувате от:				
а) Бъдещи изследвания	6.0±3.4	5.8±3.4	7.1±3.2	0.043
б) Рак на друг орган	3.9±3.6	3.8±3.6	4.6±3.6	NS
в) Рецидив на рака на ЩЖ	3.9±3.5	3.7±3.5	5.0±3.6	NS
г) Разсейки (метастази) от Вашия рак	3.8±3.7	3.7±3.7	4.4±3.5	NS
Психологическо състояние (обща оценка)*	5.9±1.8	5.8±1.8	6.7±1.8	0.005
16. Колко стресираща е Вашата болест за семейството Ви?	3.6±3.2	3.6±3.2	3.8±3.2	NS
17. Смятате ли, че подкрепата, която получавате от околните, Ви е достатъчна?	9.0±2.1	9.0±2.0	8.6±2.6	NS
18. Смятате ли, че продължаващото проследяване на болестта (болнични визити, изследвания) пречи на личните Ви отношения?	8.9±2.1	8.9±2.3	9.3±1.2	NS
19. Болестта повлия ли сексуалния Ви живот?	7.9±3.0	7.9±3.1	8.3±2.7	NS
20. До каква степен болестта и лечението ѝ пречат на работата Ви?				
а) Мотивация за работа	8.2±2.6	8.1±2.7	8.6±1.9	NS
б) Отсъствие от работа	7.9±2.9	7.7±3.0	8.7±2.4	NS
в) Продуктивност на работа	8.0±2.5	8.0±2.6	8.3±2.4	NS
г) Качество на Вашата работа	8.5±2.2	8.4±2.3	8.6±2.1	NS
21. До каква степен Вашата болест и лечението ѝ пречат на ежедневните Ви дейности?				
а) Каране на автомобил	9.4±1.8	9.3±2.0	9.8±0.6	NS
б) Домакинска работа	8.7±2.4	8.5±2.6	9.6±1.0	0.018
в) Готвене	9.2±1.9	9.1±2.0	9.7±1.0	NS
г) Почивка	9.0±2.0	8.9±2.1	9.6±1.4	NS
22. До каква степен се чувствате изолирани заради болестта и лечението Ви?	9.2±1.9	9.1±2.0	9.5±1.6	NS
23. До каква степен разходите за лечението на болестта Ви повлияха бюджета Ви?	6.7±3.3	6.4±3.2	7.9±3.1	0.019
Социална сфера (обща оценка)*	8.1±1.5	8.0±1.5	8.5±1.3	0.095
24. Колко важни за Вас са религиозните практики като	3.0±2.0	3.4±2.0	3.3±2.0	NS

ходенето на църква, молитвите и медитацията?				
25. До каква степен диагнозата рак промени духовния Ви живот?	5.2±3.4	5.3±3.4	4.3±3.1	NS
26. Колко несигурни се чувствате за бъдещето?	5.3±3.4	5.1±3.4	6.0±3.3	NS
27. До каква степен болестта доведе до положителни промени в живота Ви?	4.5±3.6	4.5±3.6	4.2±3.5	NS
28. Имате ли чувство за цел/мисия в живота Ви или причина, поради която сте жив?	8.0±3.2	8.3±2.9	6.7±4.0	0.009
29. Колко оптимистичен/а се чувствате за бъдещето?	7.9±2.3	7.9±2.3	8.1±2.3	NS
Духовна сфера (обща оценка)*	5.7±1.4	5.8±1.3	5.4±1.7	0.201
Качество на живот като цяло	6.7±1.2	6.6±1.2	7.2±1.2	0.017

Бележки: M±SD – данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение;

* – представена е оценката за всяка скала поотделно (физическо състояние; психологическо състояние; социална сфера; духовна сфера).

Легенда: M, средна стойност; SD, стандартно отклонение; NS, без статистическа значимост; ¹³¹I, радиоактивен йод; Tg, тиреоглобулин; LT4, левотироксин; ЩЖ, щитовидна жлеза.

Установи се, че следните симптоми предизвикват най-голям дискомфорт по отношение на физическото състояние на участниците: 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). Умората, промените в апетита, запекът, непоносимостта към студ и горещини, сухата кожа/проблемите с косата и задръжката на течности притесняват значимо повече жените отколкото мъжете (съответно $p=0.022$, $p=0.017$, $p=0.010$, $p=0.04$; $p<0.001$, $p=0.018$)

Най-ниско е оценен въпрос 12 а. – стрес от онкологичната диагноза (2.8±3.2). При сравнение с другите аспекти на заболяването и лечението (операцията, спирането на лечението с LT4, РЙА, целотелесното скениране с ¹³¹I, 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±3.2). Участниците в проучването дават висока оценка на подкрепата, която получават от околните (9.0±2.1), и не се чувстват изолирани (9.2±1.9). Финансовото състояние на жените е повлияно в по-голяма степен от разходите за лечението на ДТК спрямо това на мъжете ($p=0.019$).

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. Заболяването пречи на

изпълнението на домакинската работа в по-голяма степен при жените в сравнение с мъжете ($p=0.018$).

Участниците в проучването са оптимистични за бъдещето (средна оценка на въпрос 29 – 7.9 ± 2.3). Жените дават значимо по-висок резултат на въпрос 28 – имате ли чувство за цел/мисия в живота ($p=0.009$).

5.4.3. Оценка на допълнителните въпроси за качеството на живот

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 ($10-10=0$). Средната оценка на въпрос 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 щитовидната жлеза?) е 5.7 ± 3.1 (табл. 41).

Диференцираният тиреоиден карцином има сериозен ефект върху психологическото състояние на участниците (5.8 ± 3.2), като влияе в по-голяма степен на жените в сравнение с мъжете ($p=0.005$) (табл. 41). Установи се, че хирургичният белег не причинява сериозен психологически дискомфорт на пациентите (оценката на въпрос 10.1 е 8.2 ± 2.9). Мъжете дават по-висока оценка на този въпрос спрямо жените, но разликата не достига статистическата значимост ($p=0.06$).

Таблица 41. Оценка на допълнителните въпроси за качеството на живот при изследваните пациенти

Въпрос	Пациенти (N=200) M±SD	Жени (N=168) M±SD	Мъже (N=32) M±SD	p
(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 й?, 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.

Легенда: M, средна стойност; SD, стандартно отклонение; NS, без статистическа значимост; ЩЖ, щитовидна жлеза.

5.4.4. 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 $p=0.005$). В останалите скали липсват полови различия (табл. 42). Качеството на живот като цяло и по скали не е повлияно от възрастта, разгледана като количествена променлива ($p>0.05$).

Обвързаните пациенти (женените и живеещи на семейни начала) имат значимо по-нисък резултат в скалата за оценка на психологическото състояние спрямо необвързаните пациенти (обединява необвързаните, разведените и овдовелите лица), ($p=0.021$). Семейното положение не влияе върху качеството на живот като цяло и върху резултата на останалите скали. Образователната степен не е свързана със значима промяна в качеството на живот като цяло и в аспектите, оценени в отделните скали на въпросника (табл. 42).

Участниците със съпътстващ МС дават значимо по-ниска оценка на физическото си състояние спрямо участниците без МС ($p=0.013$). По-ниска е и оценката на пациентите със ЗД спрямо пациентите без ЗД, но разликата не достига статистическата значимост. Метаболитният синдром и ЗД нямат значим ефект върху качеството на живот като цяло (табл. 42).

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 ($p=0.027$). Стадият на ДТК и видът на проведеното лечение (тиреоидектомия, лобектомия, тиреоидектомия с последваща РЙА) нямат значим ефект върху качеството на живот като цяло и по скали (табл. 42).

Таблица 42. Сравнение на качеството на живот като цяло и по скали при изследваните пациенти на базата на демографски, социални, съпътстващи здравни фактори и клинично-патологичните характеристики на ДТК

Променлива (N)	Физическо състояние		Психологическо състояние		Социална сфера		Духовна сфера		Качество на живот	
	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p
Пол		<0.001		0.005		NS		NS		0.017
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	
Семейно положение		NS		0.021		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	
Образователна степен		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	
Размер на тумора		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	
Мултифокалност		NS		NS		NS		0.027		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	
Лимфни възли		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	
Стадий		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	
Лечение		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+РЙА (60)	7.0±1.8		5.9±2.0		7.9±1.5		5.4±1.6		6.6±1.3	
ИТМ, [kg/m ²]		NS		NS		NS		NS		NS
Нормално тегло (81)	7.3±1.6		5.7±1.8		8.2±1.2		5.7±1.4		6.7±1.2	
Наднормено тегло (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	
МС		0.013		NS		NS		0.003		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	
ЗД		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	
Тютюнопушене		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 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);

T1 – размер на тумора ≤ 20 mm, без инвазия на капсулата на ЩЖ; T2 – размер на тумора между 20-40 mm, без инвазия на капсулата на ЩЖ; T3 – размер на тумора >40 mm, без инвазия на капсулата на ЩЖ или тумор, независимо от размера му, инвазиращ макроскопски претиреоидните мускули; T4 – тумор независимо от размера му, инвазиращ макроскопски шийни структури (T4a – подкожни меки тъкани, ларинкс, трахея, хранопровод, RLN; T4b – каротидна артерия и вена, превертебрална фасция, медиастинални съдове); N0, без лимфни метастази; N1, наличие на лимфни метастази; M0, без далечни метастази; M1, наличие на далечни метастази.

I стадий – възраст <55 г.+T1-T4N0/N1M0, възраст ≥ 55 г.+T1-T2N0M0;

II стадий – възраст <55 г.+T1-T4N0/N1M1, възраст ≥ 55 г.+T1-T2N1M0, възраст ≥ 55 г.+T3N0/N1M0;

III стадий – възраст ≥ 55 г.+T4aN0/N1M0;

IV стадий – възраст ≥ 55 г.+T4bN0/N1M0; T1-T4N0/N1M1. Използвано е 8-ото издание на AJCC/UICC TNM класификацията;

ИТМ – отношението между телесното тегло (kg) и квадрата на ръста в метри (m); Нормално тегло – ≤ 24.9 kg/m²; Наднормено тегло – 25-29.9 kg/m²; Затлъстяване – ≥ 30 kg/m².

Легенда: NS, без статистическа значимост; ДТК, диференциран тиреоиден карцином; ТТ, тиреоидектомия; ЛТ, лобектомия; РЙА, радиойодаблация; ИТМ, индекс на телесна маса; МС, метаболитен синдром; ЗД, захарен диабет.

5.4.5. 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 психологическо състояние, и социалната сфера, спрямо мъжкия пол след извършената корекция по останалите променливи. Бракът и животът на семейни начала повлияват негативно психологическото състояние при сравнение със семейното положение на необвързан (обединява необвързаните, разведените и овдовелите пациенти). Семейният статус няма значим ефект върху останалите скали. Съпътстващите ендокринни патологии (МС и ЗД) не корелират с качеството на живот като цяло и със скалите поотделно. Телесното тегло, разглеждано като количествена променлива, не влияе на качеството на живот като цяло и по скали. 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. 43 А и Б).

Таблица 43 А. Анализ на влиянието на разглежданите променливи върху качеството на живот като цяло и по скали при изследваните пациенти

Променлива	Физическо състояние		Психологическо състояние		Социална сфера	
	В	ρ	В	ρ	В	ρ
Пол	-0.296	<0.001	-0.182	0.013	-0.157	0.037
Възраст	0.005	0.955	0.008	0.922	0.014	0.879
Семейно положение	-0.104	0.142	-0.175	0.015	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 ²]	-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 43 Б. Анализ на влиянието на разглежданите променливи върху качеството на живот като цяло и по скали при изследваните пациенти

Променлива	Духовна сфера		Качество на живот като цяло	
	В	ρ	В	ρ
Пол	-0.068	0.334	-0.203	0.006
Възраст	-0.221	0.009	-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	0.004	-0.133	0.071
Лечение	-0.134	0.073	-0.114	0.147
ИТМ, [kg/m ²]	-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 β; ИТМ, индекс на телесна маса; МС, метаболитен синдром; ЗД, захарен диабет.

5.4.6. 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. 44).

Таблица 44. 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⁺ (всички случаи) M±SD</i>	<i>NATCSS⁺⁺ (ПТК случаи) M±SD</i>	<i>NATCSS⁺⁺⁺ (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 (Ендокринологичните и хирургичните клиники на университетските болници на Университета на Чикаго, Аризона, Калифорния, Колумбийския университет, Университета Харвард, Университета McGill и Университета Рочестър) (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.

6. 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 (1). 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% (1,305). От друга страна, честотата на ФТК прогресивно намалява (3,4). 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 „Съвременни аспекти в хистологичната и цитологична диагностика на злокачествените тиреоидни нодули при български пациенти в специализиран клиничен център“, 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 (306). За периода 1988–1989 г. в САЩ 25% от новодиагностицираните случаи на ПТК са микрокарциноми, като процентът за 2008–2009 г. е 39% (1). Техническият напредък в ехографията като образен метод осигурява възможността за диагностика на малки, непалпируеми възли, суспектни за малигнени и изискващи ТПБ (48). Изследване на Vaccarella и сътр. върху раковите регистри на 7 страни докладва броя на безсимптомните случаи на ДТК, диагностицирани случайно при ехография на шия между 1988–2007 г.: в САЩ – 228,000 случая, в Италия – 65,000, във Франция – 46,000, в Япония – 36,000 (46). В Южна Корея заболеваемостта от ТК през 2011 г. е 15 пъти по-висока от тази през 1993 г., без да има промяна в карцином-свързаната смъртност. Счита се, че основна роля за променената епидемиология на ТК в Южна Корея за този времеви период има Националната скринингова програма за ракови заболявания (1999–2011 г.), която осигурява профилактично ехографско изследване на шията (45). Литературните данни категорично сочат, че широкото използване на ехографията на ЩЖ в клиничната практика и въвеждането на ТПБ под ехографски контрол с цитологично изследване имат важно значение за промяната в епидемиологията на ПТК (1).

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 (305–307). В изследването делът на мъжете с мПТК е значимо по-малък спрямо дела им в групите на класическия и фоликуларния

вариант на ПТК. Липсват полови различия между пациентите с класически и фоликуларен вариант на ПТК. Групата на хистологично агресивните ПТК се състои само от жени, но случаите са малко ($n=6$). В литературата се отбелязва, че мъжете посещават по-рядко специалист-ендокринолог отколкото жените, т.к. женският пол е асоцииран с по-висока честота на тиреоидни заболявания (1). Това може да обясни значимо по-ниския процент на мъжете в най-ранната фаза на ДТК, когато карциномът е ≤ 1 cm, спрямо процента им в групите на класическия и фоликуларния вариант на ПТК, където туморният диаметър е >1 cm.

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. (1). Miranda-Filho и сътр. разглеждат 87 регистъра на злокачествените заболявания от 25 страни и докладват, че възрастовата крива на ДТК в периода 1998–2012 г. е с формата на обърната буква U, с пик на заболеваемостта между 30–60 г. От друга страна, изследователите наблюдават, че преди въвеждането на ехографията като рутинно изследване в клиничната практика възрастовата крива на ДТК има линеен ход (т.е. с увеличаване на възрастта нараства честотата на заболяването), по подобие на анапластичния ТК (305). Същата времева тенденция по отношение на възрастовата крива на ДТК е докладвана и от Vaccarella и сътр. (46).

В нашето изследване размерът на ДТК 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 (308–310). Ние намерихме положителна зависимост между големината на тумора и възрастта на пациентите ($p=0.035$). При разглеждане на възрастта като категорийна променлива (<55 г. и ≥ 55 г. в съответствие с възрастта, избрана за гранична в 8-ото издание на AJCC/UICC TNM класификацията) отново се регистрира значимо по-голям размер на ДТК в групата на по-възрастните пациенти (≥ 55 г.) спрямо групата на по-младите (<55 г.) ($p=0.017$). Други изследователи имат сходни наблюдения (311–313). Kaliszewski и сътр. докладват, че рискът за ДТК, класифициран като pT3 и pT4, е значимо по-висок при пациенти ≥ 55 г. ($OR=4.76$, $p<0.001$) (313). Настоящото изследване не установи значима разлика в туморния диаметър при отделните хистологични варианти на ПТК с изключение на мПТК, който по дефиниция е ≤ 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 (1). 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%) (314). В изследваната от нас ДТК група мъжкият пол е свързан с по-висок дял на лимфно ангажиране спрямо женския пол ($p=0.012$). 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 (314). При еднофакторен анализ Nie и сътр. наблюдават зависимост между възрастта и метастазирането в латерален шиен компартимент, но статистическата значимост на този резултат не се запазва при многофакторен логистичен регресионен анализ (315). 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 Nie и сътр. (314,315). Още повече, Ito и сътр. докладват, че най-силният предиктор за микрометастазиране е размер на тумора >2 cm (316).

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 (317). Както нашето проучване, така и други не откриват зависимост между туморната мултифокалност и хистологичния вариант на ПТК (314,317,318). Ние не установихме връзка между мултифокалността и лимфното ангажиране. Това наше наблюдение се различава от резултатите, докладвани в мултицентрово проучване на Wang и сътр. и в мета-анализа на Мао и сътр., където мултифокалността е значим рисков фактор за лимфно ангажиране (314,318). Възможна причина е подборът на пациенти. Кохортата в настоящото проучване е хомогенна (92.6% от случаите са в I стадий) със сравнително ниска честота на мултифокалност (12.3%). Заслужава интерес и фактът, че 52.5% от мултифокалните ДТК са в групата на мПТК. От друга страна, в изследването на Wang и сътр. общият процент на мултифокални ДТК е висок (38.1%), като 23.4% от всички изследвани пациенти са в напреднал стадий на ДТК (III и IV стадии) (318). Kim и сътр. установяват, че мултифокалността не е значим фактор за лимфно метастазиране при 622 случая на мПТК (319). Сходни резултати съобщават Lee и сътр. (320).

Съчетание на ДТК с други ендокринни патологии

– Тиреоидит на Хашимото

Тиреоидитът на Хашимото е най-честото аутоимунно тиреоидно заболяване. В световен мащаб се диагностицира в 0.3–1.5 случая на 1000 души население в зряла възраст (75). Съотношението жени:мъже е 5–20:1. Връзка между ТХ и ПТК за първи път е обсъждана от Dailey и сътр. през 1955 г., като се предполага, че хроничното възпаление при ТХ е предразполагащ фактор за неопластичен растеж подобно на други злокачествени заболявания (321). 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%) (322). Уоон и сътр. също докладват висока честота на ТХ (28.7%) сред тиреоидектомирани пациенти с ПТК (323). Друго проучване пък разглежда 678 оперирани пациенти поради доброкачествени

щитовидни заболявания и установява, че в 12% ПТК е диагностициран на трайна хистология. В групата на пациентите с ТХ честотата на ПТК е най-висока – 28% (324). Larson и сътр. докладват връзка между ПТК и ТХ в кохорта от 812 тиреоидектомирани лица. Колективът изчислява, че относителният риск за развитие на ПТК при лица с ТХ е 1.73 пъти по-висок в сравнение с лица без ТХ (95% CI 1.231–2.353, $p=0.002$) (325).

Обширен мета-анализ върху лица с ТХ разглежда две групи проучвания – върху биопсични и върху хирургични серии. 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) (75). 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 (75).

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 Уооп 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 (323). Girardi и сътр. съобщават за по-малък размер на ПТК в групата на ТХ в сравнение с групата без ТХ, докато в изследването на Del Rio и сътр. няма разлика в туморния размер (322,326). 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. (322,326). От друга страна, Уооп и сътр. съобщават за по-висок процент на мултифокалност и лимфно ангажиране в групата на ПТК с ТХ, но само при еднофакторен анализ (323).

– Базедова болест

По литературни данни честотата на ДТК сред пациенти с ББ варира между 3.3–28.2% (327). 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 (328–330). 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 (331). 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 (332–334). 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 You и сътр. (334).

– Захарен диабет

При диабетно болните е налице хронично излагане на високи нива на инсулин в кръвообращението – ендегенен (ефект на инсулиновата резистентност при ЗД тип 2) и екзогенен (ефект на инсулинолечението). Литературните данни сочат, че повишените стойности на инсулин и на IGF-1 са свързани с повишен риск от рак на гърдата и от рак на дебелото черво (335). 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 (336).

Честотата на ЗД сред 585 ТК, докладвана от Ascherbrook-Kilfoyl и сътр., е 9% (77). 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 (337). Процентът на затлъстяване в изследването на Ascherbrook-Kilfoyl и сътр. не е посочен (77). Доказано е, че затлъстяването увеличава многократно риска от развитие на ЗД тип 2 (338).

Ascherbrook-Kilfoyl и сътр. извършват оценка на риска за развитие на ТК при пациенти със ЗД, използвайки моделите на пропорционалните опасности на Cox. Колективът изследва лицата със ЗД в National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study (n=44,693) и не установява значимо увеличение на риска за развитие на ТК, но съобщава за слаба зависимост между ЗД и ТК при жени (77). Luo и сътр. разглеждат 147,934 жени, включени в Women's Health Initiative, и не откриват повишен риск от ТК при жените със ЗД (n=6,224) (339). Няколко други изследвания, включително и мета-анализ върху 5 проспективни проучвания, също не подкрепят хипотезата за увеличен риск от ТК при пациенти със ЗД (340–343).

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 (335,337).

– 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 асоцииран с по-

висока честота на затлъстяване спрямо женския пол ($p < 0.001$). Тези резултати съответстват на наблюденията на Grani и сътр. върху 432 пациенти с ДТК. Италианският колектив не установява зависимост между ИТМ, разгледан като категорична и като количествена променлива, и клинично-патологичните характеристики на ДТК (344). Идентични са и нашите наблюдения. Други колективи също не откриват значим ефект на ИТМ върху клинично-патологичните характеристики на ДТК (337,345–347). Elbasan и сътр. изследват влиянието на ИТМ върху допълнителни клинични параметри, свързани с агресивно биологично поведение на ДТК – приложена кумулативна доза ^{131}I и честота на ^{131}I резистентните метастази. Зависимости не се откриват (337). От друга страна, няколко ретроспективни проучвания докладват връзка между ИТМ и хистологичния вариант на ПТК (348), размера на ДТК (349,350), мултифокалността (351,352) и наличието на лимфни метастази (352,353). Повечето проучвания, които откриват зависимост между ИТМ и ДТК характеристиките, са на азиатски колективи. Известно е, че честотата на затлъстяването се различава значимо между азиатските страни и западния свят, което може да е причина за отклонение от подбора. Не са изключени и генетични особености на популациите. 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 (354).

Литературните данни по отношение на ефекта на затлъстяването върху риска от развитие на ДТК също са противоречиви. Мета-анализ на 5 проспективни проучвания съобщава, че ИТМ е независим фактор за увеличен риск от ТК (343). От друга страна, Luo и сътр. не установяват връзка между ИТМ и риска от ДТК сред жените в Women's Health Initiative след изключване на лицата със ЗД (339). Корейско популационно проучване докладва увеличен риск от ТК при лица с МС (HR=1.10, 95%CI, 1.07-1.13). При тези с разгърнат МС (наличие и на петте компонента) рискът от развитие на ТК е с 39% по-висок в сравнение с лицата без МС (355).

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 по Bethesda впоследствие са хистологично диагностицирани като ПТК. Така научните ни търсения в

насока потенциални диагностични маркери за ДТК бяха ограничени в полето на ПТК. Това не е изненадващо предвид дизайна на изследването и съвременните епидемиологични тенденции при ДТК. 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 (356,357). Впоследствие същият колектив докладва, че изследването на *TIMP1* в смив от ТПБ увеличава диагностичната точност на биопсията и е особено полезно в случаите на недетерминиран цитологичен резултат (категории В3 и В4 по Bethesda) (358). Gonzalez и сътр. също установяват повишена експресия на *TIMP1* в хистологична серия от ДТК и включват *TIMP1* в 10-генен панел за диагноза на цитологично недетерминирани възли. В проспективно проучване панелът показва добри диагностични възможности – 93% чувствителност и 81% специфичност (19). В друго проучване също върху недетерминирани възли свръхекспресията на *TIMP1* като маркер за злокачественост има 100% специфичност и 83% чувствителност (359).

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 (142). Авторите изтъкват още, че инхибиторите на металопротеиназите имат разнообразни функции като стимулиране на клетъчната пролиферация и инхибиране на апоптозата (360–362). В ретроспективно изследване е установено, че 89% от 71 случая на *BRAF*^{V600E}(+) ПТК експресират TIMP-1 протеина (139). При *in vitro* опити *BRAF*^{V600E} мутацията стимулира експресията на *TIMP1* гена с активното участие на NF-κB-системата. Докладва се още, че рекомбинантният TIMP-1 протеин стимулира дозозависимо пролиферацията на *BRAF*^{V600E} положителни ПТК клетъчни линии (143).

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 (149,363,364). Cheng и сътр. докладват свръхекспресия на *CHI3L1* в туморна тъкан от ПТК, прилагайки имунохистохимия (145). Те съобщават, че повишената експресия на *CHI3L1* е свързана с по-напреднал стадий на заболяването по TNM класификацията. На базата на това наблюдение колективът извършва експеримент с клетъчна линия на ТК, в която *CHI3L1* генът е потиснат. Колективът установява, че клетките на генно модифицираната линия инвазират по-слабо околни структури в сравнение с непроменената туморна линия (145). Скорошен мета-анализ върху туморни биобанки съобщава за зависимост между свръхекспресията на *CHI3L1* и развитието на ТК. Авторите предполагат, че клетъчните пътища, активирани от хипоксия, имат важна роля в канцерогенезата на ТК (365).

В настоящото проучване 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 (36,366,367). Zhang и сътр. и Zhou и сътр. докладват по-висок серумен TIMP-1 в групата на ПТК спрямо група на доброкачествени възли (142,367). 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 (151,154). 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 (36). Редица проучвания докладват повишени серумни и плазмени нива на YKL-40 при лица с различни видове злокачествени заболявания (рак на гърдата, колоректален карцином, глиобластом, плоскоклетъчен рак на глава и шия) в сравнение със здрави контроли на сравнима възраст (144,146,147). Единственото изследване върху пациенти с ТК е цитираното по-горе канадско проучване, което не установява разлика в серумните нива на YKL-40 при пациенти с ПТК и с доброкачествени възли (36).

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 гена и протеинова експресия, са разнопосочни (368–370). 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 (371,372). Изследване на немски колектив не установява значима корелация между експресията на *TIMP1* (количество mRNA) и концентрацията на протеина TIMP-1 в туморна тъкан от простатен карцином. Въз основа на това наблюдение авторите заключват, че при изучаването на потенциални туморни маркери трябва да се извършват измервания едновременно на генно и протеиново ниво (368).

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 (19,373). Подобно на други колективи и ние демонстрирахме, че количественият real-time PCR е подходящ метод за изследване на гена експресия в относително беден на клетки материал, какъвто е материалът от ТПБ (17–19). Освен това PCR методът е сравнително евтин и е възможна алтернатива на наличните на пазара молекулярни панели за предоперативна диагноза на недетерминирани възли. Търговските панели, валидирани към момента, изискват транспорт на цитологичните проби в лаборатории в

САЩ и не са икономически изгодни 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 свръхекспресирани 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) (1,21). В резултат на техническия напредък в ехографията и високата диагностична стойност на ТПБ нараства делът на мПТК и на малките, непалпируеми интратиреоидни ДТК. 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 (22–27). 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 (22,28–31). 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 (294). От друга страна, Matrone и сътр. докладват връзка между нивата на TSH и Tg/LT4 дори при супресирани TSH (296). В изследването на Durante и сътр. подобни зависимости не се наблюдават (29). Френски колектив установява, че с нарастване на Tg/LT4 се увеличава честотата на случаите с регистриран TSH $>$ 2.0 mIU/l, но без да се достига статистическа значимост (293).

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, използвайки

един и същ високочувствителен имунорадиометричен метод за изследване на Tg/LT4. 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%. Колективът разглежда ретроспективно още 212 нискорискови ДТК пациенти без РЙА, при които Tg/LT4 е изследван с различни имунорадиометрични методи, всички с функционална чувствителност около 1 ng/ml. Цялата кохорта, съставена от общо 290 пациенти без РЙА, е сравнена с контролна група от 495 нискорискови пациенти с постоперативна РЙА. От лицата с приложена РЙА 99% са с Tg/LT4 < 1 ng/ml в края на проследяването (медиана 6 години) срещу 95% от групата без РЙА (медиана 5 години) (29). В нашето проучване пациентите с Tg/LT4 < 1 ng/ml на М36 са 89.0%. 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 (294). Рецидиви на ДТК не са регистрирани и в двете посочени проучвания (29,294). 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. Колективът съобщава, че в рамките на 2 години след операцията 96% от пациентите имат Tg/LT4 ≤ 2 ng/ml (293). 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. Ние установихме само 4 случая на Tg/LT4 > 5 ng/ml, като 3 от тях са регистрирани на М3 и Tg/LT4 спада в хода на проследяването. При четвъртия случай Tg/LT4 > 5 ng/ml е измерен на М12, като липсват ехографски данни за рецидив. Някои колективи считат, че част от нерезецираните малки тиреоидни остатъци, секретират Tg постоперативно, загиват с времето от исхемия (293,294). В противовес на представените по-горе наблюдения са резултатите на италиански колектив, докладващ стабилни нива на Tg/LT4 по време на проследяване с медиана 73 месеца (296). Kashat и сътр. също не установяват спад на Tg/LT4 с увеличаване на постоперативния период (295).

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. Останалите участници в изследването, с изключение на един, показват стабилни или намаляващи нива на TgAb. Единственият случай на увеличаване на титъра на TgAb е свързан с цитологично доказана хиперплазия на тиреоиден остатък. Италианският колектив не диагностицира рецидив на ДТК за времето на проследяване с медиана 6.3 години (374). Ernaga-Logea и сътр. докладват негативиране на TgAb при 60.9% от 105 тиреоидектомирани пациенти с ДТК при наблюдение със средна продължителност 8.2 години. Делът на пациенти със спад на TgAb до негативни титри през първата постоперативна година е 27.6% (375). Той е по-нисък от установения в нашето проучване – 55.6% (n=5/9). Докато разглежданата от нас кохорта се състои

изцяло от нискорискови пациенти и в групата на TgAb(+) случаи хистологично не е диагностициран рецидив, то 30.5% от пациентите в изследването на Ernaga-Lorea и сътр. са във II–IV ст. по TNM класификацията и честотата на рецидиви е 11.4%. Испанският колектив докладва, че пациентите, които негативират TgAb в рамките на първата постоперативна година, не развиват рецидив на заболяването при проследяването (375).

Ролята на Tg/LT4 в наблюдението 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) (376). 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 (299). 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) (31). Cho и сътр. установяват 19 рецидива на ДТК сред 619 лобектомияни, като Tg/LT4 при диагностицирането е 5.3±6.3 ng/ml (min–max, 0.3–22.9 ng/ml) (377). Momesso и сътр. избират 30 ng/ml за граница, т.к. това е половината от предполагаемото нормално ниво на синтез на Tg при здрави лица, но данните от изследванията в областта налагат преразглеждане на стойността (31).

Подобно на Ritter и сътр., ние също не установихме влияние на пола и възрастта върху нивото на Tg/LT4 след лобектомия (376). В нашето проучване Tg/LT4 е значимо по-нисък при TSH<0.5 mIU/l в сравнение със случаите на TSH>0.5 mIU/l ($p=0.04$), докато Ritter и сътр. не установяват подобна разлика. 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) (299). Възможно е продължителността на нашето проучване да не е достатъчна за регистрирането на тенденции, разгръщащи се по-бавно. Внимание заслужава фактът, че участниците в изследването на Park и сътр. не приемат LT4 и при тях TSH се поддържа в по-широки граници 0.4–4.5 mIU/l.

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 (299,376). 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 (31). 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 (377).

Ролята на Tg/LT4 за установяването на редките случаи на далечни метастази при лобектомирани лица е изследвана в единични проучвания. Harvey и сътр. разглеждат 84 пациенти след лобектомия по повод на ДТК, от които двама са с доказани впоследствие далечни метастази. Стойностите на Tg/LT4 в тези случаи са >100 ng/ml (298). Друго проучване съобщава за 7 лобектомирани пациенти по повод на доброкачествени фоликуларни лезии, при които постоперативно са диагностицирани далечни метастази и първоначалната диагноза е ревизирана. За 6 от докладваните 7 случая има налични данни за Tg/LT4 при установяването на далечните метастази. Той е в интервала 369–3,363 ng/ml (378). С оглед на литературните данни нивото на Tg/LT4 след лобектомия вероятно няма съществена клинична стойност за диагностицирането на рецидив. Екстремно висок Tg/LT4, както и регистриране на многократно повишение спрямо предходно измерване изискват допълнителни диагностични процедури.

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 тиреоидектомирани 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 терапевтичен отговор (31). В нашето проучване е установен 1 рецидив (0.8%). При него е диагностицирана ехографски суспектна лимфаденопатия на M12, т.е. пациентът е със структурно непълен терапевтичен отговор. Извършена е ТПБ с цитологични и биохимични данни за мета от ПТК. Впоследствие е осъществена лимфна дисекция, като цитологичната диагноза е потвърдена хистологично. След допълнителното хирургично лечение пациентът показва отличен терапевтичен отговор. Подобно на Momesso и сътр. и ние не установихме ДТК рецидиви в категорията на недетерминирания отговор (31). От друга страна, докладваната в литературата честота на рецидиви в тази категория при пациенти след тиреоидектомия и РЙА достига 15–20% (224). В края на нашето проследяване делът на пациентите с отличен терапевтичен отговор се увеличи ($p < 0.001$), а този на пациентите с недетерминиран отговор намаля ($p < 0.001$). 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 (31).

В настоящото проучване 81.6% от лобектомираните пациенти имат отличен терапевтичен отговор, 14.3% – недетерминиран отговор, 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 пациенти с отличен отговор е най-висок (66.9%, $n=125/187$) спрямо останалите категории, но е по-нисък спрямо нашето проучване. Разпределението на пациентите по останалите категории е следното:

недетерминиран отговор – 24.6%, биохимично непълен – 6.4% и структурно непълен – 2.1% (31). В изследването на Cho и сътр. впечатление прави високият дял на лица с биохимично непълен отговор – 22.5% от 619 лобектомирани пациенти (377).

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. Заслужава внимание фактът, че всички рецидиви са диагностицирани до 2-рата година от наблюдението, което е с медиана 8.3 години. Cho и сътр. съобщават за 19 случая на рецидив (3.1%), като 6 случая (1.6%, n=6/371) са в категорията на отличния терапевтичен отговор, 4 (3.8%, n=4/104) – в категорията недетерминиран отговор, 4 (2.9%, n=4/139) – в категорията биохимично непълен отговор и 5 (100%, n=5/5) – в категорията структурно непълен отговор. По-високата честота на рецидиви сред лобектомираните пациенти в изследванията на Momesso и сътр. и на Cho и сътр. спрямо нашето проучване (0% срещу съответно 6.4% и 3.1%) вероятно се дължи на подбора на участниците (31,377). В проучванията на Momesso и сътр. и на Cho и сътр. делът на лица с междинен риск за рецидив е съответно 18.1% и 45.1%, докато в нашето изследване всички случаи са нискорискови (31,377). Профилактичната централна лимфна дисекция е част от първоначалната терапия при Cho и сътр. (377). Това може да е причина за по-ниската честота на рецидиви в сравнение с Momesso и сътр., въпреки по-високия дял на пациенти с междинен риск за рецидив (31,377). Ние, подобно на Momesso и сътр., не установихме значима разлика в разпределението на лобектомираните пациенти по категории в различните постоперативни периоди (31). Това наблюдение съответства на тенденцията за стабилни нива на Tg/LT4 в хода на проследяването в двете проучвания.

Ограничение на настоящия труд е сравнително краткият 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. Темата за качеството на живот при тези лица е актуална, т.к. ДТК се диагностицира в активна работна възраст (между 30–60 г.) и се отличава с висока 10-годишна преживяемост. В литературата няма утвърден въпросник за оценка на качеството на живот при това заболяване. Използват се общи и специфични въпросници. Въпросникът “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version” е специфичен валидиран въпросник, 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). Целта на въпросника е да оцени качеството на живот на пациентите с ДТК, като вземе под внимание влиянието на специфичните за това заболяване лечение

и проследяване – операцията, преустановяване на приема на LT4 за 1 месец преди радиойодтерапия, радиойодтерапията, SPECT-CT с ¹³¹I и дългосрочното проследяване с ехография и изследване на Tg. Едно от най-големите изследвания върху качеството на живот при пациенти, оперирани от ДТК (North American Thyroid Cancer Survivorship Study – NATCSS), използва “Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version” (32). Rubic и сътр. също прилагат този въпросник (33).

Участниците в нашето проучване съобщиха за добро физическо състояние (7.2 ± 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 по отношение на физическото състояние, 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). Симптомите, водещи до най-сериозен физически дискомфорт за участниците в изследванията на Rubic и сътр. и на Ascherbrook-Kilfooy и сътр. (NATCSS), са идентични на докладваните в нашето проучване (32,33). Изключение прави симптомът суха кожа/проблеми с косата, получил по-висока оценка в проучването на Rubic и сътр. за сметка на наддаването на тегло (33). Умората, промените в апетита, непоносимостта към студ и горещини, сухата кожа/проблемите с косата и задръжката на течности притесняват значимо повече жените отколкото мъжете в нашето проучване. Подобно наблюдение съобщават и Rubic и сътр., които сравняват резултата за качеството на живот като цяло, по скали и за всеки въпрос поотделно с оглед на пола на участниците. Докато харватският колектив докладва полова разлика и за симптомите: проблеми със съня и промени в гласа, ние не регистрирахме такава (33). Важно е да се отбележи, че проучването на Rubic и сътр. е върху 150 пациенти в хипотиреоидно състояние ($TSH > 30$ mIU/l), непосредствено преди РЙА или диагностична скintiграфия (33). Нашето изследване и това на Ascherbrook-Kilfooy и сътр. са върху пациенти на терапия с LT4 (32). Интересно наблюдение докладват Tap и сътр. – те не установяват разлика между качеството на живот, оценено с общия въпросник SF-36, между пациентите на терапия с LT4 и тези, преустановили приема му с цел подготовка за радиойодтерапия или диагностичен скен (34).

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. (32,33).

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 (32,33). 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, (32,33). Канадско изследване, използващо метода на интервюто, разглежда влиянието на ТК и РЙА върху живота на оперирани пациенти. Колективът докладва, че участниците определят диагностицирането на ТК като събитие, което променя живота им изцяло и е

свързано с много страхове и усещане за несигурност. Част от участниците съобщават, че получават недостатъчна информация относно заболяването и противоречиви послания от медицинските специалисти (303). Българските пациенти, както и участниците в проучванията на Rubic и сътр. и в NATCSS съобщават, че страхът от рак на друг орган, от рецидив и метастази на ДТК влошава психологическото им състояние (32,33).

В NATCSS жените оценяват с по-нисък резултат психологическото си състояние спрямо мъжете (32). Това се наблюдава и в нашето изследване. От друга страна, Rubic и сътр. не намират подобна разлика (33).

Българските пациенти дадоха висока оценка на подкрепата, която получават от околните (9.0 ± 2.1), и не се чувстват изолирани (9.2 ± 1.9). Но се установи, че заболяването е стресиращо за техните семейства (3.6 ± 3.2). Пациентите в NATCSS също дават висок резултат на получената от околните подкрепа (7.1 ± 2.9), като все пак имат усещането за изолация (6.5 ± 3.4) (32). От друга страна, участниците в хърватското проучване не получават достатъчно подкрепа от околните (медиана 1, 0–10), но това не води до чувство на изолация (медиана 10, 0–10) (33). В нашето проучване липсва разлика между мъжете и жените по отношение на оценката за скалата социална сфера. Хърватският колектив също не установява разлика, но такава е налице в NATCSS – жените имат значимо по-нисък резултат спрямо мъжете (32,33).

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 (379).

Участниците в нашето проучване не съобщиха за сериозно негативно влияние на ДТК върху професионалните и ежедневните им дейности. Заболяването пречи на изпълнението на домакинската работа в по-голяма степен при жените в сравнение с мъжете в нашето проучване ($p=0.018$). Идентичен резултат съобщават и Rubic и сътр. Те отбелязват, че наблюдението е предвидимо, защото в хърватското общество домакинските задължения се извършват основно от жените (33). Подобна е ситуацията и в българското.

Пациентите в нашето проучване са оптимисти за бъдещето (7.9 ± 2.3), като жените са дали значимо по-висок резултат на въпрос 28 – имате ли чувство за цел/мисия в живота ($p=0.009$). За разлика от Ascherbrook-Kilfoyl и сътр., но в съгласие с Rubic и сътр. ние не намерихме значима разлика в оценката за духовната сфера между мъжете и жените (32,33).

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-Kilfoyl и сътр. също докладват, че

женският пол е независим фактор за влошено качество на живот като цяло, но и по всички скали (32). В проучването на Rubic и сътр. женският пол повлиява само скалата за физическото състояние (33). Напредването на възрастта в нашето проучване влошава оценката за духовната сфера. В противовес са резултатите от NATCSS, където по-възрастните лица съобщават за по-добро качество на живот като цяло и по скали в сравнение с по-младите. Зависимостта в цитираното проучване остава значима и след корекция по пол, хистологичен вариант на ТК и период след диагностициране на заболяването (32).

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 (32). Подобно на тях, и ние не наблюдавахме значим ефект на вида на лечението (тиреоидектомия, лобектомия, тиреоидектомия с РЙА) върху качеството на живот както при еднофакторен, така и при многофакторен регресионен анализ (32). 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 тревожност е диагностицирана в 44% от 144 пациенти, оперирани от ДТК. Само 11% от всички пациенти с тревожност са в хипотиреоидно състояние към момента на проучването. Колективът установява, че пациентите с ДТК са значимо по-тревожни в сравнение с общата популация и с контролна група лица, успешно излекувани от рак на тестисите. На базата на тези наблюдения изследователите заключват, че тревожността при ДТК пациентите не зависи от хормоналния им статус и че на нея трябва да се обърне сериозно внимание в постоперативното проследяване и грижи (34).

Ascherbrook-Kilfooy и сътр. разглеждат ефекта на интервала от поставянето на диагнозата ТК като фактор за качеството на живот. Колективът докладва, че в първите 5 години след диагнозата качеството на живот показва нелинейна динамика (резки спадове и покачвания), като след петата година се достига плато и следва тенденция за постепенно нарастване (32).

Ние не открихме зависимост между образователната степен и качеството на живот, докато в NATCSS по-добре образованите участници (със завършен колеж или университет) съобщават за по-добро качество на живот като цяло и по скали с изключение на оценката за духовната сфера (32). Възможна причина е, че в Северна Америка висшето образование е високо ценено и обичайно е свързано с по-добро обществено и финансово положение.

Пациентите 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-Kilfooy 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 (32). 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 за оценка на качеството на живот при лицата с малигнени заболявания, различни от ТК, е “Quality of Life Cancer Survivor Instrument“. Той е разработен в City of Hope National Medical Center, Duarte, CA и е 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 (304). Една трета от участниците в NATCSS считат, че съобщените от тях постоперативни симптоми (напр. косопад, болки по костите, дискомфорт при преглъщане, сухота в очите, чупливи нокти и др.) не са възприети достатъчно сериозно от лекуващите лекари (32). Applewhite и сътр. изтъкват, 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 (304).

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.

7. 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 YKL-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 ≤ 4.0 mIU/l в хода на проследяването на тиреоидектомирани пациенти без РЙА не повлияват значимо Tg/LT4, което потвърждава препоръката на ATA за намаляване на супресията на TSH при нискорискови пациенти.
10. Повишаването на Tg/LT4 > 0.2 ng/ml на фона на TSH в интервала ≤ 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}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.

8. 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 *CHI3L1* 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.

10. 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. 41st 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. 41st 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. 42nd 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. 31st 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. 32nd 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. 23rd 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; АЕР666, 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; 42nd Annual Meeting of ETA, 7–10 September 2019, Budapest, Hungary

Библиография

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
2. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783–95.
3. DeLellis A, Lloyd R, Heitz PU. Tumours of the thyroid gland. In book: Lloyd R V., R. Y. Osamura, editors. *World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Glands*. 4th ed. Lyon: IARC Press. 2004:65–100.
4. Alevizaki M, Papageorgiou G, Rentziou G, Saltiki K, Marafelia P, Loukari E, et al. Increasing prevalence of papillary thyroid carcinoma in recent years in Greece: the majority are incidental. *Thyroid*. 2009;19(7):749–54.
5. Национален раков регистър. Заболеваемост от рак в България, 2011. https://www.sbaloncology.bg/assets/files/rakov.../Cancer_incidence_BG_2011.pdf.
6. Ковачева Р. Ехографска диагноза на карцинома на щитовидната жлеза. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук*. 2002;1:23–4.
7. Ковачева Р, Иванова РС, Иванова РБ, Кънев Н, Сарафова А, Борисова А-М. Диагностична стойност на ехографията, тънкоиглената биопсия под ехографски контрол и цитологично изследване за ранна диагноза на папиларния карцином на щитовидната жлеза. *Ендокринология*. 2004;9(1):42–8.
8. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764–71.
9. Ковачева Р, Иванова РС, Иванова РБ, Кънев Н, Борисова А-М. Алгоритъм за ранна диагноза на тиреоидния микрокарцином. В книгата: *Заболявания на щитовидната жлеза*, под ред. на проф Д. Дамянов, Съюз на учените в България. 2005:32–41.
10. Геренова Ж, Боева С, Пенкова Д. Клинична характеристика на диференцирания тиреоиден карцином. *Trakia J Sci*. 2008;6(suppl 2):145–9.
11. Kamenov ZA, Karamfilova VN, Chavrakov GN. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in unselected consecutive patients with thyroid nodules. *ISRN Endocrinol*. 2011;2011:284837.
12. Lewis CM, Chang KP, Pitman M, Faquin WC, Randolph GW. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: Variability in reporting. *Thyroid*. 2009;19(7):717–23.
13. Lew JI, Snyder RA, Sanchez YM, Solorzano CC. Fine needle aspiration of the thyroid: Correlation with final histopathology in a surgical series of 797 patients. *J Am Coll Surg*. 2011;213(1):188–94.
14. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J Am Soc Cytopathol*. 2017;6(6):217–22.
15. Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ 3rd, Ganly I, et al. American Thyroid Association statement on surgical application of molecular profiling for thyroid nodules: Current impact on perioperative decision making. 2015;25(7):760–8.
16. Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, Nguyen DT, Kim J, Tseng CH, et al. Effectiveness of molecular testing techniques for diagnosis of indeterminate thyroid nodules: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(1):70-7
17. Mitteldorf CA, de Sousa-Canavez JM, Massumoto C, Camara-Lopes LH. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules as a possible source for molecular studies:

- analysis of RNA obtained from routine cases. *Diagn Cytopathol.* 2008;36(12):899–903.
18. Mitteldorf CA, de Sousa-Canavez JM, Leite KR, Massumoto C, Camara-Lopes LH. FN1, GALE, MET, and QPCT overexpression in papillary thyroid carcinoma: Molecular analysis using frozen tissue and routine fine-needle aspiration biopsy samples. *Diagn Cytopathol.* 2011;39(8):556–61.
 19. Gonzalez HE, Martinez JR, Vargas-Salas S, Solar A, Veliz L, Cruz F, et al. A 10-gene classifier for indeterminate thyroid nodules: Development and multicenter accuracy study. *Thyroid.* 2017;27(8):1058–67.
 20. Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2008;14(6):764–74.
 21. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):787–803.
 22. Durante C, Attard M, Torlontano M, Ronga G, Monzani F, Costante G, et al. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4882–8.
 23. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, ¹³¹I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):60–3.
 24. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3590–4.
 25. Gateva AT, Hadjieva TD, Kamenov ZA. Recurrent papillary thyroid carcinoma with lymph node metastases involving skin and blood vessels. *Clin Cancer Invest J.* 2019;8(4):171-3.
 26. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2013;2(3):147–59.
 27. Brito JP, Gionfriddo MR, Nofal AA, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1253–63.
 28. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):441–6.
 29. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: Is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2748–53.
 30. Rosario PW, Mourão GF, Siman TL, Calsolari MR. Serum thyroglobulin measured with a second-generation assay in patients undergoing total thyroidectomy without radioiodine remnant ablation: A prospective study. *Thyroid.* 2015;25(7):769–75.
 31. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al. Dynamic risk stratification in differentiated thyroid cancer patients treated without radioactive

- iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2692–700.
32. Aschebrook-Kilfoy B, James B, Nagar S, Kaplan S, Seng V, Ahsan H, et al. Risk factors for decreased quality of life in thyroid cancer survivors: Initial findings from the North American Thyroid Cancer Survivorship Study. *Thyroid.* 2015;25(12):1313–21.
 33. Rubic M, Kuna SK, Tesic V, Samardzic T, Despot M, Huic D. The most common factors influencing on quality of life of thyroid cancer patients after thyroid hormone withdrawal. *Psychiatr Danub.* 2014;26(3):520–7.
 34. Tan LG, Nan L, Thumboo J, Sundram F, Tan LK. Health-related quality of life in thyroid cancer survivors. *Laryngoscope.* 2007;117(3):507–10.
 35. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5747–53.
 36. Makki FM, Taylor SM, Shahnavaz A, Leslie A, Gallant J, Douglas S, et al. Serum biomarkers of papillary thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;42(1):16.
 37. Boyanov MA. Trends in the epidemiology of thyroid diseases in Bulgaria since the year 2000 — a review of the literature. *Horm.* 2020;19(4):477–84.
 38. Симеонов С, Нончев И, Ананощев Н, Минчева Л, Троев Д, Ботушанов Н. Малигнени заболявания на щитовидната жлеза в три области на Южна България (1986-2000). Отпечатано в: VII Национален симпозиум „Акад. Иван Пенчев“. 2001: 21–2.
 39. Ненков Р, Радев Р, Кузманов Я, Корновски С, Кузманов С, Христозов К, и сътр. Честота и клинично-морфологични характеристики на тиреоидния карцином във Варненски регион през периода 1987-2002 година. *Ендокринология.* 2005;10(1):44–51.
 40. Lubitz CC, Kong CY, McMahon PM, Daniels GH, Chen Y, Economopoulos KP, et al. Annual financial impact of well-differentiated thyroid cancer care in the United States. *Cancer.* 2014;120(9):1345–52.
 41. Иванова Р. Съвременни аспекти в хистологичната и цитологичната диагностика на злокачествените тиреоидни нодули при български пациенти в специализиран клиничен център. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „доктор на науките“, 2017.
 42. Vomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;43(2):229–38.
 43. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *J Cancer Epidemiol.* 2013;2013:25–34.
 44. Борисова А-М. Сравнение на честотата на възлите в щитовидната жлеза сред българското население 2006 и 2012 г. В книгата: *Епидемиология на ендокринните заболявания в България (2006-2012 г.)*, под ред. на проф. А-М. Борисова. 2016:321–326
 45. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea’s thyroid-cancer “epidemic” - screening and overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1765–7.
 46. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The Increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):614–7.
 47. Aschebrook-Kilfoy B, Schechter RB, Shih YC, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, et al. The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(7):1252–9.

48. Leennhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(2):133–9.
49. Mortensen J, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955;15(10):1270–80.
50. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A “normal” finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer.* 1985;56(3):531–8.
51. Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestiin-Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer.* 1993;71(12):4022–9.
52. Pakdaman MN, Rochon L, Gologan O, Tamilia M, Garfield N, Hier MP, et al. Incidence and histopathological behavior of papillary microcarcinomas: Study of 429 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(5):718–22.
53. Davies L, Morris LGT, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, Morris J, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: The increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2016;21(6):686–96.
54. Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de Gonzalez A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (The R Coll Radiol).* 2011;23(4):244–50.
55. Schauer DA, Linton OW. NRC Report No.160, Ionizing radiation exposure of the population of the United States, medical exposure - are we doing less with more, and is there a role for health physicists?. *Health Phys.* 2009;97(1):1-5
56. Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med.* 2009;169(22):2071–7.
57. Nikiforov YE. Radiation-induced thyroid cancer: What we have learned from Chernobyl. *Endocr Pathol.* 2006;17(4):307–17.
58. Tsuda T, Tokinobu A, Yamamoto E, Suzuki E. Thyroid cancer detection by ultrasound among residents ages 18 years and younger in Fukushima, Japan: 2011 to 2014. *Epidemiology.* 2016;27(3):316–22.
59. Ito Y, Kakudo K, Hirokawa M, Fukushima M, Yabuta T, Tomoda C, et al. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2009;145(1):100–5.
60. Park YJ, Ahn HY, Choi HS, Kim KW, Park DJ, Cho BY. The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases. *Thyroid.* 2012;22(4):356–62.
61. Robenshtok E, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Shraga-Slutsky I, Weinstein R, Lazar L, et al. Clinical characteristics and outcome of familial nonmedullary thyroid cancer: A retrospective controlled study. *Thyroid.* 2011;21(1):43–8.
62. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: What are the targets? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1167–9.
63. Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer. *Thyroid.* 2008;18(9):943–52.
64. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: Thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(4):1251–60.

65. Kadia BM, Dimala CA, Bechem NN, Aroke D. Concurrent hyperthyroidism and papillary thyroid cancer: a fortuitous and ambiguous case report from a resource - poor setting. *BMC Res Notes*. 2016;9:369.
66. Fu H, Cheng L, Jin Y, Chen L. Thyrotoxicosis with concomitant thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(7):R395–413.
67. Kamat A, Rajoria S, George A, Suriano R, Shanmugam A, Megwalu U, et al. Estrogen-mediated angiogenesis in thyroid tumor microenvironment is mediated through VEGF signaling pathways. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(11):1146–53.
68. Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, Wilson YL, Schantz SP, Geliebter J, et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells. *Thyroid*. 2010;20(1):33–41.
69. Zahid M, Goldner W, Beseler CL, Rogan EG, Cavalieri EL. Unbalanced estrogen metabolism in thyroid cancer. *Int J Cancer*. 2013;133(11):2642–9.
70. Magri F, Capelli V, Rotondi M, Leporati P, Manna L La, Ruggiero R, et al. Expression of estrogen and androgen receptors in differentiated thyroid cancer: an additional criterion to assess the patient's risk. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(4):463–71.
71. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid*. 2001;11(5):483–6.
72. Sehestedt T, Knudsen N, Perrild H, Johansen C. Iodine intake and incidence of thyroid cancer in Denmark. *Clin Endocrinol*. 2006;65(2):229–33.
73. Clero E, Doyon F, Chungue V, Rachedi F, Boissin JL, Sebbag J, et al. Dietary iodine and thyroid cancer risk in French Polynesia: A case – control study. *Thyroid*. 2012;22(4):422–9.
74. Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol*. 2002;10(2):141–6.
75. Jankovic B, Le K, Hershman JM. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: Is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):474–82.
76. Schmid D, Behrens G, Jochem C, Keimling M, Leitzmann M. Physical activity , diabetes , and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(12):945–58.
77. Aschebrook-Kilfoy B, Sabra MM, Brenner A, Moore SC, Ron E, Schatzkin A, et al. Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Thyroid*. 2011;21(9):957–63.
78. Tseng CH. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients. *PLoS One*. 2012;7(12):e53096.
79. Zhao Z, Guo X, Ba C, Wang W, Yang Y, Wang J, et al. Overweight, obesity and thyroid cancer risk: a meta-analysis of cohort Studies. *J Int Med Res*. 2012;40(6):2041–50.
80. Kitahara CM, Neta G, Pfeiffer RM, Kwon D, Xu L, Freedman ND, et al. Common obesity-related genetic variants and papillary thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(12):2268–72.
81. Aschebrook-Kilfoy B, Shu XO, Gao YT, Ji BT, Yang G, Li HL, et al. Thyroid cancer risk and dietary nitrate and nitrite intake in the Shanghai women's health study. *Int J Cancer*. 2012;132(4):897–904.
82. Aschebrook-Kilfoy B, Zhang Y, Park Y, Holford TR, Schatzkin A, Hollenbeck A, et al. Dietary nitrate and nitrite and the risk of thyroid cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Int J Cancer*. 2011;129(1):160–72.
83. Finley DJ, Arora N, Zhu B, Gallagher L, Fahey TJ. Molecular profiling distinguishes papillary carcinoma from benign thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3214–23.

84. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):569–80.
85. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. Advances in the molecular pathogenesis of thyroid cancer: lessons from the cancer genome. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(5):R203–17.
86. Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer: kinase inhibitors and beyond. *Endocr Rev*. 2019;40(6):1573–604.
87. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV., Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013;499(7457):214–8.
88. Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, Senbabaoglu Y, Schultz N, Sander C. Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. *Nat Genet*. 2013;45(10):1127–33.
89. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567–610.
90. Capezzone M, Robenshtok E, Cantara S, Castagna MG. Familial non-medullary thyroid cancer: A critical review. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):943-950.
91. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676–90.
92. Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: Results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2171–8.
93. Ковачева Р, Балтаджиева Д. BRAFT1796A мутация при тиреоидните тумори – нова перспектива за диагноза и прогноза на папиларния тиреоиден карцином. *Ендокринология*. 2005;10(4):183–9.
94. Chen Y, Sadow PM, Suh H, Lee KE, Choi JY, Suh YJ, et al. BRAF(V600E) is correlated with recurrence of papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review, multi-institutional primary data analysis, and meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26(2):248–55.
95. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, Carson KA, Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(5):274–86.
96. Elisei R, Viola D, Torregrossa L, Giannini R, Romei C, Ugolini C, et al. The BRAFV600E mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: Single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4390–8.
97. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6373–9.
98. Prescott JD, Sadow PM, Hodin RA, Le LP, Gaz RD, Randolph GW, et al. BRAFV600E status adds incremental value to current risk classification systems in predicting papillary thyroid carcinoma recurrence. *Surg (United States)*. 2012;152(6):984–90.
99. Митева МЖ, Нончев БИ, Орбецова ММ. Молекулярно-генетични аспекти на тиреоидния карцином. *Ендокринология*. 2017;22(1):3–11.
100. Suh I, Kebebew E. The biology of thyroid oncogenesis. *Cancer Treat Res*. 2010;153:3–21.
101. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors:

- evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;88(5):2318–26.
102. Nikiforova MN, Wald A, Roy S, Durso MB, Nikiforov YE. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1852-60.
 103. Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, El-Naggar AK, Fredrick MJ, Ciepły KM, et al. High rate of BRAF and RET/PTC dual mutations associated with recurrent papillary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):485–91.
 104. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, Heguy A, Ladanyi M, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res.* 2009;69(11):4885–93.
 105. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2718–26.
 106. Melo M, Da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):754–65.
 107. Nikiforov YE. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocr Pathol.* 2002;13(1):3–16.
 108. Liu Z, Hou P, Ji M, Guan H, Studeman K, Jensen K, et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/ Akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3106–16.
 109. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, et al. PAX8-PPAR γ 1 fusion in oncogene human thyroid carcinoma. *Science.* 2000;289(5483):1357–60.
 110. Musholt TJ, Musholt PB, Khaladj N, Schulz D, Scheumann GF, Klempnauer J. Prognostic significance of RET and NTRK 1 rearrangements in sporadic papillary thyroid carcinoma. *Surg (United States).* 2000;128(6):984–93.
 111. Mahmoudian-Sani MR, Mehri-Ghahfarrokhi A, Asadi-Samani M, Mobini GR. Serum miRNAs as biomarkers for the diagnosis and prognosis of thyroid cancer: A comprehensive review of the literature. *Eur Thyroid J.* 2017;6(4):171–7.
 112. Lee JC, Gundara JS, Glover A, Serpell J, Sidhu SB. MicroRNA expression profiles in the management of papillary thyroid cancer. *Oncologist.* 2014;19(11):1141–7.
 113. Jazdzewski K, Murray EL, Franssila K, Jarzab B, Schoenberg DR, Chappelle A. Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(20):7269–74.
 114. He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(52):19075–80.
 115. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA, Sigurdson AJ, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;99(2):E276-285.
 116. Mathur A, Moses W, Rahbari R, Khanafshar E, Duh QY, Clark O, et al. Higher Rate of BRAF Mutation in Papillary Thyroid Cancer Over Time. *Cancer.* 2011;117(19):4390–5.
 117. Ковачева Р, Мечков Г. Ехографски образ и ултразвукова диференциална диагноза на аденома и карцинома на щитовидната жлеза. Съвременна медицина.

- 1986;37(4):25–8.
118. Ковачева Р, Мечков Г. Диагностична стойност на ултразвуковата томография при туморите на щитовидната жлеза. *Вътрешни болести*. 1985;24(6):54–61.
 119. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology*. 2012;262(3):1002–13.
 120. Христозов К. Ехография на щитовидна жлеза и околощитовидни структури. *Хеликс прес*, 2013: 236–357.
 121. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892–9.
 122. Choi SH, Kim EK, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ. Interobserver and intraobserver variations in ultrasound assessment of thyroid nodules. *Thyroid*. 2010;20(2):167–72.
 123. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1748–51.
 124. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract*. 2003;9(2):128–36.
 125. Ковачева Р, Кънев Н, Иванова РС, Иванова РБ. Възможности на високочестотната ехография за ранната диагноза на тиреоидния карцином. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук*. 2003;11(2):81–6.
 126. Ковачева Р, Иванова РС, Кънев Н, Дашев Г, Лозанов Б. Диагностичен подход при болни със съмнение за карцином на щитовидната жлеза. Отпечатано в: VII Национален симпозиум „Акад. Иван Пенчев“. 2001: р. 17–8.
 127. Kovatcheva R, Kanev N, Ivanova RS, Ivanova RB, Dashev G. Contribution of high-resolution ultrasonography in the early diagnosis of thyroid malignancy. 24th Annual Meeting of the ETA, August 30 – September 3, 1997, Munich, Germany. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(Suppl. 5):56.
 128. Боянов М. Ехографски белези на възли на щитовидната жлеза и цитологичен резултат от тънкоиглената им биопсия. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук*. 2011;19(1):24–31.
 129. Remonti LR, Kramer CK, Leitaó CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015;25(5):538–50.
 130. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(5):649–55.
 131. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587–95.
 132. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225–37.
 133. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Nardi F, Ambrosio FD, et al. Ultrasonography scoring systems can rule out malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Endocrine*. 2017;57(2):256–61.
 134. Kim SW, Kim HJ, Kim NK, Choi JH, Kim SW, Jin SM, et al. Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Clin*

- Endocrinol (Oxf). 2013;78(4):614–20.
135. Сидерова М. Имунохистохимични маркери и ултразвукова еластография - нови диагностични възможности в уточняването на тиреоидните възли. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „доктор на науките“, 2013.
 136. Pusztaszeri M, Rossi ED, Auger M, Baloch Z, Bishop J, Bongiovanni M, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Proposed modifications and updates for the second edition from an international panel. *Acta Cytol.* 2016;60(5):399-405
 137. Sethi K, Sarkar S, Das S, Mohanty B, Mandal M. Biomarkers for the diagnosis of thyroid cancer. 2010;8(10):341–52.
 138. Kebebew E, Clark OH, Mcmillan A. ECM1 and TMPRSS4 are diagnostic markers of malignant thyroid neoplasms and improve the accuracy of fine needle aspiration biopsy. 2005;242(3):353–63.
 139. Ilie MI, Lassalle S, Long-Mira E, Hofman V, Haudebourg J, Birtwisle-Peyrottes I, et al. In papillary thyroid carcinoma, TIMP-1 expression correlates with BRAF V600E mutation status and together with hypoxia-related proteins predicts aggressive behavior. *Virchows Arch.* 2013;463(3):437–44.
 140. Nikolova DN, Zembutsu H, Sechanov T, Vidinov K, Kee LS, Ivanova R, et al. Genome-wide gene expression profiles of thyroid carcinoma: Identification of molecular targets for treatment of thyroid carcinoma. *Oncol Rep.* 2008;20(1):105–21.
 141. Maeta H, Ohgi S, Terada T. Protein expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinase 1 and 2 in papillary thyroid carcinomas. *Virchows Arch.* 2001;438(2):121–8.
 142. Zhang WJ, Song B, Yang T. MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in the peripheral blood of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2019;11:10675–81.
 143. Bommarito A, Richiusa P, Carissimi E, Pizzolanti G, Rodolico V, Zito G, et al. BRAF V600 E mutation, TIMP-1 upregulation and NF-kB activation: closing the loop on the papillary thyroid cancer trilogy. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(6):669–85.
 144. Schultz NA, Johansen JS. YKL-40—A protein in the field of translational medicine: A role as a biomarker in cancer patients? *Cancers (Basel).* 2010;2(3):1453–91.
 145. Cheng SP, Lee JJ, Chang YC, Lin CH, Li YS, Liu CL. Overexpression of chitinase-3-like protein 1 is associated with structural recurrence in patients with differentiated thyroid cancer. *J Pathol.* 2020;252(2):114–24.
 146. Uzunova V, Paskalev G, Kazakova M, Poryazova E, Murdjev K, Uchikov A, et al. YKL-40 – A new diagnostic biomarker for benign breast diseases and breast cancer. *J IMAB.* 2010;16(3):8–10.
 147. Kazakova MH, Staneva DN, Koev IG, Staikov DG, Mateva N, Timonov PT, et al. Protein and mRNA levels of YKL-40 in high-grade glioma. *Folia Biol.* 2014;60(6):261–7.
 148. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol.* 2008;9:543–9.
 149. Huang Y, Prasad M, Lemon WJ, Hampel H, Wright FA, Kornacker K, et al. Gene expression in papillary thyroid carcinoma reveals highly consistent profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(26):15044–9.
 150. Niedziela M, Maceluch J, Korman E. Galectin-3 is not an universal marker of malignancy in thyroid nodular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 2002;87(9):4411–5.
151. Saussez S, Glinoe D, Chantrain G, Pattou F, Carnaille B, Andre S, et al. Serum galectin - 1 and galectin -3 levels in benign and malignant nodular thyroid disease. *Thyroid*. 2008;18(7):705–12.
 152. Bongiovanni M, Trimboli P, Rossi ED, Fadda G, Nobile A, Giovanella L. High-yield thyroid fine-needle aspiration cytology: an update focused on ancillary techniques improving its accuracy. *Diagnosis Endocr Dis*. 2016;174(4):53–63.
 153. Siderova M, Hristozov K, Krasnaliev I. Application of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of thyroid tumors. *Gen Endocrinol*. 2013;IX(1):41–51.
 154. Yilmaz E, Karşıdağ T, Tatar C, Tüzün S. Serum galectin-3: Diagnostic value for papillary thyroid carcinoma. *Turkish J Surg*. 2015;31(4):192–6.
 155. Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: An update. *Mod Pathol*. 2011;24(S2):1–9.
 156. Lee YS, Lim H, Chang HS, Park CS. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean Med Sci*. 2014;29(5):676–9.
 157. Roti E, Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: A descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(6):659–73.
 158. Lin K, Lin J. Clinical presentations and predictive variables of thyroid microcarcinoma with distant metastasis. *Int Surg*. 1997;82(4):378–81.
 159. Harach HR, Day ES, Zusman SB. Occult papillary microcarcinoma of the thyroid - A potential pitfall of fine needle aspiration cytology. *J Clin Pathol*. 1991;44(3):205–7.
 160. Thompson LD. Update on follicular variant of papillary thyroid carcinoma with an emphasis on new terminology: Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Diagnostic Histopathol*. 2016;22(5):171–8.
 161. Proietti A, Giannini R, Ugolini C, Miccoli M, Fontanini G, Di Coscio G, et al. *BRAF* status of follicular variant of papillary thyroid carcinoma and its relationship to its clinical and cytological features. *Thyroid*. 2010;20(11):1263–70.
 162. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct *BRAF* and *RAS* mutation patterns. *Mod Pathol*. 2010;23(9):1191–200.
 163. Howitt BE, Jia Y, Sholl LM, Barletta J. Molecular alterations in partially-encapsulated/well-circumscribed follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013;0(0):1–31.
 164. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer*. 2006;107(6):1255–64.
 165. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch Z, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1023–9.
 166. Иванова Р, Каранова П. Карцином на щитовидната жлеза - морфология и хистологична класификация. В книгата: Заболявания на щитовидната жлеза, под ред. на проф Д. Дамянов, Съюз на учените в България. 2005: 223–30.
 167. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol*. 2007;38(2):212–9.
 168. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma-an update of its clinicopathological features and molecular biology. *Crit Rev*

- Oncol Hematol. 2015;94(1):64–73.
169. Akaishi J, Sugino K, Kameyama K, Masaki C, Matsuzu K, Suzuki A, et al. Clinicopathologic features and outcomes in patients with diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2015;39(7):1728–35.
 170. Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, Hirokawa M, Kudo T, Tomoda C, et al. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. *Endocr J.* 2011;58(8):685–9.
 171. Thompson L, Wieneke J, Paal E. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer.* 2001;91(3):505–24.
 172. Huang C, Hsueh C, Liu F-H. Diagnostic and therapeutic strategies for minimally and widely invasive follicular thyroid carcinomas. *Surg Oncol.* 2011;20:1–6.
 173. O’Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(2):181–5.
 174. De Crea C, Raffaelli M, Sessa L, Ronti S, Fadda G, Bellantone C, et al. Actual incidence and clinical behaviour of follicular thyroid carcinoma: An institutional experience. *Sci World J.* 2014;2014:1–7.
 175. Haigh PI, Urbach DR, Singh B, Kebebew E, Chabot JA, Saxe A. The treatment and prognosis of Hürthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hürthle cell counterpart. *Surgery.* 2005;138(6):1152–8.
 176. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery.* 1995;118(6):1131–6; discussion 1136-8.
 177. DeGroot L, Kaplan E, Shukla M, Straus F. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab.* 1995;80(11):2946–53.
 178. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for differentiated and anaplastic thyroid cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid.* 2017;27(6):751–6.
 179. Onitilo AA, Engel JM, Lundgren CI, Hall P, Thalib L. Simplifying the TNM system for clinical use in differentiated thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1872–8.
 180. Mankarios D, Baade P, Youl P, Mortimer RH, Onitilo AA, Russell A, et al. Validation of the QTNM staging system for cancer-specific survival in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrine.* 2014;46(2):300–8.
 181. Powers P, Dinauer C, Tuttle R, Francis G. The MACIS score predicts the clinical course of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(3):339–43.
 182. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A, et al. An international multi-institutional validation of age 55 years as a cut-off for risk stratification in the AJCC/UICC staging system for well differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26:373–80.
 183. Patel KN, Angell TE, Babiarez J, Barth NM, Blevins T, Duh QY, et al. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules. *JAMA Surg.* 2018;153(9):817–24.
 184. Radowsky JS, Howard RS, Burch HB, Stojadinovic A. Impact of degree of extrathyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome. *Thyroid.* 2014;24(2):241–4.
 185. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Miya A, Shimizu K, Miyauchi A. Prognostic impact of

- extrathyroid extension and clinical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma depend on carcinoma size. *World J Surg.* 2010;34(12):3007–14.
186. Sugino K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, et al. Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2011;21(7):751–7.
 187. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007;246(3):375–81.
 188. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(1):81–9.
 189. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2010;136(11):1055–61.
 190. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Hyslop T, Reed SD, et al. Impact of extent of surgery on survival for papillary thyroid cancer patients younger than 45 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):115–21.
 191. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: An analysis of 61,775 patients. *Ann Surg.* 2015;260(4):601–7.
 192. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery.* 2012;151(4):571–9.
 193. Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg.* 2014;38(1):68–79.
 194. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2,444 consecutively treated patients. *World J Surg.* 2002;26(8):879–85.
 195. Сечанов Т, Ганчев Г, Велков М, Иванова Р. Радикален или консервативен подход при терапията на папиларния карцином на щитовидната жлеза. В книгата: Заболявания на щитовидната жлеза, под ред. на проф Д. Дамянов, Съюз на учените в България. 2005: 212–8.
 196. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(12):3844–52.
 197. Wang TS, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Papillary thyroid microcarcinoma: An over-treated malignancy? *World J Surg.* 2014;38(9):2297–303.
 198. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, Livolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid.* 2012;22(11):1144–52.
 199. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2007;13(5):498–512.
 200. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 900 cases observed in a 60-year period.

- Surgery. 2008;144(6):980–8.
201. Ito Y, Miyauchi A. A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(3):240–8.
 202. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 2006;30(1):91–9.
 203. So YK, Son YI, Hong SD, Seo MY, Baek CH, Jeong HS, et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A study of 551 resections. *Surgery.* 2010;148(3):526–31.
 204. Roh JL, Kim JM, Park CI. Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: Pattern and factors predictive of nodal metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2482–6.
 205. Vergez S, Sarini J, Percodani J, Serrano E, Caron P. Lymph node management in clinically node-negative patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(8):777–82.
 206. Cranshaw IM, Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? *Surg Oncol.* 2008;17(3):253–8.
 207. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: Validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg.* 2007;31(11):2085–91.
 208. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, et al. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2370–5.
 209. Yamashita H, Noquchi S, Murakami N. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer.* 1999;85(2):842–9.
 210. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2006;140(6):1000–7.
 211. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: A consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg.* 2014;399(2):155–63.
 212. Howell GM, Nikiforova MN, Carty SE, Armstrong MJ, Hodak SP, Stang MT, et al. BRAF V600E mutation independently predicts central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):47–52.
 213. Carson KA, Viola D, Mian C, Vianello F, Tuttle RM, Fagin JA, et al. Association between BRAFV600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. 2013;309(14):1493–501.
 214. Ito Y, Yoshida H, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. BRAFV600E mutation analysis in papillary thyroid carcinoma: Is it useful for all patients? *World J Surg.* 2014;38(3):679–87.
 215. Schvartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cueff A, Fieffe S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1526–35.
 216. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and

- radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1748–61.
217. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Cooper DS, et al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(10):1043–8.
 218. Ibrahimasic T, Nixon IJ, Palmer FL, Witcher MM, Tuttle RM, Shaha A, et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer - is there a need for radioactive iodine therapy? *Surg (United States).* 2012;152(6):1096–105.
 219. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Calsolari MR. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/mL as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. *Thyroid.* 2012;22(11):1140–3.
 220. Rosario PW, Mourão GF, Siman TL, Calsolari MR. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level excludes the presence of persistent disease in low-risk papillary thyroid cancer patients: Implication for radioiodine indication. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(6):957–61.
 221. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1529–36.
 222. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006;16(12):1229–42.
 223. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, Jonklaas J, Cooper DS, Brierley JD, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3270–9.
 224. Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ, Ganly I, et al. American Thyroid Association statement on surgical application of molecular profiling for thyroid nodules: Current impact on perioperative decision making. *Thyroid.* 2015;25(7):760–8.
 225. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1874–80.
 226. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Insular thyroid cancer: a population-level analysis of patient characteristics and predictors of survival. *Cancer.* 2012;118(13):3260–7.
 227. Chow SM, Yau S, Kwan CK, Poon PC, Law SC. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13(4):1159–72.
 228. Roslind A, Johansen JS, Christensen IJ, Kiss K, Balslev E, Nielsen DL. High serum levels of YKL-40 in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck are associated with short survival. *Int J Cancer.* 2008; 122(4):857–63
 229. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Guthrie LC, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002;34(7–8):554–64.
 230. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(12):4318–23.
 231. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin

- suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid*. 1998;8(9):737–44.
232. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2610–5.
 233. Park S, Kim WG, Han M, Jeon MJ, Kwon H, Kim M, et al. Thyrotropin suppressive therapy for low-risk small thyroid cancer: A propensity score-matched cohort study. *Thyroid*. 2017;27(9):1164–70.
 234. Lee YM, Jeon MJ, Kim WW, Sung TY, Chung KW, Shong YK, et al. Optimal thyrotropin suppression therapy in low-risk thyroid cancer patients after lobectomy. *J Clin Med*. 2019;8(9):1279.
 235. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):186–93.
 236. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, De Bock GH, Gansevoort RT, Bakker SJ, Vredeveld EJ, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: An observational study. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4046–53.
 237. Kim MK, Yun KJ, Kim MH, Lim DJ, Kwon HS, Song KH, et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Bone*. 2015;71:101–5.
 238. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, Tuttle RM, Mahrous A, Nixon IJ, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(3):300–7.
 239. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: A prospective controlled study. *Surgery*. 2011;150(6):1250–7.
 240. Haymart MR, Banerjee M, Yang D, Stewart AK, Sisson JC, Koenig RJ, et al. Variation in the management of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):2001–8.
 241. Ito Y, Kuma K, Miyauchi A, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003;13(4):381–7.
 242. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014;24(1):27–34.
 243. Fukuoka O, Sugitani I, Ebina A, Toda K, Kawabata K, Yamada K. Natural History of Asymptomatic Papillary Thyroid Microcarcinoma: Time-dependent changes in calcification and vascularity during active surveillance. *World J Surg*. 2016;40(3):529–37.
 244. Haymart MR, Esfandiari NH, Stang MT, Sosa JA. Controversies in the management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev*. 2017;38(4):351–78.
 245. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: Our treatment strategies and outcomes. *World J Surg*. 2010;34(6):1222–31.
 246. Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, Boëlle PY, Ménégau F, Mansour G, et al. Prognostic

- factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5362–8.
247. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: Role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3402–7.
 248. Kobaly K, Mandel SJ, Langer JE. Clinical review: Thyroid cancer mimics on surveillance neck sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):371–5.
 249. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1970–82.
 250. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al. Detection of Thyroglobulin in Fine Needle Aspirates of Nonthyroidal Neck Masses: A Clue to the Diagnosis of Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(6):1401–4.
 251. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The Diagnostic Value for Differentiated Thyroid Carcinoma Metastases of Thyroglobulin (Tg) Measurement in Washout Fluid from Fine-Needle Aspiration Biopsy of Neck Lymph Nodes Is Maintained in the Presence of Circulating Anti-Tg Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1364–9.
 252. Snozek CLH, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, et al. Serum Thyroglobulin, High-Resolution Ultrasound, and Lymph Node Thyroglobulin in Diagnosis of Differentiated Thyroid Carcinoma Nodal Metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4278–81.
 253. Baloch ZW, Barroeta JE, Walsh J, Gupta PK, Livolsi VA, Langer JE, et al. Utility of Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens of lymph nodes in the diagnosis of recurrent thyroid carcinoma. *Cytojournal.* 2008;5:1.
 254. Torres MRDS, Nóbrega Neto SH, Rosas RJ, Martins ALB, Ramos ALC, Da Cruz TRP. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: What is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid.* 2014;24(1):7–18.
 255. Бочева Я, Христозов К, Бончева М, Сидерова М, Красналиев И, Славова В. Изследване на нива на серумен тиреоглобулин и тиреоглобулин в смив след тънкоиглена аспирационна биопсия на суспектен за метастаза лимфен възел при пациент с диференциран тиреоиден карцином. *МедИнфо.* 2010;4.
 256. Baskin HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid.* 2004;14(11):959–63.
 257. Jeon MJ, Park JW, Han JM, Yim JH, Song DE, Gong G, et al. Serum Antithyroglobulin Antibodies Interfere with Thyroglobulin Detection in Fine-Needle Aspirates of Metastatic Neck Nodes in Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):153–60.
 258. Yang SP, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. FALSE-POSITIVE ABNORMALITIES THAN CLINICALLY SIGNIFICANT DISEASE IN LOW-RISK PAPILLARY THYROID. *Endocr Pract.* 2016;21(12):1372–9.
 259. Al-Saif O, Farrar WB, Bloomston M, Porter K, Ringel MD, Kloos RT. Long-term efficacy of lymph node reoperation for persistent papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2187–94.
 260. Robenshtok E, Fish S, Bach A, Domínguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical

- lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2706–13.
261. Kohlfuerst S, Igerc I, Lobnig M, Gallowitsch HJ, Gomez-Segovia I, Matschnig S, et al. Posttherapeutic ¹³¹I SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(6):886–93.
 262. Jeong SY, Lee S-W, Kim HW, Song B-I, Ahn B-C, Lee J. Clinical applications of SPECT/CT after first I-131 ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol.* 2014;81(3):445–51.
 263. Schmidt D, Szikszai A, Linke R, Bautz W, Kuwert T. Impact of ¹³¹I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. *J Nucl Med.* 2009;50(1):18–23.
 264. Tharp K, Israel O, Hausmann J, Bettman L, Martin WH, Daitzchman M, et al. Impact of ¹³¹I-SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(10):1435–42.
 265. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):112–21.
 266. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(1):159–69.
 267. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):498–505.
 268. Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, Acar GO, Ecevit C, Mace A, et al. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients. *Head Neck.* 2014;36(2):191–202.
 269. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg.* 2008;32(7):1552–8.
 270. Gross ND, Weissman JL, Talbot JM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI. MRI detection of cervical metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope.* 2001;111(11):1905–9.
 271. Wan J-C, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al. Tracheal invasion by thyroid carcinoma: Prediction using MR imaging. *Am J Roentgenol.* 2001;177(4):929–36.
 272. Stanojevic M, Savin S, Cvejic D, Djukic A, Jeremic M, Simonovic SZ. Comparison of the influence of thyroglobulin antibodies on serum thyroglobulin values from two different immunoassays in post surgical differentiated thyroid carcinoma patients. *J Clin Lab Anal.* 2009;23(5):341–6.
 273. Giovanella L, Ceriani L. Comparison of thyroglobulin antibody interference in first-and second-generation thyroglobulin immunoassays. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(6):1025–7.

274. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet A-L, Mundler O, Toubeau M, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: A prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1352–9.
275. Kovatcheva R, Hadjieva T, Kirilov G, Lozanov B. Recombinant human TSH in radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Rev.* 2004;7(1):13–9.
276. Giovanella L, Suriano S, Ceriani L, Verburg FA. Undetectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma and residual radioiodine uptake on a postablation whole-body scan. *Clin Nucl Med.* 2011;36(2):109–12.
277. Rosario PW, Mourão GF. Is 131I ablation necessary for patients with low-risk papillary thyroid carcinoma and slightly elevated stimulated thyroglobulin after thyroidectomy? *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(1):5–8.
278. Eustatia-Rutten CFA, Smit JWA, Romijn JA, Van Der Kleij-Corssmit EPM, Pereira AM, Stokkel MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(1):61–74.
279. Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A, Ghossein R, Larson SM, Fleisher M, et al. Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6010–6.
280. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1433–41.
281. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(1):19–24.
282. Spencer C, Fatemi S, Singer P, Nicoloff J, Lopresti J. Serum basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;20(6):587–95.
283. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: A meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2754–63.
284. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5566–75.
285. Görges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu S n-Y, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(1):49–55.
286. Thomas D, Liakos V, Vassiliou E, Hatzimarkou F, Tsatsoulis A, Kaldrimides P. Possible reasons for different pattern disappearance of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma following total thyroidectomy and iodine-131 ablation. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(3):173–80.

287. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4683–9.
288. Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: A clinical position statement. *Thyroid.* 2013;23(10):1211–25.
289. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American thyroid association st. *Thyroid.* 2010;20(12):1341–9.
290. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CHCN, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):132–8.
291. Baudin E, Cao C Do, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1107–11.
292. Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid.* 2011;21(12):1317–22.
293. Nascimento C, Borget I, Troalen F, Ghuzlan A Al, Deandreis D, Hartl D, et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):689–93.
294. Angell TE, Spencer CA, Rubino BD, Nicoloff JT, Lopresti JS. In search of an unstimulated thyroglobulin baseline value in low-risk papillary thyroid carcinoma patients not receiving radioactive iodine ablation. *Thyroid.* 2014;24(7):1127–33.
295. Kashat L, Orlov S, Orlov D, Assi J, Salari F, Walfish PG. Serial post-surgical stimulated and unstimulated highly sensitive thyroglobulin measurements in low- and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma patients not receiving radioactive iodine. *Endocrine.* 2016;54(2):460–6.
296. Matrone A, Faranda A, Latrofa F, Gambale C, Donati DS, Molinaro E, et al. Thyroglobulin Changes are Highly Dependent on TSH in Low-risk DTC Patients not Treated with Radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):e2845–52.
297. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol.* 2011;75(1):112–9.
298. Harvey RD, Matheson NA, Grabowski PS, Rodger AB. Measurement of serum thyroglobulin is of value in detecting tumour recurrence following treatment of differentiated thyroid carcinoma by lobectomy. *Br J Surg.* 1990;77(3):324–6.
299. Park S, Jeon MJ, Oh H-S, Lee Y-M, Sung T-Y, Han M, et al. Changes in serum thyroglobulin levels after lobectomy in patients with low-risk papillary thyroid cancer. *Thyroid.* 2018;28(8):997–1003.
300. Bosset M, Bonjour M, Castellnou S, Hafdi-Nejjari Z, Bournaud-Salinas C, Decaussin-

- Petrucci M, et al. Long-term outcome of lobectomy for thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2020;1–9.
301. Ванкова Д. Качество на живот, свързано със здравето. *Социална медицина*. 2010;XVIII(1):6–9.
 302. Геренова ЖБ, Torquil W, Диманова БД. ThyPRO-39bg: Лингвистично валидиране на специфичния за тиреоидни заболявания въпросник за качество на живот ThyPRO-39. *Ендокринология*. 2017;XXII(1):12–8.
 303. Sawka AM, Goldstein DP, Brierley JD, Tsang RW, Rotstein L. The impact of thyroid cancer and post-surgical radioactive iodine treatment on the lives of thyroid cancer survivors: a qualitative study. *PLoS One*. 2009;4(1):e4191.
 304. Applewhite MK, James BC, Kaplan SP, Angelos P, Kaplan EL, Grogan RH, et al. Quality of Life in Thyroid Cancer is Similar to That of Other Cancers with Worse Survival. *World J Surg*. 2016;40(3):551–61.
 305. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(4):225–34.
 306. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review of trends in the incidence rates of thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(11):1541–52.
 307. Jonklaas J, Nogueras-Gonzalez G, Munsell M, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, et al. The Impact of Age and Gender on Papillary Thyroid Cancer Survival. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):E878–87.
 308. Lorenz K, Schneider R, Elwerr M. Thyroid carcinoma: Do we need to treat men and women differently ? *Visc Med*. 2020;36(1):10–4.
 309. Zahedi A, Bondaz L, Rajaraman M, Leslie WD, Jefford C, Young JE, et al. Risk for Thyroid Cancer Recurrence Is Higher in Men Than in Women Independent of Disease Stage at Presentation. *Thyroid*. 2020;30(6):871–7.
 310. Walczyk A, Pałyga I, Trybek T, Mikina E, Szymonek M, Gadawska-juszczak K, et al. Is Male Sex A Prognostic Factor in Papillary Thyroid Cancer ? *J Clin Med*. 2021;10(11):2438.
 311. Tran B, Roshan D, Abraham E, Wang L, Garibotto N, Wykes J, et al. The prognostic impact of tumor size in papillary thyroid carcinoma is modified by age. *Thyroid*. 2018;28(8):991–6.
 312. Yoon S, Lee J, Soh E. Which clinicopathological factors are related to tumor size in papillary thyroid cancer? *J Endocr Surg*. 2019;19(4):95–105.
 313. Kaliszewski K, Diakowska D, Nowak Ł, Wojtczak B, Rudnicki J. The age threshold of the 8th edition AJCC classification is useful for indicating patients with aggressive papillary thyroid cancer in clinical practice. *BMC Cancer*. 2020;20:1166.
 314. Mao J, Zhang Q, Zhang H, Zheng K, Wang R, Wang G. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:265.
 315. Nie X, Tan Z, Ge MH, Jiang LH, Wang JF, Zheng CM. Risk factors analyses for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinomas: a retrospective study of 356 patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(5):492–9.
 316. Ito Y, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, et al. Tumor size is the strongest predictor of microscopic lymph node metastasis and lymph node recurrence of N0 papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2013;60(1):113–7.
 317. Genpeng L, Jianyong L, Jiaying Y, Ke J, Zhihui L, Rixiang G, et al. Independent predictors

- and lymph node metastasis characteristics of multifocal papillary thyroid cancer. *Med (United States)*. 2018;97(5):e9619.
318. Wang F, Yu X, Shen X, Zhu G, Huang Y, Liu R, et al. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3241–50.
 319. Kim YH, Kim YS, Kim KC. Factors influencing central neck lymph node metastasis in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Korean J Endocr Surg*. 2016;16(3):64–9.
 320. Lee S-H, Lee S-S, Jin S-M, Kim J-H, Rho Y-S. Predictive factors for central compartment lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma. *Laryngoscope*. 2008;118(4):659–62.
 321. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg*. 1955;70(2):291–7.
 322. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(3):283–7.
 323. Yoon YH, Kim HJ, Lee JW, Kim JM, Koo BS. The clinicopathologic differences in papillary thyroid carcinoma with or without co-existing chronic lymphocytic thyroiditis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(3):1013–7.
 324. Bradly DP, Reddy V, Prinz RA, Gattuso P. Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases. *Surgery*. 2009;146(6):1099–104.
 325. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg*. 2007;204(5):764–73.
 326. Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, Concione L, Arcuri M, Sianesi M. The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis: does it modify the prognosis of cancer? *Minerva Endocrinol*. 2008;33(1):1–5.
 327. Yoon JH, Jin M, Kim M, Hong AR, Kim HK, Kim BH, et al. Clinical characteristics and prognosis of coexisting thyroid cancer in patients with Graves' disease: A retrospective multicenter study. *Endocrinol Metab*. 2021;36(6):1268–76.
 328. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Toshima K, Iwasaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg*. 1990;14(3):437–40.
 329. Pellegriti G, Mannarino C, Russo M, Terranova R, Marturano I, Vigneri R, et al. Increased mortality in patients with differentiated thyroid cancer associated with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1014–21.
 330. Boutzios G, Vasileiadis I, Zapanti E, Charitoudis G, Karakostas E, Ieromonachou P, et al. Higher incidence of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma in Graves' disease. *Thyroid*. 2014;24(2):347–54.
 331. Mekraksakit P, Rattanawong P, Karnchanasorn R, Kanitsoraphan C, Leelaviwat N, Poonsombudlert K, et al. Prognosis of differentiated thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2019;25(12):1323–37.
 332. Hales IB, McEldurf P, Crummer P, Clifton-Bligh P, Delbridge L, Hoschl R, et al. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3):886–9.
 333. Yano Y, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K, et al. Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*.

- 2007;157(3):325–9.
334. You E, Mascarella MA, Jassim A Al, Forest V-I, Hier MP, Tamilia M, et al. Prevalence and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma in surgically-treated Graves' disease patients: A retrospective matched cohort study. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2019;48(1):40.
 335. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(7):620–5.
 336. Parameswaran R, Brooks S, Sadler GP. Molecular pathogenesis of follicular cell derived thyroid cancers. *Int J Surg.* 2010;8(3):186–93.
 337. Elbasan O, Yavuz DG. Effects of concomitant obesity and diabetes on the aggressiveness and outcomes of differentiated thyroid cancer patients. *Arch Endocrinol Metab.* 2021;65(4):455–61.
 338. Shin HY, Jee YH, Cho ER. Body mass index and incidence of thyroid cancer in Korea: The Korean Cancer Prevention Study-II. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(1):143–9.
 339. Luo J, Phillips L, Liu S, Wactawski-Wende J, Margolis KL. Diabetes, diabetes treatment, and risk of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):1243–8.
 340. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer. *Arch Intern Med.* 2006;166:1871–7.
 341. Meinhold CL, Ron E, Schonfeld SJ, Alexander BH, Freedman DM, Linet MS, et al. Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US radiologic technologists study. *Am J Epidemiol.* 2010;171(2):242–52.
 342. Chodick G, Heymann AD, Rosenmann L, Green MS, Flash S, Porath A, et al. Diabetes and risk of incident cancer: a large population-based cohort study in Israel. *Cancer Causes Control.* 2010;21(6):879–87.
 343. Kitahara CM, Platz EA, Beane Freeman LE, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: A pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(3):464–72.
 344. Grani G, Lamartina L, Montesano T, Ronga G, Maggisano V, Falcone R, et al. Lack of association between obesity and aggressiveness of differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(1):85–90.
 345. Paes JE, Hua K, Nagy R, Kloos RT, Jarjoura D, Ringel MD. The relationship between body mass index and thyroid cancer pathology features and outcomes: A clinicopathological cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4244–50.
 346. Kwon H, Kim M, Choi YM, Jang EK, Jeon MJ, Kim WG, et al. Lack of associations between body mass index and clinical outcomes in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab.* 2015;30(3):305–11.
 347. Chung YS, Lee JH, Lee YD. Is body mass index relevant to prognosis of papillary thyroid carcinoma? A clinicopathological cohort study. *Surg Today.* 2017;47(4):506–12.
 348. Harari A, Endo B, Nishimoto S, Ituarte PHG, Yeh MW. Risk of advanced papillary thyroid cancer in obese patients. *Arch Surg.* 2012;147(9):805–11.
 349. Kim HJ, Kim NK, Choi JH, Sohn SY, Kim SW, Jin SM, et al. Associations between body mass index and clinico-pathological characteristics of papillary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(1):134–40.
 350. Dieringer P, Klass EM, Caine B, Smith-Gagen J. Associations between body mass and papillary thyroid cancer stage and tumor size: A population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(1):93–8.

351. Liu Z, Maimaiti Y, Yu P, Xiong Y, Zeng W, Li X, et al. Correlation between body mass index and clinicopathological features of papillary thyroid microcarcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):16472–9.
352. Yu ST, Chen W, Cai Q, Liang F, Xu D, Han P, et al. Pretreatment BMI is associated with aggressive clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma: A multicenter study. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:5841942.
353. Wu C, Wang L, Chen W, Zou S, Yang A. Associations between body mass index and lymph node metastases of patients with papillary thyroid cancer: A retrospective study. *Med*. 2017;96(9):e6202.
354. Song JL, Li LR, Yu XZ, Zhan L, Xu ZL, Li JJ, et al. Association between metabolic syndrome and clinicopathological features of papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2021. doi: 10.1007/s12020-021-02940-6.Epub.
355. Park JH, Choi M, Kim JH, Kim J, Han K, Kim B, et al. Metabolic syndrome and the risk of thyroid cancer: A nationwide population-based cohort study. *Thyroid*. 2020;30(10):1496–504.
356. Kebebew E, Peng M, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A, et al. Diagnostic and prognostic value of angiogenesis-modulating genes in malignant thyroid neoplasms. *Surgery*. 2005;138(6):1102–10.
357. Kebebew E, Peng M, Reiff E, McMillan A. Diagnostic and extent of disease multigene assay for malignant thyroid neoplasms. *Cancer*. 2006;106(12):2592–7.
358. Mathur A, Weng J, Moses W, Steinberg SM, Rahabari R, Kitano M, et al. A prospective study evaluating the accuracy of using combined clinical factors and candidate diagnostic markers to refine the accuracy of thyroid fine needle aspiration biopsy. *Surgery*. 2010;148(6):1170–7.
359. Sadowski SM, Petrenko V, Meyer P, Pusztaszeri M, Brulhart-Meynet MC, Masson MH, et al. Validation of molecular biomarkers for preoperative diagnostics of human papillary thyroid carcinoma in fine needle aspirates. *Gland Surg*. 2019;8(Suppl 2):S62–76.
360. Lambert E, Dassé E, Haye B, Petitfrère E. TIMPs as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;49(3):187–98.
361. Moore CS, Crocker SJ. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *Am J Pathol*. 2012;180(1):12–6.
362. Mashayekhi F, Saberi A, Mashayekhi S. Serum TIMP1 and TIMP2 concentration in patients with different grades of meningioma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;170(May):84–7.
363. Hamada A, Mankovskaya S, Saenko V, Rogounovitch T, Mine M, Namba H, et al. Diagnostic usefulness of PCR profiling of the differentially expressed marker genes in thyroid papillary carcinomas. *Cancer Lett*. 2005;224(2):289–301.
364. Luo D, Chen H, Lu P, Li X, Long M, Peng X, et al. CHI3L1 overexpression is associated with metastasis and is an indicator of poor prognosis in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Biomarkers*. 2017;18(3):273–84.
365. Lian M, Cao H, Baranova A, Kural KC, Hou L, He S, et al. Aging-associated genes TNFRSF12A and CHI3L1 contribute to thyroid cancer: An evidence for the involvement of hypoxia as a driver. *Oncol Lett*. 2020;19(6):3634–42.
366. Komorowski J, Pasieka Z, Jankiewicz-Wika J, Stepień H. Matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases and angiogenic cytokines in peripheral blood of patients with thyroid cancer. *Thyroid*. 2002;12(8):655–62.

367. Zhou SF, Hu SY, Ma L, Miao L, Mao WZ. Correlations between papillary thyroid cancer and peripheral blood levels of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2. *Chinese Medical J.* 2013;126(10):1925–9.
368. Lichtinghagen R, Musholt PB, Lein M, Romer A, Birgit R, Kristiansen G, et al. Different mRNA and protein expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in benign and malignant prostate tissue. *Eur Urol.* 2002;42(4):398–406.
369. Sarro SM, Unruh TL, Zuccolo J, Sanyal R, Luider JM, Auer-Grzesiak IA, et al. Quantification of CD20 mRNA and protein levels in chronic lymphocytic leukemia suggests a post-transcriptional defect. *Leuk Res.* 2010;34(12):1670–3.
370. Kobawala TP, Trivedi TI, Gajjar KK, Patel DH, Patel GH, Ghosh NR. Significance of Interleukin-6 in papillary thyroid carcinoma. *J Thyroid Res.* 2016;2016:6178921.
371. Vogel C, Marcotte EM. Insights into the regulation of protein abundance from proteomic and transcriptomic analyses. *Nat Rev Genet.* 2013;13(4):227–32.
372. Liu Y, Beyer A, Aebersold R. Review on the dependency of cellular protein levels on mRNA abundance. *Cell.* 2016;165(3):535–50.
373. Prasad NB, Kowalski J, Tsai HL, Talbot K, Somervell H, Kouniavsky G, et al. Three-gene molecular diagnostic model for thyroid cancer. *Thyroid.* 2012;22(3):275–84.
374. Matrone A, Latrofa F, Torregrossa L, Piaggi P, Gambale C, Faranda A, et al. Changing trend of thyroglobulin antibodies patients with differentiated thyroid cancer without 131 I ablation. *Thyroid.* 2018;28(7):871–9.
375. Ernaga-Lorea A, Hernández-Morhain MC, Anda-Apiñániz E, Pineda-Arribas JJ, Migueliz-Bermejo I, Eguílaz-Esparza N, et al. Prognostic value of change in anti-thyroglobulin antibodies after thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(6):740–4.
376. Ritter A, Mizrachi A, Bachar G, Vainer I, Shimon I, Hirsch D, et al. Detecting recurrence following lobectomy for thyroid cancer: role of thyroglobulin and thyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):e2145–51.
377. Cho JW, Lee YM, Lee YH, Hong SJ, Yoon JH. Dynamic risk stratification system in post-lobectomy low-risk and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma patients. *Clin Endocrinol.* 2018;89(1):100–9.
378. Slutzky-Shraga I, Sternov Y, Robenshtock E, Tzvetov G, Benbassat C, Hirsch D. Be aware of the patient with benign follicular thyroid lesion histology and rising thyroglobulin level. *Endocr Pract.* 2018;24(8):740–5.
379. Choi Y, Lee JH, Kim YH, Lee YS, Chang H, Park CS. Impact of postthyroidectomy scar on the quality of life of thyroid cancer patients. *Ann Dermatol.* 2019;26(6):693–9.