

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И ГЕРОНТОЛОГИЯ

Доц. д-р Радина Стефанова Иванова-Боянова, дм

**СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ В ХИСТОЛОГИЧНАТА И
ЦИТОЛОГИЧНА ДИАГНОСТИКА НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИТЕ
ТИРЕОИДНИ НОДУЛИ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ В
СПЕЦИАЛИЗИРАН КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд
за присъждане на научна степен „Доктор на науките”

София, 2017 г.

Дисертационният труд е написан на 244 страници, включващи 52 таблици и 48 фигури. Библиографската справка съдържа 497 литературни източника, от които 26 български и 471 чуждестранни.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология при Медицински Университет-София на 21.03.2017 г съгласно чл. 93 и 95 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-София.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 20.06.2017 г. от 14 часа ч. в Анатомична аудитория, ПУЦ на МУ-София, гр. София, ул. Здраве 2, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Светлана Любомирова Христова, дм
2. Проф. д-р Янина Георгиева Славова-Маринова, дм
3. Доц. д-р Весела Иванова Тодорова, дм
4. Проф. д-р Иван Георгиев Михайлов, дмн
5. Проф. д-р Цана Петрова Бошнакова-Празникова, дмн
6. Проф. д-р Николай Димитров Хаджиолов, дмн
7. Доц. д-р Веселин Тодоров Беловеждов, дм

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

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И ГЕРОНТОЛОГИЯ

Д-р Радина Стефанова Иванова-Боянова, дм

**СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ В ХИСТОЛОГИЧНАТА И
ЦИТОЛОГИЧНА ДИАГНОСТИКА НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИТЕ
ТИРЕОИДНИ НОДУЛИ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ В
СПЕЦИАЛИЗИРАН КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд
за присъждане на научна степен „Доктор на науките”

София, 2017 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	6
II. ВЪВЕДЕНИЕ	8
III. ЦЕЛИ ЗАДАЧИ	8
IV. МАТЕРИАЛИ МЕТОДИ	9
V. РЕЗУЛТАТИ	31
I. ПРОСПЕКТИВНО-РЕТРОСПЕКТИВЕН АНАЛИЗ НА ЧЕСТОТАТА И ОСОБЕНОСТИТЕ НА ХИСТОЛОГИЧНИТЕ ВИДОВЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА В ДИНАМИКА ЗА ПЕРИОД ОТ 20-ГОДИНИ	31
1. Хистологична класификация на злокачествените тиреоидни тумори и оценка на динамиката в хистологичната диагнозата за период от 20 години	31
2. Стадиране (pTN) на отделните хистологично диагностицирани видове тиреоиден карцином за целия период на проучването	34
3. Полови и възрастови различия на пациентите с тиреоиден карцином	37
II. ПРОСПЕКТИВНО-РЕТРОСПЕКТИВЕН АНАЛИЗ НА ЧЕСТОТАТА И ОСОБЕНОСТИТЕ НА ОТДЕЛНИТЕ ВАРИАНТИ НА ПАПИЛАРНИЯ ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ В ДИНАМИКА ЗА ПЕРИОД ОТ 20-ГОДИНИ	40
1. Хистологична класификация на микроскопските варианти на папиларния тиреоиден карцином и оценка на динамиката в хистологичната диагнозата за период от 20 години	40
2. Размер на тумора, мултифокалност (Tm) и хистопатологично стадиране (pTN) на отделните варианти на ПТК за целия период на проучването	44
3. Оценка на наличието на лимфоидни инфилтрати/хроничен лимфоцитарен тиреоидит при отделните микроскопски варианти на ПТК	48
4. Полови и възрастови различия на пациентите според микроскопския вариант на ПТК	49
III. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ОСОБЕНОСТИТЕ НА РЯДЪК ПОДВАРИАНТ НА ФОЛИКУЛАРНИЯ ВАРИАНТ НА ПТК	52
IV. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЕКСПРЕСИОННО-ГЕНЕТИЧНИЯ ПРОФИЛ НА ПАПИЛАРНИЯ ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ ПРИ БЪЛГАРСКИ	55

ПАЦИЕНТИ	
V. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ОСОБЕНОСТИТЕ И АНАЛИЗ НА ЦИТОЛОГИЧНАТА ДИАГНОСТИКА НА ТИРЕОИДНИТЕ НОДУЛИ В ДИНАМИКА ЗА ПЕРИОД ОТ 20 ГОДИНИ	57
1. Анализ на цитологичните особености на тиреоидните нодули, лимфните възли и суспектните паратиреоидни лезии при пациентите с извършена ТБ за период от 20 години; оценка на динамиката на цитологичната диагноза за периода на проучването	57
2. Полови и възрастови различия на пациенти с ТБ на тиреоиден нодул/нодули за период от 20 години	66
VI. ЦИТОЛОГИЧНА-ХИСТОЛОГИЧНА ВЕРИФИКАЦИЯ НА ЦИТОЛОГИЧНИЯ ОТГОВОР И ОЦЕНКА НА ДИАГНОСТИЧНАТА ТОЧНОСТ НА ЦИТОЛОГИЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ТИРЕОИДНИТЕ НОДУЛИ ЗА ПЕРИОД ОТ 20 ГОДИНИ	71
VI. ИЗВОДИ	81
VII. ПРИНОСИ	83
VIII. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	84

I. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица

АТК - анапластичен тиреоиден карцином
БС- базедовифицирана струма
ГИТ- гастро-интестинален тракт
ДСВПТК - дифузен склерозиращ вариант на ПТК
ДТК - диференциран тиреоиден карцином
ЛТ - лимфоцитарен тиреоидит
МТК - медуларен тиреоиден карцином
НДТК - нискодиференциран тиреоиден карцином
НПС -Негативната предиктивна стойност
НТК - недиференциран тиреоиден карцином
не-ТК - не-тиреоиден карцином
ПМК - папиларен микрокарцином
ПТК - папиларен тиреоиден карцином
ПТЛ - паратиреоидна лезия
ППС - Позитивната предиктивна стойност
ТБ -тънкоиглена биопсия
ТАБ- тънкоиглена аспирационна биопсия
ТК -тиреоиден карцином
ФА- фоликуларен аденом
ФТК- фоликуларен тиреоиден карцином
ФВПТК - фоликуларен вариант на ПТК
ФНР - фалшиво негативен резултат
ФПР - фалшиво позитивен резултат
ЩЖ- щитовидна жлеза
ЦК – цитокератин

На латиница

Fnegative - false negative
Fpositive - false positive
NBME-1 - Nector Battifora mesothelial-1
Lewis X, sialyl Lewis X - Lewis type-2 histo-blood group antigens

PPAR γ - Peroxisome proliferator-activated receptor- γ

PTEN - Phosphate and tensin homolog

RAS - Rat sarcoma oncogene; a transforming oncogene

RET-Rearranged during transfection; a proto-oncogene encoding a receptor tyrosine kinase

Tpositive - true positive

T negative - true negative

TTF1 - thyroid transcription factor-1

VEGF- Vascular endothelial growth factor

uPA-R -urokinase-type plasminogen activator-receptor

II. ВЪВЕДЕНИЕ

През последните 20 години се извършва задълбочен анализ на ролята на хистологичната и цитологична диагностика на злокачествените тиреоидни нодули в съвременния мултидисциплинарен подход за диагноза и лечение на пациентите с тези тумори. Въведена бе нова хистологична класификация и субкласификация на тиреоидните тумори и ревизирана версия на TNM стадираща система. Натрупаха се нови данни за особеностите, биологията и прогнозата на отделните варианти на папиларния тиреоиден карцином.

Оценява се и се утвърждава диагностичната стойност на цитологичното изследване на тиреоидните нодули и се предлагат единни критерии за категоризация на цитологичния резултат. Търсят се нови методи за преодоляване на ограниченията на тиреоидната цитопатология.

Натрупани са много нови данни в зависимост от клиничните практики в отделните страни, но все още остават редица ненапълно изяснени въпроси, изискващи допълнителни изследвания и анализи. У нас са извършвани периодични анализи, но липсва обобщена системна и задълбочена обработка на резултатите от хистологичното и цитологично изследване на тиреоидните нодули.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. ЦЕЛ

Целта на настоящата работа бе да характеризираме злокачествените тиреоидни нодули според съвременната хистологична класификация и да оценим значението и диагностичната стойност на цитопатологичното изследване за определяне на малигнения им потенциал.

За изпълнение на горепосочената цел си поставихме следните задачи:

2. ЗАДАЧИ

- I. Да се извърши проспективно-ретроспективен анализ на честотата и особеностите на отделните видове злокачествени тумори на щитовидната жлеза и се оцени динамиката за период от 20-години
- II. Да се извърши проспективно-ретроспективен анализ на честотата и особеностите на отделните варианти на папиларния тиреоиден карцином и се оцени динамиката за период от 20-години

- III. Да се характеризират особеностите на рядък подвариант на фоликуларния вариант на папиларния тиреоиден карцином
- IV. Да се характеризира експресионно-генетичния профил на папиларния тиреоиден карцином при български пациенти
- V. Да се характеризират особеностите и да се анализира цитологичната диагностика на тиреоидните нодули в динамика за период от 20 години
- VI. Да се извърши цитологично-хистологична верификация и се оцени диагностичната точност на цитологичното изследване на тиреоидните нодули за период от 20 години

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

I. ИЗСЛЕДВАНИ ЛИЦА

В проучването са включени общо 9342 лица с тиреоидни нодули, изследвани цитологично и/ или хистологично в Клиничен Център по ендокринология, МУ, София за периода 1996 -2015 г, разпределени в следните основни групи:

- 1532 болни със злокачествени тумори на ЩЖ, оперирани и хистологично диагностицирани (мъже-274, жени -1258). Средната възраст на изследваните пациенти бе 46.44 ± 15.19 г., от 7-83 г. Хистологичната диагноза бе поставена на трайни препарати, оцветени с ХЕ и специални оцветявания (VG, Kongo и други) и/или имунохистохимични изследвания (тиреоглобулин, ТТГ, цитокератин 19, калцитонин, СЕА, CD20 и др.) при необходимост. При 477 болни бе налице предоперативна цитологична диагноза.
- Клинико-патологична характеристика и имунохистохимични изследвания с различни маркери бе извършена при 10 случая с дифузен/ мултинодуларен фоликуларен вариант на папиларния тиреоиден карцином (ФВПТК), 25 случая с класически вариант на ПТК и 8 случая с типичен ФВПТК.
- Характеристика на генно-експресионния профил чрез олигонуклеотиден експресионен метод на замразен материал при 18 случая с ПТК
- 8287 пациента с ТБ под ехографски контрол и цитологично изследване на лезии на ЩЖ (мъже- 1061, жени -7226). Средната възраст на цитологично изследваните пациенти бе 51.10 ± 14.60 г, от 5 до 89 г. Ехографската диагноза на всички пациенти с ТБ на лезии на ЩЖ е дадена на табл. 1. От тях при 478 пациента ТБ бе извършена едновременно на нодул/нодули в щитовидната жлеза и на установен ехографски

променен лимфен възел, а при други 59 случая - на възел в щитовидната жлеза и суспектна паратиреоидна лезия. Цитологичната диагноза при всички биопсирани (тиреоидни и екстратиреоидни) лезии бе поставена на базата на цитологичните находки в цитонамазките, оцветени с MGG.

Цитологично-хистологична верификация бе извършена при 726 болни (мъже 120, жени 606, средна възраст 47.28 ± 14.96 г, от 10 до 81 г.). При 249 от лицата с предоперативно цитологично изследване хистологичната диагноза бе доброкачествена, а при останалите 477 случаи – злокачествена.

Таблица 1. Ехографска диагноза и вид на ТБ според локализацията на цитологично изследвани пациенти с тиреоидни нодули за 20-годишния период на проучване.

Ехографска диагноза		ТБ-локализация			Общо
		ЩЖ	ЩЖ+ЛВ	ЩЖ+ПЩЖ	
Нодозна струма	n	6012	350	51	6413
	%	78	73	86	77
ТХ-нодозен вариант	n	1355	113	7	1475
	%	17	24	12	18
Базедова болест	n	303	8	0	311
	%	4	2	0	4
Подостър тиреоидит	n	80	7	1	88
	%	1	1	2	1
Общо	n	7750	478	59	8287

II. ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ

Проведохме следните изследвания:

1. Обработка на клинично-морфологичните (хистологични и цитологичните) данни за периода на проучването

Чрез насочено търсене в хистологичните журналы издирихме всички пациенти със злокачествено тиреоиден тумор, оперирани в Клиниката по ендокринна хирургия, УСБАЛЕ „Ак. Иван Пенчев” за периода на проучването. За целите на анализа отбелязахме следните данни: име и инициали, пол и възраст на пациента, биопсичен и ИЗ номер, макроскопски и хистологичен вид на тумора, изследвани лимфни възли или

други екстратиреоидни лезии, отбелязана информация (номер на ТБ) за предоперативно цитологично изследване.

Чрез насочено търсене в цитологичните журнари идентифицирахме всички пациенти, на които е направена ТБ под ехографски контрол на тиреоиден нодул/нодули самостоятелно или в комбинация с биопсия на лимфни възли или суспектна паратиреоидна лезия в Клиниката по заболявания на щитовидната жлеза и калциево-фосфорната обмяна, УСБАЛЕ „Ак. Иван Пенчев”. За целите на анализа отбелязахме следните данни: име и инициали, пол, възраст на пациента, локализация и брой на биосираните лезии в ЩЖ и екстратиреоидно, брой на изпратените цитонамазки и поставената цитологична диагноза. За хистологична верификация на цитологичния резултат извършихме щателно издирване на пациентите с едновременно предоперативно цитологично и постоперативно хистологично изследване чрез откриване на съвпадение на имената им в цитологичните и хистологични журнари, както и чрез електронната база данни на отделните клиници на УСБАЛЕ „Ак. Иван Пенчев”, съдържаща информация от 2005 г. до днес. За целите на цитологично-хистологична верификация на пациентите с доброкачествена, както и на тези със злокачествена хистологична диагноза, също отбелязахме следните данни: име, пол и възраст, цитологична и хистологична диагноза, съвпадение между тях.

2. Хистологично изследване

Хистологичните видове и подвидове на всички злокачествени тиреоидни тумори определихме чрез прилагане на критериите на съвременната хистологична класификация на СЗО, 2004 г. Накратко:

Хистологичната диагноза на ПТК се базираше на наличието на отличителните белези на ядрата, включващи следните характеристики- светли, тип матово стъкло ядра, по-големи от тези на нормалните фоликуларни клетки, припокриващи се, с въдреядрени включвания и/или лонгитудинални вгъвания на ядрената мембрана. На табл. 2 и фиг. 1 а-з са показани критериите и характерните хистологични белези, които използвахме при определяне на отделните микроскопски варианти на ПТК.

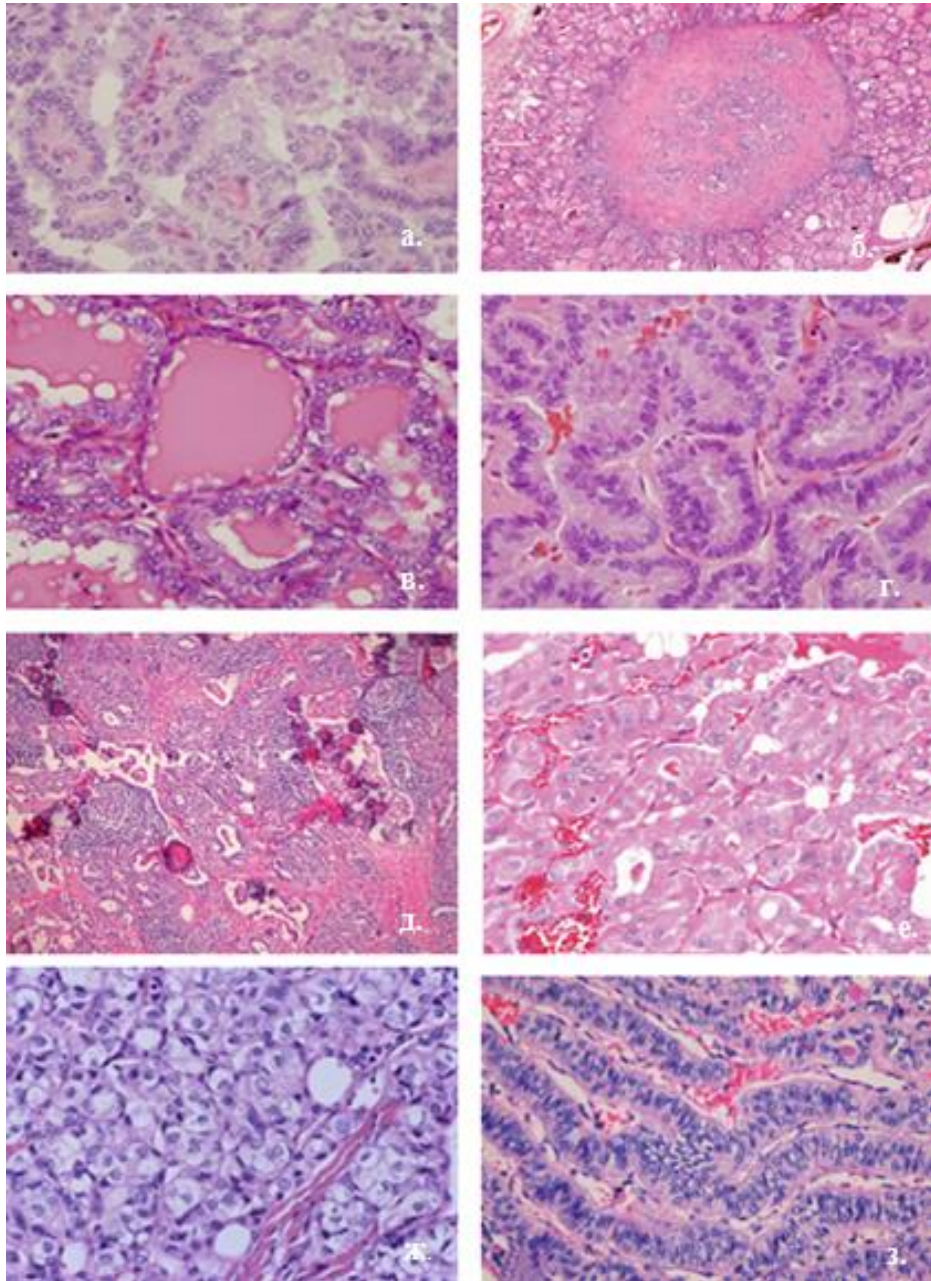
Хистологичната диагноза на ФТК поставихме при тумори с фоликуларен строеж и липса на ядрените белези на ПТК, при които е налице минимална капсулна/съдова инвазия (минимално инвазивен ФТК) или обширни зони на екстракапсулна туморна инфилтрация и съдова инвазия (инвазивен ФТК) (фиг. 2). Хъртелов вариант на ФТК диагностицирахме при наличие на онкоцитни клетки в над 70% от тумора.

Хистологичната диагноза на НДТК определихме при наличие на тумор произлизащ от фоликуларните тиреоидни клетки със следните белези: голям размер на тумора, солиден, трабекуларен или инсуларен строеж, наличие на некрози и повишена митотична активност (>3 митози/10 НРФ); наличие на клетки с малки, хиперхромни с неправилна форма ядра и липса на ядрените белези на ПТК (фиг. 3).

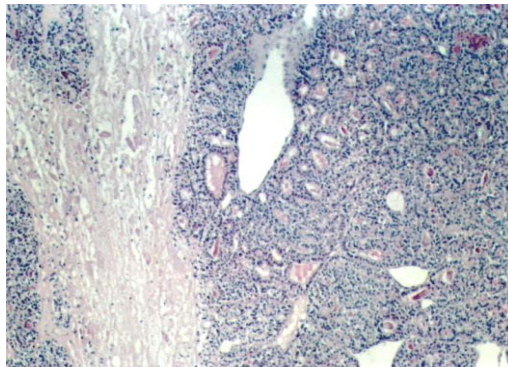
Недиференциран (анапластичен) карцином диагностицирахме при наличие на тумори (най-често нерадикално остстранени, биопсия) с обширни зони на некроза, хеморагии и клетки с изразен клетъчен и ядрен полиморфизъм (вретеновидни, полигонални, гигантски клетки тип остеокласти). За потвърждаване на тиреоидния произход на тумора при някои от случаите с НДТК и АТК извършвахме имунохистохимични изследвания с маркерите ТТФ-1 и тиреоглобулин.

Таблица 2. Диагностични критерии, използвани при определяне на вариантите на папиларния тиреоиден карцином

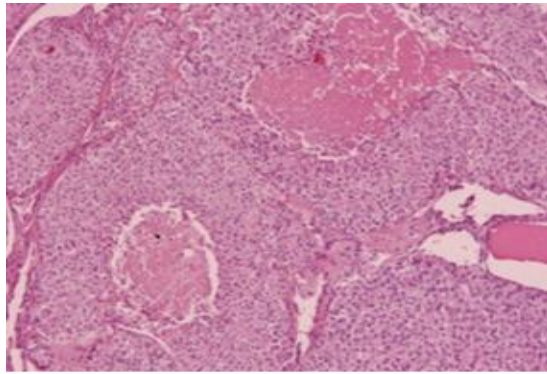
Варианти на ПТК	Диагностични критерии
Класически ПТК	Размер > 1 cm, наличие в над 50% папиларни по структура пролиферации
Папиларен мкрокарцином	Размер ≤ 1 cm
Фоликуларен вариант	> 50% фоликуларен строеж на тумора, капсулиран/инвазивен –при наличие на фибозна капсула или инфилтративен растеж на тумора
Tall-cell вариант	> 50% от клетките –високи, цилиндрични с височина надвишаваща 2 -3 пъти ширината им
Дифузен склерозиращ вариант	Дифузен туморен растеж в ЩЖ, изразени фиброза или лимфоцитна инфилтрация, множество псамомни телца
Онкоцитен вариант	> 50% от клетките с онкоцитна цитоплазма
Солиден вариант	> 50% от тумора със солиден и трабекуларен строеж
Цилиндрично-клетъчен вариант	Наличие на цилиндрични клетки със стратифицирани ядра
Warthin-like вариант	Наличие на плътна лимфоцитна инфилтрация в ствола на папиларните пролиферации



Фиг. 1, а-з. а. Класически ПТК; б. Папиларен микрокарцином; в. ПТК – фоликуларен вариант; г. ПТК - tall-cell вариант; д. ПТК – дифузен склерозиращ вариант; е. ПТК – онкоцитен вариант; ж. ПТК - солиден вариант; з. ПТК - цилиндрично-клетъчен вариант.

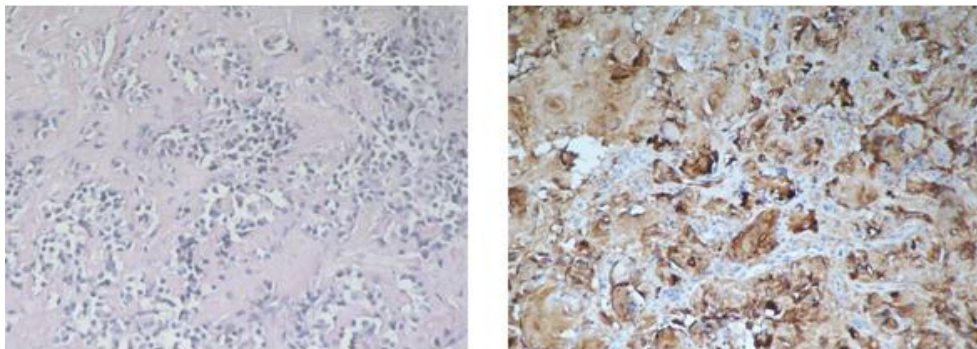


Фиг. 2. Фоликуларен тиреоиден карцином – инвазивен вариант (ХЕ)



Фиг. 3. Нискодиференциран тиреоиден карцином (ХЕ).

Хистологичната диагноза на МТК се базираше на наличието на инфилтриращ тиреоиден тумор със солиден/ гнезден строеж, съставен от полигонални или вретеновидни клетки с ядра с дребно-зърнест хроматин (тип „сол и пипер”) и стромна дезмопластична реакция, често с амилоидни депозити (фиг.4). При всички случаи извършвахме потвърждаване на диагнозата с имунохистохимично изследване на експресията на калцитонин и някои от невроендокринните маркери хромогранин и синаптофизин, и/или повишени серумни нива на калцитонина.

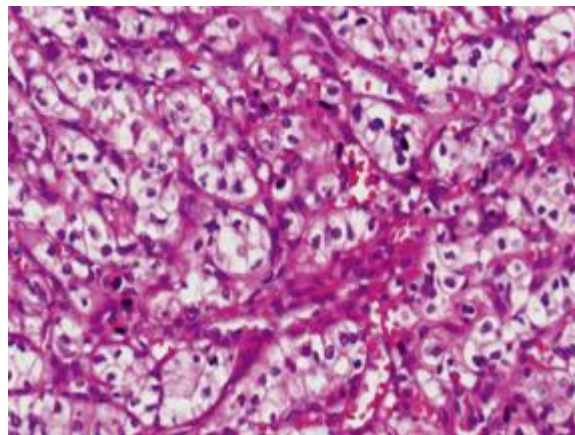


Фиг.4. Медуларен тиреоиден карцином –хистология (ХЕ) и експресия на калцитонин в туморните клетки (ИХХ).

Хистологичната диагноза първичен или вторичен лимфом на ЩЖ поставяхме на базата на наличието на туморна инфилтрация в ЩЖ от монотонни дребно-, средно- или едроклетъчна лимфоидни клетки при клинични данни за съпътстващ аутоимунен тиреоидит или нодален лимфом. За потвърждаване на диагнозата и извършване на имунофенотипизация на лимфома насочвахме пациентите към специализирана хематопатологична лаборатория.

Хистологичната диагноза метастатичен/инфилтриращ отвън карцином поставяхме при наличие на тумори, които по своя строеж и цитологични белези се различават от тези

на най-честите видове първичен тиреоиден карцином при съпоставка с клиничните данни за анамнеза и/или находки суспектни за първичен карцином с друга локализация (фиг. 5). При тези случаи извършвахме имунохистохимични изследвания с маркери отговарящи на имунофенотипа на първичния карцином. Хистологичната диагноза на някои редки мезенхимните тумори на ЩЖ поставихме при наличие на тумор с дифузен строеж, съставен предимно от удължени клетки, с или без повишена митотична активност и задължително след имунохистохимични изследвания с маркери, доказващи произхода на тумора.



Фиг. 5. Метастатичен бъбречен карцином (ХЕ).

При всички случаи с хистологично доказан тиреоиден карцином определихме следните клинично-патологични показатели:

- Възраст и пол на пациента. За целите на анализа разделихме пациентите на 2 възрастови групи - < 45 г и > 45 г
- Размер на тумора, екстратиреоидна инвазия и мултифокалност на тумора

При всички тумори определихме диаметъра на тумора в см, наличието или не на микроскопска екстратиреоидна капсулна инвазия, както и наличието на мултифокалност. При наличие на мултифокалност, стадият на тумора определяхме според размера на най-голямото туморно огнище.

- Нодален статус - наличие и вид на хистологично доказани метастази в лимфните възли според степента на разпространението (pN0/1)
- Патохистологичен стадий на тумора (pTN)

Патохистологичното стадиране на всички тиреоидните карциноми е извършено според 6-та версия на TNM класификацията, предложена от IJCC/AJCC, 2004 г (табл. 3). За целите на анализа при туморите, диагностицирани преди тази версия бе

извършено престадиране на pT стадия поради съществени разлики с предшестващата стадираща система.

- Оценка на наличието на лимфоидни инфилтрати/хроничен лимфоцитарен тиреоидит в съседство на тумора и останалия паренхим на ЩЖ (при случаите с ПТК).

Таблица. 3. TNM класификация на тиреоидния карцином.

T- първичен тумор
Tx- първичен тумор не е изследван
T1 - ≤ 2 cm, в ЩЖ
T2 - > 2 и ≤ 4 cm, в ЩЖ
T3 - > 4 cm и тумор с всякакъв размер с данни за минимална екстратиреоидна инвазия (перитиреоидни меки тъкани)
T4a - тумор с всякакъв размер извън тиреоидната капсула, с инвазия в покожните меки тъкани, ларинкс, трахея, рекурентните ларингеални нерви
T4b - при инвазия на превертебралната фасция, каротидната артерия или медиастинални съдове
Регионални ЛВ (N)
NX - не са изследвани ЛВ
N0 - няма метастази в ЛВ
N1 - има метастази в ЛВ
N1a: метастази до ниво IV (претрахеални, паратрахеални, преларингеални) ЛВ
N1b: метастази в унилатерални, билатерални или контралатерални ЛВ или в ЛВ в горния медиастиnum
Далечни метастази (M)
MX – не са изследвани далечни метастази
M0 - няма далечни метастази
M1 - има далечни метастази

В допълнение, за оценка динамиката в честотата на хистологично диагностицираните видове тиреоиден карцином и отделните му клино-патологични характеристики получените резултати анализирахме както за отделните години на периода на проучването, така и при обединяването им за по-голям интервал от време – за 5 и 10-годишен период, съответно.

Доброкачествените хистологични диагнози на пациенти с цитологично-хистологичната верификация, както и критериите за поставянето на диагнозата са показани на табл. 4.

Таблица 4. Видове доброкачествени тиреоидни заболявания и диагностични критерии при пациентите с цитологично-хистологична верификация.

Доброкачествена хистологична диагноза	Диагностични критерии
Нодозна фоликуларна струма	Наличие на повече от един тиреоидни нодули, със слабо или добре очертана капсула, със сходен строеж на фоликулите вътре и извън капсулата, липса на ядрени белези на ПТК
Фоликуларен аденом	Солитарен капсулиран тумор с фоликуларен/трабекуларен строеж без капсулна и/или съдова инвазия, липса на ядрени белези на ПТК
Автоимунен тиреоидит, нодозен вариант	Наличие на дифузна лимфоидна инфилтрация с герминативно-клетъчни центрове на ЩЖ и Хъртелово-клетъчна метаплазия на фоликуларните клетки + нодули с различен строеж и клетъчен състав; липса на ядрени белези на ПТК
Базедовифицирана струма (клинични данни)	Наличие на нодули с или без огнищни белези за функционална активност и/или лимфоидни инфилтрати; липса на ядрени белези на ПТК

3. Характеристика на рядък подвариант на ФВПТК

Клинико-патологична и имунохистохимична характеристика на рядък подвариант на ФВПТК бе извършена в Института по молекулярна патология и имунология при Университета на Порто, Португалия (IPATIMUP). В серия от ПТК, оперирани и хистологично диагностицирани през периода 1997-1998 г в УСБАЛЕ” Ак. Иван Пенчев” определихме 10 случая като дифузен (или мултинодуларен) фоликуларен вариант на ПТК на базата на следните критерии: туморна инфилтрация на цялата щитовидна жлеза или единия лоб; цялостно или почти изцяло доминиране на фоликуларен строеж на тумора; липса на псамомни телца; липса на фиброза; липса/минимална лимфоцитна инфилтрация.

Клинико-патологичната характеристика на тези случаи извършихме чрез оценка на следните параметри: възраст при поставяне на диагнозата; пол; размер на тумора (диаметър на най-големия нодул); мултицентричност (синоним на интратиреоидна дисеминация); екстратиреоидна инвазия; метастази в лимфните възли и съдова (венозна) инвазия. За сравнение същите показатели оценихме при 25 случая с хистологично доказан класически вариант на ПТК и 8 случая с типичен фоликуларен вариант на ПТК.

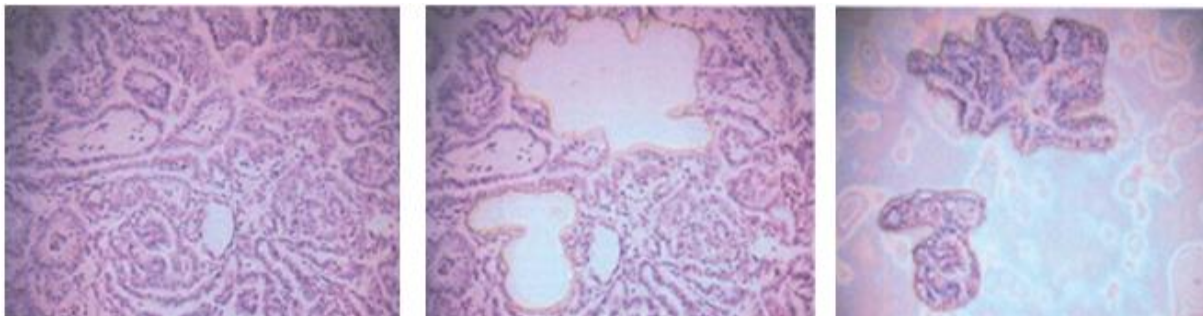
Имунохистохимия

Експресията на urokinase-type plasminogen activator-receptor (uPA-R), Lewis type-2 histo-blood group antigens (Lewis X, sialyl Lewis X) и MIB-1 бе изследвана чрез имунохистохимия при всички случаи с дифузен ФВПТК ($n=10$) и типичен ФВПТК ($n=8$) и при 8 от случаите с класически ПТК. Имунохистохимичният анализ бе извършен чрез използване на авидин-биотин-пероксидазния метод. Накратко, хистологични срезове (4- μm дебелина) от парафиновите блокчета бяха монтирани върху желатин-покрити стъкла. Срезове определени за изследване експресията на Sialyl Lewis X бяха промити трикратно в phosphate-buffered saline (PBS) и инкубирани с neuraminidase от *Clostridium perfringens* type VI (Sigma, Mo.), разредена с 0.1-M sodium acetate buffer, pH 5.5 до получаването на желаната концентрация (0.1 U/ml), след което последва инкубиране за 2 h на 37°C и трикратно промиване в ледена вода. За блокиране на ендогенната пероксидазна активност всички срези бяха инкубирани с 0.3% v/v H₂O₂ в метанол за 30 min, след което - за 20 min с нормален имунен серум (1:5 разреждане с Tris-buffered saline/TBS), съдържащ 25% говежди серумен албумин (BSA) за елиминиране на не-специфичното оцветяване. Излишния нормален серум бе отстранен и заместен със специфичните моноклонални антитела, с които бе извършена инкубация до следващата сутрин при 4°C. Впоследствие срезите бяха подложени на инкубация (всяка по 30 min) с биотин -белязано вторично анти тяло (1:200 разреждане) и авидин-биотин-пероксидазен комплекс, и последващо оцветяване с 0.05% diaminobenzidine, прясно приготвен в 0.05% Tris buffer, pH 7.6, съдържащ 0.01% hydrogen peroxide. Най-накрая срезите бяха контраоцветени с хематоксилин. Разрежданията на първичните антитела, биотин -белязаното вторично анти тяло и авидин-биотин-пероксидазния комплекс бяха направени с TBS съдържащ 12.5% BSA. Негативни и позитивни контролни изследвания бяха извършени при оценка на експресията на различните първични антитела. Експресията на uPA-R, Lewis X и sialyl Lewis X бе оценена като позитивна и негативна, а процентът на позитивните клетки бе преценен полуколичествено чрез класифициране в следните категории: 0–при 0 до 5%; 1–при 5 до 25%; 2–при 25 до 50%; 3–при 50 до 75% и 4+ - при повече от 75% позитивни клетки. Интензивността на имунната реакция определихме като липсващ (0), слаба (1), умерена (2), или силна (3). При всички случаи и за всеки маркер, изчислихме оцветителен скор, умножавайки стойността на процента позитивни клетки x тази на интензивността. Пролиферативната активност на тумора определихме по процента на имунореактивни клетки за MIB-1 при преброяване на 1000 туморни клетки на сляпо подбрани полета.

4. Олигонуклеотиден експресионен микрочипов анализ за характеризиране на генно-експресионния профил на ПТК

Генно-експресионният профил на ПТК бе изследван чрез олигонуклеотиден експресионен микрочипов анализ на замразена туморна тъкан. Част от тумора след хирургичната резекция бе фиксиран незабавно в TissueTek OCT medium (Sakura, Tokyo, Japan) и съхраняван на -80°C . Всички изследвания са извършени в Лабораторията по Молекулна Медицина, Човешки Геномен Център, Токийски Университет, Токио, Япония по съвместен проект с Катедрата по медицинска генетика, МУ-София.

С цел получаване на прецизен генно-експресионен профил на туморните клетки на ПТК спрямо нормалните фоликуларни епителни клетки, извършихме пречистване и селекция на клетъчните популации чрез техниката на лазерна микродисекция. Криостатни срези (с дебелина $8\text{-}\mu\text{m}$) са оцветени с H&E за хистологично изследване. Тиреоидни туморни клетки, както и нормални фоликуларни клетки са селектирани, използвайки ултравиолетов narrow beam-focus laser (SL Microtest GmbH, Jena, Germany) според протокола на производителя (фиг. 6). Изолираната РНК от микродисецираните нормални тиреоидни епителни клетки от общо 13 случая бе смесена и използвана като „универсална контрола” за всички туморни проби.



Фиг. 6. Лазерна микродисекция на случай с ПТК. а) ПТК преди дисекцията; б) ПТК след дисекцията; в) селектирани туморни клетки върху прозрачния филм за трансфер на повърхността на тъканния срез (ХЕ).

Методът на олигонуклеотидния експресионен анализ се състои в последователна двустепенна амплификация на изолираната първоначална РНК до кДНК, която се хибридизира върху използвания от нас олигонуклеотиден чип GeneChip U133Plus2.0 (Affymetrix). Хибридизацията бе извършена според протокола на фирмата Affymetrix. Изходното количество на РНК за амплификация е от 10-100 ng тотална РНК, като в настоящето проучване за амплификация на контролните проби изходното количество РНК е 10 ng, а за амплификация на туморните проби изходното количество РНК е 50

ng. кРНК се синтезира върху новополучената верига на кДНК чрез добавяне на биотиново белязани нуклеотидтрифосфати и полимеризацията на принципа на комплементарността. Бiotинът се детектира чрез свързване с авидини (авидин или стрептавидин), при което се генерира флуоресцентно светене. Процесът на измерване на генната експресия чрез олигонуклеотидни чипове е известен още като “експресионен анализ” или “експресионно профилиране”. Чипът GeneChip U133Plus2.0 (Affymetrix) съдържа повече от 54, 000 двойки проби, съответстващи на повече от 47,000 транскрипти и около 38,500 добре-характеризирани човешки гени. Върху чипа различните двойки проби дават възможност за множествени, независими измервания за всеки транскрипт. ДНК секвенциите на всички двойки проби, представени върху чипа, са селектирани от широко известните бази данни GenBank, dbEST и RefSeq. Олигонуклеотидните проби, комплементарни на всяка кореспондираща секвенция, са синтезирани *in situ* върху чипа. 11 двойки олигонуклеотидни проби се използваха за измерване на нивото на транскрипция на всяка секвенция, представена върху U133 Plus 2.0 и скенирани чрез използване на конфокален лазер GeneChip scanner 3000 (Affymetrix).

Данните, които са получени при сканирането на експресионния чип са обработени с помощта на софтуеърната програма GeneChip Operating System (GCOS software). Програмата представя абсолютните стойности на интензитета на сигнала от всеки район на олигонуклеотидния чипа. Цялостната нормализация при таргетна стойност 500 бе извършена автоматично и бе приложена спрямо всички 19 микрочипа (18 - с ракова РНК от ПТК и 1 –контролен, нормални фоликуларни клетки), като сканираните данни от текстовите файлове са внесени за обработка в системата Microsoft Excel. За целите на анализа селектирахме гените, които бяха отчетени от програмата като статистически значими (експресия над нивото на фоновия шум) при повече от 50% от изследваните случаи (поне 9 от 18-те тумора). Гените, чието експресионно съотношение r (карцином/нормални тиреоидни клетки) бе по-голямо от 5.0 при повече от 50% от информативните случаи, бяха считани за повишени или свръхекспресирани и обратно, гените (или генните транскрипти), чието експресионно съотношение бе по-малко от 0.2 при повече от 50% от информативните случаи, бяха дефинирани като понижени или гени с понижена експресия в туморните проби.

Допълнително определихме дялът на С-клетките сред популацията от нормалните тиреоидни клетки чрез измерване на сигналния интензитет на *CALCA*(Calcitonin), специфичния хормон за тези клетки. При сравняване на сигналния интензитет на този

ген в общата нормална тиреоидна тъкан с този в микродисецираните нормални фоликуларни епителни клетки, установихме че дялът на С-клетките в проучваната от нас популация е ~2.6%.

5. Цитологично изследване на тиреоидните нодули, лимфните възли и суспектните паратиреоидни лезии след ТБ под ехографски контрол

- Категоризация на цитологичния отговор на ТБ на тиреоидните нодули според предложена от нас (институционална) система

Цитологичните резултати на всички пациенти, при които бе извършена ТБ на тиреоиден нодул/нодули за периода на проучването (n=8287) бе категоризиран на базата на извършената цитологична интерпретация в 5 диагностични групи: 1. Недиагностична (неадекватна); 2. Доброкачествена; 3. Недетерминирана/фоликуларни пролиферации; 4. Суспектна за малигненост; 5. Малигнена. Използвахме следните критерии:

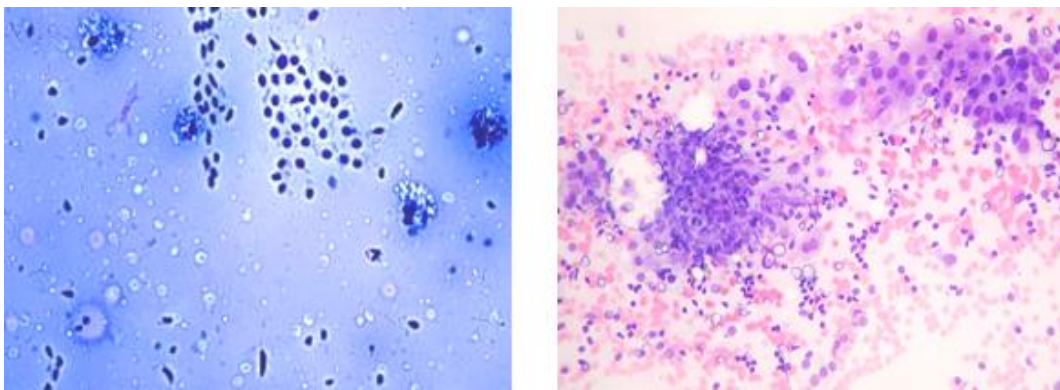
1. Недиагностична (неадекватна) цитология: Цитологичният аспират бе категоризиран като неадекватен в случаите с предоминиране на кръвните елементи, липса на колоид и/или фоликуларни клетки, както и при недостатъчен брой групи от клетки (поне 6) в минимум 2 препарата.

Поведението при случаите с тази категория бе повторна ТБ на нодула, а при тези с недиагностична категория при ребиопсия обсъждахме необходимостта от хирургична резекция.

2. Доброкачествена цитология: В тази група включихме случаите, при които липсват цитологични белези за малигненост, но съвместими с диагнозата на колоиден/аденоматозен нодул, колоидна киста, лимфоцитарен тиреоидит на Хашимото, подостър (грануломатозен) тиреоидит, Базедовата хиперплазия или други (фиг. 7). Цитологичната диагноза на колоидните/аденоматозни нодули се базираше на наличието на колоид (най-често преобладаващ) и единични или на групи (повлекла тип „пчелна пита”), с или без макрофоликули от фоликуларни клетки без атипични белези. При наличие на съответни ехографски данни, случаите с преобладаване на колоид и макрофаги, дори при неадекватен брой фоликуларни клетки, диагностицирахме като колоидна киста. Диагнозата на лимфоцитарния тиреоидит на Хашимото се базираше на наличието на множество лимфоидни клетки, включително такива характерни за герминативния център на лимфните фоликули, както и на единични онкоцитни фоликуларни клетки. Диагнозата на подострия тиреоидит се базираше на наличието на умерено изразен целуларитет на аспирата, клетъчен дебрис, фоликуларни клетки с

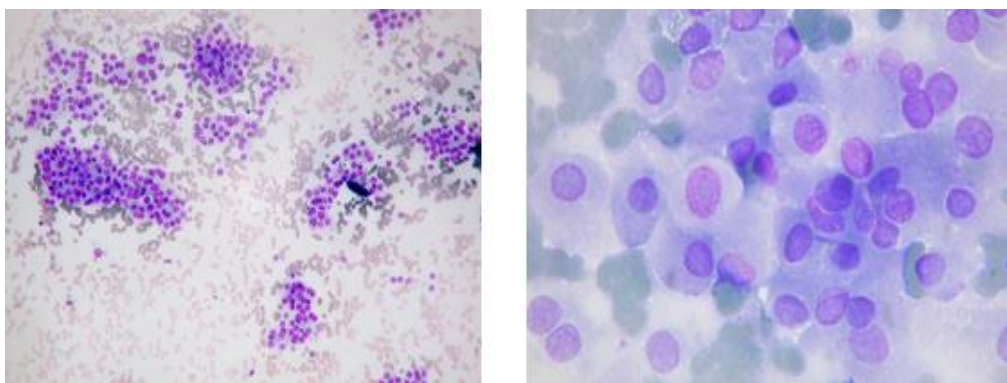
дегенеративни/регресивни белези, лимфоцити и неутрофилни левкоцити и единични многоядрени гигантски клетки. Цитологичните белези, съвместими с Базедовата хиперплазия са наличие на оскъден колоид, вариращ целуларитет на аспирата с наличие на монослойни повлекла от фоликуларни клетки със слабо набелязан полиморфизъм с или без интрацитоплазмени вакуоли.

Поведението при случаите с тази цитологична група бе клинично и ехографско проследяване, включително повторна ТБ при данни за нарастване размера или промяна в структурата на тиреоидния нодул.



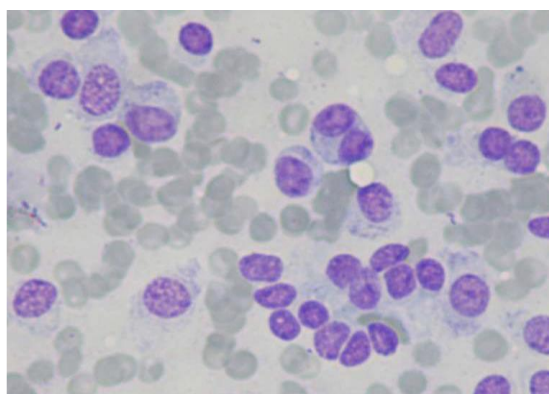
Фиг. 7. Доброкачествена цитология – колоиден нодул; лимфоцитарен тиреоидит на Хашимото (MGG).

3. Недетерминирана цитология/фоликуларна пролиферация: В тази хетерогенна група включихме всички случаи с наличие на някои цитологични особености в аспирата, които не позволяват категоризирането им в друга цитологична група, а именно тези с по-оскъден колоид, с наличие на макро- и микрофоликарни пролиферации или само единични фоликуларни клетки с атипични белези (фиг. 8). Цитологичната диагноза на фоликуларната неоплазма или суспекцията за фоликуларна неоплазма (=фоликуларен тумор) се базираше на наличието на изразен целуларитет на аспирата, оскъдно колоид, множество повлекла от клетки с преобладаване на микрофоликулите, както и поединично фоликуларни клетки с оскъдна или умерено изразена цитоплазма. При преобладаване на онкоцитните клетки обсервирахме Хъртелово-клетъчен тумор. Последващото поведение при случаите с тази цитологична група се определяше не само от цитологичния резултат, но също на базата на клиничните и ехографски особености на тиреоидния нодул.



Фиг. 8. Недетерминирана цитология- фоликуларна хиперплазия; групи от онкоцитни (Хъртелови) клетки (MGG).

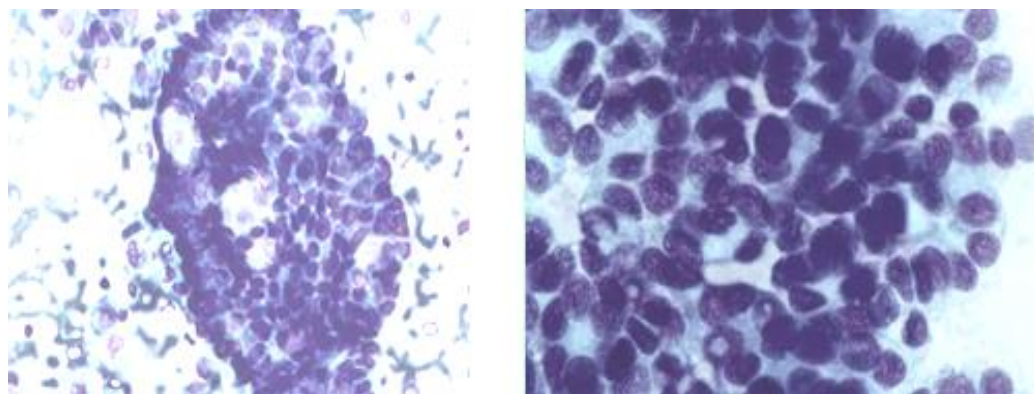
3. Суспектна за малигненост цитология: В тази група включихме случаите при които са налице някои белези за малигненост, най-често за ПТК или МТК, определящи суспекция за малигненост, но не достатъчни за твърда диагноза (фиг. 9). Препоръчаното поведение при случаите с тази цитологична група е хирургия.



Фиг. 9. Суспектна за малигненост цитология - медуларен тироиден карцином (MGG).

5. Малигнена цитология: В тази група включихме случаите с цитологични белези, съвместими с отделните видове тироиден карцином – ПТК, МТК, АТК, метастатичен. Цитологичната диагноза на ПТК се базираше на наличието на множество епителни ламели, повечето с папиларна структура с характерните белези на ядрата (по-голям размер, овални, бедни на хроматин, с ядрени вгъвания и интрануклеарни включвания) (фиг. 10). Цитологично МТК се диагностицираше при наличие на диспергирани клетки, наподобяващи плазматичните клетки, с ядра с дребно-зърнест хроматин тип „сол и пипер”. Поради съществуването на различни варианти на МТК, цитологичните находки често наподобяват други първични или вторични тироидни тумори. При всеки тироиден аспират с наличие на изолирани клетки с необичайни белези бе необходимо извършването на диференциална диагноза, включваща МТК и препоръчвахме

изследване на серумното ниво на калцитонина. Наличието на клетки с high-grade цитологични белези (ядрен атипизъм, гигантски или вретеновидни клетки, некрози), успоредно със съответни клинични особености позволяваше диагностицирането на анапластичен карцином. Диференциалната диагноза включваше метастатичен ТК. При пациенти с тиреоидит на Хашимото в редки случаи се налагаше диференциалната диагноза с първичен лимфом на ЩЖ, който цитологично се характеризира с наличие на монотонна популация от дребно-, средно или едроклетъгъчна лимфоидна популация. За доказване на тиреоидния лимфом, както и на МТК, и метастатичния карциноми бе необходимо съпоставка с клиничните данни и извършването на допълнителни имунохистохимични или други изследвания при възможност. Поведението при случаите с тази цитологична група е препоръка за хирургично лечение.



Фиг. 10. Малигнена цитология-папиларен тиреоиден карцином (MGG)

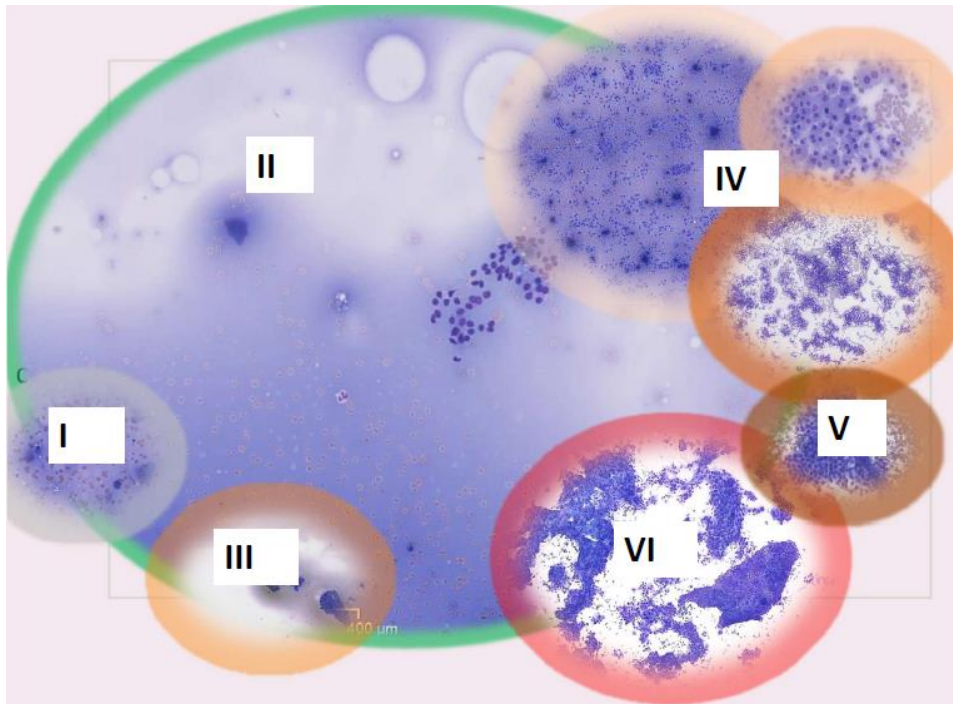
След извършване на категоризацията на цитологичния отговор, оценихме честотата на различните цитологични групи през отделните години на периода на проучването, както и за 5- и 10-годишните субпериоди. Допълнително потърсихме връзка с възрастта и пола на пациентите с проведена ТБ на тиреоидните нодули. За целите на анализа отново разделихме пациентите на 2 групи - < 45 г и > 45 г.

- Категоризация на цитологичния отговор на ТБ на тиреоидните нодули според Бетезда системата

В допълнение, всички цитологични резултати прекатегоризирахме на базата на извършената цитологична интерпретация в 6-те диагностични категории на Бетезда системата за отговор на тиреоидната цитопатология, които са свързани с определен риск за малигненост и съответен алгоритъм за поведение. Отделните диагностични категории и съответните критерии за класифициране на тиреоидния цитопатологичен отговор според Бетезда системата са дадени на табл. 5 и фиг. 11.

Таблица 5. Цитопатологични категории и диагностични критерии според Бетезда системата за отговор в тиреоидната цитопатология.

Категории по Бетезда	Цитологични критерии
Б1 - Недиагностична или недостатъчен материал	Кръвни елементи, без клетки Липса или недостатъчен брой клетки Други (неадекватна фиксация, оцветяване)
Б2 –Доброкачествена	Белези съвместими с доброкачествен фоликуларен нодул (колоиден нодул, аденоматозен нодул) Белези, съвместими с лимфоцитарен (Хашимото) тиреоидит при съответен клиничен контекст Белези съвместими с грануломатозен (подостър) тиреоидит Други
Б3 - Атипия с неопределено значение или фоликуларна лезия с неопределено значение	Клетъчни белези, които не позволяват лесното класифициране на лезията в Б2, Б5 или Б6 категориите: наличие на микрофоликули или онкоцити в аспирант с малък целуларитет; наличие на единични (фокално) фоликуларни клетки с атипични цитоплазмени/ядрени белези
Б4 - Фоликуларна неоплазия или суспекция за фоликуларна неоплазия	Наличие на изразен целуларитет, оскъдно колоид, предоминиране на микрофоликули , структури тип „розетки”
Б5 - Суспекция за малигненост	Белези суспектни за ПТК Белези суспектни за МТК Белези суспектни за метастатичен карцином Белези суспектни за лимфом Други
Б6- Малигнена	Белези съвместими с ПТК Белези съвместими с НДТК Белези съвместими с МТК Белези съвместими с АТК (недиференциран) (ПТК) Белези съвместими с плоско-клетъчен карцином Белези съвместими с метастатичен карцином Белези съвместими с Неходжкинов лимфом Други

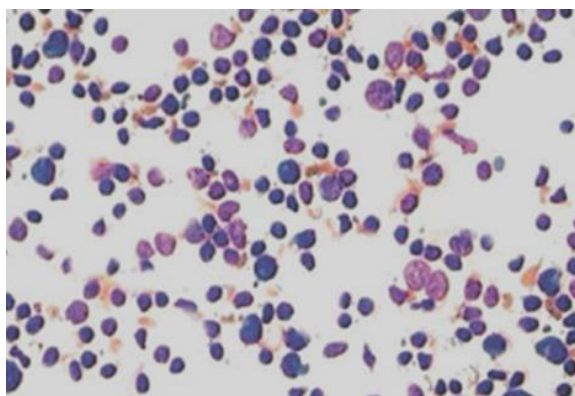


Фиг. 11. Цитологични критерии използвани при определяне на 6-те цитопатологични категории според Бетезда системата.

- Категоризация на цитологичния отговор на ТБ на лимфни възли

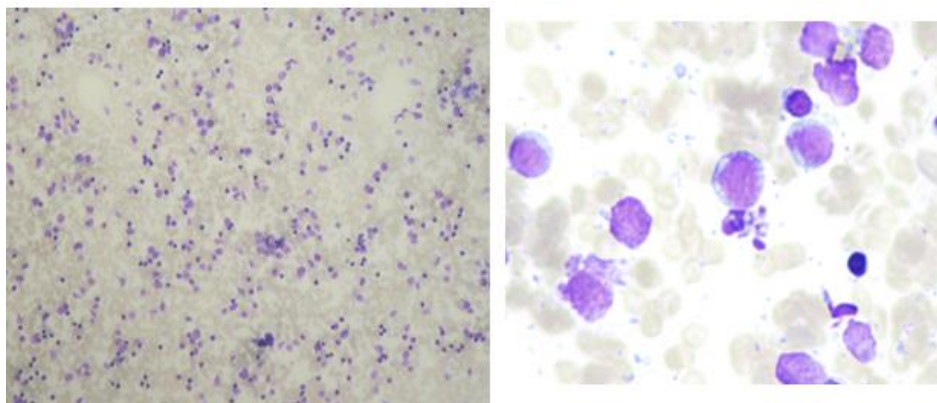
Цитологичните находки в биопсиите от лимфни възли (n=478) разпределихме в 5 диагностични категории –недиагностична; доброкачествена (реактивна лимфоидна хиперплазия); суспектна за метастаза от тиреоиден/нетиреоиден карцином или лимфом; малигнена/метастаза от тиреоиден карцином и малигнена/метастаза от нетиреоиден карцином. Цитологичните критерии, които използвахме при класифициране на ТБ на лимфните възли в отделните категории са следните:

1. Недиагностична категория определихме при наличие само на кръвни елементи в аспирата, без лимфоидни клетки, характерни за лимфен възел
2. Доброкачествена категория (реактивна лимфоидна хиперплазия) определихме при наличие на хетерогенна популация от лимфоидни клетки, включваща преобладаващ брой малките зрели лимфоцити и плазматични клетки, лимфо-хистиоцитни агрегати, макрофаги, неутрофилни и/или еозинофилни левкоцити (фиг. 12); наличието на множество левкоцити допускаше диагнозата лимфаденит (бактериален?).



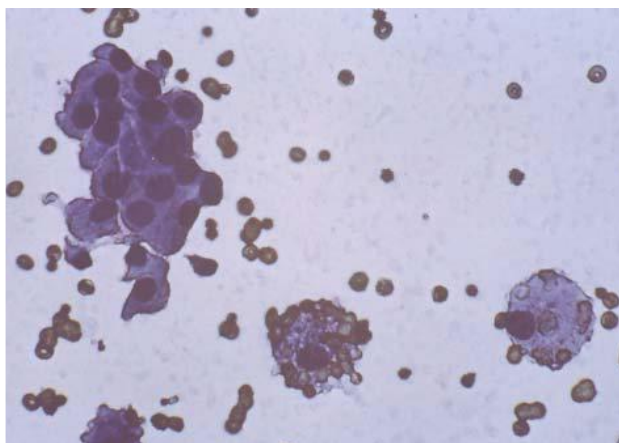
Фиг. 12. ТБ на лимфен възел с реактивна лимфоидна хиперплазия (MGG).

3. Суспектна за метастаза от тиреоиден/не-тиреоиден карцином категория определихме при наличието на единични атипични епителни клетки на фона на хетерогенна лимфоидна популация при съпътстваща малигнена тиреоидна цитология/ доброкачествена тиреоидна цитология с или без анамнестични данни за съпътстваща диагноза на карцином с друга локализация; суспекция за лимфопролиферативен процес допускахме при преобладаване в аспирата на монотонна лимфоидна пролиферация от малки, средни или едро-клетъчни лимфоидни клетки, като в тези случаи посочвахме необходимостта от хистологично изследване за потвърждаване на диагнозата (фиг. 13).



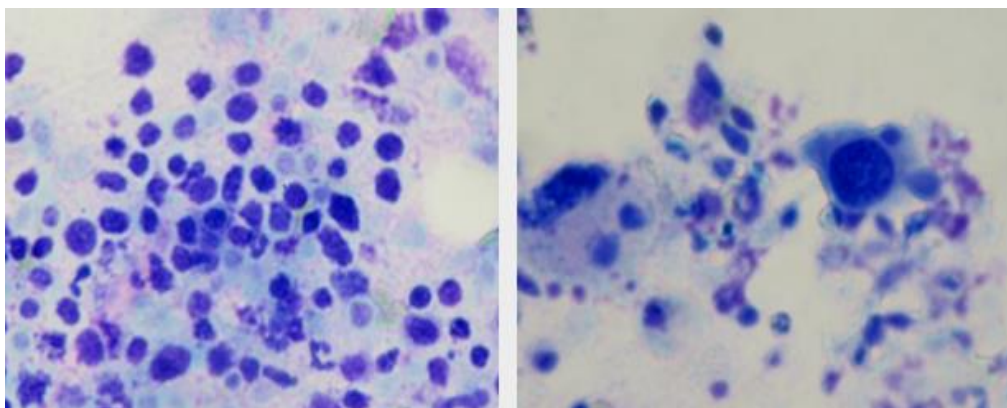
Фиг. 13. ТБ на лимфен възел –суспекция за Неходжкинов лимфом (MGG).

4. Малигнената категория, включваща метастаза от тиреоиден карцином определяхме най-често при случаите с метастатичен ПТК. В тези случаи наблюдавахме често папиларни структури от клетки с белези на ядрата, характерни за ПТК, както и колоидофаги (фиг. 14).



Фиг. 14. ТБ на лимфен възел -метастаза от ПТК с наличие на колоидофаги (MGG).

5. Малигнената категория, включваща метастаза от нетиреоиден карцином определяхме при случаите с категорични данни за наличие на групи от атипични епителни клетки с набелязан клетъчен и ядрен полиморфизъм в съчетание с доброкачествена тиреоидна цитология и/или предшествващ диагностициран карцином с различна локализация от тази на щитовидната жлеза – гърда, бял дроб, колон, меланом (фиг.15).

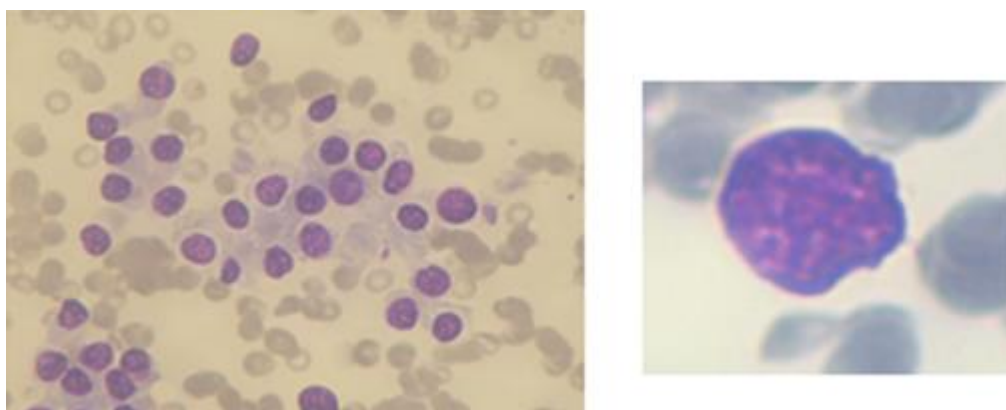


Фиг. 15. ТБ на лимфен възел с метастаза от нискодиференциран карцином (плоскоклетъчен?) (MGG).

- Категоризация на цитологичния отговор на ТБ на суспектни паратиреоидни лезии
 Цитологичните находки в биопсиите от суспектни паратиреоидни лезии (ПТЛ) (n=59) класифицирахме в 3 категории - недиагностична, суспектна за ПТЛ и позитивна за ПТЛ. На табл. 6 и фиг. 16 са показани критериите и характерните цитоморфологични белези, които използвахме при определяне на отделните категории.

Таблица 6. Цитоморфологични категории и критерии, прилагани при ТБ на суспектна паратиреоидна лезия.

Цитологични категория	Цитологични критерии
Недиагностична	Кръвни елементи, без епителни клетки
Суспектна за ПТЛ	Наличие на единични клетки суспектни за паратиреоиден произход – малки клетки с оскъдна цитоплазма или без (тип „голи ядра”); ядра – кръгли, с дребно-зърнест хроматин („сол и пипер”)
Позитивна за ПТЛ	Наличие на множество паратиреоидни клетки, поединично или в кохезивни групи, ± трабекули, микроацини от малки по размер клетки, с оскъдна цитоплазма и ядра с дребно-зърнест хроматин, ± псевдоколоид



Фиг. 16. Позитивна цитология за ПТЛ – групи от паратиреоидни клетки, с оскъдна цитоплазма, с не добре очертани граници, и ядра с дребно-зърнест хроматин (MGG).

6. Оценка на диагностичната точност, чувствителност и специфичност на тиреоидната цитопатология след извършване на цитологична-хистологична верификация

За тази цел издирихме случаите с предоперативна цитологична диагноза и постоперативна хистопатологична диагноза, които съпоставихме (цитологична-хистологична верификация).

При случаите с доброкачествената цитологична диагноза, потвърдена хистологично (доброкачествена хистологична диагноза), цитологичният резултат бе определен като истински негативен (Tnegative-true negative). При случаите с доброкачествената цитологична диагноза, но с хистологични данни за злокачествен тиреоиден тумор,

цитологичният резултат бе класифициран като фалшиво негативен (Fnegative=false negative). При случаите с малигнена цитологична диагноза, потвърдена хистологично (тиреоиден карцином), цитологичният резултат бе определен като истински позитивен (Tpositive=true positive), а при тези без съвпадение – като фалшиво позитивен (Fpositive=false positive). За целите на анализа при пациентите с недетерминирана за малигненост категория или суспектна за малигненост категория и злокачествена хистологична диагноза резултатът класифицирахме като условно истински позитивен (условно Tpositive), а при тези с доброкачествена хистологична диагноза - като условно фалшиво позитивен (условно F positive). Изчисленията на отделните статистически параметри за диагностична точност извършихме по утвърдените в практиката формули:

- **Чувствителност** – показва дялът на пациентите със злокачествен тиреоиден нодул, имащи позитивна за малигненост предоперативна цитологична диагноза
 - = $T_{\text{positive}} / (T_{\text{positive}} + F_{\text{negative}}) \cdot 100$
- **Специфичност** – показва дялът на пациентите с доброкачествен тиреоиден нодул, имащи позитивна за малигненост предоперативна цитологична диагноза
 - = $T_{\text{negative}} / (T_{\text{negative}} + F_{\text{positive}}) \cdot 100$
- **Точност** – показва дялът на случаите с позитивна и негативна за малигненост, отнесени към общия брой пациенти
 - = $(T_{\text{positive}} + T_{\text{negative}}) / \text{Общ брой случаи} \cdot 100$
- **Позитивна предиктивна стойност (ППС)** - показва вероятността за малигнен тиреоиден нодул при наличие на позитивна за малигненост цитологична диагноза предоперативно
 - = $T_{\text{positive}} / (T_{\text{positive}} + F_{\text{positive}}) \cdot 100$
- **Негативна предиктивна стойност (НПС)** - показва вероятността за доброкачествен тиреоиден нодул при наличие на негативна за малигненост цитологична диагноза предоперативно
 - = $T_{\text{negative}} / (T_{\text{negative}} + F_{\text{negative}}) \cdot 100$
- **Фалшиво негативни резултати**
 - = $(1 - \text{Чувствителност}) \cdot 100$
- **Фалшиво позитивни резултати**
 - = $(1 - \text{Специфичност}) \cdot 100$

Статистически анализ. За анализ на данните бе използван статистически пакет SPSS for Windows версия 16 (Chicago USA). За оценка на достоверността на получените

результати използвахме следните статистически анализи: *описателна статистика* (количествени променливи –средна стойност, стандартно отклонение и 95% доверителен интервал и качествени променливи - абсолютни честоти, относителни и кумулативни честоти, графичен анализ –за визуализация на получените резултати); *параметрични и непараметрични методи* - t-тест за чифтни разлики за анализ на промяна на данните във времето и Mann-Whitney тест при не-Гаусово разпределение на данните; еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) за сравняване на постоянни променливи; метод хи квадрат и тест на Fisher (Fisher's exact test) за търсене на връзка между качествени променливи; методи на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за оценка на нормалното разпределение на количествени променливи; *корелационен анализ* с използване на параметричен (Pearson) и непараметричен (Spearman) коефициенти на корелация за изследване на взаимовръзката между количествени променливи. Получените резултати оценихме като статистически достоверни при прагово ниво на значимост $p < 0.05$.

V. РЕЗУЛТАТИ

I. ПРОСПЕКТИВНО-РЕТРОСПЕКТИВЕН АНАЛИЗ НА ЧЕСТОТАТА И ОСОБЕНОСТИТЕ НА ХИСТОЛОГИЧНИТЕ ВИДОВЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА В ДИНАМИКА ЗА ПЕРИОД ОТ 20-ГОДИНИ.

1. Хистологична класификация на злокачествените тиреоидни тумори и оценка на динамиката в хистологичната диагнозата за период от 20 години

- *Хистологична класификация на злокачествените тиреоидни тумори*

Хистологичният анализ на злокачествените тиреоидни тумори за целия период на проучването е показан на табл. 7. Най-голям бе дялът на хистологично диагностицираните ПТК (90%), следван от този на МТК (3%) и ФТК (2,8%) и НДТК (1.3%). Най-ниска бе честотата на недиференцирания тиреоиден карцином (НТК) – под 1%. В групата разни ($n=36$, 2.3%) отнесохме злокачествените тумори на щитовидната жлеза, които не се отнасят към основните видове тиреоиден карцином - метастатичните /инфилтриращи първични карциноми с друга локализация ($n=20$) - бъбрек, бял дроб, трахея, ларинкс, колон, гърда, меланом; лимфом ($n=12$) -по-често нодален,

инфилтриращ ЩЖ по съседство и само при 3 случая –първичен лимфом на ЩЖ в съчетание с тиреоидит на Хашимото; 2 случая с мукоепидермоиден карцином на ЩЖ и други 2 случая със сарком на ЩЖ.

Таблица 7. Хистологична класификация на злокачествените тиреоидни тумори, диагностицирани за 20-годишен период.

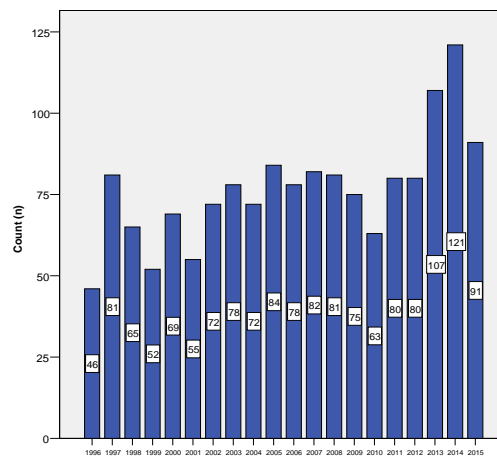
Хистологична диагноза	n	%
Папиларен карцином	1374	89,7
Фоликуларен/Хъртелов карцином	43	2,8
- минимално-инвазивен (n=24); - инвазивен (n=19)		
Медуларен карцином	46	3,0
Нискодиференциран карцином	27	1,8
Недиференциран карцином	6	0,4
Разни	36	2,3
- метастатичен карцином (n=20); - лимфом (n=12); - мукоепидермоиден карцином (n=2); - сарком (n=2)		
Общо	1532	100,0

- *Оценка на динамиката на хистологично диагностицираните злокачествени тиреоидни тумори за период от 20 години*

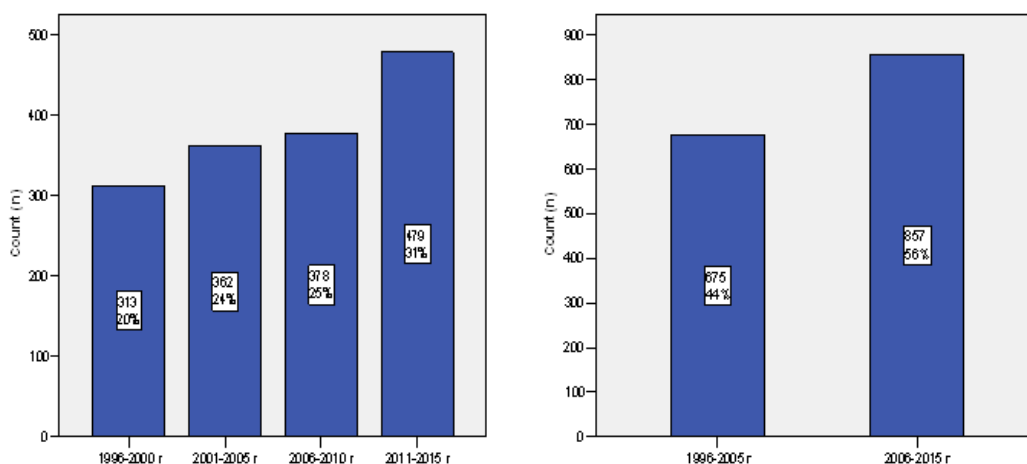
Извършеният анализ на броя на хистологично диагностицираните злокачествени тумори на ЩЖ през отделните години на 20-годишния период на проучването показва стабилна тенденция за нарастване, въпреки наличието на известна вариабилност (фиг. 17). Средният брой диагностицирани злокачествени тумори за целия период на проучването бе 77/годишно, като най-малък брой бе отчетен през 1996 г (n=46), а най-голям брой - през 2014 г (n=121).

При сумиране на броя на хистологично диагностицираните злокачествени тумори за 5 и 10 години установихме значимо нарастване на оперираните случаи за всеки следващ период спрямо предходния (p=0.006-0.001) (фиг.18, а, б). Дялът на оперираните злокачествени тумори за първия 5-годишен период (1996-2000) бе 20%, а този за последния 5-годишен период (2011-2015) –30% от всички случаи. При сравнение на

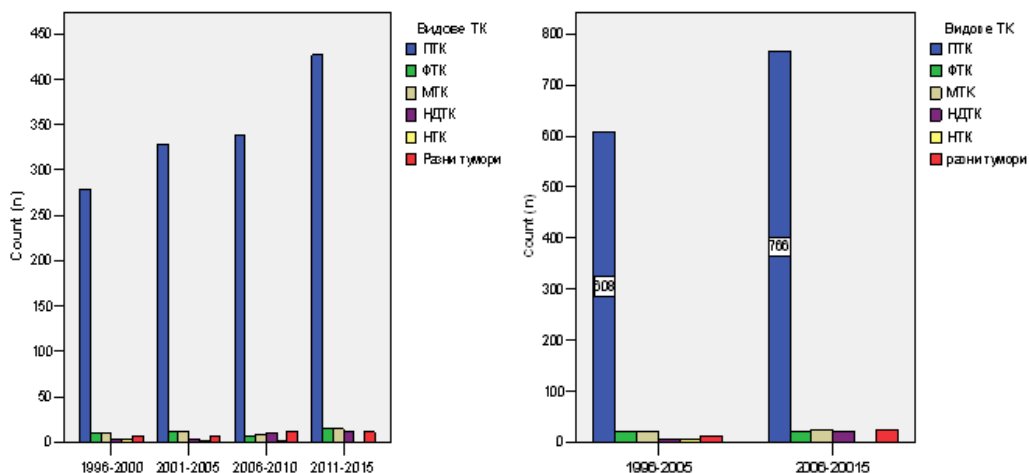
броя на диагностицираните злокачествени тумори за периодите 1996-2005 г и 2006-2011 г отчетохме 22% нарастване за втория 10-годишен период. Сравнявайки броя на случаите за отделните 5- и 10-годишни периоди според хистологичния им вид, установихме значимо нарастване само на случаите с ПТК ($p=0.001$). Отчетохме 1.5 пъти увеличение на броя на диагностицираните ПТК за последния 5-годишен период (2011-2015 - $n=427$) спрямо този през първия 5-годишен период (1996-2000 - $n=287$). При сравнение на броя на случаите с ПТК, диагностицирани за двата 10-годишни периода ($n=610/1996-2005$ г и $n=766/2006-2015$ г) нарастването бе с 25% в края на втория период. Не установихме значима разлика при оценка на честотата на останалите видове злокачествени тиреоидни тумори в динамика т.е за отделните 5- и 10-годишни периоди на проучването (фиг. 19, а,б).



Фиг. 17. Динамика в броя на хистологично диагностицираните тиреоидни карциноми през годините на периода на проучването.



Фиг. 18. Динамика в броя на хистологично диагностицираните тиреоидни карциноми през (а) четирите 5-годишни периода и (б) двата 10-годишни периода на проучването.



Фиг. 19. Динамика в броя на различните хистологични видове тиреоиден карцином през четирите 5-годишни периода (а) и двата 10-годишни периода (б) на проучването.

В обобщение, извършеният от нас анализ на хистологичните диагнози в един клиничен център за период от 20 години показва наличие на широк спектър от хистологични видове и подвидове злокачествени тумори на щитовидната жлеза. Процентът на ПТК доминира пред този на другите основни хистологични видове ТК. Най-нисък бе процентът на нискодиференцирания и недиференцирания/анапластичен ТК. Честотата на тиреоидния карцином нараства стабилно за периода на проучването за сметка на нарастващата честота на ПТК. Честотата на останалите видове тиреоиден карцином не показва промяна за периода на проучването.

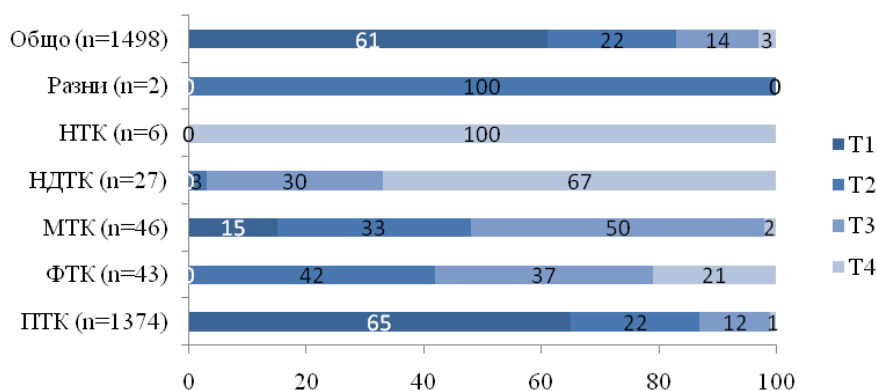
2. Стадиране (pTN) на отделните хистологично диагностицирани видове тиреоиден карцином за целия период на проучването

- Стадии на тумора (pT) (n=1498)

Хистопатологичното стадиране на отделните видове тиреоиден карцином (от групата разни са включени само двата случая с мукоепидермоиден карцином) е показано на табл. 8 и фиг. 20. Извършеният анализ установи, че туморите с ранен туморен стадий (pT1 и pT2) са най-много (83%). Тази честота съответства на големия брой случаи с ПТК със същия туморен стадий (pT165% и pT222%). Тиреоидните карциноми в напреднал стадий (pT3 и pT4) бяха само 17% в общата група тумори. С авансирал туморен стадий са почти всички случаи с НДТК и НДК и над половината от случаите с МТК и ФТК (инвазивен вариант).

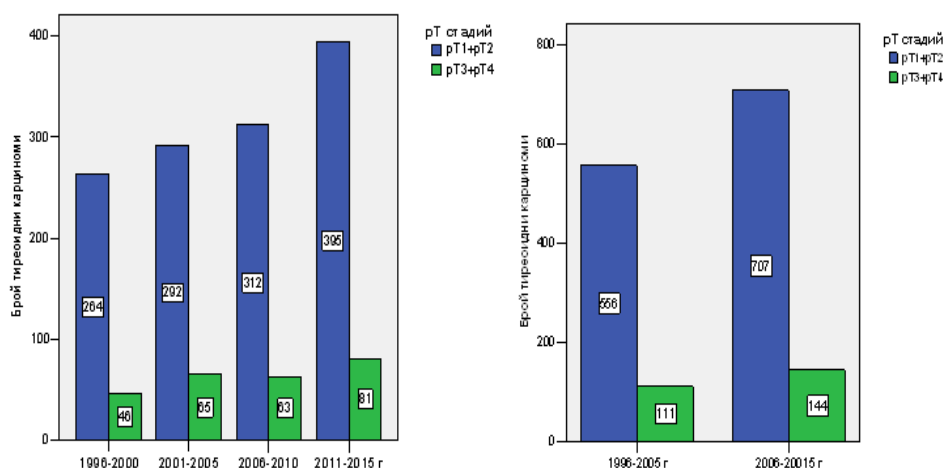
Таблица 8. Стадиране (pT) на различните видове тиреоиден карцином за целия период на проучването.

Хистологична диагноза	T1	T2	T3	T4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Папиларен карцином (n=1374)	902 (65)	300 (22)	165 (12)	7 (1)
Фоликуларен карцином (n=43)	0 (0)	18 (42)	16 (37)	9 (21)
Медуларен карцином (n=46)	7 (15)	15 (33)	23 (50)	1 (2)
Нискодиференциран карцином (n=27)	0 (0)	1 (4)	8 (30)	18 (67)
Недиференциран карцином (n=6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (100)
Разни (n=2)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
Общо (n=1498)	909 (61)	336 (22)	212 (14)	41 (3)



Фиг. 20. Дялове на отделните стадии на тумора (pT1-T4), определени при различните хистологични видове тиреоиден карцином .

Допълнително оценихме наличието на динамика в дяловете на туморите с ранен (pT1 и T2) и напреднал стадий (pT3 и pT4) за четирите 5-годишни и двата 10-годишни субпериода на проучването. Резултатите от извършения анализ показаха липса на значима разлика в честотата на злокачествените тиреоидни тумори в ранен и напреднал стадий през отделните периоди на проучването както в общата група тумори, така и при отделните хистологични видове (фиг. 21 а, б).



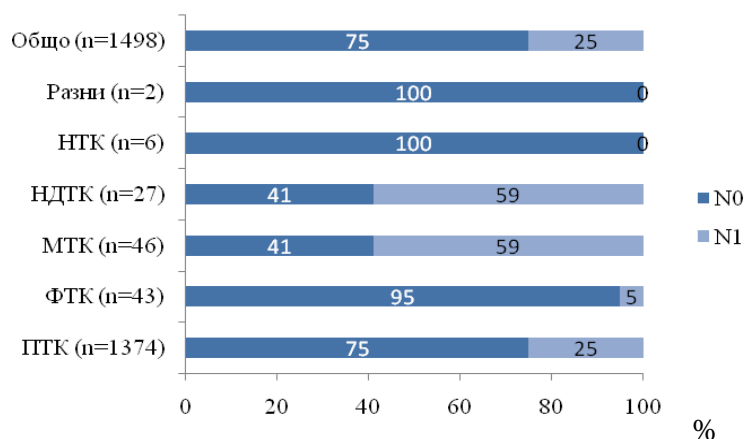
Фиг. 21. Динамика в броя на хистологично диагностицираните случаи тиреоиден карцином според стадия на тумора през (а) четирите 5-годишни периода и (б) двата 10-годишни периода на проучването.

- *Нодален статус (pN0/N1) (n=1498)*

Хистологични данни за метастази в лимфните възли (pN1) отбелязахме при 25% от всички случаи с първичен тиреоиден карцином (табл.9, фиг. 22). Този процент се определя основно от дяла на ПТК с pN1 стадий. В около 60% от случаите с МТК и НДТК също бяха налице данни за N1, но относителния дял на тези случаи е много малък. Само при 2 случая с ФТК (Хъртелов вариант) е установен pN1 стадий. При оценка на динамиката в броя на случаите с метастази в лимфните възли за отделните 5- и 10 годишни периоди не открихме статистически значими разлики.

Таблица 9. Нодален статус (pN) на различните видове тиреоиден карцином за целия период на проучването.

Хистологична диагноза	N0	N1
	n (%)	n (%)
Папиларен карцином (n=1374)	1038 (76)	336 (24)
Фоликуларен карцином (n=43)	41 (95)	2 (5)
Медуларен карцином (n=46)	19 (41)	27 (59)
Нискодиференциран карцином (n=27)	11 (41)	16 (59)
Недиференциран карцином (n=6)	6 (100)	0 (0)
Разни (n=2)	2 (100)	0 (0)
Общо (n=1498)	1117 (75)	381 (25)



Фиг. 22. Дялове на pN0 и pN1 на различните хистологични видове тиреоиден карцином.

В обобщение, извършеният анализ на хистопатологичното стадиране на хистологично диагностицираните ТК за период от 20 години показва преобладаване на туморите в ранен стадий (pT1 и pT2) и наличие на метастази в лимфните възли в една четвърт от случаите. Различията в патохистологичното стадиране (pTN) на различните хистологични видове тиреоиден карцином съответстват на натрупаните данни за тяхното биологично поведение и прогноза. Липсва динамика в честотата на тиреоидните карциноми в ранен и напреднал стадий през отделните периоди на проучването, както в общата група тумори, така и при отделните хистологични видове.

3. Полови и възрастови различия на пациентите с тиреоиден карцином

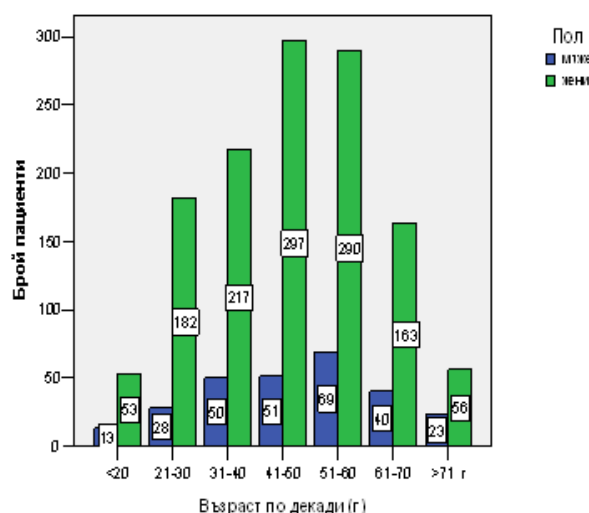
Характеристиката на пациентите с отделните хистологични видове злокачествени тиреоидни тумори според възрастта и пола, както и възраст под и над 45 г., е дадена на табл. 10. Извършеният анализ показва, че честотата на тиреоидния карцином в общата група е 4 пъти по-голяма при жените спрямо тази при мъжете (81% срещу 19% или 4:1). Дялът на жените бе значитимо по-висок в сравнение с мъжете при всички групи пациенти, разпределени според хистологичния вид на злокачествения тиреоиден тумор. Най-висок бе дялът на жените при лицата с ПТК (84%), а най-нисък - при случаите с МТК (59%) и НДТК (63%). Средната възраст на всички пациенти с хистологично диагностицирани злокачествени тиреоидни тумори бе $46,44 \pm 15,19$ г, а дяловете на пациентите под и над 45 г със сходна големина (47% и 53%, съответно). Средната възраст на пациентите с ПТК бе значитимо по-ниска спрямо тази на групите пациенти с останали видове злокачествени тиреоидни тумори ($p=0.0001$). Дяловете на пациентите с ПТК под и над 45 г. бяха еднакви. Средната възраст на пациентите с ФТК не показва разлика при сравнението с тази на останалите групи пациенти, като дялът на

пациентите над 45 г бе по-голям при сравнение с този на случаите под 45 г -77% с/у 23%. При случаите с МТК, средната възраст бе по-ниска в сравнение с тази на групите с НДТК и разни тумори ($p=0.18$ и $p=0.027$, съответно). Най-висока бе средната възраст на групата пациенти с НТК ($64,00\pm 8,39$ г), като всички случаи бяха над 45 г. Средната възраст на пациентите от мъжки пол бе значимо по-висока в сравнение със средната възраст на жените с тиреоиден карцином ($48,26\pm 15,78$ г с/у $46,05\pm 15,03$ г, $F= 4,728$, $p=0.03$). Дялът на лицата над 45 г при мъжете ($n=162/274$, 59%) бе по-голям в сравнение с този при жените над 45г ($n=653/1258$, 51%) ($p=0.018$).

Таблица 10. Характеристика на пациентите с различните хистологични видове злокачествени тиреоидни тумори по пол, възраст и възраст над и под 45 г.

Хистологична диагноза	Пол		Средна възраст $S\pm X$	Възраст	
	Мъже n (%)	Жени n (%)		< 45 г n (%)	>45 г n (%)
ПТК (n=1374)	218(16)	1156(84)	45,21±14,72	685 (50)	689(50)
ФТК (n=43)	15(35)	28(65)	56,19±14,61	10 (23)	33(77)
МТК (n=46)	19(41)	27(59)	52,85±15,73	15(33)	31(67)
НДТК (n=27)	10(37)	17 (63)	60,30±15,10	4 (15)	23(85)
НТК (n=6)	2(33)	4(67)	64,00±8,39	-	6(100)
Разни (n=36)	10 (23)	26(72)	59,97±14,56	3 (8)	33(92)
Общо (n=1532)	274 (19)	1258 (81)	46,44±15,19	717 (47)	815(53)

Допълнително определихме дяловете на пациентите от мъжки и женски пол според възрастта разпределена по възрастови декади (фиг. 23). Извършеният анализ показва, че дялът на злокачествените тиреоидни тумори при жените бе най-голям във възрастовите декади 41-50 г и 51-60 г (24% и 23%, съответно), следван от този във възрастовите декади 21-30 г и 31-40 г (15% и 17%, съответно). Дяловете на жените с тиреоиден карцином на възраст под 20 г и над 70 г бяха сходни (4.2% и 4.5%, съответно). Дялът на мъжете с тиреоиден карцином на възраст 51-60 г. бе най-голям (25%), следван от този на мъжете на възраст 31-40 и 41-50 г (18% и 19%, съответно). Дялът на мъжете с тиреоиден карцином над 70 г бе близо 2 път по-голям в сравнение с този на мъжете под 20 г (8.4% и 4.7%, съответно).



Фиг. 23. Дялове на пациентите със злокачествени тиреоидни тумори разпределени по пол и възрастови декади.

Половите и възрастови различия при пациентите с хистологично диагностициран тиреоиден карцином оценихме за динамика през отделните 5- и 10-годишни периоди на проучването (табл. 11). По отношение на пола, не установихме разлика в дяловете на пациентите от мъжки и женски пол с диагностициран ТК през отделните периоди на проучването. По отношение на възрастта, установихме нарастване на дяла на пациентите над 45 г с напредване на периода на проучването ($p=0.02$). Докато дялт на лицата над 45 г през първото десетилетие бе еднакъв с този на лицата под 45 г., то през второто десетилетие се отбеляза значимо нарастване, с около 6% ($p=0.013$).

Таблица 11. Оценка на динамиката в броя на хистологично диагностицираните тиреоидни карциноми за отделните периоди на проучването според пола и възрастта на пациентите.

Брой тиреоидни карциноми през отделните периоди	Пол		Възраст	
	Мъже n (%)	Жени n (%)	< 45 г n (%)	>45 г n (%)
5-годишни периоди				
1996-2000 г (n=313)	60 (19)	253(81)	173 (55)	140(45)
2001-2005 г (n=362)	58(16)	304(84)	15(46)	197(54)
2006-2010 г (n=378)	64(17)	314 (83)	153(40)	225(60)
2011-2015 г (n=479)	92(19)	387(81)	226(47)	253(53)
10-годишни периоди				
1996-2005 г (n=675)	118(17)	557 (83)	338 (50)	337(50)
2006-2015 г (n=857)	156 (18)	701 (82)	379(44)	478(56)

Допълнително оценихме влиянието на пола и възрастта на пациентите с хистологично диагностициран тиреоиден карцином върху туморния стадий (pT) и нодалния статус (pN). Резултатите от извършения анализ показаха, че сред пациентите от мъжки пол дялът на туморите в напреднал стадий (pT3 и pT4) бе по-голям в сравнение с този при жените – 34% срещу 13% (p=0.0001). По отношение на нодалния статус установихме същата тенденция – в групата на мъжете дялът на метастатичните лимфни възли бе по-голям в сравнение със съответния дял при жените – 38% срещу 24% (p=0.0001). При пациентите над 45 г дялът на туморите в напреднал стадий (pT3 и pT4) бе по-голям в сравнение със съответния дял при пациентите под 45 г - 21% срещу 12% (p=0.0001). Обратно, дялът на метастатичните лимфни възли бе по-голям при пациентите под 45 г в сравнение със съответния дял при лицата над 45 г – 31% срещу 22% (p=0.0001).

В обобщение, злокачествени тиреоидни тумори за периода на проучването са четири пъти по-чести при жените в сравнение с мъжете. Дяловете на пациентите в млада и средна възраст са еднакви, като е налице нарастване на броя на пациентите над 45 г в по-късните периоди на проучването. Налице са характерни възрастови и полови различия според хистологичния вид на тиреоидния карцином, съответстващи на тяхната биологична характеристика. Резултатите от нашето проучване показват още веднъж негативната прогностична стойност на мъжкия пол и възрастта над 45 г при пациентите с тиреоиден карцином.

II. ПРОСПЕКТИВНО-РЕТРОСПЕКТИВЕН АНАЛИЗ НА ЧЕСТОТАТА И ОСОБЕНОСТИТЕ НА ОТДЕЛНИТЕ ВАРИАНТИ НА ПАПИЛАРНИЯ ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ В ДИНАМИКА ЗА ПЕРИОД ОТ 20-ГОДИНИ

1. Хистологична класификация на микроскопските варианти на папиларния тиреоиден карцином и оценка на динамиката в хистологичната диагнозата за период от 20 години

- *Хистологична класификация на микроскопските варианти на ПТК (n=1374)*

Резултатите от хистологичното типизиране на вариантите на ПТК за целия период на проучването е показано на табл. 12. Най-голям бе дялът на хистологично диагностицирания ПМК (45%), следван от този на класическия ПТК (35%) и ФВПТК (капсулиран и инфилтративен вид, 17%). Двата варианта на ПТК с по-агресивно поведение - ДСВПТК и tall cell варианта бяха диагностицирани в значимо по-малък, но

сходен брой случаи (n=21 и n=24, съответно), а дяловете на пациентите с тези варианти на ПТК бяха 1.5% и 1.7%, съответно. В групата други варианти включихме единичните случаи с Хъртелово-клетъчен вариант на ПТК (n=7) и солиден вариант на ПТК (n=2). Техният дял бе под 1% от всички случаи с ПТК за целия период на проучването.

Таблица 12. Хистологични (микроскопски) варианти на ПТК за периода на проучване.

Видове ПТК	n	%
Микрокарцином	618	44,8
Класически	466	34,1
Фоликуларен вариант	236	17,1
Tall cell вариант	24	1,7
Дифузен склерозиращ вариант	21	1,5
Други варианти	9	0,7
Общо	1374	100

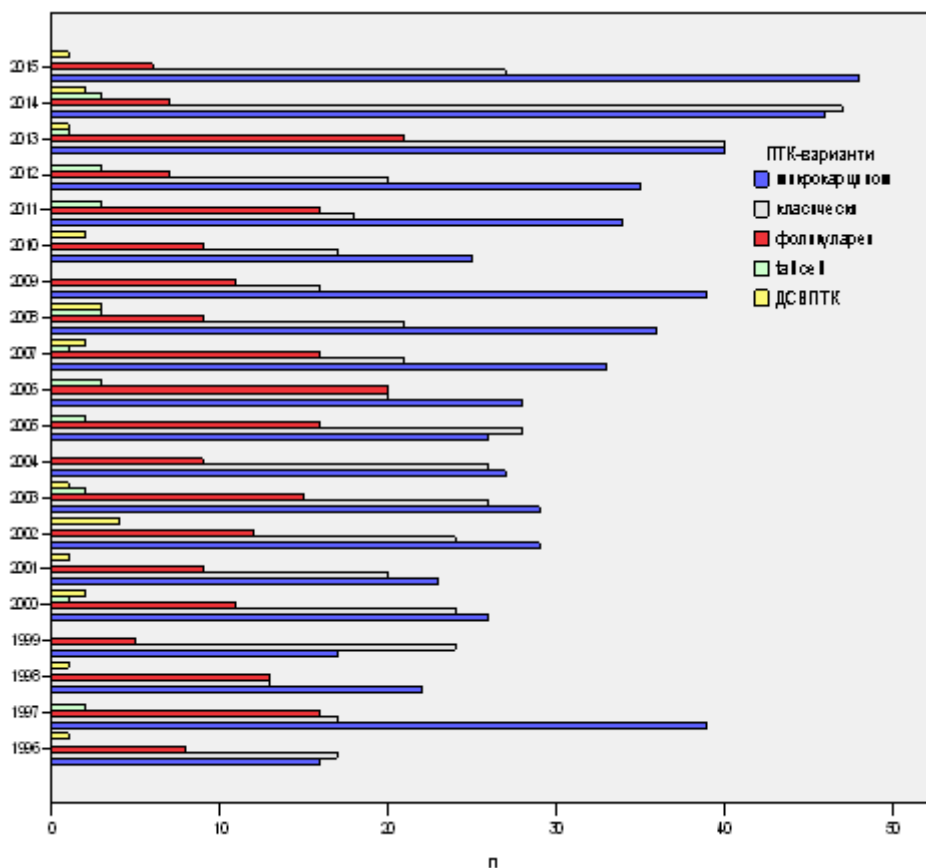
Данни за предоперативно цитологично изследване идентифицирахме в над 1/3 от всички случаи с ПТК (n=449), като броят на пациентите с хистологично верифициран ПМК и класически ПТК бе най-голям (табл. 13). Резултатите от цитологично-хистологичната верификация на тези случаи са представени отделно, при оценка на диагностичната точност на цитологичното изследване на тиреоидните нодули.

Таблица 13. Разпределение на пациентите с предоперативна цитологична диагноза според микроскопския вариант на ПТК за целия период на проучването.

Хистологични варианти	ТБ (-)	ТБ (+)
	n (%)	n (%)
Микрокарцином (n=618)	364 (59)	254 (41)
Класически вариант (n=466)	321 (69)	145 (31)
Фоликуларен вариант (n=236)	197 (84)	39 (16)
Дифузен склерозиращ вариант (n=21)	14 (67)	7 (33)
Tall cell вариант (n=24)	20 (81)	4 (19)
Други варианти (n=9)	9 (100)	0 (0)
Общо (n=1374)	925 (67)	449 (33)

- Оценка на честота на отделните микроскопски варианти на ПТК в динамика за период от 20 години

Извършеният анализ на броя на хистологично диагностицираните варианти на ПТК през отделните години на 20-годишния период на проучването показва стабилна тенденция за нарастване на броя на случаите с ПМК, класически и ФВПТК, въпреки наличието на значими вариации (фиг. 24). Средният брой на диагностицираните ПМК/годишно бе 31, като най-малък брой бе отчетен през 1996 г (n=16), а най-голям брой - през 2015 г (n=48). Средният брой на случаите с класически ПТК бе 23/годишно, като най-малък брой бе броят през 2009 г -n=16, а най-голям през 2014 -n=47. При случаите с ФВПТК, средният брой на тази диагноза бе 12 случая/годишно, а най-малкият (n=5) и най-големият брой (n=20) бяха отчетени за 1999 г. и 2006 г, съответно.

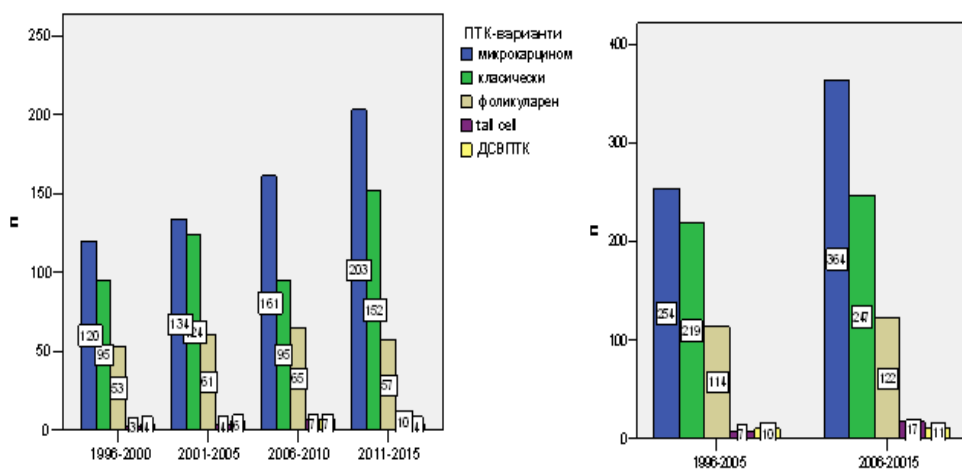


Фиг. 24. Динамика в броя хистологично диагностицирани варианти на ПТК през отделните години на периода на проучването.

Динамиката в броя на случаите според микроскопския вариант на ПТК за отделните четири 5-годишни и двата 10-годишни периода на проучването е показана на фиг. 25 а, б. Налице бе статистически значимо нарастване в броя на диагностицираните пациенти

с ПМК за всеки 5-годишен период спрямо предходния период ($\chi^2= 25.922$, $p= 0.0001$). Сравнявайки броя на пациентите с отделните подвидове ПМК за двата 10-годишни субпериода също установихме сигнификантно увеличение на броя на диагностицираните случаи с ПМК ($\chi^2= 19.579$, $p=0.0001$) и tall cell вариант ($\chi^2= 4.167$, $p=0.041$) за втория период на проучването (2006-2015 г).

Процентът на оперираните случаи с ПМК за първия 5-годишен период (1996-2000) бе 19%, а този за последния 5-годишен период (2011-2015) –33%. При сравнение на дяловете на ПМК за двата 10-годишните периода (41%/1996-2005 г. и 59%/2006-2011 г) отчетохме 18% нарастване на ПМК за втория 10-годишен период. Дяловете на диагностицираните хистологично случаи с класически ПМК за първия и третия 5-годишен период бяха еднакви (по 20%/ 1996-2000 и 2006-2010 г) и значимо по-малки при сравнение с тези за втория (26%/ 2001-2005 г) и последния 5-годишен период (33%/2011-2015г) ($\chi^2=19.236$, $p=0,0001$). При сравнение на дяловете на класическия ПМК за двата 10-годишните периода (47% и 53% за 1996-2005 г и 2006-2011 г, съответно) не отчетохме статистически значима разлика. Дялът на оперираните случаи с tall cell вариант за първия 5-годишен период (1996-2000) бе 13%, а този за последния 5-годишен период (2011-2015) – 42%. Разликата в дяловете на tall cell вариант за двата 10-годишните периода (29%/1996-2005 г и 71%/2006-2011 г, съответно) бе също 42%. При сравнение на дяловете на диагностицираните случаи с ФВПМК и ДСВПМК както през отделните 5-годишни субпериоди, така и за двата 10-годишни периода не установихме значима разлика.



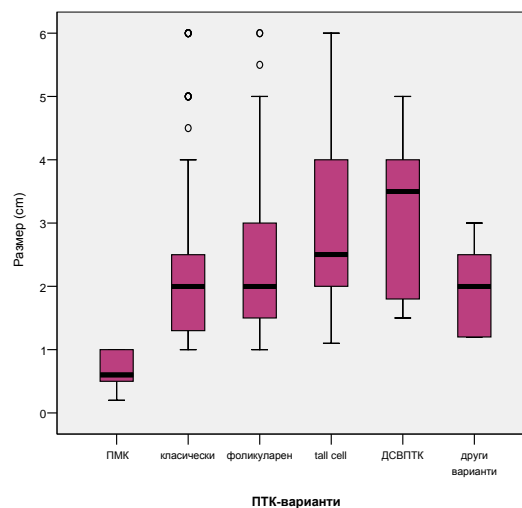
Фиг. 25. Динамика в броя на различните микроскопски варианти на ПМК през четирите 5-годишни периода (а) и двата 10-годишни периода (б) на проучването.

В обобщение, резултатите от нашето проучване показаха, че сред всички микроскопски варианти на ПТК водеща е честота на ПМК, следвана от тази на класическия ПТК и фоликуларния вариант на ПТК. Дялът на агресивните варианти (ДСВПТК и tall cell вариант) е много малък. Налице е също значимо увеличение на процентите на диагностицираните случаи с ПМК и tall cell вариант на ПТК през втория 10-годишен субпериод в сравнение с тези през първия 10-годишен период.

2. Размер на тумора, мултифокалност (Tm) и хистопатологично стадиране (pTN) на отделните варианти на ПТК за целия период на проучването

- *Размер на тумора при отделните варианти на ПТК*

Средният размер на туморите според микроскопския вариант на ПТК е показан на фиг. 26. Най-голям бе размерът на туморите при случаите с ДСВПТК и tall cell варианта на ПТК, а най-малък - при случаите с ПМК. При пациентите с ПМК размерът на тумора варираше от 0.2 до 1 cm, като в 43% от случаите бе до 0,5 cm. Средният размер на тумора при ФВПТК бе значимо по-голям в сравнение с този при класическия ПТК ($p < 0,001$) и не показва разлика с този на групата други варианти на ПТК.



Фиг. 26. Среден размер на тумора при отделните микроскопски варианти на ПТК.

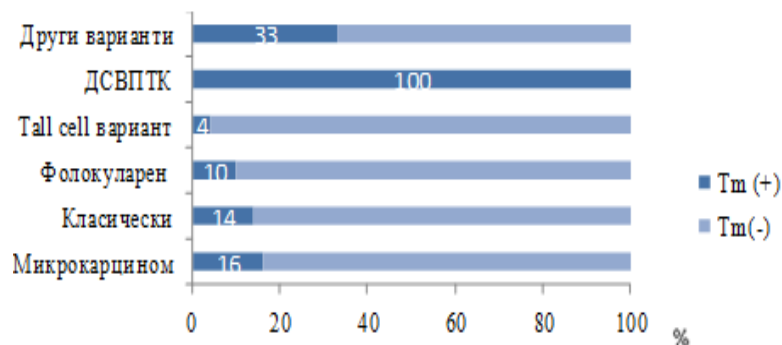
- *Мултифокалност на тумора (Tm) при отделните варианти на ПТК*

Честотата на мултифокалните тумори сред хистологично диагностицираните ПТК за целия период на проучването бе ниска - 12% ($n=168$), (табл. 14). Наличие на мултифокален тумор (Tm) установихме при всички варианти на ПТК с варираща честота, с изключение на ДСВПТК, при който мултифокалността е основна

характеристика (100%) (фиг. 27). В групата на ПМК наличие на мултифокален тумор бе отбелязано при 50 случая (8%).

Таблица 14. Честота на туморна мултифокалност (Тm) при отделните варианти на ПТК.

Хистологични варианти на ПТК – мултифокалност (Тm)	Тm (+)	Тm (-)
	n (%)	n (%)
Микрокарцином (n=618)	50 (8)	568 (92)
Класически вариант (n=466)	64 (14)	402 (86)
Фоликуларен вариант (n=236)	29 (12)	207 (88)
Tall cell вариант (n=24)	2 (8)	22 (92)
Дифузен склерозиращ вариант (n=21)	21 (100)	0 (0)
Други варианти (n=9)	2 (22)	7 (78)
Общо (n=1374)	168 (12)	1206 (88)



Фиг. 27. Дялове на туморна мултифокалност (Тm) при отделните варианти на ПТК.

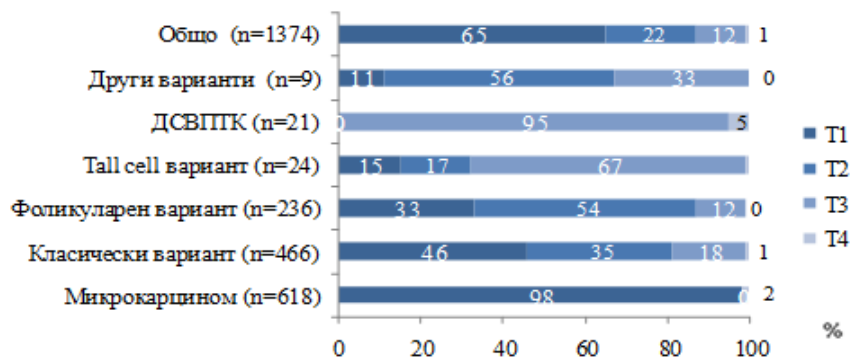
- Стадий на тумора (pT) при отделните варианти на ПТК

Дяловете на пациентите с отделните микроскопски варианти на ПТК според стадия на тумора (pT) са дадени на табл. 15 и фиг. 28. Почти всички ПМК бяха pT1a (98%), с изключение на 13 случая, при които бе определен стадий pT3 (периферна локализация на тумора и начална капсулна инфилтрация на щитовидната жлеза). При класическия ПТК, pT1 бяха 46% от туморите, pT2 - други 35%, а останалите случаи бяха с pT3 и pT4 -18% и 1%, съответно. При пациентите с ФВПТК, дялът на pT2 туморите бе най-голям (54%), следван от този на pT1 туморите (33%), а дялът на pT3 туморите –най-малък (12%). При случаите с tall cell вариант на ПТК и ДСВПТК дялът на pT3 туморите бе

най-голям - 67% и 97%, съответно. В групата други ПТК, преобладаващият брой тумори бяха pT2.

Таблица 15. Стадиране на тумора (pT) при отделните варианти на папиларния тиреоиден карцином.

Хистологични варианти	T1	T2	T3	T4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Микрокарцином (n=618)	605 (98)	0 (0)	13 (2)	0 (0)
Класически вариант (n=466)	214 (46)	163 (35)	84 (18)	5 (1)
Фоликуларен вариант (n=236)	79 (33)	128 (54)	29 (12)	0 (0)
tall cell вариант (n=24)	3 (15)	4 (17)	16 (67)	1 (4)
Дифузен склерозиращ вариант (n=21)	0 (0)	0 (0)	20 (95)	1 (5)
Други варианти (n=9)	1 (11)	5 (56)	3 (33)	0 (0)
Общо (n=1374)	902 (65)	300 (22)	165 (12)	7 (1)



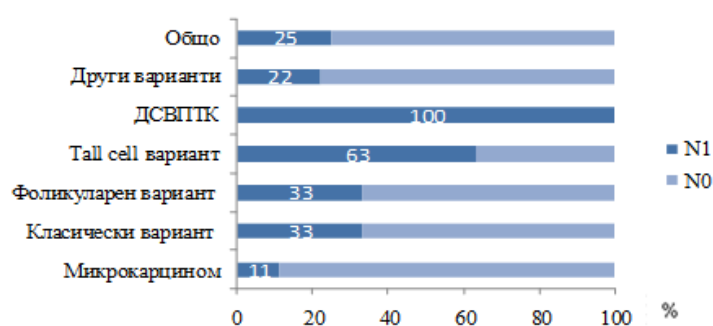
Фиг. 28. Дялове на pT при отделните подвидове ПТК.

- *Нодален статус (N0/N1) при отделните варианти на ПТК*

Хистологични данни за метастази в лимфните възли (pN1) отбелязахме в 25% от всички случаи с ПТК. Дяловете на pN1 при отделните вариантите на ПТК е показана на табл. 16 и фиг. 29. Всички случаи с ДСВПТК, както и 2/3 от тези с tall cell вариант на ПТК бяха pN1. При класическия ПТК и ФВПТК установихме еднаква честота на pN1, в 1/3 от случаите (по 33%). При случаите с ПМК честота на pN1 бе 10%.

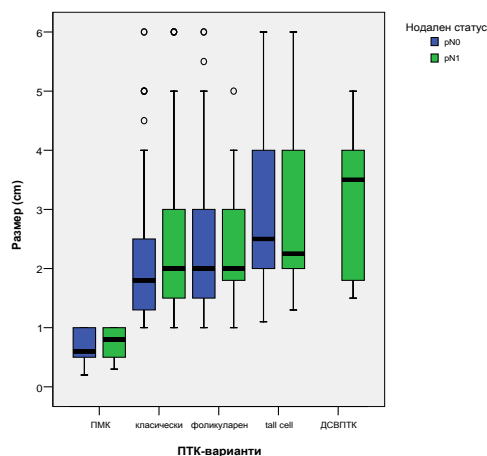
Таблица 16. Нодален статус (pN) при отделните варианти на ПТК.

Хистологични варианти	N1 n (%)	N0 n (%)
Микрокарцином (n=618)	65 (10)	553 (90)
Класически вариант (n=466)	154 (33)	312 (67)
Фоликуларен вариант (n=236)	79 (33)	157 (67)
Tall cell вариант (n=24)	15 (63)	9 (37)
Дифузен склерозиращ вариант (n=21)	21 (100)	0 (0)
Други варианти (n=9)	2 (22)	7 (78)
Общо (n=1374)	336 (25)	1038 (75)



Фиг. 29. Дялове на pN0/N1 при отделните варианти на ПТК.

В допълнение, потърсихме връзка между наличието на метастази (pN1) от една страна и размера, и мултифокалността на тумора от друга страна при отделните подвидове ПТК. Извършеният анализ показва позитивна връзка между нодалния статус (pN1) и размера на тумора при класическия ПТК ($F=7,617$, $p=0.006$) и ПМК ($F=3.926$, $p=0.048$), (фиг. 30). Налице бе също връзка между наличието на метастази в лимфните възли и мултифокалността на тумора при ПМК, класическия и ФВПТК (табл. 17).



Фиг. 30. Размер на тумора (cm) според нодалния статус на отделните подвидове ПТК.

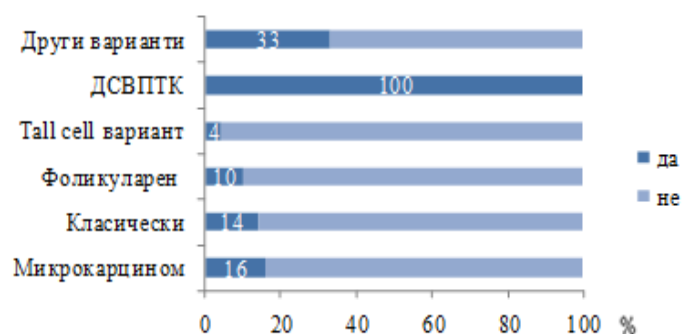
Таблица 17. Връзка между нодалния статус и туморната мултифокалност (Tm) при отделните варианти на ПТК.

Хистологични варианти на ПТК	N стадий	Tm (+)	Tm (-)	P=
		n (%)	n (%)	
Класически вариант (n=466)	N0 (n=312)	36 (12)	276 (88)	0,036
	N1 (n=154)	28 (18)	126 (82)	
Микрокарцином (n=618)	N0 (n=553)	34 (6)	519 (94)	0,0001
	N1 (n=65)	16 (25)	49 (75)	
Фоликуларен вариант (n=236)	N0 (n=157)	9 (6)	148 (94)	0,0001
	N1 (n=79)	20 (25)	59 (75)	

В обобщение, извършеният анализ на хистопатологичното стадиране (pTN) показва различия в честотата на отделните патохистологични параметри с доказано прогностично значение при различните микроскопски варианти на ПТК, диагностицирани за период от 20 години. При ПМК, въпреки ниския му малигнен потенциал като цяло, са налице тумори с Tm и pN1. При ФВПТК и класическия ПТК честотата на отделните хистопатологични параметри бе сходна. При ДСВПТК и tall cell вариант на ПТК честотата на патохистологичните параметри с негативна прогностична стойност бе най-голяма.

3. Оценка на наличието на лимфоидни инфилтрати/хроничен лимфоцитарен тиреоидит при отделните микроскопски варианти на ПТК

Наличие на лимфоидни инфилтрати/хроничен лимфоцитарен тиреоидит (ЛТ) в паренхима на жлезата в съседство на тумора установихме при 195 (14%) от общия брой случаи с ПТК. Отделно оценихме наличието на съпътстващ хроничен ЛТ според вида на микроскопския вариант на ПТК (фиг. 31). Хроничен ЛТ най-често установихме при случаите с ДСВПТК и единичните случаи с Хъртелов вариант на ПТК. В групата на ПМК наличие на хроничен ЛТ отбелязахме при 98 случая (16%), а в тези на класическия ПТК и ФВПТК – при 64 случая (14%) и 23 случая (10%), съответно.



Фиг. 31. Дялове на хистологично диагностицирани лимфоидни инфилтрати/ хроничен лимфоцитарен тиреоидит при отделните варианти на ПТК.

За оценка на прогностичната стойност на този параметър при ПТК потърсихме връзка между наличието на ЛТ от една страна и от друга с размера на тумора, туморния стадий, нодалния статус, пола и възрастта на всички пациентите с ПТК. Средният размер на тумора при случаите с ПТК и съпътстващ хроничен ЛТ бе значимо по-малък в сравнение със средния размер на тумора при случаите с ПТК без съпътстващ ЛТ ($1,23 \pm 0.76$ cm срещу $1,57 \pm 1.22$ cm, $F=14.188$, $p=0.0001$). Дялът на туморите в напреднал стадий (pT3 и pT4) при случаите със съпътстващ ЛТ бе значимо по-малък в сравнение с този при случаите без ЛТ (6.2% срещу 12.7%, $\chi^2= 6.325$, $p=0,004$). Съпътстващ хроничен ЛТ бе налице значимо по- често при жените с ПТК в сравнение с мъжете (94% срещу 6%, $\chi^2= 16.918$, $p=0.0001$). Не установихме връзка между наличието на лимфоидни инфилтрати в съседство на тумора от една страна и от друга с възрастта на пациентите с ПТК или нодалния статус (pN1).

В обобщение, наличието на съпътстваща лимфоцитна инфилтрация/ хроничен лимфоцитарен тиреоидит при пациентите с хистологично диагностициран ПТК за период от 20 години в нашето проучване е нередко (всеки 7-ми случай) и показва връзка с женския пол, по-малкия размер на тумора и ранния туморен стадий.

4. Полови и възрастови различия на пациентите според микроскопския вариант на ПТК

Характеристиката на пациентите с отделните подвидове ПТК според пола, възрастта и възраст над и под 45 г. е дадена на табл. 18. При всички подвидове ПТК дялът на пациентите от женски пол бе по-голям в сравнение с този на мъжете ($p < 0.001$), с изключение на tall cell варианта, при който липсваше полова разлика. Най-висок бе

дялът на жените при лицата с ПМК (м:ж 1:7), следван от този при ФВПТК (м:ж 1:5) и класическия ПТК (м:ж 1:4). Най-нисък бе дялът на жените спрямо мъжете при случаите с ДСВПТК (м:ж 1:1.6) и tall cell вариант на ПТК (м:ж 1:1.2). Средната възраст на жените бе значимо по-ниска в сравнение с тази на мъжете само в подгрупата пациенти с ФВПТК ($40,46 \pm 15,68$ с/у $46,33 \pm 15,96$, $F=4,539$, $p=0.034$). Дялът на мъжете над 45 г бе значимо по-голям в сравнение с този при жените над 45 г при случаите с класически ПТК (61% с/у 48% , $\chi^2=4.842$, $p=0.014$) и ФВПТК (56% с/у 35% , $\chi^2=5.414$, $p=0,011$). Средната възраст на пациентите с ДСВПТК бе най-ниска при сравнение с тази на случаите от всички други подгрупи ($p=0.0001$), а дялът на случаите под 45 г бе 100%. Най-голяма бе средната възраст на случаите с други варианти на ПТК, следвана от тази на случаите с tall cell вариант, като в двете групи преобладаваха пациентите на възраст над 45 г. (89% и 67% , съответно). Средната възраст на пациентите с ФВПТК бе значимо по-ниска от тази на случаите с ПМК ($Z=-4,763$, $p<0.001$) и класически ПТК ($Z=-3.251$, $p=0.001$). Не открихме разлика при сравнение на средните възрасти на подгрупите с ПМК и класически ПТК. За отбелязване е също, че и в двете подгрупи дяловете на пациентите под и над 45 г бяха около 50%.

Табл. 18. Характеристиката на пациентите с отделните подвидове ПТК по пол, възраст и възраст над и под 45 г.

Хистологични варианти на ПТК	Пол		Ср. възраст S±X	Възраст	
	Мъже n (%)	Жени n (%)		< 45 г n (%)	>45 г n (%)
ПМК (n=618)	66 (11)	466 (89)	46,74±12,85	280 (45)	338 (55)
Класически ПТК(n=466)	91 (20)	375 (80)	45,44±15,84	230 (49)	236 (51)
ФВПТК (n=236)	39 (17)	197 (83)	41,85±15,73	145 (61)	91 (39)
Tall cell вариант (n=24)	11 (46)	13 (54)	49,27±16,12	8 (33)	16 (67)
ДСВПТК (n=21)	8 (38)	13 (62)	23,33±9,47	21(100)	
Други варианти (n=9)	3 (33)	6 (67)	58,56±12,13	1 (11)	8 (89)

Половите и възрастови различия при пациентите с отделните микроскопски варианти на ПТК оценихме за динамика през отделните 5- и 10-годишни периоди на проучването. По отношение на пола, не установихме разлика в дяловете на пациентите от мъжки и женски пол в нито една от подгрупите варианти на ПТК през отделните периоди на проучването, включително за ПМК (табл. 19). По отношение на възрастта,

също не установихме значима разлика в дяловете на пациентите под и над 45 г при всички варианти на ПТК за отделните 5- и 10-годишни периоди на проучването. При ПМК бе налице тенденция за нарастване на дяла на случаите на възраст над 45 г през втория спрямо първия 10-годишен период, но без статистическа значимост (57%/2006-2015 г срещу 52%/1996-2005 г).

Таблица 19. Оценка на динамиката в броя на хистологично диагностицираните ПМК за отделните периоди на проучването според пола и възрастта на пациентите.

Брой ПМК през отделните периоди на проучването	Пол		Възраст	
	Мъже n (%)	Жени n (%)	< 45 г n (%)	>45 г n (%)
5-годишни периоди				
1996-2000 г (n=120)	12 (10)	108(90)	61 (51)	59(49)
2001-2005 г (n=134)	18 (13)	116(87)	62(46)	72(54)
2006-2010 г (n=161)	13 (8)	148 (92)	58(36)	103(64)
2011-2015 г (n=203)	23 (11)	180(89)	99(49)	104(51)
10-годишни периоди				
1996-2005 г (n=254)	30(12)	224 (88)	123(48)	131(52)
2006-2015 г (n=364)	36(10)	328(90)	157(43)	207(57)
Общ брой/20 години (n=618)	66 (11)	466 (89)	280 (45)	338(55)

Допълнително оценихме влиянието на пола и възрастта на пациентите с отделните микроскопски варианти на ПТК върху туморния стадий (pT) и нодален статус (pN). Резултатите от извършения анализ показаха, че сред мъжете процентът на авансиралите тумори (pT3 и pT4) бе значимо по-голям в сравнение с този при жените единствено в групата пациенти с класически ПТК (32% срещу 16%, $\chi^2=10.929$, $p=0.001$). По отношение на нодалния статус установихме обратна тенденция – в групата на мъжете дялът на метастатичните лимфни възли (pN1) бе по-малък в сравнение със съответния дял при жените в групите с ПМК (21% срещу 79%, $\chi^2=7.752$, $p=0.005$) и класически ПТК (25% срещу 75%, $\chi^2=3.704$, $p=0.034$). При пациентите над 45 г дялът на туморите в напреднал стадий (pT3 и pT4) бе значимо по-голям в сравнение със съответния дял при пациентите под 45 г както при пациентите с класически ПТК (24% срещу 14%, $\chi^2=6.041$, $p=0.007$), така и при тези с ФВПТК (18% срещу 9%, $\chi^2=3.094$, $p=0.041$). Дялът на метастатичните лимфни възли бе по-голям при пациентите под 45 г в сравнение със съответния дял при лицата над 45 г в групите с ПМК (61% срещу 32%, $\chi^2=7.008$, $p=0.004$) и класически ПТК (57% срещу 43%, $\chi^2=4.271$, $p=0.019$).

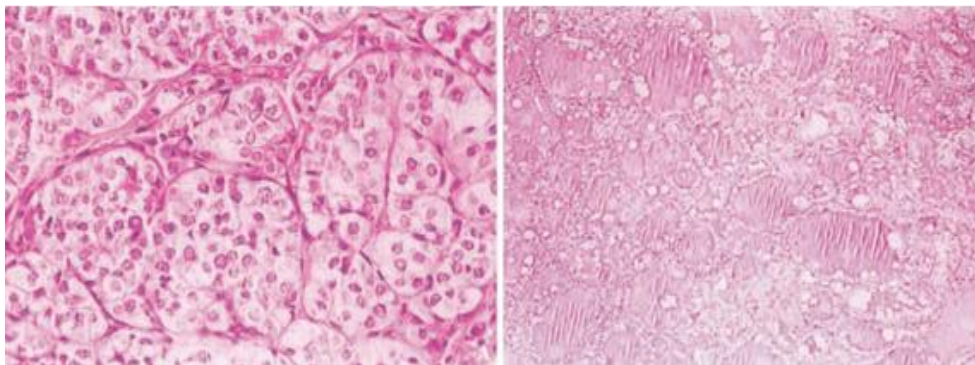
В обобщение, ПМК и класическият ПТК са от пет до седем пъти по-чести при жените в сравнение с мъжете. Дяловете на пациентите в млада и средна възраст при ПМК са еднакви, като е налице тенденция за нарастване на броя на пациентите над 45 г в по-късните периоди на проучването. Налице са характерни възрастови и полови различия според микроскопския вариант на ПТК, съответстващи на тяхната биологична характеристика. Резултатите от нашето проучване потвърждават негативната прогностична стойност на мъжкия пол и възрастта над 45 г върху туморния стадий, но не и върху нодалния статус при пациентите с най-честите варианти на ПТК.

III. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ОСОБЕНОСТИТЕ НА РЯДЪК ПОДВАРИАНТ НА ФОЛИКУЛАРНИЯ ВАРИАНТ НА ПТК

В серия от ПТК, оперирани и хистологично диагностицирани в нашия клиничен център, ние класифицирахме 10 случая като дифузен (или мултинодуларен) ФВПТК и извършихме сравнителен клинично-патологичен и имунохистохимичен анализ с различни туморни маркери (uPA-R, Lewis X, Sialyl Lewis X, MIB-1) чрез проучване на случаи с класически ПТК и класически ФВПТК.

- *Хистологични особености на дифузния ФВПТК*

Отличителните хистологични белези на нашите случаи с дифузен ФВПТК бяха туморна инфилтрация на цялата щитовидна жлеза или единия лоб, доминиране на микрофоликуларния строеж на тумора и малки огнища от фоликули с по-голям размер, съставени от фоликуларни клетки с белези на ядрата на ПТК при липса на псамомни телца, фиброза и лимфоцитна инфилтрация (фиг. 32).



Фиг. 32. а, б. Хистологични белези на дифузния фоликуларен вариант на ПТК (H&E, x400 и x100, съответно).

- *Клинико-патологични характеристика на дифузния ФВПТК*

Резултатите от сравнението на някои от клинично-патологичните параметри оценени при случаите с дифузен ФВПТК, класически ПТК и класически ФВПТК са дадени на табл. 20. Средната възраст на пациентите с дифузен ФВПТК (26.8 ± 3.3 г) бе значимо по-ниска от тази на пациентите с класически ПТК (42.5 ± 3.3 г) и ФВПТК (40.3 ± 2.3 г). Не установихме значима разлика при сравнение на средния размер на най-големия нодул при случаите с дифузен ФВПТК и този на класическия вариант на ПТК и класическия ФВПТК. Обратно, при случаите с дифузен ФВПТК наличието на мултицентричност, екстратиреоидна инвазия, метастази в лимфните възли и венозно-съдова инвазия бе значимо по-често.

Таблица 20. Сравнителна клинично-патоломорфологична характеристика на дифузния ФВПТК, класическия ПТК и класически ФВПТК.

Клинични и патоморфологични параметри	Класически ПТК (n=25)	p ^a	Дифузен ФВПТК (n=10)	p ^b	Класически ФВПТК (n=8)	p ^c
Пол (мъже; жени)	8;17	NS	1;9	NS	0;8	NS
Средна възраст (г), ($\bar{x} \pm SD$)*	42.5 ± 3.3	0.008	26.8 ± 3.3	0.008	40.3 ± 2.3	NS
Размер на тумора (cm) ($\bar{x} \pm SD$)*	2.0 ± 0.2	NS	2.5 ± 0.3	NS	2.3 ± 0.4	NS
Мултифокалност, (%)	24.0	0.002	80 ^d	0.0007	0	NS
Екстратиреоидна инвазия, (%)	12.0	0.0006	70	0.003	0	NS
Метастази в ЛВ, (pN1%)	36	0.019	80	0.004	12.5	NS
Съдова инвазия, (%)	20	0.0009	80	0.0007	0	NS

^a Сравнение между дифузен ФВПТК и класически ПТК

^b Сравнение между дифузен ФВПТК и класически ФВПТК

^c Сравнение между класически ПТК и класически ФВПТК

^d При 2 случая туморът обхващаше целия тиреоиден лоб

* Използван е Mann-Whitney test, а при останалите χ^2 -test

- *Имунохистохимична характеристика на дифузния ФВПТК*

Резултатите от извършения имунохистохимичен анализ на експресията на маркерите uPA-R, Lewis X, Sialyl Lewis X и MIB-1 са показани на табл. 21 и фиг. 33. Стойността на изчисления от нас скор на експресията на uPA-R при дифузния ФВПТК бе значимо по-висока в сравнение с тази на класическия ПТК, както и процентът на позитивните клетки за uPA-R ($p=0.01$). Стойността на скората за uPA-R бе по-висока при случаите с дифузен ФВПТК и при сравнение с тази на изследваните случаи с класически ФВПТК,

но без статистически значима разлика. Имунохистохимичният скор за Lewis X antigen, както и интензитета на реакцията бяха значимо по-високи при класическия ПТК в сравнение с дифузния и класически варианти на ФВПТК ($p=0.03$). Имунохистохимичният скор за Sialyl Lewis X и интензитета на експресията бяха значимо по-високи при дифузния ФВПТК в сравнение с класическия ФВПТК ($p=0.020$). Скорът за Sialyl Lewis X на случаите с ФВПТК бе по-висок при сравнение и с този на класическия ПТК, но без статистически значима разлика. Резултатите показаха, че изчисленото отношение на скоровете за Sialyl Lewis X и Lewis X бе значимо по-високо при дифузния ФВПТК в сравнение с това на класическия ПТК ($p=0.0004$) и класическия ФВПТК ($p=0.018$). При оценка на пролиферативната активност на тумора чрез MIB-1 не установихме статистически значими разлики между трите групи с отделните варианти на ПТК. Процентът на туморните клетки, експресиращи MIB 1 бе много нисък и сходен с този на дифузния ФВПТК (1.3 ± 0.2), класическия ПТК (0.9 ± 0.2), и ФВПТК (1.4 ± 0.3). Позитивна експресия за MIB1 наблюдавахме също в огнищата на екстратиреоидна инвазия и венозна инвазия на дифузния ФВПТК.

В допълнение, потърсихме връзка между имунохистохимичната експресия на отделните туморни маркери и клинично-патологичните параметри. Скорът за uPA-R бе по-висок, но без статистически значима разлика, при случаите с екстратиреоидна инвазия в сравнение с тези без екстратиреоидна инвазия. Позитивна корелация бе установена между стойностите на MIB 1 индекса и скор за uPA-R ($p=0.04$). Експресията на Sialyl Lewis X също показва връзка с наличието на мултицентричност (интратиреоидна дисеминация; $p=0.006$) и екстратиреоидната инвазия ($p=0.016$). Не открихме връзка между експресията на Lewis X и нито един от отделните клинично-патологични параметри.

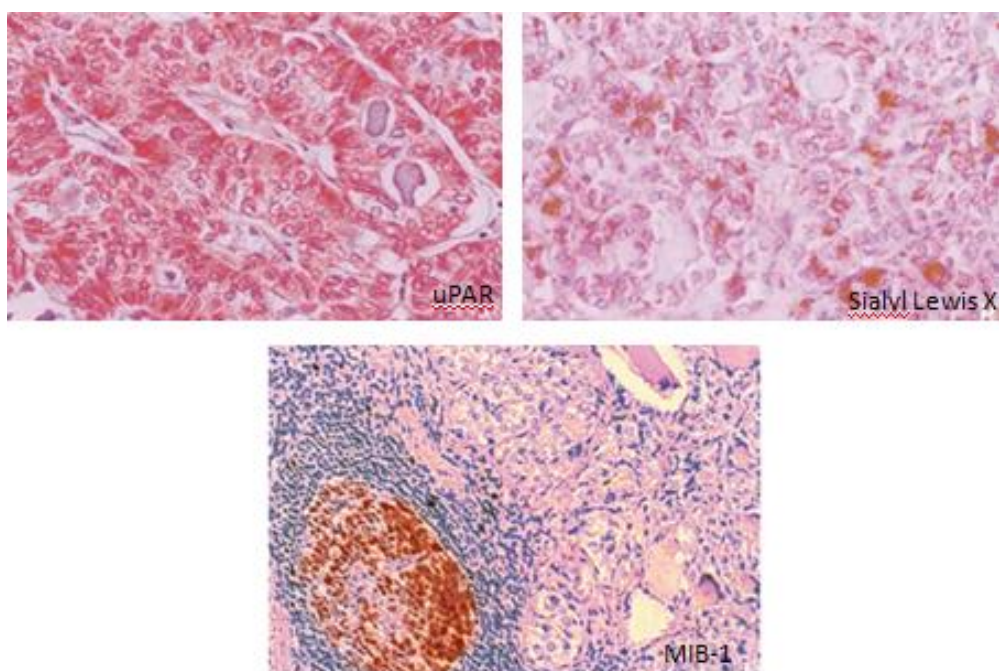
Таблица 21. Имунохистохимична експресия на uPA-R, Lewis X и Sialyl Lewis X и MIB-1 при дифузния ФВПТК, класическия ПТК и класически ФВПТК.

Имунохистохимична експресия	Класически ПТК (n=8)	p^a	Дифузен ФВПТК (n=10)	P^b	Класически ФВПТК (n=8)	P^c
Скор uPA-R ($x\pm SD$)	5.0 ± 1.3	0.016	9.9 ± 1.1	NS	8.0 ± 0.5	NS
Скор Lewis X ($x\pm SD$)	4.4 ± 1.4	0.014	0.4 ± 0.3	NS	0.9 ± 0.4	0.05
Скор Lewis X ($x\pm SD$)	2.9 ± 1.2	NS	3.3 ± 0.6	0.005	0.7 ± 0.4	NS
MIB-1($x\pm SD$)	0.9 ± 0.2	NS	1.3 ± 0.2	NS	1.4 ± 0.3	NS

^a Сравнение между дифузен ФВПТК и класически ПТК

^b Сравнение между дифузен ФВПТК и класически ФВПТК;

^c Сравнение между класически ПТК и класически ФВПТК (Mann-Whitney test)



Фиг. 33. Имунохистохимия – а. изразена експресия на uPAR. б. Огнищна експресия на Sialyl Lewis X (x400) в. Липса на MIB-1 експресия в ядрата на туморните клетки (x100).

В обобщение, познаването на хистологичните и биологичните особености на дифузния ФВПТК има своето диагностично и клинично значение. То ще позволи поставянето на точна диагноза и провеждане на адекватно лечение при редките случаи с този вариант на ПТК. Отличителни белези на дифузния ФВПТК са неговата по-честа локална, нодална и съдова инвазивност, както и значимо по-честатата му поява при жени в по-млада възраст в сравнение с класическия ПТК и ФВПТК.

IV. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЕКСПРЕСИОННО-ГЕНЕТИЧНИЯ ПРОФИЛ НА ПАПИЛАРНИЯ ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ

В това проучване характеризирахме генно-експресионния профил на 18 ПТК при български пациенти прилагайки лазерна микродисекция за пречистване на туморната клетъчна популация и използвайки олигонуклеотиден чип GeneChip U133Plus2.0 (Affymetrix), съдържащ около 38 500 транскрипти. За целите на анализа селектирахме гените, които бяха отчетени от програмата като статистически значими (експресия над нивото на фоновия шум) при поне 9 от 18-те тумора. Гените, чието експресионно съотношение r бе по-голямо от 5.0 при поне 9 от 18-те тумор бяха считани за повишени

или свръхекспресирани и обратно, гените (или генните транскрипти), чието експресионно съотношение бе по-малко от 0,2 при поне 9 от 18-те тумора, бяха дефинирани като понижени или гени с понижена експресия в туморните проби. Прилагайки посочените критерии ние селектирахме 243 транскрипта като гени с повишена експресия (трайно повишени) в туморните проби в сравнение с контролната здрава тироидна тъкан и 138 транскрипта като гени с намалена експресия (трайно понижени).

Гените с повишена експресия включваха гени, асоциирани със сигналната трансдукция (*CEACAM6, RGS4, KISS1R, PSD3, CXCL14, GPR92*), регулацията на транскрипцията (*NFE2L3, CDH3, CITED1, EHF, RUNX1*), регулация на клетъчния растеж и клетъчния цикъл (*PDGFA, GPNMB, SFN, DUSP6*), апоптозата (*PMAIP1, PRUNE2, TNFRSF10C*), протеолизата (*TMPRSS4, PRSS23, MMP9, KLK10, CTSC, ADAMTS9*), клетъчната адхезия (*FN1, CDH6, ITGA2, TNC, AMIGO2, TGFBI*) и имунния отговор (*CD55*). Между трайно повишените гени от нашия списък *CH3L1, TUSC3, TIMP1, FN1* и *TMPRSS4* бяха вече докладвани в други проучвания като активирани гени при тиреоиден карцином.

Сред гените с намалена експресия, 98 транскрипти също бяха отчасти функционално характеризирани. В тази група се включваха *ID3* (инхибитор на ДНК свързване 3), *ID4* (инхибитор на ДНК свързване 4), и *TFCP2L* (Транскрипционен фактор CP2-like 1), които участват в супресията на растежа или регулацията на транскрипцията. За отбелязване е, че *ID3* и *ID4* бяха със значимо ниска експресия при 17 от 18 случая с ПТК, което определя потенциална роля на понижената експресия на тези гени в тиреоидната карциногенеза.

В обобщение, чрез олигонуклеотиден експресионен анализ бе характеризиран цялостния експресионно-генетичен профил на ПТК при български пациенти. Установени бяха общо 243 генни транскрипти с повишена експресия и 138 генни транскрипти с понижена експресия, които съставляват я генния експресионен профил на ПТК. Повечето от тях са свързани с различни биологични процеси в хода на канцерогенезата или молекулни функции, а други са все още функционално непроучени.

V. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ОСОБЕНОСТИТЕ И АНАЛИЗ НА ЦИТОЛОГИЧНАТА ДИАГНОСТИКА НА ТИРЕОИДНИТЕ НОДУЛИ В ДИНАМИКА ЗА ПЕРИОД ОТ 20 ГОДИНИ

1. Анализ на цитологичните особености на тиреоидните нодули, лимфните възли и суспектните паратиреоидни лезии при пациентите с извършена ТБ за период от 20 години; оценка на динамиката на цитологичната диагноза за периода на проучването

- *Категоризация на цитологичния отговор на тиреоидните нодули и честота на отделните цитопатологични диагностични категории според предложената от нас (институционална) система*

Резултатите от извършената категоризация на цитологичния отговор на пациентите с ТБ на тиреоиден нодул/нодули за периода на проучването (n=8287) са показани на табл. 22. Най-голям бе дялът на доброкачествената цитопатологична категория (82%), следван от този на суспектната за малигненост категория (6%) (табл.35). Дяловете на недетерминираната (фоликуларни пролиферации) и малигнената цитопатологични категория бяха сходни (4.3 и 4.5%, съответно), а този на недиагностичната категория – най-малък (3%). Най-честата цитологична диагноза при случаите разпределени в доброкачествената цитопатологична категория бе колоиден нодул, а следващата по честа диагноза бе колоидна киста. Единични бяха случаите с цитологична диагноза тиреоидит на Хашимото или подостър тиреоидит, класифицирани също в доброкачествената цитопатологична категория. По аналогичен начин, в суспектната за малигненост категория, както и в малигнена цитопатологична категория преобладаваха случаите с цитологична диагноза суспекция или позитивна цитология за ПТК. Случаите с цитологична суспекция за МТК или друг вид тиреоиден (най-често нискодиференциран карцином), или нетиреоиден карцином или лимфом бяха единични.

Табл. 22. Категоризация на цитологичния отговор на пациентите с проведена ТБ на тиреоидни нодули за 20-годишния период на проучването.

Цитопатологични диагностични категории-тиреоидни нодули	n	%
Недиагностична	268	3.2
Доброкачествена	6797	82.0
Недетерминирана за малигненост /фоликуларни пролиферации	351	4.3
Суспектна за малигненост	499	6.0
Малигнена	372	4.5
Общо	8287	100

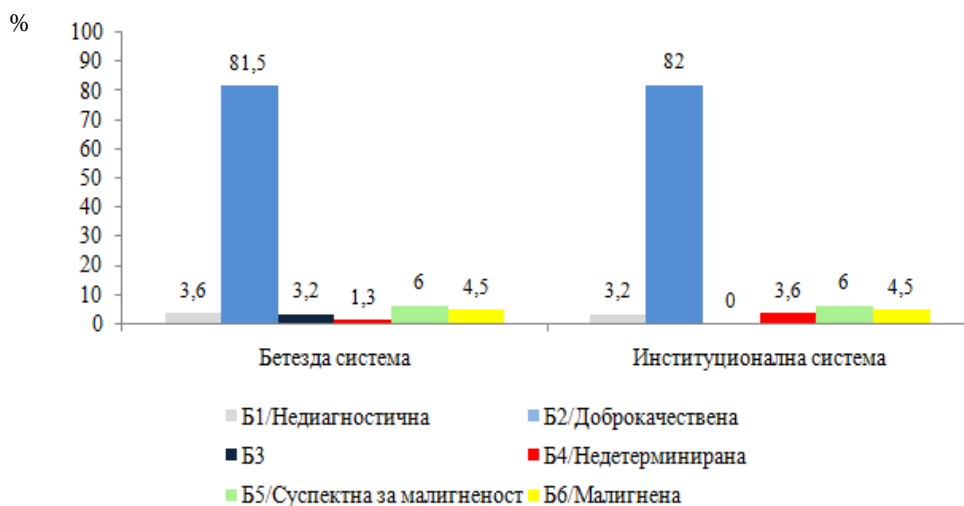
- *Категоризация на цитологичния отговор на тиреоидните нодули според Бетезда системата*

Резултатите от извършената категоризация на цитологичния отговор на тиреоидните нодули в 6-те тиреоидни цитопатологични категории по Бетезда системата спрямо 5-те цитопатологични категории определени по предложената от нас (институционална система при всички пациентите с проведена ТБ за целия период на проучването са дадени на табл. 23. Извършвайки прекатегоризация на недетерминираната за малигненост категория (фоликуларни пролиферации) по нашата система в допълнителната 6-та категория по Бетезда системата, а именно Б3 категорията (атипия с неопределено значение или фоликуларна лезия с неопределено значение), по-големият брой цитологични резултати класифицирахме в Б3 категорията, а останалите цитологични резултати (n=106) класифицирахме в Б4 категорията. Малък брой цитологични резултати от доброкачествената цитопатологична категория (n=28) прекласифицирахме в недиагностичната категория. Дяловете на отделните 6 цитопатологични диагностични категории по Бетезда системата, сравнени с тези, определени по институционалната система при всички пациентите с проведена ТБ за целия период на проучването са показани на фиг.34. Отново, най-висок бе дялът на доброкачествената цитопатологична категория (Б2) – 81.5%, следван от дяловете на Б5, Б6 и Б1 цитопатологични категории – 6%, 4.5% и 3.6%, съответно. Извършеното сравнение на двете системи показва, че дяловете на категориите Б1, Б2, Б5 и Б6 са почти еднакви с тези на недиагностичната, доброкачествената, суспектната за малигненост и малигнена цитологични категории, определени по нашата (институционална система)

т.к използваните критерии за категоризация на цитологичния отговор в тези категории по двете системи са сходни. Въпреки, че дяловете на Б3 и Б4 категориите са най-малки в сравнение с останалите категории по Бетезда системата, то дялт на Б3 категорията (3.2%) в нашето проучване надвишава дялт на Б4 категорията (1.3%) повече от два пъти.

Таблица 23. Категоризация на цитологичния отговор при пациентите с проведена ТБ на тиреоидни нодули по Бетезда системата (6 категории) в сравнение с предложената от нас (институционална) система (5 категории).

Цитопатологични диагностични категория по Бетезда	Брой n (%)	Цитопатологични диагностични категория по институционалната система	Брой n (%)
Б1 - Недиагностична или недостатъчен материал	296 (3.6)	Недиагностична	268 (3.2)
Б2 -Доброкачествена	6753 (81.5)	Доброкачествена	6797(82.0)
Б3 - Атипия с неопределено значение или фоликуларна лезия с неопределено значение	261(3.2)	Недетерминирана за малигненост/ фоликуларни пролиферации	351(4.3)
Б4 - Фоликуларна неоплазия или суспекция за фоликуларна неоплазия	106 (1.3)		
Б5 - Суспекция за малигненост	499 (6.0)	Суспектна за малигненост	499 (6.0)
Б6 - Малигнена	372 (4.5)	Малигнена	372 (4.5)
Общо	8287 (100)		8287 (100)



Фиг. 34. Дялове на тиреоидните цитопатологични диагностични категории според Бетезда системата и предложената от нас (институционална) система при пациентите с ТБ на тиреоидни нодули за целия период на проучването

- *Категоризация на цитологичния отговор на лимфни възли и честота на отделните цитопатологичните категории при пациентите с извършена комбинирана ТБ*

Резултатите от извършената категоризация на цитологичния отговор на лимфните възли при пациентите с извършена комбинирана ТБ на тиреоиден нодул/нодули и лимфен възел (n=478) са показани на табл. 24. Най-голям бе дялът на доброкачествената категория (67%), следван от този на метастазите от тиреоиден карцином (19%). Дяловете на цитопатологичните категории недиагностична, суспектна за метастаза от тиреоиден/нетиреоиден карцином или лимфом и малигнена - метастаза от нетиреоиден карцином бяха малки и със сходна големина - 4.4%, 5.4% и 4.6%, съответно. В категориите суспектна за метастаза от ТК или малигнена –метастаза от ТК почти всички случаи бяха с цитологични белези, суспектни или позитивни за ПТК. В категориите суспектна за метастаза от не-ТК или малигнена - метастаза от не-ТК включихме малкото на брой пациенти със цитологични белези, суспектни или позитивни за не-тиреоиден карцином, при които бяха налице анамнестични или клинични данни за съпътстващ карцином с нетиреоидна локализация. В категорията суспектна за лимфом включихме също единичните случаи с клинични, ехографски и цитологични белези, суспектни за лимфом, като при всички случаи бе посочена необходимостта от хистологична верификация с или без имунохистохимично изследване на лимфния възел.

Таблица 24. Категоризация на цитологичния отговор на пациентите с проведена ТБ на лимфен възел за 20-годишния период на проучването.

Цитопатологични диагностични категории- лимфен възел	n	%
Недиагностична	21	4.4
Доброкачествена (реактивна лимфоидна хиперплазия)	319	66.7
Суспектна за метастаза от ТК/не-ТК или лимфом	26	5.4
Малигнена - метастаза от тиреоиден карцином	90	18.8
Малигнена- метастаза от не-тиреоиден карцином	22	4.6
Общо	478	100

Допълнително оценихме връзката между определените цитопатологични категории на лимфния възел и тези на тиреоидния нодул/нодули като ги съпоставихме (табл. 25). Установихме, че недиагностичната и доброкачествена цитопатологична категория на ТБ на лимфните възли бяха определени най-често при случаите с доброкачествена тиреоидна цитология - 18/21 случая (86%) и 281/319 случая (88%), съответно. Суспектната за метастаза от тиреоиден/не-тиреоиден карцином или лимфом цитологична категория бе определена най-често при случаите със суспектна за малигненост тиреоидна цитология - 16/25 случая (64%). Сигурни данни за метастаза-ТК в лимфен възел бяха отчетени при 88/104 от случаите с малигнена тиреоидна цитология. В контраст цитологичната категория метастаза от не-тиреоиден карцином в лимфен възел бе отчетена най-често при случаите с доброкачествена тиреоидна цитология и само при 6 случая с данни за малигнена тиреоидна цитология.

Таблица 25. Съпоставяне на цитологичните диагностични категории на тиреоидните нодули и лимфните възли при пациентите с комбинирана ТБ.

Цитопатологични категории –тиреоидни нодули	Цитопатологични категории – лимфни възли				
	Недиагностична n (%)	Доброкачествена n (%)	Суспектна за мета/лимфом n (%)	Мета ТК n (%)	Мета не-ТК n (%)
Недиагностична (n=10)	0 (0)	9 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Доброкачествена (n=318)	18 (85)	281 (88)	4 (13)	0 (0)	15 (68)
Недетерминирана (n=6)	0 (0)	6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Суспектна за малигненост (n=40)	2 (10)	20 (6)	16 (64)	2 (3)	0 (0)
Малигнена (n=104)	1 (5)	3 (1)	6 (23)	88 (97)	6 (27)
Общо (n=478)	21 (100)	319 (100)	26 (100)	90 (100)	22 (100)

- Категоризация на цитологичния отговор на паратиреоидните лезии и честота на отделните цитопатологичните категории при пациентите с комбинирана ТБ

Резултатите от категоризацията на цитологичния отговор на паратиреоидните лезии (ПТЛ) при пациентите с извършена комбинирана ТБ на тиреоиден нодул/нодули и суспектна ПТЛ (n=59) са показани на табл. 26. Най-голям бе дялът на цитологичната категория суспекция за ПТЛ - 64%, следван от този на недиагностичната категория (20%), а най-малък – на категорията позитивна за ПТЛ (15%). При съпоставяне на цитопатологичните категории на ТБ на суспектните паратиреоидни лезии с тези на ТБ на тиреоидния нодул/нодули установихме, че при почти всички случаи с ТБ на суспектна ПТЛ (n=56) бе налице доброкачествена тиреоидна цитологична категория. При всеки един от останалите 3 случая бе отчетено наличие на недиагностична, суспектна за малигненост или малигнена тиреоидна цитологична диагноза (табл. 27).

Таблица 26. Категоризация на цитологичния отговор при цитологичното изследване на пациентите с проведена ТБ на суспектна ПТЛ за 20-годишния период на проучването.

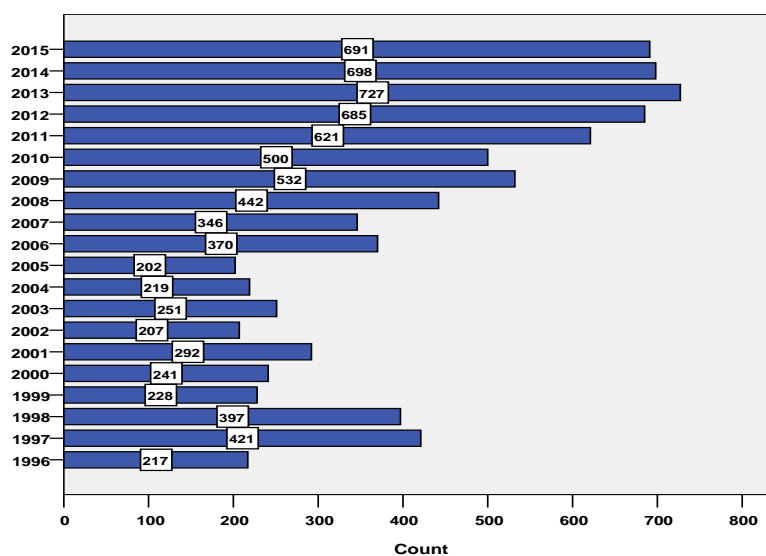
Цитопатологични диагностични категории - суспектна ПТЛ	n	%
Недиагностична	12	20.3
Суспекция за ПТЛ	38	64.4
Позитивна за ПТЛ	9	15.3
Общо	59	100

Таблица 27. Съпоставяне на цитопатологичните диагностични категории на тиреоидните нодули и паратиреоидните лезии при пациентите с комбинирана ТБ.

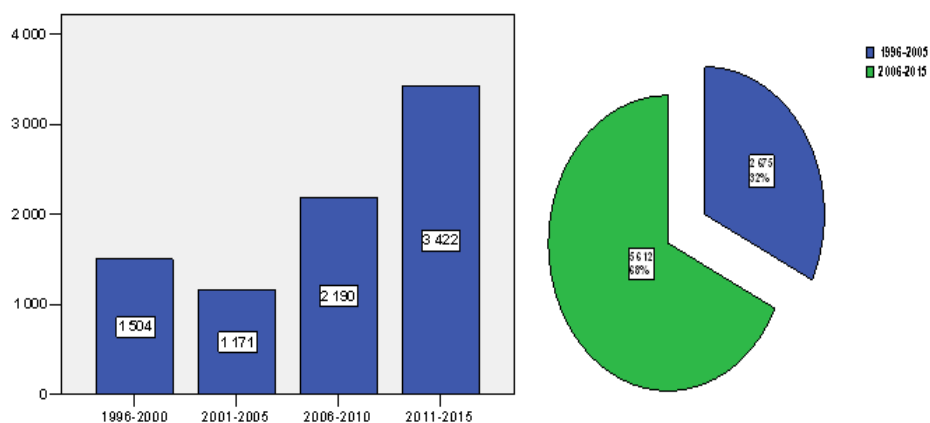
Тиреоидна цитопатология - категории	Цитологични категории при ТБ на суспектна ПТЛ		
	Недиагностична n (%)	Суспекция за ПТЛ n (%)	Позитивна за ПТЛ n (%)
Недиагностична (n=1)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
Доброкачествена (n=56)	11 (92)	37 (97)	8 (89)
Суспектна за малигненост (n=1)	0 (0)	0 (0)	1 (11)
Малигнена (n=1)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Общо (n=59)	12(100)	38 (100)	9 (100)

- *Оценка на динамиката в броя на цитологичните изследвания на тиреоидните нодули за периода на проучване*

Извършеният анализ на броя на цитологичните изследвания на лезии на щитовидната жлеза през отделните години на 20-годишния период на проучването показва стабилна тенденция за нарастване, въпреки наличието на известна вариабилност (фиг. 35). Средният брой на цитологично изследваните пациенти с тиреоидни нодули за целия период бе 414/годишно, като най-малък брой бе отчетен през 1996 г (n=217), а най-голям брой - през 2013 г (n=727). При сумиране на броя на цитологично изследваните пациенти с тиреоидни нодули за 5- и 10-годишни субпериоди установихме значимо нарастване на цитологичните изследвания за всеки следващ субпериод спрямо предходния (p=0.0001). (фиг. 36 а, б). Дялът на цитологично изследваните пациенти за втория 5-годишен период спрямо общия брой пациенти (2001-2005 г) бе най-нисък (14%), а този за последния 5-годишен период (2011-2015) – най-висок (42%). При сравнение на броя на тиреоидните цитологични изследвания за двата 10-годишни периода отчетохме повече от 2 пъти увеличение на броя за периода 2006-2015 г - n=5612 (68%) спрямо този за периода 1996-2005 г - n=2675 (32%). В допълнение, значимо нарастване отбелязахме и в броя на цитологично изследваните пациенти с комбинирана ТБ на тиреоиден нодул и лимфен възел или ТБ на тиреоиден нодул и суспектна ПТЛ през втория 10-годишен период (p=0.0001). Дялът на извършените ТБ на тиреоиден нодул и лимфен възел бе 78% (n=372) за периода 2006-2015 г, а този на ТБ на тиреоиден нодул и суспектна ПТЛ за същия период бе 90% (n=53).

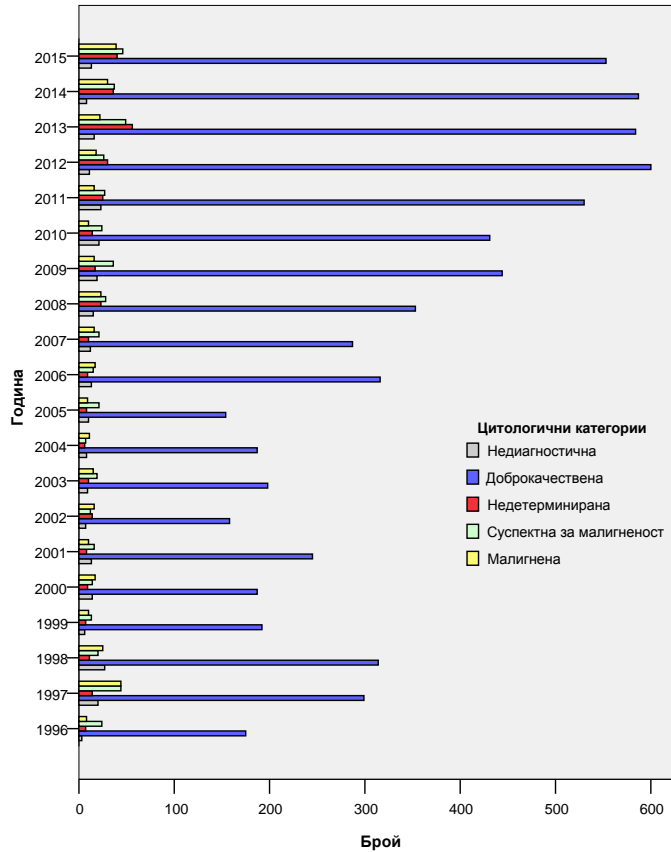


Фиг. 35. Брой цитологично изследваните пациенти с тиреоидни нодули през отделните години за 20-годишния период на проучване.

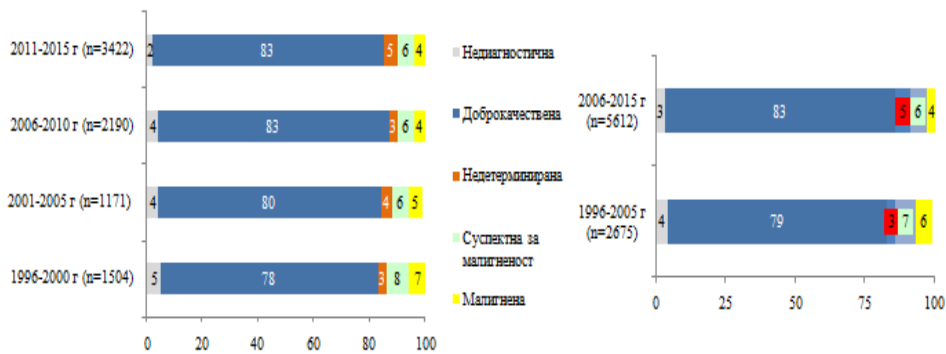


Фиг. 36. Динамика в броя на цитологично изследваните пациенти с тиреоидни нодули през (а) четирите 5-годишни субпериода и (б) двата 10-годишни субпериода на проучването.

Динамиката в броя на цитологичните резултати, класифицирани в отделните тиреоидни цитопатологични диагностични категории през годините, както и техните дялове за 5- и 10-годишните субпериоди на целия 20-годишен период на проучването е показана на фиг. 37 и 38 а, б. При оценка на динамиката на недиагностичната категория установихме намаление на нейния дял в по-късните 5-годишни субпериоди, както и през втория 10-годишен период. Дялът на недиагностичната категория през първия 5-годишен период (1996-2000 г) бе 5%, а през последния 5-годишен период (2011-2015 г) – 2%. Дялът на доброкачествената цитология показва стабилна тенденция на нарастване в по-късните 5-годишни периоди, като за първия 10-годишен период (1996-2005 г) бе 79%, а за втория 10-годишен период (2006-2015 г) – 83%. Подобни бяха промените с недетерминираната цитопатологична категория. Докато през първия 10-годишен период нейният дял бе 3%, то в края на втория 10-годишен период дялът на недетерминираната категория бе 5%. Обратно, дяловете на suspectната за малигненост и малигнената цитологична категория показаха тенденция за намаляване с напредване на годините на проучването, като за първия 5-годишен период (1996-2000 г) те бяха 8% и 7%, съответно, а за последния 5-годишен период (2011-2015 г) – 6% и .4%, съответно.



Фиг. 37. Динамика в броя на цитологичните резултати, класифицирани в отделните тиреоидни цитопатологични диагностични категории през отделните години на проучването.



Фиг. 38. Динамика в дяловете на тиреоидните цитопатологичните категории през (а) четирите 5-годишни периода и (б) двата 10-годишни периода на проучването.

В обобщение, извършената категоризация на цитологичния отговор на пациентите с ТБ на тиреоиден нодул/нодули в нашето проучване за период от 20 години показва, че дялът на доброкачествената цитопатологична категория е около 10 пъти по-голям от този на случаите със суспектна за малигненост и малигнена цитологична категория,

взети заедно. Най-малък е процентът на случаите с недиагностична и недетерминирана цитопатологична категория. Оценката на динамиката в броя на извършените ТБ под ехографски контрол на тиреоидните нодули показва стабилна тенденция за нарастване му както през отделните години, така и през отделните 5- и 10- годишните субпериоди на целия 20-годишния период на проучването. Процентът на извършените цитологични изследвания за последните 5- и 10-годишни периоди е трикратно и двукратно по-голям в сравнение с първите 5-и 10-годишни субпериоди, съответно.

2. Полови и възрастови различия на пациенти с ТБ на тиреоиден нодул/нодули за период от 20 години

Характеристиката на пациентите с извършена ТБ на тиреоиден нодул/нодули по възраст и пола, както и възраст под и над 45 г. през отделните години на 20-годишния период на проучването е дадена на табл. 28. Извършеният анализ показва, че броят на тиреоидните цитологични изследвания през отделните години бе от 5-10 пъти по-голям при жените в сравнение с мъжете или съотношението мъже: жени е от 1:5 до 1:10, а съотношение мъже:жени за целия период на проучването бе 1:7. Дялът на жените бе значимо по-висок в сравнение с мъжете през всички години на 20-годишния период на проучването, въпреки наличието на вариации през отделните години ($p=0.0001$). Както при мъжете, така и при жените, дялът на лицата над 45 г бе значимо по-голям в сравнение с този на възраст под 45 г ($n=688/1041$, 65% - мъже и $n=4405/7226$, 61%-жени, $\chi^2=5.892$, $p=0,008$). Средната възраст на всички пациенти, при които бе извършена ТБ на тиреоиден нодул/нодули за целия период на проучването бе 51.10 ± 14.60 г, варираща в широки граници - от 5 до 89 г. Средната възраст на пациентите от мъжки пол бе значимо по-висока в сравнение с тази на жените (52.55 ± 15.07 с/у 50.88 ± 14.52 , $F= 11,441$, $p=0.001$). Дялът на пациентите над 45 г (61%) бе около 1.5 пъти по-голям с този на пациентите под 45 г. През отделните години на периода на проучването отчетохме вариации в средната възраст на пациентите, както и в дяловете на лицата под и над 45 г. Най-голям дял на цитологично изследвани пациенти под 45 г (54%) отбелязахме през 1996 г, а най-малък дял (30%) - през 2002 г.

Таблица 28. Характеристиката на цитологично изследваните пациенти с тиреоидни нодули по пол, възраст и възраст над и под 45 г. през отделните години за 20-годишния период на проучване.

Година	Пол		Ср. възраст S±X	Възраст	
	Мъже n (%)	Жени n (%)		< 45 г n (%)	>45 г n (%)
1996 (n=217)	28 (13)	189 (87)	44.34±16.09	117 (54)	100 (46)
1997 (n=421)	49 (12)	372 (88)	49.13±15.92	185 (44)	236 (56)
1998 (n=397)	47 (12)	350 (88)	49.72±14.88	165 (42)	232 (58)
1999 (n=228)	30 (13)	198 (87)	51.05±15.49	78 (34)	150 (66)
2000 (n=241)	28 (12)	213 (88)	52.34±14.21	82 (34)	159 (66)
2001 (n=292)	36 (12)	256 (88)	51.63±15.14	114 (39)	178 (61)
2002 (n=207)	29 (14)	178 (86)	52.85±15.52	63 (30)	144 (70)
2003 (n=251)	29 (12)	222 (88)	52.79±14.81	85 (34)	166 (66)
2004 (n=219)	22 (10)	197 (90)	51.65±15.62	85 (39)	134 (61)
2005 (n=202)	30 (15)	172 (85)	53.07±15.11	72 (36)	130 (66)
2006 (n=370)	61 (16)	309 (84)	53.08±14.01	143(39)	227 (61)
2007 (n=246)	46 (13)	300 (87)	54.30±13.64	121 (35)	225 (65)
2008 (n=442)	50 (11)	392 (89)	50.96±14.39	177 (40)	265 (60)
2009 (n=532)	65 (12)	467 (88)	51.61±14.42	208 (39)	324 (61)
2010 (n=500)	46 (9)	454 (91)	50.63±14.16	210 (42)	290 (58)
2011 (n=621)	70 (11)	551 (89)	50.96±14.50	224 (36)	397 (64)
2012 (n=685)	103 (15)	582 (85)	51.87±14.36	242 (35)	443 (65)
2013 (n=727)	78 (11)	649 (89)	51.20±13.77	267 (37)	460 (63)
2014 (n=698)	106 (15)	592 (85)	50.71±13.84	275 (39)	423 (61)
2015 (n=691)	108 (16)	583 (84)	49.96±14.37	281 (41)	410 (59)
Общо (n=8287)	1061 (13)	7226 (87)	51.10±14.60	3194(39)	5093 (61)

При оценка на половите и възрастовите различия в динамика не установихме статистически значима разлика в дяловете на мъжете и жените, както и тези на пациентите на възраст под и над 45 г. между отделните 5- и 10-годишни субпериоди на проучването (табл. 29). При сравнение на средната възраст на лицата от двата пола, включени в отделните 5-годишни периоди значимо по-голяма бе възрастта на мъжете в сравнение с жените само през третия 5-годишен период (2006-2010 г) - 54.24±14.59 с/у 51.56±14.13, F=7.841, p=0.005). Средната възраст на пациентите от мъжки пол бе значимо по-висока в сравнение с тази на жените и през двата 10-годишни периоди (52.41±16.07 с/у 50.43±15.35 за периода 1996-2005 г, F=4.434, p=0.035 и 52.60±14.63 с/у 51.10±14.11- за периода 2006 г-2015 г, F=6.909, p=0.009). Дялт на пациентите под 45 г

бе най-най-голям през първия 5-годишен период (1996-2000) – 42% в сравнение с този през всички останали 5- и 10-годишни периоди. Налице бе тенденция за нарастване на дяловете на пациентите над 45 г в по-късните 5-годишни и втория 10-годишен субпериоди на проучването. При сравнение на средната възраст на цитологично изследваните пациенти през отделните 5-годишни периоди установихме някои значими разлики в различни посоки. Средната възраст на пациентите, включени в първия 5-годишен период (1996-2000 г) бе значимо по-малка в сравнение с тази на пациентите от останалите 5-годишни периоди ($p = 0.007-0.0001$), а тази на пациентите, включени във втория или третия 5-годишен период бе значимо по-голяма при сравнение със средната възраст на пациентите от последния 5-годишен период ($p=0.002$ и $p=0.033$, съответно). Липсва значима разлика при сравнение на средните възрасти на цитологично изследваните пациентите между първия и втория 10-годишен период.

Таблица 29. Динамиката в броя на тиреоидните цитологични изследвания за отделните периоди на проучването според пола и възрастта на пациентите.

Брой цитологични изследвания	Пол		Ср. възраст S±X	Възраст	
	М-n (%)	Ж-n (%)		< 45 г-n (%)	>45 г- n (%)
5-годишни периоди					
1996-2000 г (n=1504)	182 (12)	1322 (88)	49.41±15.51	627 (42)	877 (58)
2001-2005 г (n=1171)	146 (12)	1025 (88)	52.35±15.21	419 (36)	752 (64)
2006-2010 г (n=2190)	268 (12)	1922 (88)	51.90±14.22	859 (39)	1331 (61)
2011-2015 г (n=3422)	465 (14)	2957 (87)	50.94±14.17	1289 (38)	2133(62)
10-годишни периоди					
1996-2005 г (n=2675)	328 (12)	2347 (88)	50.67±15.45	1046 (39)	1629 (61)
2006-2015 г (n=5612)	733 (13)	4879 (87)	51.30±14.19	2148 (38)	3464 (62)

Наличието на полови и възрастови различия оценихме също при всички пациенти според определената тиреоидна цитопатологична категория (табл. 30). Извършеният анализ показва, че съотношението мъже:жени бе най –високо в доброкачествената категория (1:7.3), а най-ниско - в малигнената и недиагностичната диагностични категории (м:ж 1:3.7 и 1:4.5, съответно). При останалите две категории недетерминираната/фоликуларни пролиферации и суспектната за малигненост категория съотношението мъже:жени бе еднакво високо (1:5.3). Средната възраст на пациентите с недиагностична категория бе по-голяма от тази на пациентите с недетерминирана ($Z=-2,467$, $p=0.014$), суспектна за малигненост ($(Z=-3.926$, $p=0.0001$) и малигнена категория ($Z=-2,290$, $p=0.001$), но без разлика с тази на пациентите с

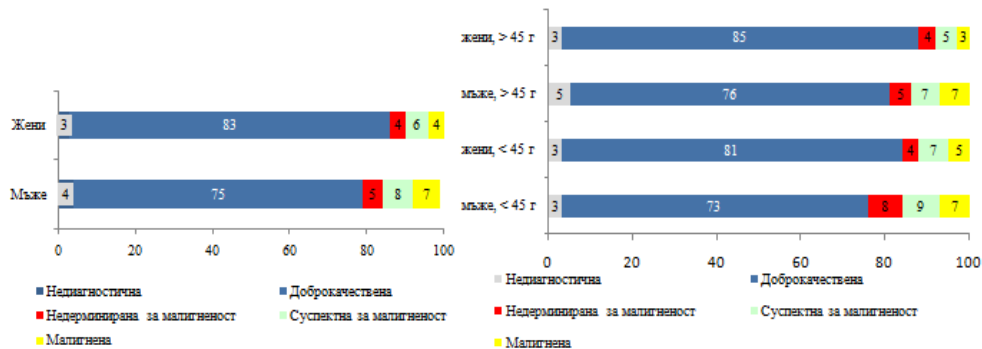
доброкачествена категория. Последната бе също значимо по-висока от тази на пациентите от останалите диагностични категории (недетерминирана - $Z=-3.322$, $p=0.001$, суспектна за малигненост- $Z=-5.887$, $p=0.0001$ и малигнена - $Z=-4.549$, $p=0.0001$). Не установихме значими разлики при сравнението на средните възрасти на пациентите с недетерминирана, суспектна за малигненост и малигнена цитопатологична категория. При пациентите с недиагностична и доброкачествена категория дялът на лицата на възраст над 45 години (63%) бе 1.7 пъти по-голям от този на случаите на възраст под 45 г. При пациентите с недетерминирана, суспектна за малигненост и малигнена категория установихме, че дяловете на лицата на възраст под и над 45 години са със сходна големина, около 50%.

Таблица 30. Характеристика на пациентите с отделните тиреоидни цитопатологични диагностични категории по пол, възраст и възраст над и под 45 г. за целия период на проучването.

Тиреоидни цитопатологични диагностични категории	Пол		Средна възраст $S\pm X$	Възраст	
	Мъже n (%)	Жени n (%)		< 45 г n (%)	>45 г n (%)
Недиагностична (n=268)	47 (18)	221 (82)	52,18±15,21	98 (37)	170(63)
Доброкачествена (n=6797)	797 (12)	5997 (88)	51,65±14,32	2544 (37)	4250(63)
Недетерминирана (n=351)	57 (16)	297 (84)	48,75±15,06	154(44)	200(56)
Суспектна за малигненост (n=499)	82 (16)	417 (84)	47,66±14,75	227(46)	272(54)
Малигнена (n=13)	78 (21)	294 (79)	47,48±18,90	171 (46)	201(54)
Общо (n=1532)	1061 (13)	7226 (87)	51.10±14.60	3194 (39)	5093(61)

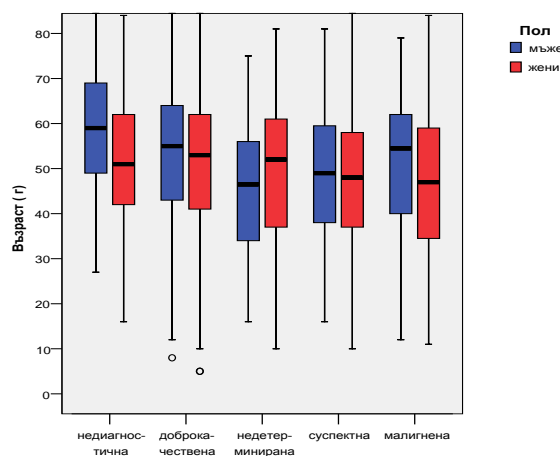
Допълнително оценихме и сравнихме дяловете на отделните цитопатологични категории в групата на мъжете и на жените, както и в техните подгрупи според възрастта под и над 45 г. (фиг. 39 а, б). Извършеният анализ показва, че при мъжете дяловете на всички цитодиагностични категории, с изключение на доброкачествената бяха по-големи в сравнение с дялове на съответните категории при жените (фиг. 39 а). В групата на мъжете под 45 г, дяловете на недетерминирана (8%), суспектната за малигненост (9%) и малигнена (7%) диагностични категории бяха по-големи в сравнение с тези при жените под 45 г. (4%, 7% и 5%, съответно) (фиг. 44 б). В групата на мъжете над 45 г дяловете на недетерминираната (5%), суспектната за малигненост (7%) и малигнена (7%) категории също бяха по-големи в сравнение с тези при жените

над 45 г. (4%, 5% и 3%, съответно). При сравнение на подгрупите мъжете под и над 45 г установихме, че дяловете на недетерминираната и суспектната за малигненост при мъжете под 45 г са по-големи от тези при мъжете над 45 г, а дялът на малигнената цитология бе еднакъв в двете възрастови подгрупи (7%). При сравнение на подгрупите жени под и над 45 г установихме, че дяловете на суспектната за малигненост и малигнена категории при жените под 45 г са по-големи от тези при жените над 45 г, а дялът на недетерминираната цитология бе еднакъв в двете възрастови подгрупи (4%).



Фиг. 39. Дялове на цитопатологични категории на пациентите с тиреоидни нодули, разпределени а) по пол и б) по пол и възраст под и над 45 г. за 20-годишния период на проучването.

В допълнение, средната възраст на пациентите от мъжки пол с недиагностична ($F=8,261$, $p=0,004$), доброкачествена ($F=10,846$, $p=0,001$) и малигнена цитологична категория ($F=4,050$, $p=0,045$) бе значимо по-голяма при сравнение с тази при жените (фиг. 40). Средната възраст на мъжете над 45 г с доброкачествена категория бе значимо по-голяма при сравнение с тази на жените над 45 г със същата диагностична категория (61.13 ± 8.95 c/y 59.80 ± 8.64 , $F=3.141$, $p=0.002$).



Фиг. 40. Средна възраст на мъжете и жените с ТБ на тиреоиден нодул/нодули според определената цитопатологична категории за 20-годишния период на проучването.

В заключение, резултатите от извършения анализ на половата и възрастова характеристика на пациентите с ТБ на тиреоидните нодули за период от 20 години показваха, че дялът на цитологично изследваните жени е приблизително 7 пъти по-голям в сравнение с този на мъжете. Дяловете на мъжете и жените над 45 г са по-големи в сравнение с тези под 45 г, но средна възраст на мъжете е по-голяма в сравнение с тази на жените. Дяловете на мъжете с недетерминиран или суспектен за малигненост, или позитивен за малигненост цитологичен резултат са по-големи в сравнение с тези при жените. При пациентите от мъжки пол, дяловете на мъжете над 45 г с недетерминиран или суспектен за малигненост цитологичен резултат са по-големи в сравнение с тези при мъжете под 45 г, а този с малигнен цитологичен резултат в двете възрастови групи еднакъв. При пациентите от женски пол дялът на доброкачествената цитологична категория нараства с възрастта, но дяловете на жените под 45 г със суспектна за малигненост и позитивна за малигненост цитологична категория са по-големи в сравнение с жените над 45 г. Не установихме разлика в дяловете на мъжете и жените, както и тези на възраст под и над 45 г. между отделните 5- и 10-годишни субпериоди на 20 годишния период на проучването, но отчетохме разлики в различни посоки (нарастване или намаляване) в средната възраст на цитологично изследваните пациенти между отделните 5-годишни субпериоди на проучването.

VI. ХИСТОЛОГИЧНА ВЕРИФИКАЦИЯ НА ЦИТОЛОГИЧНИЯ ОТГОВОР И ОЦЕНКА НА ДИАГНОСТИЧНАТА ТОЧНОСТ НА ЦИТОЛОГИЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ТИРЕОИДНИТЕ НОДУЛИ ЗА ПЕРИОД ОТ 20 ГОДИНИ

- Оценка на чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна стойност на цитологичното изследване на тиреоидните нодули за период от 20 г
- Резултатите от цитологично-хистологичната верификация на включените пациенти в анализа (n=726) показваха наличие на доброкачествена хистологичната диагноза при 249 случая, а при останалите 477 случаи – злокачествена) (табл. 31). Броят на случаите със суспектна за малигненост цитопатологична категория -n=248 (35 мъже и 213 жени, средна възраст 45.87 ± 14.12 г, <45 г-48%) и малигнена цитологична категория -n=204 (43 мъже и 161 жени, средна възраст 43.62 ± 15.50 г, <45 г.- 55%) бе най-голям и следван от този на случаите с доброкачествена цитологична категория -n=195 (35 мъже и 160 жени, средна възраст 52.76 ± 13.66 г, <45 г-33 %), и с недетерминирана категория

n=79 (7 мъже и 72 жени, средна възраст 48,20±15,56 г, <45 г-43%), но без нито един случай с недиагностична цитопатологична категория.

Таблица 31. Резултати от цитологично-хистологичната верификация на включените пациенти в анализа.

Цитопатологични категории-тиреоидни нодули	Хистологична диагноза				Общо
	доброкачествена		злокачествена		
	n	%	n	%	n (%)
Недиагностична	0	0	0	0	0
Доброкачествена	182	93	13	7	195 (27)
Недетерминирана	38	48	41	52	79 (11)
Суспектна за малигненост	27	11	221	89	248 (34)
Малигнена	2	1	202	99	204 (28)
Общо	249	34	477	66	726 (100)

При 182 пациента от групата пациенти с доброкачествена цитологична и хистологична диагноза, цитологичният резултат бе определен като истински негативен (T negative), а при останалите 13 случая с доброкачествената цитологична диагноза, но с хистологични данни за злокачествен тиреоиден тумор, цитологичният резултат бе класифициран като фалшиво негативен (Fnegative). При 202 случая от групата пациенти с малигнена цитологична диагноза (n=204), цитологичният отговор бе потвърден хистологично и бе определен като истински позитивен (Tpositive). При останалите 2 случая от тази група отчетохме несъвпадение между цитологичната и хистологичната диагноза и цитологичният отговор бе определен като фалшиво позитивен (Fpositive). При 38 случая от групата пациенти с недетерминирана цитологична категория (n=79) и при 27 случая от тези със суспектна за малигненост цитологична категория (n=248), при които хистологичната верификация показва наличие на доброкачествено тиреоидно заболяване, цитологичният резултат бе определен като фалшиво позитивен (Fpositive). При останалите 41 случая от групата на недетерминираната цитологична категория, както и по-големият брой пациенти от групата на суспектната за малигненост категория (n=221), при които хистологично бе диагностициран злокачествен тиреоиден тумор, цитологичният резултат бе определен като истински позитивен (Tpositive). На табл. 32 са представени обобщени резултати от извършената цитологично-хистологична верификация на проучените пациенти.

Таблица 32. Определяне на цитологичния резултат според хистологична диагноза при пациентите с цитологично -хистологичната верификация.

Цитопатологични категории на тиреоидните нодул/нодули	Цитологична-хистологична верификация				
		Fnegative	Fpositive	Tnegative	Tpositive
Доброкачествена (n=195)	n	13	-	182	-
Недетерминирана за малигненост (n=79)	n	-	38	-	41
Суспектна за малигненост (n=248)	n	-	27	-	221
Малигнена (n=204)	n	-	2	-	202
Общо (n=726)	n	13	67	182	464

На базата на получените резултати от цитологично-хистологичната верификация изчислихме показателите чувствителност, специфичност, точност, позитивна и негативна предиктивна стойност (ППС и НПС), както и фалшиво позитивните и фалшиво негативните резултати (ФПР и ФНР), в три последователни варианта. В първия вариант, отразяващ реално тези показатели, включихме само случаите със сигурна доброкачествена и малигнена цитопатология (T negative и Tpositive) Във втория и третия вариант прибавихме последователно случаите със суспектна и недетерминирана за малигненост категории, които определихме условно като Tpositive и Fpositive. Получените стойности на показателите за първия вариант са представени поотделно на таблици 33, 34 и 35. Извършените изчисления в първия вариант показаха висока чувствителност (93%), специфичност (99%), точност (96%), и ППС (99%) на цитологичната диагностика на злокачествените тиреоидни нодули. Извършените изчисления на същите параметри във вариант 2 и 3 показаха логично намаление на точността, специфичността и ППС и липса на промяна в НПС. При сравнение на показателите точност, специфичност и ППС между вариант 1 и вариант 2 отчетохме намаление на техните стойности с 13%, 3% и 5%, съответно, и нарастване на чувствителността с 3%. При сравнение на стойностите на изчислените параметри между вариант 1 и 3 отчетохме намаление на специфичността, точността и ППС с 26%, 7% и 12%, съответно и сходно увеличение на чувствителността (3%). Сравнението на стойностите на същите показатели между вариант 2 и 3 показва намаление на специфичността, точността и ППС с 13%, 5% и 6% съответно и липса на промяна в стойността на чувствителността.

Таблица 33. Диагностична точност на цитологичното изследване на тиреоидните нодули (Вариант 1).

Цитопатологични категории	Цитологична-хистологична верификация				Общо	
		Fnegative	Fpositive	Tnegative		Tpositive
Доброкачествена	n	13	0	182	0	195
Малигнена	n	0	2	0	202	204
Общо	n	13	2	182	202	399
Показатели –Вариант 1						
Чувствителност = $T_{positive}/T_{positive}+F_{negative}.100=202/202+13.100=93.95\%$						
Специфичност = $T_{negative}/T_{negative}+F_{positive}.100=182/182+2.100=98.91\%$						
Точност = $T_{positive}+T_{negative}/$ Общ n. $100=202+182/399=96.24\%$						
ППС = $T_{positive}/T_{positive}+F_{positive}.100=202/202+2.100=99.02\%$						
НПС = $T_{negative}/T_{negative}+F_{negative}.100=182/182+13.100=93.33\%$						
ФНР =(1 –Чувствителност).100=6.05%						
ФПР =(1 –Специфичност).100=1.09%						

Табл. 34. Диагностична точност на цитологичното изследване на тиреоидните нодули (Вариант 2).

Цитопатологични категории	Цитологична-хистологична верификация				Общо	
		Fnegative	Fpositive	Tnegative		Tpositive
Доброкачествена	n	13	0	182	0	195
Малигнена	n	0	2	0	202	204
Суспектна за малигненост	n	0	27	0	221	248
Общо	n	13	29	182	423	647
Показатели –Вариант 2						
Чувствителност = $T_{positive}/T_{positive}+F_{negative}.100=423/423+13.100=97.02\%$						
Специфичност = $T_{negative}/T_{negative}+F_{positive}.100=182/182+29=86.25\%$						
Точност = $T_{positive}+T_{negative}/$ Общ n. $100=423+182/647=93.51\%$						
ППС = $T_{positive}/T_{positive}+F_{positive}.100=423/423+29.100=93.58\%$						
НПС = $T_{negative}/T_{negative}+F_{negative}.100=182/182+13.100=93.33\%$						
ФНР =(1 –Чувствителност).100=2.98%						
ФПР =(1 –Специфичност).100=13.75%						

Таблица 35. Диагностична точност на цитологичното изследване на тиреоидните нодули (Вариант 3).

Цитопатологични категории	Цитологична-хистологична верификация				Общо	
		Fnegativ	Fpositiv	Tnegativ		Tpositiv
Доброкачествена	n	13	0	182	0	195
Малигнена	n	0	2	0	202	204
Суспектна за малигненост	n	0	27	0	221	248
Недетерминирана	n	0	38	0	41	79
Общо	n	13	67	182	464	726
Показатели –Вариант 3						
Чувствителност =Tpositive/Tpositive+Fnegative.100=464/464+13.100= 97.27%						
Специфичност =Tnegative/Tnegative+Fpositive.100=182/182+67= 73.09%						
Точност =Tpositive+Tnegative/Общ n.100=464+182/726.100= 88.98%						
ППС = Tpositive/Tpositive+Fpositive.100=464/464+67.100= 87,38%						
НПС = Tnegative/Tnegative+Fnegative.100=182/182+13.100=93.33%						
ФНР =(1 –Чувствителност).100=2.73%						
ФПР =(1 –Специфичност).100=26.91%						

На таблица 36 са представени в обобщен вид получените стойности на отделните статистически показатели, характеризиращи диагностичната точност на цитологичното изследване на тиреоидни нодули на базата на извършените изчисления при вариант 1 и 2 (включени са пациентите с малигнена и суспектна за малигненост цитологична категория) и вариант 1 и 3 (включени са случаите с малигнена, суспектна за малигненост и недетерминирана цитологична диагноза). Те показват, че точността на метода е много висока, варираща между 89 и 99%. ППС за малигненост варира между 87% и 94% при отчитане на случаите от трите цитопатологични категории или само тези с малигнена и суспектна за малигненост цитологична категория. От друга страна, НПС, която определя вероятността за доброкачествена хистологична диагноза в случаите с негативен за малигненост цитологичен резултат е също висока - 93%.

Таблица 36. Диагностична точност на цитологичната диагноза на тиреоидни нодули при анализ на случаите с малигнена, суспектна и недетерминирана за малигненост цитопатологични категории (Вариант 1 и 2 или 1 и 3).

Статистически показател	Вариант 1 и 2 %	Вариант 1 и 3 %
Точност	94-96	89-99
Фалшиво негативни резултати	3-6	3-6
Фалшиво позитивни резултати	1-14	1-27
Позитивна предиктивна стойност	94-99	87-99
Негативната предиктивна стойност	93	93
Чувствителност	94-97	94-97
Специфичност	86-99	73-99

- *Анализ на хистологичните диагнози на проучените пациенти с цитологична-хистологична верификация на тиреоидните нодули за период от 20-години според тиреоидната цитопатологичната категория*

Резултатите от извършената корелация на цитологичния отговор с хистологичната диагноза на всички пациенти с цитологична-хистологична верификация на тиреоидните нодули, разпределени според четирите цитопатологични категории са показани на табл. 37. Дялът на всички пациенти с цитологична-хистологична верификация бе само 9% от общия брой случаи с извършена ТБ на тиреоиден нодул/нодули за целия период на проучването. Изчислението на тези дялове във всяка от четирите цитопатологични категории показва, че дялът на пациентите с доброкачествена цитологична категория и цитологично-хистологична верификация (3%) е най-малък, следван по големина от дяловете на пациентите с недетерминирана, суспектна за малигненост и малигнена категория – 23%, 50% и 55%, съответно. Дялът на случаите с доброкачествена хистология (34%) бе близо два пъти по-малък от този на пациентите със злокачествена хистологична диагноза (66%). При пациентите с доброкачествена цитопатологична категория или с истински негативен цитологичен резултат (93%), както и при пациентите с недетерминирана (48%), суспектна за малигненост (11%) и малигнена (1%) цитологични категории, при които цитологичния резултат бе оценен като фалшиво позитивен, нодозната фоликуларна/аденоматозна струма с дегенеративни промени бе най-честата доброкачествена хистологична диагноза (84%).

При пациентите от всички цитопатологични категории с малигнена хистологична диагноза (истински позитивен или фалшиво негативен цитологичен резултат) най-често

бе диагностициран ПТК - n=449 (95%). Хистологичната диагноза ФТК бе поставена общо при 8 пациента (1.6%), като 4 тумора бяха определени като минимално инвазивен ФТК, а останалите 4 -инвазивен ФТК. Хистологичните диагнози НДТК и МТК бяха отчетени само при 7 случая (1.5%) и 6 случая (1.3%) сред пациентите със суспектна за малигненост и малигнена цитологични категории. При 7 случая (1.5%) от групите със суспектна за малигненост и малигнена цитологична категория хистологичната диагноза бе различна от тази на основните хистологични видове тиреоиден карцином и те бяха обединени в групата други злокачествени тиреоидни тумори (2- първичен лимфом на ЩЖ, 1 - мукоепидермоиден карцином на ЩЖ и 4- метастатичен карцином от бял дроб, колон, меланом и бъбрек).

Таблица 37. Корелация между цитологичната и хистологичната диагноза при пациентите с цитологична-хистологична верификация за целия период на проучването.

Цитологична диагноза		Хистологична диагноза	
Категории – тиреоидни нодули	Хирургия n (%)	Доброкачествена n (%)	Злокачествена n (%)
Доброкачествена (n=6797)	195 (3)	182 (93)	13 (7)
		- НФС - 161(88) - ТХ - 12 (7) - БС - 5 (3) - ФА- 4 (2)	- ПТК - 11 (85) - ФТК - 2 (15)
Недетерминирана (n=351)	79 (23)	38 (48)	41 (52)
		- НФС - 26 (68) - ТХ - 7 (19) - ФА- 5 (13)	- ПТК - 38 (93) - ФТК - 3 (7)
Суспектна за малигненост (n=499)	248 (50)	27 (11)	221 (89)
		- НФС - 19 (70) - ТХ - 6 (22) - ФА- 2 (8)	- ПТК - 210 (95) - ФТК - 3 (1) - НДТК - 3 (1) - МТК – 1 (1) - Други тумори – 4(2)
Малигнена (n=372)	204 (55)	2(1)	202 (99)
		- НФС - 2 (100)	- ПТК - 190 (94) - НДТК - 4 (2) - МТК - 5 (2) - Други тумори – 3 (2)
Общо (n=8019)	726 (9)	249 (34)	477 (66)
		- НФС - 208 (84) - ТХ - 25 (10) - ФА- 11 (4) - БС - 5 (2)	- ПТК - 449 (95) - ФТК - 8 (1.6) - НДТК - 7 (1.5) - МТК – 6 (1.3) - Други тумори – 7(1.5)

Анализът на хистопатологичното стадиране (pTN) на пациентите с отделните цитопатологични категории и хистологично диагностициран първичен тиреоиден карцином показва, че 89% от туморите са с ранен pT стадий (71% pT1 и 18% pT2), а останалите 11% - с авансирал pT стадий (9% pT3 и 2% pT4) (табл. 38). При 124 случая (26%) бяха налице хистологични данни за метастази в лимфните възли (pN1). При пациентите с фалшиво негативен цитологичен резултат (n=13) всички тумори бяха в ранен pT стадий и без данни за метастази в лимфните възли. При пациентите с недетерминирана цитологична категория (n=41), 93% от туморите бяха с ранен pT стадий, а при останалите 7% бе отчетен авансирал pT стадий; дялът на pN1 бе също малък – 5%. При пациентите със суспектна за малигненост цитологична категория (n=218), 95% от туморите бяха с ранен pT стадий, а при останалите 5% бе отчетен авансирал pT стадий; дялът на pN1 бе по-голям в сравнение с този на случаите с недетерминирана цитологична диагноза –18% (40 случая). При пациентите с малигнена цитологична категория (n=199), дяловете на туморите с ранен pT стадий (общо 83%), както и този на pN1 (82 случая /41%) бяха по-малък и по-голям, съответно, при сравнение с тези на случаите със суспектна за малигненост цитологична категория.

Таблица 38. Хистопатологично стадиране на верифицираните първични тиреоидни карциноми според четирите цитопатологични категории на тиреоидните нодули.

Цитопатологични категории – тиреоидни нодули	Хистопатологично стадиране на тиреоидните карциноми-pTN					
	Общ брой n (%)	pT1 n (%)	pT2 n (%)	pT3 n (%)	pT4 n (%)	pN1 n (%)
Доброкачествена	13 (3)	10 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Недетерминирана	41 (9)	28 (8)	9 (10)	2 (5)	1(14)	2 (2)
Суспектна за малигненост	218 (46)	173 (52)	34 (40)	9 (22)	2 (29)	40 (32)
Малигнена	199 (42)	125 (37)	40 (47)	30 (73)	4 (57)	82 (66)
Общ брой	471 (100)	336 (100)	86 (100)	41(100)	7 (100)	124 (100)

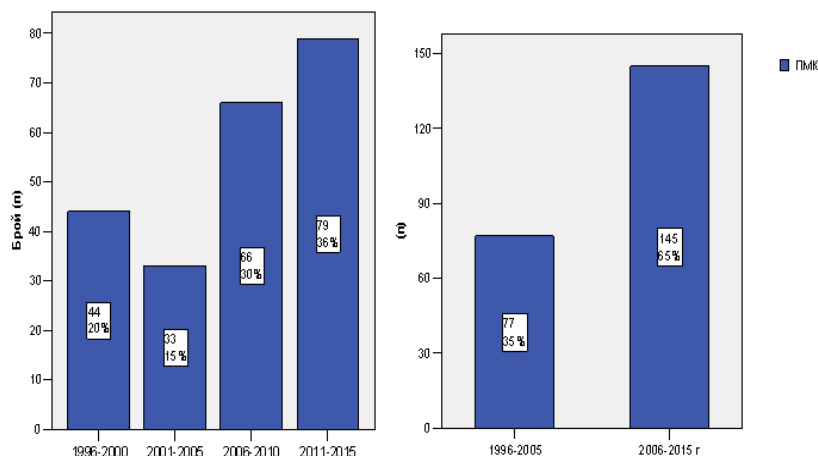
При случаите от четирите тиреоидни цитопатологични диагностични категории и хистологично диагностициран ПТК (n=449) определихме честотата на отделните микроскопски варианти на ПТК (табл. 39). Извършеният анализ показва, че най-голям бе дялът на ПМК (56%), диагностициран в над 50% от всички случаи с ПТК (n=254), следван от този на класическия ПТК – 32% (n=145) и ФВПТК -9% (n=39). При 7 случая със суспектна за малигненост и малигнена цитологична категория хистологично бе

диагностициран ДСВПТК, а при други 4 случая (по 1 и 3 от пациентите със суспектна за малигненост и малигнена категория, съответно) – tall-cell вариант на ПТК. Сред пациентите с фалшиво негативен цитологичен резултат и хистологично диагностициран ПТК (n=11), девет от всички тумора бяха папиларен микрокарцином и само по един – класически и фоликуларен вариант на ПТК. При пациентите с недетерминирана, суспектна за малигненост и малигнена цитологична категория и ПТК, дялът на ПМК бе 60%, 66% и 41%, съответно. В допълнение, средният размер на всички хистологично верифицирани ПМК бе 0.71 ± 0.24 cm, като в 37% от случаите размерът на тумора бе до 0.5 mm (0.3-0.5 cm). При 34 случая (8%) от всички пациенти с цитологична-хистологична верификация и ПМК (по 18 и 16 от пациентите със суспектна за малигненост и малигнена цитологична категория, съответно) бяха налице хистологични данни за метастази в лимфните възли (pN1).

Таблица 38. Хистологична верификация на вариантите на ПТК според цитопатологичните категории на тиреоидните нодули.

ПТК -варианти	Цитопатологични категории-тиреоидни нодули				Общо n (%)
	Доброкачествена n (%)	Недерми- нирана n (%)	Суспектна за малигненост n (%)	Малигнена n (%)	
ПМК	9 (88)	23 (60)	139 (66)	83 (44)	254 (56)
Класически ПТК	1 (9)	8 (21)	57 (27)	79 (41.5)	145 (32)
ФВПТК	1(9)	7 (19)	12 (6)	19 (10)	39 (9)
ДСВПТК	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	6 (3)	7 (2)
Tall-cell вариант	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1)
Общо	11 (100)	38 (100)	210 (100)	190 (100)	449 (100)

При оценка на динамиката в броя на ПМК от групите със суспектна за малигненост и малигнена цитологична категория (n=222) установихме значимо нарастване на диагнозата му през последния 5-годишен период (2011-2015 г- n=79) спрямо първия (1996-2000 г – n=44) и втория 5-годишен период (2001-2005-n=33), както и през втория 10-годишен период (2006-2015 г - n=145) спрямо първия 10-годишен период (1996-2005 г –n=77), (p=0.0001) (фиг. 41 а, б).



Фиг. 41. Динамика в броя на случаите с ПМК от групите със суспектна за малигненост и малигнена цитологична категория през отделните а) 5- и б) 10-годишни периоди на проучването.

В заключение, извършения от нас анализ показва, че цитологичното изследване в нашия клиничен център е силно надежден и точен метод за диференциране на злокачествените тиреоидни нодулите, с висока точност, варираща между 89-99% при включване на случаите със суспектна или недетерминирана за малигненост цитологична категория. При случаите с фалшиво негативен цитологичен резултат най-честата хистологична диагноза бе папиларен микрокарцином. Най-честата причина за фалшиво позитивна цитологична диагноза бе появата на ядрени белези, характерни за ПТК при други тиреоидни заболявания като аденоматозната струма, тиреоидит на Хашимото, фоликуларните аденоми. Тиреоидните нодули с фоликуларен строеж, както и ФВПТК се включват в сивата зона на тиреоидната цитопалогия, поради което е препоръчително тяхното хирургично отстраняване и хистологично верифициране. ПМК е най-честият злокачествен тиреоиден тумор при пациентите със суспектна за малигненост и малигнена категория, като честотата на цитологичната му диагноза нараства през по-късните периоди на проучването.

VI. ИЗВОДИ

1. Налице е широк спектър от хистологични видове и подвидове на тиреоиден карцином
 - Честотата на папиларния карцином е най-висока и нараства през последните 20 години
 - Честотата на недиференцирания и нискодиференцирания тиреоиден карцином е най-ниска и не показва промяна за периода на проучване
 - Преобладават туморите с ранен стадий (pT1 и pT2)
 - При една четвърт са налице хистологични данни за метастази в лимфните възли (pN1)
 - Честотата на женския пол е по-висока при всички видове злокачествени тумори
 - Възрастта при пациентите с папиларен карцином е най-ниска, с еднакъв дял в млада и средна възраст

2. При папиларния тиреоиден карцином е налице разнообразен спектър от хистологични варианти:
 - Най-висока е честотата на папиларния микрокарцином, следвана от класическия и фоликуларния вариант, нарастваща за последните 20 години.
 - Определянето на вариантите на папиларния карцином има прогностично значение
 - ✓ Микрокарцином –най-често ранен стадий (T1N0), но единични случаи с начална екстратиреоидна инвазия (pT3) и метастази в лимфни възли (pN1), връзка между N1 и размера, и мултифокалността на тумора
 - ✓ Класическият и фоликуларният вариант – преобладава pT2 стадия, в една трета - метастази в лимфни възли (pN1)
 - ✓ При дифузния склерозиращ и tall cell варианти – по-често мултифокалност, авансирал локален (T3) и нодален стадий (N1)
 - ✓ При всички варианти преобладава женския пол, с изключение на tall cell варианта
 - Налице са характерни възрастови различия
 - ✓ Пациентите с дифузен склерозиращ вариант –най-млади, а тези с редки и tall cell варианти – по-възрастни в сравнение с останалите варианти

3. Дифузният (или мултинодуларен) подвариант на фоликуларния вариант на папиларния тиреоиден карцином се отличава с по-агресивно локално и нодално поведение, и съдова инвазивност
4. Генно-експресионния профил на папиларния тиреоиден карцином показва наличие на голям брой гени с намалена и повишена експресия
 - някои от тях все още не характеризирани функционално
5. Броят на цитологичните изследвания нараства през последните 20 години
 - Дялът на доброкачествената цитопатологична категория е най-висок и нараства
 - Дялът на суспектната за малигненост категория е по-голям от този на малигнената категория, като и двата намаляват
 - Използването на Бетезда системата за оценка на цитопатологичните категории намалява дяла на недетерминираната за малигненост категория
6. Чрез цитологична-хистологична верификация на отделните цитопатологични диагностични категории се доказва:
 - Високата чувствителност, специфичност и точност на цитологичното изследване на тиреоидните нодули след ТБ под ехографски контрол, с високи позитивна и негативна предиктивна стойност за малигненост
 - Висока специфичност на цитологичната диагностика на най-честия вид тиреоиден карцином, а именно папиларния тиреоиден карцином, вкл. микрокарцинома

VII. ПРИНОСИ

- Извършен е цялостен анализ на голям брой хистологично диагностицирани злокачествени тиреоидни тумори в специализиран клиничен център за период от 20 години
- Описан е много рядък подвариант на фоликуларния вариант на папиларния карцином и са посочени неговите особености
 - Включен, в класификацията на ендокринните тумори, СЗО, 2004
- Извършен е цялостен анализ на цитологичната диагностика на тиреоидните нодули в специализиран клиничен център за период от 20 години
- За първи път е извършена цитологична-хистологична верификация и се доказва високата специфичност и точност на цитологичното изследване на тиреоидните нодули на голям брой български пациенти в специализиран клиничен център.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Публикации в специализирани научни издания (24)

А. Публикации в чуждестранни специализирани научни издания с ИФ

1. **Ivanova R**, P. Soares, P. Castro, M., Sobrinho – Simoes. Diffuse (or multinodular) follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Virchows Arch*, 2002, 440, 418-424. (IF 2.045), цитирания (Scopus) - 55.
2. Nikolova, D., H. Zembutsu, T. Sechanov, K. Vidinov, LS Kee, **R. Ivanova**, E. Becheva, M. Kocova, D. Toncheva, Y. Nakamura. Genome-wide gene expression profiles of thyroid carcinoma: Identification of molecular targets for treatment of thyroid carcinoma. *Oncology reports* 20, 2008, 105-121. (IF 1.524), цитирания (Scopus) - 17.
3. Bircan R, Miehle K, Mladenova G, Ivanova R, **Ivanova R**, Sarafova A, Borissova AM, Lüblinghoff J, Paschke R. Multiple relapses of hyperthyroidism after thyroid surgeries in a patient with long term follow-up of sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 116, 2008, 6, 341-6. (IF 1.896), цитирания (Scopus) - 9.
4. Hadzhiyanev A, **R. Ivanova**, E. Nachev, A. Elenkova, M. Yaneva, S. Zaharieva, M Marinov, J Surchev, A. Ivanova Evaluation of prognostic utility of MIB-1 and p53 expression in pituitary adenomas: correlations with clinical behaviour and follow-up results. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 28, 2014, 3, 502-507. (IF 0.373), цитирания (Scopus) - 3.
5. Zacharieva, S., I. Atanassova, M. Orbetzova, E. Nachev, K. Kalinov, G. Kirilov, R. Shigerminova, **R. Ivanova**, G. Dashev. Circulating vascular endothelial growth factor and active renin concentration and prostaglandin E2 urinary excretion in patients with adrenal tumors. *European Journal of Endocrinology*, 2004, 150, 345-349. (IF 3.140), цитирания (Scopus)- 20.
6. Orbetzova, M., M. Andreeva, S. Zacharieva, **R. Ivanova**, G. Dashev. Ectopic ACTH-Syndrome due to ovarian carcinoma. *Exp. Clin Endocrinol Diabetes*, 105, 1997, 363-365. (IF 0.958), цитирания (Scopus) - 12.

Б. Публикации в чуждестранни специализирани научни издания без ИФ

1. **Ivanova RS**, R. Pandev, R. Kovatcheva, R. Ivanova, Al. Shinkov, T. Sechanov. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid lesions. Turkish-Bulgarian endocrine & breast surgery club meeting, 31 May-02 June 2012, Bansko, Bulgaria. Meeting Proceedings, 2012, p. 22-31.
2. Borissova A-M, Kovatcheva R, Shinkov A, Ivanova RB, Sarafova A, **Ivanova RS**, Lozanov B. Socio-economic aspects of osteoporosis in patients with primary hyperparathyroidism. *Balneoclimatologia*, 2004, 28(Suppl 1): 17-22.

В. Публикации в български специализирани научни издания

1. Ковачева Р, Влахов Й, Стойнов Ю, Шинков А, **Иванова Р**, Залетел К. Резултати от лечението на доброкачествени солидни възли на щитовидната жлеза с високоинтензивен фокусиран ултразвук под ехографски контрол – 3-месечно проследяване. *Ендокринология*, 2015, 20(2): 97-105.
2. Грозева, В, **Р. Иванова**, Г. Тодоров, К. Атанасова, М. Боянов, З. Каменов. Случай на бързорастящ недиференциран инвазивен карцином на щитовидната жлеза. – *Български медиц. журнал*, 5, 2011, 4, 66-71.
3. **Иванова, Р.** Значение на цитологията за диагнозата на тиреоидните нодули. *Наука Ендокринология*, 2008, 2, 86-89.
4. **Иванова Р. С.**, П. Каранова, Р. Ковачева, Н. Кънев, Т. Сечанов. Клинико-морфологична и биологична характеристика на дифузния слерозиращ вариант на папиларния тиреоиден карцином. *Ендокринология*, 12, 2007, 3, 149-156
5. Чобанова, Н., М. Вуков, А. Ягова, **Р. Иванова**. Епидемиологично проучване на заболяемостта от рак на щитовидната жлеза в България след Чернобилската авария. *Ендокринология*, 11, 2006, 2, 86-95
6. Радева М, Шинков А, Борисова А-М, Ковачева Р, **Иванова Р**, Сарафова А. 131I диагностиката като метод за оценка на резултатите от проведената метаболитна терапия при пациенти с хипертиреоидизъм. *Рентгенология и радиология*, 2006, XLV, 2, 109-112.
7. Сечанов Т., Г. Ганчев, М. Велков, **Р. Иванова**. Радикален или консервативен подход при терапията на папиларния карцином на щитовидната жлеза. *Заболявания на щитовидната жлеза*, под ред. на проф. Дамян Дамянов, Съюз на учените в България, 2005, 212-218.
8. **Иванова Р**, П. Каранова. Карцином на щитовидната жлеза – морфология и хистологична класификация. *Заболявания на щитовидната жлеза*, под ред. на проф. Дамян Дамянов, Съюз на учените в България, 2005, 223-230.
9. Ковачева Р, **РС Иванова**, Р. Б. Иванова, Н. Кънев, А-М Борисова. Алгоритъм за ранна диагноза на тиреоидния микрокарцином. *Заболявания на щитовидната жлеза*, под ред. на проф. Дамян Дамянов, Съюз на учените в България, 2005, 32-41.
10. **Иванова Р**, Н. Кънев, П. Каранова, Р. Ковачева, Р. Б. Иванова, М. Генова. Клинико-морфологични белези на три случая с първичен лимфом на щитовидната жлеза. *Ендокринология*, 9, 1, 2004, 49-55
11. Ковачева Р., **РС Иванова**, Р. Б. Иванова, Н. Кънев, А. Сарафова, А-М. Борисова. Диагностична стойност на ехографията, тънкоиглената биопсия под ехографски контрол и цитологично изследване за ранна диагноза на папиларния карцином на щитовидната жлеза. *Ендокринология*, 9, 1, 2004, 42-48

12. Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А, Иванова РБ, **Иванова РС**, Сарафова А, Лозанов Б. Бъбречни прояви при първичен хиперпаратиреоидизъм. Урология, 2004, 10(1): 26-29.
13. Борисова А-М, Р. Ковачева, Р. Б. Иванова, А. Сарафова, А. Шинков, **Р. Иванова**, Б. Лозанов. Хиперпаратиреоидизъм – 7 годишен ретроспективен анализ на специализирана клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания. Ендокринология, 9, 1, 2004, 33-41
14. Ковачева Р, Н. Кънев, **РС Иванова**, Р. Б. Иванова. Възможности на високочестотната ехография за ранната диагноза на тиреоидния карцином. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 11, 2003, 2, 81-86
15. Пандев Р., И. Терзиев, **Р. Иванова**, И. Мендизов. Какво трябва да знаем за фамилния папиларен тиреоиден карцином. Българска хирургия, 3, 2003, 5, 2-5
16. **Иванова, Р.**, Г. Дашев, Б. С. Лозанов, Л. Б. Лозанов. Експресия на HLA-DR, тиреоглобулин, цитокератин и виментин в тиреоцити при болни с болестта на Базедов и тиреодит на Хашимото. Ендокринология, 4, 1999, 1, 40-45

3. Участия в международни научни форуми (26)

А. Резюмета отпечатани чуждестранни специализирани научни издания

1. **Ivanova, R**, Karanova, P, Videnov, K, Sechanov, T, Kanev, N. Pathomorphology of Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma - A Retrospective Analysis for a Period of 10 Years. 13th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. Neuroendocrinology, 2016; 103:104-104. (IF 2.583)
2. Kovatcheva RD, Vlahov JD, Stoinov JI, **Ivanova RS**, Shinkov AD. High-intensity focused ultrasound [HIFU] – a feasible option for the treatment of benign thyroid nodules. 37th Annual Meeting of ETA, 7-11 September 2013, Leiden, The Netherlands. Eur Thyroid J, 2013, 2(suppl 1): 183.
3. Ivanova RB, Kovatcheva R, Kirilov G, **Ivanova RS**, Dimitrova V. Thyroid volume and thyroid hormone levels in pregnant women living in the Sofia area. 36th Annual Meeting of ETA, 8-12 September 2012, Pisa, Italy. Eur Thyroid J, 1(suppl 1): 186.
4. **Ivanova R**, R. Kovatcheva, R.B. Ivanova, A. Shinkov, N. Kanev. Fine-needle biopsy of suspicious parathyroid lesions. 23rd European Congress of Pathology, 27 August – 1 September 2011, Helsinki, Finland. Virchows Archive, 2011, 459(Suppl 1): S150. (IF 2.491).
5. **Ivanova RS**, Kovatcheva R, Ivanova RB, Shinkov A, Kanev N, Sechanov T. Papillary thyroid microcarcinoma – fine needle biopsy diagnosis and accuracy. XXII European Congress of Pathology, 4-9 September 2009, Florence, Italy. Virchows Archiv, 455(Suppl 1): S174. (IF 2.305)

6. **Ivanova R**, N. Kanev, P. Karanova, R. Kovatcheva. Diagnosis of metastatic carcinoma of the thyroid gland by fine needle aspiration cytology. A report of clinical and morphological features of a case with thyroid metastases from colon adenocarcinoma. XX European Congress of Pathology, 3-8 September 2005, Paris, France. Virchows Archiv, 447(2): 426. (IF 2,224)
 7. **Ivanova R**, P. Karanova. Morphological characteristics of the papillary thyroid carcinoma: a analysis of 550 cases. XIII Balkan Congress of Endocrinology, 19-22 October 2005, Bucharest, Acta Endocrinologica, 1, 2005, Suppl. 3, 17.
 8. Borissova A-M, Ivanova RB, Velkov M, **Ivanova R**, Kovatcheva R, Shinkov A, Setchanov T. Parathyroid carcinoma: 9-year experience at the Clinic of thyroid and metabolic bone disorders. XIII Balkan Congress of Endocrinology, 19-22 October 2005, Bucharest, Romania. Acta Endocrinologica, 2005, 1(Suppl 3): 107.
 9. Borissova A-M, Shinkov A, Kovatcheva R, Ivanova RB, Sarafova A, **Ivanova R**, Lozanov B. Hyperparathyroidism – a nine-year retrospective analysis at the Specialized clinic of thyroid and metabolic bone diseases. XIII Balkan Congress of Endocrinology, 19-22 October 2005, Bucharest, Romania. Acta Endocrinologica, 2005, 1(Suppl 3): 98.
 10. Kovatcheva R, **RS Ivanova**, R.B. Ivanova, N. Kanev, A-M. Borissova, A. Sarafova. Papillary Thyroid Cancer – diagnostic algorithm. XIII Balkan Congress of Endocrinology, 19-22 October 2005, Bucharest, Romania. Acta Endocrinologica, 2005, 1(Suppl 3): 61.
 11. Borissova A-M, Kovatcheva R, Shinkov A, Ivanova R.B, Sarafova A, **Ivanova R**, Lozanov B. Socio-economic Aspects of osteoporosis in patients with primary hyperparathyroidism. IOF World Congress on Osteoporosis, 14-18 May 2004, Rio De Janeiro, Brasil. Osteoporosis International, 2004,15(Suppl 1): S84. (IF 2.954)
 12. Lozanov L., G. Kirilov, I. Atanassova, **R. Ivanova**, G. Dashev. A comparative study of thyroid autoimmunity in Graves' disease in respect to thyroid associated ophthalmopathy. J. Endocrinol. Invest., 24 (Suppl. to 6), 2001, 89, (abstract 178) (IF 1.592)
 13. Kovatcheva R, Kanev N, **Ivanova RS**, Ivanova RB, Dashev G. Possibilities of high-resolution ultrasonography (HR USG) in the early diagnosis of thyroid cancer. Thyroid One – Thyroid Cancer International Symposium, 7-10 October 1998, Linz, Austria. Thyroid, 8(12): 1233. (IF 2.219)
 14. Kovatcheva R, N. Kanev, **RS Ivanova**, R.B. Ivanova, G. Dashev. 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. (IF 0.613).
- Б. Участия с отпечатани резюмета в сборници*
15. Kovatcheva R, Vlahov JD, Stoinov JI, Shinkov A, **Ivanova R**. US-guided moving-beam HIFU treatment of benign solid thyroid nodules: 3 months of follow-up. 3rd European Symposium on Focused Ultrasound Therapy, 15-16 October 2015. Abstract ID: 33.

16. Elenkova A, Atanasova I, Kirilov G, Natchev E, **Ivanova R**, Kovatcheva R, Borissova A-M, Tcharaktchiev D, Dimitrov H, Zaharieva S. High prevalence of autoimmune thyroid diseases in women with prolactinomas: should the routine screening for thyroid dysfunction be introduced in these patients? XVI Congress of the European Neuro Endocrine Association, 10-13 September 2014, Sofia, Bulgaria, Abstract book, 55.
17. Shinkov A, Borissova A-M, Manova J, Kovatcheva R, Ivanova RB, **Ivanova R**, Vlahov J, Daly A, Castermans E, Beckers A. A case of multiple endocrine hyperplasia type 1. XVI Congress of the European Neuro Endocrine Association, 10-13 September 2014, Sofia, Bulgaria. Abstract book, p. 79.
18. **Ivanova-Boyanova R**, R. Kovatcheva, Shinkov A, Kanev N, Sechanov, T. Medullary carcinoma of the thyroid: A preoperative cytologic-based diagnosis. XVI Congress of the European Neuro Endocrine Association, 10-13 September 2014, Sofia, Bulgaria. Abstract book, p. 3.
19. **Ivanova RS**, P. Karanova, R. Kovatcheva, R.B. Ivanova, A. Sarafova, N. Kanev. Analysis of thyroid aspiration diagnosis of papillary carcinoma: cytohistologic correlation. VIII World Congress of Pathology and Laboratory Medicine, 26-30 May 2005, Istanbul, Turkey. Abstract book, p. 146.
20. Kovatcheva R, **Ivanova RS**, Ivanova RB, Kanev N, Borissova A-M. The role of ultrasound-guided fine-needle biopsy and cytology in the diagnosis of papillary thyroid cancer. II Macedonian Congress on Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders with International Participation, Sept 29 – Oct 02, 2004. Ohrid, Macedonia. Abstract book, 16.
21. **Ivanova RS**, R. Kovatcheva, N. Kanev, R. B. Ivanova, A. Sarafova, G. Dashev. Preoperative accuracy of fine needle aspiration cytology in papillary thyroid cancer. 29th Annual Meeting of the European Thyroid Association, 18-22 October 2003, Edinburgh, GB. Abstract book, p. 143.
22. **Ivanova R.**, G. Dashev, B. S. Lozanov, L. B. Lozanov. HLA-DR, thyroglobulin, cytokeratin and vimentin expression in thyrocytes of patients with Grave's disease and Hashimoto's thyroiditis. First Makedonian Congress of Endocrinology and metabolic disorders, Ohrid, Macedonia, 18-21 October 2000, P123
23. **Ivanova RS**, P. Karanova, T. Sechanov, R. Kovatcheva. Cytologic and histologic features of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid cancer – case report. First Macedonian Congress on Endocrinology and Metabolic disorders with international participation, 18-21 October 2000, Ohrid, Macedonia. Abstract book, p. 137.
24. **Ivanova R.**, G. Dashev. Expression of basement membrane proteins collagen type IV and laminin in thyroid diseases. Stromal reaction in preneoplastic and early cancerous lesions. VII EUROCELLPATH, May 1997, 9-14, Metsovo, Ioninnina, Greece, P18

25. Kovatcheva R, G. Tchavrakov, **R. Ivanova**, B. Lozanov. Malignant lymphoma with first manifestation in the thyroid gland. IX Balkan Congress of Endocrinology, 7-11 May 1997, Thessaloniki, Greece. Abstract book, p. 46.
26. Todorova, St. M., **RS Ivanova**, R.B. Ivanova, G. I. Chavrakov. The secretion of parathyroid hormone from ectopic parathyroid adenoma during the therapy with calcitonin. International Conference on progress in bone and mineral research. Vienna, Austria, October 14-16, 1994, P49.

4. Участия в национални научни форуми (46)

A. Резюме на отпечатани в български специализирани научни издания

1. Шинков А, Ковачева Р, **Иванова РС**, Влахов Й. Случаи на нискодиференциран тиреоиден карцином – клинична и ехографска картина и диференциално-диагностични проблеми. XVII Национален конгрес по ултразвук в медицината, 23-25 октомври 2014, Сандански. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2014, 22(2-3): 39.
2. Ковачева Р, Й. Влахов, Ю. Стойнов, **Р. Иванова**, А. Шинков. Лечение на нефункциониращи възли на щитовидната жлеза с високо-интензивен фокусиран ултразвук (ВИФУ). XVI Национален конгрес по ултразвук в медицината, 7-9 ноември 2013, Пловдив. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 21(2-3): 19.
3. Ковачева Р, Й. Влахов, Ал. Шинков, Р.Б. Иванова, **РС Иванова**, Ю. Манова, М. Ангелова, М. Борисова. Склерозирание с абсолютен алкохол под ехографски контрол на паратиреоидни лезии. XIV Конгрес по ултразвук в медицината с международно участие, 2-4 декември 2011, Сандански. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 19(2): 20.
4. Ковачева Р, Ю. Манова, **РС Иванова**, К. Попов, Н. Кънев. Диагностични проблеми при метастатични тумори в щитовидната жлеза. XIII конгрес по ултразвук в медицината, 14-16 октомври 2010, София. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2010, 18(2): 24.
5. **Иванова РС**, Р. Ковачева, Р.Б. Иванова, А. Шинков, Й. Влахов, Ю. Манова, М. Ангелова. Тънкоиглена биопсия под ехографски контрол на паратиреоидни лезии, XIII Национален конгрес по ултразвук в медицината. София 14-16 октомври. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2010, 18(2): 26.
6. Шинков А, Й. Влахов, Р.Б. Иванова, **РС Иванова**, Р. Ковачева. Папиларен карцином на щитовидната жлеза при брат и сестра – вероятен случай на фамилен папиларен карцином. XIII Национален конгрес по ултразвук в медицината. София 14-16 октомври. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2010, 18(2): 26.
7. **Иванова РС**, Р. Ковачева, Шинков А, Н. Кънев, Сечанов Т. Метастатични възли в щитовидната жлеза – роля на ехографията и тънкоиглената биопсия. XII

- Конгрес по ултразвук в медицината, 28-30 май 2009, Боровец. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2009, 17 (1): 30.
8. Шинков А, Р. Ковачева, **Р. Иванова**, Й. Влахов, А-М. Борисова. Диагностични проблеми при съчетание на паратиреоидна и тиреоидна патология – място на ехографското изследване. XII Конгрес по ултразвук в медицината, 28-30 май 2009, Боровец. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2009, 17 (1): 32.
 9. Ковачева Р, **РС Иванова**, А-М. Борисова, А. Шинков, Р.Б. Иванова, А. Сарафова. Резултати от тънкоиглена пункционна биопсия (ТПБ) под ехографски контрол с цитологично изследване при пациенти с нодозна струма. VIII Национален Конгрес по Ендокринология, 19 – 21 октомври 2006, Пловдив. Ендокринология, 11(Супл 3): 58.
 10. Иванова РБ, Й. Влахов, **РС Иванова**, Р. Ковачева, Т. Сечанов. Клинико-морфологичен анализ на случай с паратиреоиден карцином. VIII Национален Конгрес по Ендокринология, 19 – 21 октомври 2006, Пловдив. Ендокринология, 11(Супл 3):98.
 11. Иванова, Р. Б., А. Сарафова, **РС Иванова**, А-М. Борисова, Т. Сечанов, R. Pashke. Случай на хронично рецидивираща тиреотоксикоза със стимулираща TSH-R мутация. IX-ти Национален Конгрес по ендокринология, Пловдив, 2006, Ендокринология, IX, Suppl. 3, 2006, 82
 12. Иванова РБ, **РС Иванова**, Р. Ковачева, Р. Митова, Н. Кънев, А-М. Борисова. Случай с първична паратиреоидна хиперплазия при МЕН тип I. VIII Национален Конгрес по Ендокринология, 19 – 21 октомври 2006, Пловдив. Ендокринология, 11(Супл 3):99.
 13. **Иванова РС**, Р. Ковачева, Н. Кънев. Предоперативна цитологична диагноза на медуларен карцином – клиничен случай. VIII Национален Конгрес по Ендокринология, 19 – 21 октомври 2006, Пловдив. Ендокринология, 11(Супл 3):125.
 14. **Иванова РС**, Р. Ковачева, Н. Кънев. Предоперативна цитологична диагноза на медуларен карцином. X Национален конгрес по ултразвук в медицината, 12-14 октомври 2006, Боровец. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2006, 14(1): 13.
 15. Ковачева Р, **РС Иванова**, А-М. Борисова, А. Шинков, Р.Б. Иванова, А. Сарафова. Тънкоиглена пункционна биопсия (ТПБ) под ехографски контрол с цитологично изследване при пациенти с нодозна струма. X Национален конгрес по ултразвук в медицината, 12-14 октомври 2006, Боровец. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 14(1): 12.
 16. **Иванова РС**, Р. Ковачева, Н. Кънев, П. Каранова, Т. Сечанов. Дифузен слерозиращ вариант на папиларния тиреоиден карцином – ехографски и цитологични особености. IX Национален Конгрес по Ултразвук в Медицината,

Пампорово, 4-6 ноември 2005. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2005, 13(2): 17.

17. Иванова РБ, Р. Ковачева, Н. Кънев, **РС Иванова**, Р. Митова, А-М. Борисова. Съмнение за МЕНІ при пациентка с множествена хиперплазия на парашитовидните жлези. IX Национален Конгрес по Ултразвук в Медицината, Пампорово, 4-6 ноември 2005. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2005, 13(2): 47.
18. **Иванова РС**, Кънев Н, Каранова П, Ковачева Р, Иванова РБ, Генова М. Първичен лимфом на щитовидната жлеза: клинично и морфологично проучване. VII Национален конгрес по ендокринология, Варна, 15-18 октомври 2003, Ендокринология, 8(3): 190-191.
19. Ковачева Р, **Иванова РС**, Кънев Н, Иванова РБ, Сарафова А, Борисова А-М. Ехография и тънкоиглена биопсия на щитовидната жлеза – надеждни методи за ранната диагноза на папиларния тиреоиден карцином. VII Национален конгрес по ендокринология, Варна, 15-18 октомври 2003, Ендокринология, 8(3): 193.
20. **Иванова Р.**, П. Каранова, Г. Дашев, Т. Сечанов, Р. Пандев, Н. Кънев. Морфологични и биологични особености на злокачествените тумори на щитовидната жлеза. VII национален симпозиум “Акад. Иван Пенчев”, Ендокринология, 2001, 3, 22 (О- 26)
21. Каранова П., Р. Пандев, **Р. Иванова**, Г. Дашев, С. Петров. Морфологична характеристика на микрокарциномите на щитовидната жлеза. VII национален симпозиум “Акад. Иван Пенчев”, Ендокринология, 2001, 3, 22 (Р-11)
22. Ковачева Р, **Иванова Р**, Кънев Н, Дашев Г, Лозанов Б. Диагностичен подход при болни със съмнение за карцином на щитовидната жлеза. VII Национален симпозиум “Акад. Иван Пенчев”, Пампорово, 19-21 септември 2001, Ендокринология, 6, 3: 17-18.

Б. Участия с отпечатани резюмета в сборници

23. **Иванова РС**, А. Шинков, Р. Ковачева, А-М. Борисова, Т. Сечанов, Н. Кънев. Патоморфология на паратиреоидните тумори – ретроспективен анализ за период от 5 години. Юбилеен национален конгрес по ендокринология “50 години Българско дружество по ендокринология”, 8-11 октомври 2015, Пловдив. Сб. Резюмета, 94-95.
24. Ковачева Р, Влахов Й, Стойнов Ю, **Иванова РС**. Дългосрочна ефективност на лечението с високо-интензивен фокусиран ултразвук (ВИФУ) под ехографски контрол на доброкачествени възли на щитовидната жлеза при еутиреоидни пациенти. Юбилеен национален конгрес по ендокринология “50 години Българско дружество по ендокринология”, 8-11 октомври 2015, Пловдив. Сб. Резюмета, 44-45.
25. Шинков А, М. Стойнова, Й. Матророва, А. Еленкова, **Р. Иванова**, Р. Ковачева, А-М. Борисова. Случай на медуларен тиреоиден карцином с ектопичен АСТН-зависим хиперкортизолизъм. Юбилеен национален конгрес по ендокринология “50

- години Българско дружество по ендокринология”, 8-11 октомври 2015, Пловдив. Сб. Резюмета, 111.
26. **Иванова РС**, П. Каранова, Р. Б. Иванова, А. Шинков, Р. Ковачева. Значение на цитологията за диагнозата на тиреоидните заболявания и Bethesda системата за отговор на тиреоидна цитопатология. X Национален конгрес по ендокринология, 11-14 април 2013, Пловдив. Сб. Резюмета, 44.
 27. Ковачева Р, Й. Влахов, Ю. Стойнов, **Р. Иванова**, А. Шинков, К. Ортюно, Т. Дрюк. Резултати от лечение на първичен хиперпаратиреоидизъм с високоинтензивен фокусиран ултразвук (ВИФУ). X-ти национален конгрес по ендокринология, 11-14 април 2013, Пловдив. Сб. Резюмета, 63.
 28. Ковачева Р, Й. Влахов, Ю. Стойнов, **Р. Иванова**, А. Шинков, К. Ортюно. Приложение на високоинтензивен фокусиран ултразвук (ВИФУ) за лечение на доброкачествени тиреоидни възли. X-ти национален конгрес по ендокринология, 11-14 април 2013, Пловдив. Сб. Резюмета, 41.
 29. Еленкова А, И. Атанасова, Г. Кирилов, Е. Начев, **Р. Иванова**, Р. Ковачева, А-М. Борисова, С. Захаријева. Автоимунни тиреоидни заболявания при пациенти с пролактином. X Национален конгрес по ендокринология, Пловдив, 11-14 април 2013. Кн. Резюмета, 35.
 30. **Иванова РС**, П. Каранова, Р. Б. Иванова, А. Шинков, Р. Ковачева. Цитологична диагноза на паратиреоидните тумори. X Национален конгрес по ендокринология, 11-14 април 2013, Пловдив. Сб. Резюмета, 65.
 31. Ковачева Р, А-М. Борисова, А. Шинков, Й. Влахов, РБ Иванова, М. Ангелова, Ю. Манова, **Р.С. Иванова**. Хиперпаратиреоидизъм - честота, форми, диагностичен и терапевтичен подход – ретроспективен 5-годишен анализ. X Национален конгрес по ендокринология, Пловдив 9-11 юни 2011, Сб. резюмета, 43.
 32. Кънев Н., Р. Ковачева, **РС Иванова**, Р.Б. Иванова, А.Сарафова. Метастатични лимфни възли в шията от първичен тумор с друга локализация. IX Национален конгрес по ултразвук, 4-6 ноември 2005, Пампорово.
 33. **Иванова Р.**, П. Каранова, Т. Сечанов, Г. Ганчев, Н.Кънев. Хистологична диагноза и стадии на карцинома на щитовидната жлеза –ретроспективен анализ за период от 10 години. IX-ти Нац. Конгрес по патология, 2-4 ноември, София, 2006, Д26
 34. **Иванова РС**, Ковачева Р, Кънев Н. Предоперативна цитологична диагноза на случай с медуларен тиреоиден карцином. IX Национален Конгрес по патология с международно участие, 2-4 ноември 2006, София. Сб. резюмета, 74.
 35. **Иванова РС**, П. Каранова, Н. Кънев, Р. Ковачева. Случай с метастаза в щитовидната жлеза от аденокарцином на колона. V Национална конференция по патология, “Колоректален карцином”, Шумен, 4-6 юни 2004. Сб. резюмета, 22.

36. Иванова РБ, Влахов Й, Сечанов Т, **Иванова РС**, Ковачева Р, Борисова А-М. Паратиреоиден карцином – клинични и диагностични особености. VIII Национална конференция по ултразвук в медицината, 11-13 ноември 2004, Боровец.
37. Ковачева Р, **Иванова РС**, Иванова РБ, Кънев Н, Борисова А-М, Сарафова А. Микрокарцином на щитовидната жлеза – диагностичен проблем ли е? VIII Национална конференция по ултразвук в медицината, 11-13 ноември 2004, Боровец.
38. **Иванова РС**, Р. Ковачева, Н. Кънев, Р.Б. Иванова, П. Каранова. Диагностичен подход при лимфома на щитовидната жлеза. VIII Национална Конференция по Ултразвук в Медицината, Боровец, 11-13 ноември 2004.
39. **Иванова РС**, Р. Ковачева, Н. Кънев, П. Каранова. Диагноза на метастатичните тумори в щитовидната жлеза. VIII Национална Конференция по Ултразвук в Медицината, Боровец, 11-13 ноември 2004.
40. Ковачева Р, Н. Кънев, Й. Палашев, **РС Иванова**. Първичен хиперпаратиреоидизъм с нормални стойности на серумния Са и Р. VIII Национална Конференция по Ултразвук в Медицината, Боровец, 11-13 ноември 2004.
41. Ковачева Р, А. Шинков, **РС Иванова**, А-М Борисова. Случай на туларемия с ангажиране на щитовидната жлеза. VIII Национална Конференция по Ултразвук в Медицината, Боровец, 11-13 ноември 2004.
42. Борисова А-М, Р. Ковачева, Р.Б. Иванова, Й. Влахов, Г. Ганчев, **РС Иванова**. Паратиреоиден аденом при болна с глютенена ентеропатия. VIII Национална Конференция по Ултразвук в Медицината, Боровец, 11-13 ноември 2004.
43. **Иванова РС**, П. Каранова, Т. Сечанов, Р. Ковачева. Дифузен склерозиращ вариант на папиларния карцином на щитовидната жлеза – клинично-морфологични особености (анализ на 1 случай в детска възраст). VI Национален конгрес по онкология с международно участие, 19-20 ноември 1999, София. Сб. резюмета, стр. 17.
44. Ковачева Р, Н. Кънев, **РС Иванова**, Р.Б. Иванова, Г. Дашев. Приложение на високочестотната ехография за ранната диагноза на тиреоидния карцином. VI Национален конгрес по онкология с международно участие, 19-20 ноември 1999, София. Сб. резюмета, стр. 28.
45. Ковачева Р, Н. Кънев, **РС Иванова**, Р.Б. Иванова, Г. Дашев. Значение на високочестотната ехография за ранната диагноза на тиреоидния карцином. V Национален симпозиум “Акад. И. Пенчев”, 3-5 юни 1999, Плевен. Сб. резюмета, стр. 26.
46. **Иванова Р.**, Г. Дашев. Експресия на протеините на базалните мембрани колаген тип IV и ламинин при заболявания на щитовидната жлеза. V Национален конгрес по ендокринология, Варна 17-20 октомври 1995, стр.30.