

**LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS AKADEMIJA**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**  
**ENDOKRINOLOGIJOS KLINIKA**

**Lina Karalevičiūtė**

**PAPILINĖS SKYDLIAUKĖS KARCINOMOS ATKRYTIS:  
KLINIKINĖS IR MORFOLOGINĖS NAVIKO SAVYBĖS**

Medicinos vientisųjų studijų programos baigiamasis magistro darbas

Darbo vadovė:

**Dr. Dalia Daukšienė**

Darbo konsultantė:

**Prof. Birutė Žilaitienė**

Kaunas, 2018

# TURINYS

1. SANTRAUKA .....	3
2. SUMMARY .....	4
3. PADĖKA .....	5
4. INTERESŲ KONFLIKTAS.....	5
5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS .....	5
6. SANTRUMPOS .....	6
7. SAŲOKOS .....	7
8. ĮVADAS .....	8
9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	9
10. LITERATŪROS APŽVALGA .....	10
<b>10.1.</b> Papilinio skyd liaukės vėžio epidemiologija .....	10
<b>10.2.</b> PSK atkryčio priežastys ir tikrojo atkryčio nustatymo problema.....	11
<b>10.3.</b> Papilinio skyd liaukės vėžio eigos prognostiniai veiksniai .....	12
11. TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI.....	16
<b>11.1.</b> Tyrimo objektas.....	16
<b>11.2.</b> Tiriamųjų atranka .....	16
<b>11.3.</b> Tyrimo organizavimas ir metodai .....	16
<b>11.4.</b> Statistinės analizės metodai .....	18
12. REZULTATAI .....	19
<b>12.1.</b> Tiriamosios imties demografinė ir morfologinė charakteristika .....	19
<b>12.2.</b> Vienžidininės ir daugiažidininės PSK palyginimas .....	23
<b>12.3.</b> Agresyvios ir palankios eigos PSK histologinių variantų palyginimas.....	25
<b>12.4.</b> Autoimuninio tiroidito įtaka klinikinėms ir morfologinėms PSK savybėms .....	27
13. REZULTATŲ APTARIMAS .....	29
14. IŠVADOS.....	32
15. REKOMENDACIJOS .....	33
16. LITERATŪROS ŠALTINIAI .....	34
17. PRIEDAI .....	37

# 1. SANTRAUKA

**Lina Karalevičiūtė**

PAPILINĖS SKYDLIAUKĖS KARCINOMOS ATKRYTIS: KLINIKINĖS IR MORFOLOGINĖS NAVIKO SAVYBĖS

**Darbo tikslas.** Nustatyti agresyvios eigos papilinės skydliaukės karcinomos (PSK) klinikinius ir morfologinius ypatumus.

**Tiriamųjų kontingentas ir tyrimo metodai.** Atlikta retrospektyvi pooperacinės medžiagos histologinių duomenų analizė pacientų, kurie 2002-2017 metais buvo pakartotinai operuoti dėl PSK atkryčio/persistavimo LSMUL KK Chirurgijos klinikoje. Buvo renkami duomenys apie tiriamųjų lytį, amžių, įvertinta laiko trukmė iki pakartotinės operacijos, operacijų apimtis, pirminio židinio histologinė struktūra ir dydis, židinių skaičius, TNM klasifikacija, skydliaukės tūrio ir masės duomenys, naviko invaziškumo charakteristikos. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS 24.0. Duomenų palyginimui naudoti Student t, Mann – Whitney U ir Chi-kvadrato ( $\chi^2$ ) testai. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai  $p < 0,05$ .

**Rezultatai.** Tirtąjį kontingentą sudarė 53 (79,1%) moterys ir 14 (20,9%) vyrų. Vyrų PSK pirminio židinio dydžio mediana buvo didesnė nei moterų, atitinkamai 27(10-65)mm ir 15(3-52)mm ( $p=0,046$ ). Pirminio židinio dydis daugiažidininės PSK grupėje buvo 22(5-65)mm, o vienžidininėje 13(3-45)mm ( $p=0,021$ ). Limfovaskulinė invazija buvo dažnesnė daugiažidininės PSK atveju, lyginant su vienžidinine, atitinkamai 84,2% ir 53,1% ( $p=0,025$ ). Skydliaukės kapsulės peraugimas buvo dažnesnis esant daugiažidininei PSK ir siekė 78,9%. Taip pat nustatyta, kad daugiažidininė PSK lyginant su vienžidinine dažniau įauga į minkštuosius kaklo audinius/raumenis, atitinkamai 50% ir 21,9% ( $p=0,041$ ). Vyrams dažnesni nei moterims agresyvios eigos histologiniai variantai, atitinkamai 55,6% ir 18,8% ( $p=0,019$ ). Skydliaukės kapsulės peraugimas esant agresyvios eigos PSK histologiniams variantams yra dažnesnis lyginant su palankios eigos variantais, atitinkamai 88,9% ir 52,5% ( $p=0,045$ ). Esant autoimuniniam tiroiditui (AT), amžiaus vidurkis pirmosios operacijos metu buvo mažesnis nei tų, kuriems AT nebuvo nustatytas, atitinkamai  $34,69 \pm 12,11$  ir  $47,21 \pm 14,9$  metai ( $p=0,004$ ).

**Išvados.** Vyrams būdingas didesnis papilinės skydliaukės karcinomos pirminis židinytis bei dažnesni agresyvios eigos histologiniai variantai. Daugiažidininės PSK grupėje dažnesnis skydliaukės kapsulės peraugimas, limfovaskulinė invazija, plitimas į minkštuosius kaklo audinius/raumenis. Skydliaukės kapsulės peraugimas dažnesnis agresyvios eigos PSK histologinių variantų grupėje. Autoimuninis tiroiditas buvo reikšmingai susijęs su jaunesniu amžiumi diagnozuojant papilinę skydliaukės karcinomą, mažesniu skydliaukės tūriu bei retesniu karcinomos plitimu į minkštuosius kaklo audinius/raumenis.

## 2. SUMMARY

**Lina Karalevičiūtė**

RECURRENCE OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF TUMOR

**Objective.** To determine clinical and morphological features of recurrent papillary thyroid carcinoma (PTC).

**Research method.** A retrospective study has evaluated a postoperative thyroid pathology findings of patients who underwent papillary thyroid carcinoma surgery for recurrent or persistent disease in the period of 2002-2017 at the Lithuanian University of Health Sciences Clinic of Surgery. The data about patients' sex, age, duration of time between primary surgery and reoperation, extent of surgery, histology and size of tumor, number of tumors, TNM classification, volume and weight of thyroid, characteristics of invasion were collected. The data was analysed using SPSS 24.0 software. Differences between groups were analyzed by using Student t, Mann – Whitney U or Chi-square ( $\chi^2$ ) tests. A p value of  $<0.05$  was considered to be statistically significant.

**Results.** 53 (79,1%) females and 14 (20,9%) males were involved in the study. A median of primary tumor size in males were statistically significant higher than in females, respectively 27(10-65)mm and 15(3-52)mm ( $p=0,046$ ). A median of primary tumor size in multifocal PTC was 22(5-65)mm, unifocal – 13(3-45)mm ( $p=0,021$ ). The frequency of limfovacular invasion was statistically significant higher in multifocal PTC compared to unifocal, respectively 84,2% and 53,1% ( $p=0,025$ ). The frequency of extrathyroidal extention was higher in multifocal PTC and was 78,9%. Invasion to soft tissues/muscles was more often in multifocal PTC compared to unifocal, respectively 50% and 21,9% ( $p=0,041$ ). Agressive variants of PTC were more common in males than females, respectively 55,6% and 18,8% ( $p=0,019$ ). The frequency of extrathyroidal extention was higher in aggressive variants of PTC, compared to better prognosis variants, respectively 88,9% and 52,5% ( $p=0,045$ ). A mean age of patients with autoimmune thyroiditis during the primary thyroid surgery was statistically significant lower than in those patients who did not have this comorbidity, respectively  $34,69\pm 12,11$  and  $47,21\pm 14,9$  years ( $p=0,004$ ).

**Conclusions.** A higher size of tumor and more common aggressive variants of PTC were detected in males. Extrathyroidal extention, limfovacular invasion, spreading to soft tissues/muscles were more common in multifocal PTC. Extrathyroidal invasion was more common in aggressive variants of PTC. Autoimmune thyroiditis was associated to younger patients, smaller thyroid volume and less common invasion to soft tissues/muscles.

### **3. PADĖKA**

Autorė dėkoja savo baigiamojo magistro darbo moklinei vadovei dr. D. Daukšienei už įvairiapusišką pagalbą rengiant darbą, racionalių pastebėjimus, bendradarbiavimą. Taip pat reiškiamą padėką prof. B. Žilaitienei už profesionalias pastabas, V. Šarauskui už pagalbą patologinės anatomijos klausimais, dr. A. Daukšai už pagalbą skyd liaukės chirurgijos klausimais.

### **4. INTERESŲ KONFLIKTAS**

Autorei interesų konflikto nebuvo.

### **5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS**

Tyrimas yra biomedicininio tyrimo „Genetinių ir epigenetinių veiksnių, prognozuojančių papildinio skyd liaukės vėžio klinikinę eigą skirtingo amžiaus asmenų grupėse tyrimas“ sudedamoji dalis. Biomedicininiame tyrimui 2015-12-23 buvo išduotas Kauno regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. BE-2-44 (1 priedas).

## 6. SANTRUMPOS

AT – autoimuninis tiroiditas

ATA – Amerikos skydliaukės asociacija (angl. *American Thyroid Association*)

LVI – limfovaskulinė invazija

PSK – papilinė skydliaukės karcinoma

Tg – tiroglobulinas

TNM – T reiškia naviką (angl. *tumor*), N – limfinius mazgus (angl. *node*), M – metastazes (angl. *metastasis*)

UG – ultragarsinis tyrimas

## 7. SĄVOKOS

**Adjuvantinė terapija** – pagalbinė terapija skiriama po pagrindinio gydymo jo poveikiui sustiprinti.

**Amerikos skydliaukės asociacija** (angl. *American Thyroid Association*) – tai organizacija JAV, plačiai tirianti skydliaukės biologiją, teikianti skydliaukės ligų prevencijos, gydymo gaires.

**Atkrytis** – vėžio atsinaujinimas.

**Daugiacentris tyrimas** – pagal vieną protokolą, bet daugiau nei viename tyrimo centre atliekamas klinikinis tyrimas.

**Ekstratiroidinė invazija** – vėžio išplitimas už skydliaukės kapsulės ribų.

**Išgyvenamumas** – rodiklis, parodantis dalį pacientų, išgyvenusių tam tikrą laikotarpį nuo diagnozės nustatymo.

**Kancerogenezė** – piktybinio naviko atsiradimas ir vystymasis.

**Limfovaskulinė invazija** – tai vėžinių ląstelių nustatymas kraujagyslių/limfagyslių spindyje arba sienelėje.

**Metaanalizė** – sisteminis tyrimų apibendrinimo metodas, kai vertinant nepriklausomus tos pačios rūšies tyrimus, jų metu gauti rezultatai apibendrinami, norint pateikti tikslesnę ir aiškesnę informaciją iš pakankamai didelės duomenų bazės.

**Nomograma** – funkcinį ryšį vaizduojantis brėžinys, iš kurio neskaičiuojant randamas apytikslis sprendinys.

**Remisija** – laikotarpis, kurio metu nėra vėžio sukeltų simptomų ir požymių.

**TNM** – piktybinių navikų klasifikacija, kuri nurodo naviko išplitimą, pagal kurią nustatoma ligos stadija.

## 8. ĮVADAS

Skyd liaukės vėžys yra dažniausias endokrininių liaukų piktybinis navikas, o papilinė skyd liaukės karcinoma (PSK) yra dažniausia diferencijuoto skyd liaukės vėžio forma, sudaranti apie 80% visų skyd liaukės vėžio atvejų [1,3]. Per pastaruosius dešimtmečius, į klinikinę praktiką įdiegus ultragarsu kontroliuojamas skyd liaukės mazgų aspiracines biopsijas plona adata, sergamumo skyd liaukės vėžiu rodiklis dėl taikomų naujų diagnostikos metodų ženkliai išaugo. Daugumos pacientų, sergančių PSK, prognozė yra labai gera ir 5 metų išgyvenamumas siekia net 97,5%, tačiau pasitaiko ir agresyvios eigos vėžio formų [5]. Ir nors mirtingumas nuo šio vėžio yra nedidelis, įvairių tyrimų duomenimis atkryčiai gali siekti iki 20-23% atvejų [7,14,33]. Kaip dažniausia atkryčio lokalizacija yra įvardijamos PSK metastazės limfmazgiuose, o metastazės operuotos srities minkštuosiuose audiniuose bei tolimosios metastazės yra retesnės [9,29,31]. Taigi, ligos atkryčiai bei anksčiau minėtas didėjantis sergamumas šiuo skyd liaukės vėžiu yra aktualios šių laikų problemos. Todėl svarbu skirti pakankamai dėmesio sergančiųjų tyrimams, kurie padėtų įvertinti vėžio eigai būdingus ypatumus.

Šis skyd liaukės vėžys gali būti nustatomas tiek labai jauniems, tiek ir garbaus amžiaus asmenims, bet dažniausiai diagnozuojamas trečiame – penktame gyvenimo dešimtmečiuose. Nustatyta, kad PSK moterys serga 2-4 kartus dažniau nei vyrai [4]. PSK etiologijoje svarbūs aplinkos, genetiniai, hormoniniai veiksniai. Kaip vienas svarbiausių veiksnių PSK kancerogenezėje yra išskiriamas radiacijos poveikis [3,4].

Literatūroje yra išskiriama daugiau nei dešimt PSK histologinių variantų, iš kurių dažniausi yra: klasikinis, folikulinis ir aukštų ląstelių [3]. Ne visi histologiniai variantai pasižymi tokia pačia klinicine eiga, todėl yra išskiriami palankios ir agresyvios eigos histologiniai tipai. Agresyvesne eiga pasižyminčiais PSK variantais yra laikomi aukštų ląstelių, stulpinių ląstelių, difuziškai sklerozuojantis variantas ir *Hobnail* variantas [5,10]. Šie histologiniai tipai yra susiję su dažnesniu išplitimu už skyd liaukės ribų, daugiažiniškumu, atkryčiais ir rezistentiškumu radiojodo I<sup>131</sup> terapijai [5]. O folikulinis variantas turi geresnę prognozę lyginant su kitais tipais [10,18].

Atlikta nemažai tyrimų, kurie, lygindami PSK remisijos ir atkryčio grupes, analizavo vėžio eigą prognozuojančius veiksnius. Tačiau tyrimų, nagrinėjančių morfologinius naviko ypatumus, jų sąsajas su klinikinėmis charakteristikomis tik agresyvios eigos navikuose, yra nedaug. Todėl savo tyrime mes analizavome klinikinius ir morfologinius agresyvios eigos papilinės skyd liaukės karcinomos ypatumus, siekdami detaliau įvertinti tokiai naviko elgsenai būdingus požymius ir pagal tai suformuluoti pacientų stebėjimo rekomendacijas.



## 9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

### **Darbo tikslas:**

Nustatyti agresyvios eigos papilinės skydliaukės karcinomos klinikinius ir morfologinius ypatumus.

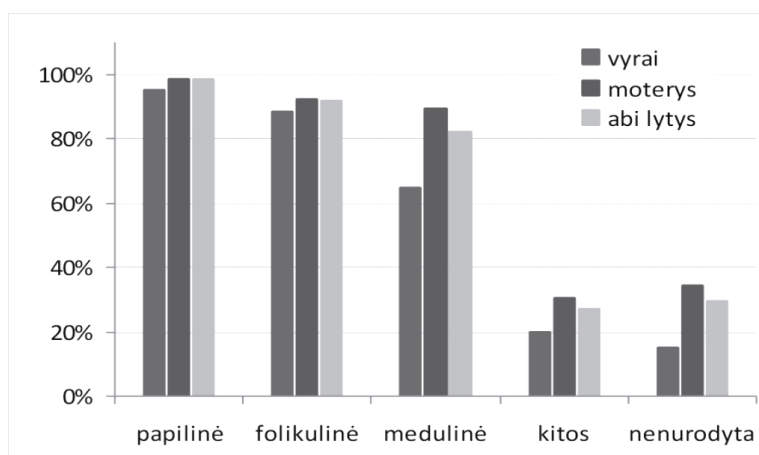
### **Darbo uždaviniai:**

1. Įvertinti pacientų, kurie buvo operuoti dėl papilinės skydliaukės karcinomos atkryčio/persistavimo, amžiaus ir lyties sąsajas su morfologiniais naviko ypatumais.
2. Palyginti vienžidininės ir daugiažidininės agresyvios eigos papilinės skydliaukės karcinomų grupes.
3. Įvertinti papilinės skydliaukės karcinomos skirtingų histologinių variantų sąsajas su naviko invazyvumo charakteristikomis.
4. Įvertinti autoimuninio tiroidito įtaką klinikinėms ir morfologinėms agresyvios eigos papilinės skydliaukės karcinomos savybėms.

## 10. LITERATŪROS APŽVALGA

### Papilinio skydliaukės vėžio epidemiologija

Papilinė skydliaukės karcinoma (PSK) yra dažniausias endokrininių liaukų vėžys, sudarantis apie 1,1% visų piktybinių navikų [1]. Lietuvoje buvo atliktas tyrimas, kuris siekė įvertinti susirgusiųjų skydliaukės vėžiu išgyvenamumą 1997–2006 m. bei nustatyti amžiaus, lyties, ligos stadijos, naviko morfologijos ir diagnozės nustatymo laikotarpio (lygintos 1997-1998 m. ir 2005-2006 m. grupės) įtaką išgyvenamumo rodikliams. Šio tyrimo duomenimis dažniausios skydliaukės vėžio histologinės formos buvo papilinė skydliaukės adenokarcinoma (72,4%), kuriai buvo nustatyti geriausi išgyvenamumo rodikliai (10.1 pav.), o folikuliniai ir meduliniai navikai sudarė atitinkamai 13,4% ir 3,9% visų atvejų [2]. Lietuvoje atlikto tyrimo rezultatai panašūs į užsienio literatūroje publikuojamus duomenis – PSK yra įvardijama kaip dažniausia skydliaukės vėžio forma ir sudaro daugiau nei 70% visų skydliaukės vėžio atvejų [2,3]. Verta pastebėti, kad Lietuvoje yra stokojama naujesnių tyrimų, kurie analizuotų PSK eigai įtakos turinčius veiksnius.



**10.1 pav.** Susirgusiųjų skydliaukės vėžiu (1997-2006 m.) reliatyvusis 5-erių metų išgyvenamumas pagal histologinę naviko formą [2]

PSK gali būti diagnozuojama bet kokiame amžiuje. Bet dažniausiai diagnozuojama trečiame – penktame gyvenimo dešimtmečiuose. Moterys serga 2-4 kartus dažniau nei vyrai [4]. PSK etiologijoje svarbūs aplinkos, genetiniai, hormoniniai veiksniai [3]. Kaip vienas svarbiausių veiksnių PSK kancerogenezeje yra išskiriamas radiacijos poveikis (taikyta spindulinė terapija galvos ar kaklo srityje,

gyvenimas atominių elektrinių avarių paveiktose vietovėse). Išaugęs sergamumas PSK Baltarusijoje ir aplinkinėse teritorijose yra siejamas su įvykusia Černobylio avarija [3,4].

Yra išskiriama daugiau nei 10 PSK histologinių variantų (10.1 lentelė). Dažniausi variantai yra: klasikinis, folikulinis ir aukštų ląstelių [3].

**10.1 lentelė.** Papildinės skydliaukės karcinomos histologiniai variantai (modifikuota pagal [3])

Klasikinis	Folikulinis
Papilinė mikrokarcinoma	Aukštų ląstelių
Onkocitinis	Stulpinių ląstelių
Difuziškai sklerozuojantis variantas	Solidinis
Skaidrių ląstelių	Kribiforminis
Makrofolikulinis	PSK su <i>Hobnail</i> bruožais
PSK su į fascijitą panašia stroma	Mišri papilinė ir medulinė karcinoma
PSK su dediferenciacija iki anaplastinės karcinomos	

Daugumos pacientų, sergančių PSK, prognozė yra gera ir 5 metų išgyvenamumas siekia 97,5% [5]. Amerikiečių duomenimis, jeigu neišskirtume PSK histologinių tipų, tai bendras 10 metų išgyvenamumas siektų 96%, taigi mirtingumas nuo šio vėžio yra mažas. O atkrytis po pradinio chirurginio gydymo siekia apie 15-20% atvejų [6,7]. Visgi iki 10% atvejų liga būna progresuojančios eigos, pasireiškianti plitimu už skydliaukės ribų, į limfmazgius ar į kitus organus. Būtent dėl galimos įvairios vėžio eigos kyla dilemos nustatant individualią paciento prognozę bei paskiriant optimalų gydymą [8].

## **PSK atkryčio priežastys ir tikrojo atkryčio nustatymo problema**

Onkendi ir bendraautorai [9] PSK atkryčio priežastis suskirsto į tris kategorijas: radiologinių tyrimų metu padarytos klaidos, operacijos neradikalumas ir pačio vėžio biologinis agresyvumas. Atliekant priešoperacinį UG tyrimą gali būti nenustatomi limfmazgių pokyčiai ir padaroma klaidingai neigiama išvada. Operacijos metu nepašalinus viso navikinio židinio ir atsiradus atkryčiui operuotoje srityje galima įtarti buvusį operacijos neradikalumą. Taip pat atkrytis gali būti dėl pačio naviko biologinio agresyvumo, ypač jei pacientas turi blogos prognozės rizikos veiksnių. Neretai būna ne viena priežastis lemianti atkrytį, o šių priežasčių kombinacija [9].

Literatūroje nėra aiškaus atkryčio apibūdinimo, galimai dėl to, kad, nustatius PSK plitimą, sunku įvertinti, ar tai neradikalaus pirminio gydymo pasekmė ir dėl to tebesitęsianti liga, ar iš tikrųjų po remisijos įvykęs atkrytis. Naujausiose Amerikos skydliaukės asociacijos (ATA) gairėse PSK remisija

įvertinama pagal klinikinius, radiologinius ir laboratorinius duomenis: turi būti neišmatuojamos tiroglobulino koncentracijos (nestimuliuoto Tg<0.2 ng/ml) bei turi nebūti klinikinių ir radiologinių naviko požymių [10].

### **Įpapilinio skydliaukės vėžio eigos prognostiniai veiksniai**

Mirtingumas nuo PSK yra žemas, tačiau ligos atkryčiai išlieka aktualia problema, dėl to svarbu analizuoti veiksnius, turinčius įtakos PSK eigai ir pagal tai numatyti pacientų gydymo taktiką bei pooperacinę stebėjimą. Todėl pacientai po operacijos pagal kriterijus yra įvertinami ir priskiriami mažos, vidutinės arba didelės rizikos grupei. Britų skydliaukės asociacijos išleistose 2014 metų gairėse yra pateikti pacientų pooperacinio vėžio atkryčio rizikos vertinimo kriterijai (10.2 lentelė) [1]. Panašus vertinimas yra pateiktas ir Amerikos skydliaukės asociacijos (ATA) gairėse [10]. Pacientams, kurie yra priskirti didelės rizikos grupei, po taikyto operacinio gydymo yra rekomenduojama taikyti gydymą radioaktyviuoju jodu I<sup>131</sup>, mažos rizikos pacientams toks gydymas nėra rekomenduojamas, o dėl pacientų patenkančių į vidutinės rizikos grupę reikėtų spręsti individualiai [11].

**10.2 lentelė.** Diferencijuoto skydliaukės vėžio pooperacinis recidyvo rizikos vertinimas  
(modifikuota pagal [1])

Maža rizika	Vidutinė rizika	Didelė rizika
Nėra lokalių ar tolimųjų metastazių	Mikroskopinė invazija į aplinkinius minkštuosius audinius (T <sub>3</sub> )	Ekstratiroidinė invazija
Operacijos radikalumas R <sub>0</sub> ar R <sub>1</sub>	Metastazės kaklo limfmazgiuose ( N1a ar N1b)	Radikalumas R <sub>2</sub>
Nėra invazijos į gretimas struktūras		Tolimosios metastazės (M <sub>1</sub> )
Histologinis variantas, nepriskiriamas agresyvių grupei (aukštų ar stulpinių ląstelių, difuziškai sklerozuojantis, turintis menkai diferencijuotų elementų)	Yra histologinis variantas, priskiriamas agresyvių grupei (aukštų ar stulpinių ląstelių, difuziškai sklerozuojantis, turintis menkai diferencijuotų elementų) ar yra limfovaskulinė invazija	
Nėra limfovaskulinės invazijos		

R<sub>0</sub> – mikrosopiškai rezekciniai kraštai be navikinių ląstelių

R<sub>1</sub> – mikrosopiškai rezekcinis kraštas siekia naviką

R<sub>2</sub> – makrosopiškai rezekcinis kraštas eina per naviką

N1a – metastazės VI grupės limfmazgiuose (prieš ir prie trachėjos, prieš gerklas)

N1b – metastazės VII grupės limfmazgiuose (kaklo, už ryklės, viršutiniame tarpuplautyje)

M<sub>1</sub> – metastazės kituose organuose

Recidyvas gali būti lokalus (minkštųjų kaklo audinių, limfmazgių) arba tolیمasis (karcinomos metastazės į plaučius, kaulus, smegenis). Dažniausiai nustatomos PSK metastazės limfmazgiuose, o metastazės operuotos srities minkštuosiuose audiniuose bei tolimosios metastazės yra retesnės [9,29]. Kinijoje atliktame tyrime nustatyti veiksniai, susiję su didesne lokalaus recidyvo ar tolimųjų metastazių rizika. Teigiama šeiminė anamnezė, išplitimas į limfmazgius, invazija į kapsulę, didesnis vėžio diametras yra susiję su vietiniu išplitimu, o teigiama šeiminė anamnezė, karcinomos neklasikinio tipo histologinis variantas, invazija į kapsulę, į kraujagysles yra susiję su didesne tolimųjų metastazių atsiradimo rizika [12]. Kitur papildomai nurodoma, kad vyresnis amžius bei vyriška lytis yra susiję su blogesne PSK prognoze [13,14]. Svarbu ir tai, ar PSK pasireiškė klinikiniais simptomais, ar buvo besimptomė. Simptominė PSK buvo susijusi su didesne atkryčio rizika ir blogesne išgyvenamumo prognoze [15].

Literatūroje analizuojama ir daugiažidiniškumo reikšmė PSK eigos agresyvumui. PSK daugiažidiniškumas nėra retas reiškinys, tačiau jo klinikinė reikšmė yra vertinama prieštaringai. Daugiažidiniškumas yra apibrėžiamas kaip 2 ir daugiau anatomiškai atskirų židinių skydliaukėje, kurie gali būti lokalizavęsi vienoje skiltyje arba abiejose [16]. Yra kelios teorijos apie daugiažidininės PSK kilmę. Vienose studijose teigiama, kad jei skydliaukėje yra keli maži židiniai, panašu, kad jie yra sudaryti iš skirtingų ląstelių klonų, o jei vienas didelis židinis ir keli maži – panašiau į limfiniu keliu išplitusias pirminio židinio metastazes [4]. Kitame šaltinyje nurodoma, kad dėka pažengusių molekulinės genetikos technologijų, yra nustatyta, kad daugiažidininės PSK židiniai yra kilę iš skirtingų ląstelių klonų [17]. Taigi, šis klausimas išlieka diskusijų objektu [16]. Priklausomai nuo atliekamų tyrimų metodikų bei epidemiologinės situacijos, daugiažidiniškumas nustatomas 18-87% atvejų [13,16]. Kapsulės peraugimas, išplitimas už skydliaukės ribų, metastazės limfmazgiuose yra dažnesni pacientams su daugiažidininio vėžiu, lyginant su pacientais, kuriems nustatytas tik vienas navikinis židinis [13]. Tačiau norint palyginti vėžio eigos agresyvumą priklausomai nuo navikinių židinių skaičiaus būtina atkreipti dėmesį į T ir N kategorijas. Vien tik židinių skaičius nekoreliuoja su labiau pažengusia liga [16].

Bandant nustatyti PSK eigos prognozę, atkreipiamas dėmesys ir į naviko histologinę sandarą. Dabar koncentruojamasi į didžiausios rizikos pacientų nustatymą, kuriems reikalingas agresyvesnis gydymas, adjuvantinė terapija ir dažnesnis stebėjimas. Nors PSK histologinis variantas nėra įtrauktas į stadijavimo sistemas (tiek TNM [1], tiek *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* [6]), tačiau jis gali suteikti prognozinės informacijos apie vėžio tolimesnę eigą. Agresyvesne eiga pasižyminčiais PSK tipais yra laikomi šie histologiniai variantai: aukštų ląstelių, stulpinių ląstelių, difuziškai sklerozuojantis variantas ir *Hobnail* variantas [5,10]. Šie histologiniai variantai yra susiję su dažnesniu išplitimu už skydliaukės ribų, daugiažidiniškumu, recidyvais, metastazėmis ir rezistentiškumu radiojodo I<sup>131</sup> terapijai

[5]. O folikulinis variantas turi geresnę prognozę lyginant su kitais histologiniais tipais [10,18]. Didelio daugiacentrio tyrimo metu buvo analizuojami trijų pagrindinių PSK histologinių variantų (folikulinės, aukštų ląstelių ir klasikinės) skirtumai. Didelės rizikos veiksnių (išplitimas už skydliaukės ribų, metastazės limfmazgiuose, 3-4 ligos stadijos, atkryčių dažnis, mirtingumas) paplitimas šiose grupėse reikšmingai skyrėsi. Didžiausias šių rizikos veiksnių paplitimas buvo aukštų ląstelių varianto grupėje, mažesnis – klasikinio tipo, o geriausia prognozė buvo nustatyta folikuliniam variantui [19]. Bet vien iš histologinio PSK varianto negalima prognozuoti tolimesnės vėžio eigos. Jis tik netiesiogiai susijęs su vėžio prognoze, kadangi agresyvesni variantai susiję su didesniu naviko dydžiu, išplitimu į aplinkinį skydliaukės audinį ir į tolimuosius organus, o visa tai jau tiesiogiai susiję su PSK prognoze [20].

Japonijoje atliktas tyrimas analizavo PSK prognozę pacientams, neturintiems didelės atkryčio rizikos, t.y. neturintiems metastazių limfmazgiuose, tolimųjų metastazių, arba reikšmingo ekstratiroidinio išplitimo. Didelis dėmesys buvo skiriamas pirminio navikinio židinio dydžio ir recidyvo dažnio priklausomybės paieškoms. Šiame tyrime buvo nustatyta, kad recidyvo per 10 metų dažnis mažos rizikos pacientams, kurių pirminio židinio dydis 2 cm ir mažesnis ( $T_1$ ), yra labai mažas. Naviko išplitimo pačioje skydliaukėje dažnis - 0,9%, į limfmazgius - 1,9%, o tolimųjų metastazių - 0,4%. Tuo tarpu atkryčio dažnis didėja didėjant naviko dydžiui: esant  $T_2$  ir  $T_3$  kategorijos pirminiam židiniui, atkryčio dažnis didesnis atitinkamai 4 ir 6 kartus, lyginant su  $T_1$  kategorijos pacientais. Padaryta išvada, kad navikai, kurių dydis yra didesnis nei 2 cm, pasižymi biologiškai agresyvesne eiga [21].

Kaip vienas iš veiksnių, galinčių turėti įtakos papildinio skydliaukės vėžio eigai, gali būti PSK autoimuninio tiroidito (AT) fone. Literatūroje šiuo klausimu nurodomi prieštaringi duomenys, kuomet vieni tyrėjai nustatė ryšį tarp autoimuninio tiroidito ir PSK, o kiti tokio ryšio nepatvirtino. Graikijoje atlikto tyrimo metu nebuvo rastas ryšys tarp AT ir PSK [16], o Turkijoje atlikto tyrimo duomenimis tyrėjai padarė išvadą, kad AT nėra dažnesnis tarp sergančių PSK, bet jo buvimas kartu su vėžiu lemia geresnę prognozę, galbūt dėl to, kad vėžys nustatomas ankstyvesnėje stadijoje [22]. Yra duomenų, kad PSK buvimas AT fone yra susijęs su mažesniu pirminio židinio dydžiu, mažiau agresyviu histologiniu tipu, ilgesne remisijos trukme [23]. 38 tyrimus apimanti metaanalizė, įtraukusi 10648 PSK atvejus, nustatė, kad kartu su vėžiu esantis histologiškai patvirtintas AT labiau būdingas moterims, tokiais atvejais labiau būdingas PSK daugiažidiniškumas, retesnis vėžio išplitimas už skydliaukės ribų ir į limfmazgius, taip pat stebimas ilgesnis remisijos laikotarpis. Taigi šioje metaanalizėje nustatyta, kad AT buvimas kartu su PSK yra susijęs su palankesne prognoze [24].

Atlikta nemažai tyrimų, kurie analizavo PSK eigą prognozuojančius veiksnius. Pagal nustatytus dėsningumus jau yra sukurta matematinių prognostinių modelių, tokių kaip nomogramos, pagal kurias

galima prognozuoti 3 ir 5 metų PSK atkrytį [12]. Tokie matematiniai modeliai gali palengvinti pacientų prognozės įvertinimą ir padėti numatyti tinkamiausią gydymo taktiką konkrečiu atveju.

## 11. TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI

### |Tyrimo objektas

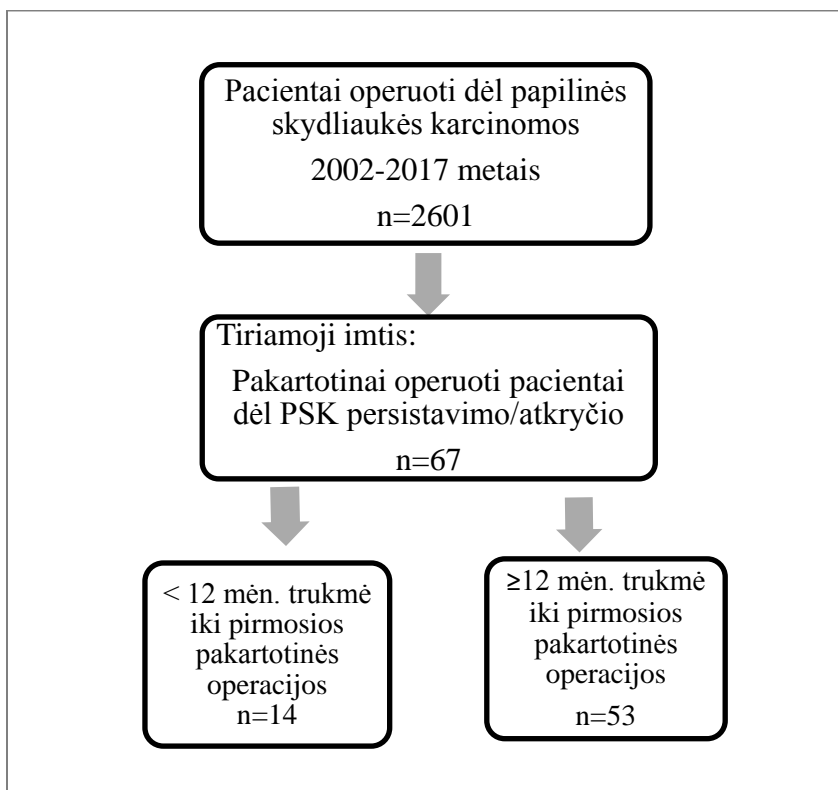
Atlikta retrospektyvi pooperacinės medžiagos histologinių duomenų analizė suaugusių pacientų ( $\geq 18$  metų), kurie 2002-2017 metais buvo pakartotinai operuoti dėl PSK atkryčio/persistavimo Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Chirurgijos klinikoje.

### |Tiriamųjų atranka

Duomenys rinkti iš LSMUL KK Patologinės anatomijos klinikos duomenų bazės ir iš LSMUL KK Chirurgijos skyriuje gydytų pacientų ligos istorijų. Į tyrimo analizę įtraukti tik tų pacientų duomenys, kurie atitiko visus atrankos kriterijus: pacientai pakartotinai operuoti 2002 - 2017 metais LSMUL KK Chirurgijos klinikoje dėl PSK atkryčio/persistavimo, pooperacinėje medžiagoje histologiškai patvirtintas PSK atkrytis/persistavimas, žinoma pirminės skydliaukės operacijos atlikimo data bei pirminio naviko histologiniai duomenys. Pacientai, kurių duomenų apie atliktą pirminę operaciją ir pirminį naviką nepavyko rasti, buvo išmesti iš tolimesnės analizės.

### |Tyrimo organizavimas ir metodai

Tyrimas yra biomedicininio tyrimo „Genetinių ir epigenetinių veiksnių, prognozuojančių papildinio skydliaukės vėžio klinikinę eigą skirtingo amžiaus asmenų grupėse tyrimas“ sudedamoji dalis.



11.1 pav. Tyrimo eigos schema



Tiriamosios imties atranka parodyta 11.1 paveiksle. Įtraukimo į tyrimą kriterijus atitiko 67 pacientų duomenys. Iš jų 12 buvo atlikta daugiau nei viena pakartotinė operacija: 10 tiriamųjų buvo atliktos 2 pakartotinės operacijos; 1 tiriamajam – 3 pakartotinės operacijos ir 1 tiriamajam – 7 operacijos.

Buvo renkami duomenys apie tiriamųjų lytį, amžių pirminės operacijos metu bei pakartotinės operacijos metu, įvertinta laiko trukmė nuo pirminės chirurginės intervencijos iki pakartotinės operacijos, pirminės operacijos apimtis, pakartotinių operacijų apimtis ir skaičius, detalizuota pirminio židinio histologinė struktūra, didžiausio židinio dydis, židinių skaičius, TNM klasifikacija (11.1 lentelė), skyd liaukės tūrio ir masės duomenys, limfovaskulinė invazija, naviko augimo pobūdis, skyd liaukės kapsulės peraugimas ir minkštųjų kaklo audinių/raumenų pažeidimas.

Pagal amžių pirminės operacijos metu pacientai suskirstyti į dvi amžiaus grupes: jaunesni nei 45 m. pacientai ir 45 m. amžiaus bei vyresni pacientai. Pirminis navikas pagal dydį suskirstytas į tris grupes:  $\leq 10$  mm, 10-39 mm ir  $\geq 40$  mm. Pagal daugiažidiniškumą navikas sugrupuotas į tris grupes: 1 židinio navikas vienoje iš skilčių, 2 ir daugiau naviko židinių vienoje iš skilčių ir židiniai abiejose skiltyse. Vėliau atliekant skaičiavimus šios grupės apjungtos į dvi: vieno židinio navikas ir daugiažidinis navikas ( $\geq 2$  židiniai). Pagal histologiją PSK variantai sugrupuoti į palankios prognozės histologinius variantus: klasikinis tipas, mikrokarcinoma, oksifilinių ląstelių, folikulinis ir agresyvios eigos histologinius variantus: stulpinių ląstelių PSK variantas bei difuziškai sklerozuojantis tipas. Skyd liaukės tūris skaičiuotas pagal formulę:  $V \text{ (ml)} = \text{skilties ilgis (cm)} \times \text{skilties plotis (cm)} \times \text{storis (cm)} \times 0,479$  kiekvienai skilčiai atskirai. Bendras skyd liaukės tūris apskaičiuotas, sudedant abiejų skilčių tūrius.

**11.1 lentelė.** Pooperacinė diferencijuoto skyd liaukės vėžio pTNM klasifikacija (modifikuota pagal [10])

<b>Pirminis navikas</b>	
Tx	Pirminis navikas negali būti įvertintas
T1	Navikas $\leq 2$ cm, be ekstratiroidinio išplitimo
T1a	Navikas $\leq 1$ cm, be ekstratiroidinio išplitimo
T1b	Navikas $> 1$ cm, bet $\leq 2$ cm, be ekstratiroidinio išplitimo
T2	Navikas $> 2$ cm, bet $\leq 4$ cm, be ekstratiroidinio išplitimo
T3	Navikas $> 4$ cm skersmens, be ekstratiroidinio išplitimo arba bet kokio dydžio navikas su minimalius ekstratiroidiniu plitimu
T4a	Navikas bet kokio dydžio, plintantis už skyd liaukės kapsulės į minkštuosius audinius, gerklas, trachėją, stemplę, gerklų grįžtamąjį nervą
T4b	Navikas bet kokio dydžio, plintantis į prevertebrinę fasciją, tarpuplaučio kraujagysles, a. carotis
<b>Regioniniai limfmazgiai</b>	
Nx	Regioniniai limfmazgiai negali būti įvertinti.
N0	Nėra metastazių regioniniuose limfmazgiuose
N1a	Metastazės VI grupės limfmazgiuose
N1b	Metastazės tos pačios pusės, abiejų pusių ar priešingos pusės I-V gr. limfmazgiuose arba retrofarininiuose/viršut. tarpuplaučio limfmazgiuose

<b>Tolimosios metastazės</b>	
M0	Nėra tolimųjų metastazių
M1	Nustatytos tolimosios metastazės
<b>Liekamoji liga</b>	
R <sub>x</sub>	Liekamasis pirminis navikas negali būti įvertintas
R <sub>0</sub>	Nėra likusio pirminio naviko
R <sub>1</sub>	Mikroskopiniai pirminio naviko likučiai
R <sub>2</sub>	Makroskopiniai pirminio naviko likučiai

## Statistinės analizės metodai

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant statistinį duomenų analizės paketą SPSS 24.0. Duomenų pasiskirstymo normalumas tikrintas naudojant Kolmogorovo-Smirnovo kriterijų. Naudoti aprašomosios statistikos metodai: vidurkiai pateikti su standartiniu nuokrypiu (parametriniams kiekybiniais dydžiams), mediana pateikta su minimalia bei maksimalia reikšmėmis (neparametriniams kiekybiniais dydžiams), dažniai pateikti procentais. Kiekybinių duomenų palyginimui naudoti Student t testas (parametriniams dydžiams) ir Mann – Whitney U testas (neparametriniams dydžiams). Kokybinių dydžių palyginimui taikytas Chi-kvadrato ( $\chi^2$ ) testas. Koreliacinei analizei taikytas Spearman koreliacijos koeficientas. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai  $p < 0,05$ .

## 12. REZULTATAI

### | Tiriamosios imties demografinė ir morfologinė charakteristika

Tiriamąjį kontingentą sudarė 53 (79,1%) moterys ir 14 (20,9%) vyrų (vyrų ir moterų santykis 1:4). 21 tiriamajam pirminės operacijos apimtis buvo hemitiroidektomija, o 35 tiriamiesiems buvo atlikta tiroidektomija. 16 tirtųjų (29,6%) histologiškai nustatytas kartu esantis autoimuninis tiroiditas. Operacijos metu pašalintos skydliaukės tūrio bei svorio parametrai pateikti 12.1 lentelėje.

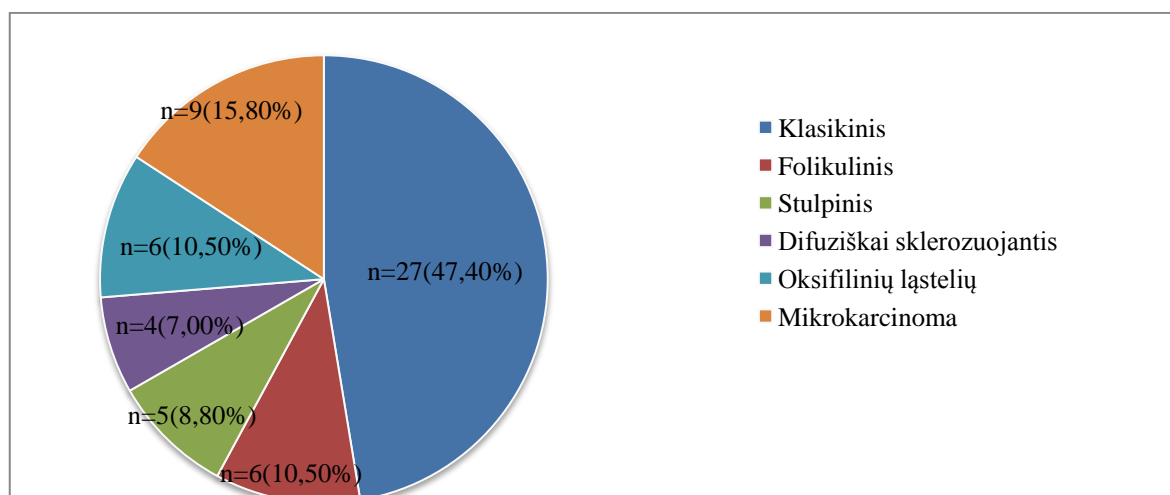
12.1 lentelė. Skydliaukės morfologiniai parametrai

<b>Skydliaukės tūris (ml), mediana (min.- max.)</b>	
KS	13,3 (4-91)
DS	13,8 (5-120)
Visa	27,66 (13-134)
<b>Skydliaukės masė (g), mediana (min. - max.)</b>	
KS	11 (5-140)
DS	10 (3-65)
Visa	22,5 (11-164)

KS – kairioji skydliaukės skiltis

DS – dešinioji skydliaukės skiltis

Tiriamamojoje imtyje buvo nustatyti šeši papildinės skydliaukės karcinomos histologiniai variantai. Dažniausi variantai – klasikinis bei mikrokarcinoma, rečiausias – difuziškai sklerozuojantis (12.1 pav.).



12.1 pav. Tiriamųjų pasiskirstymo pagal PSK histologinį variantą skritulinė diagrama

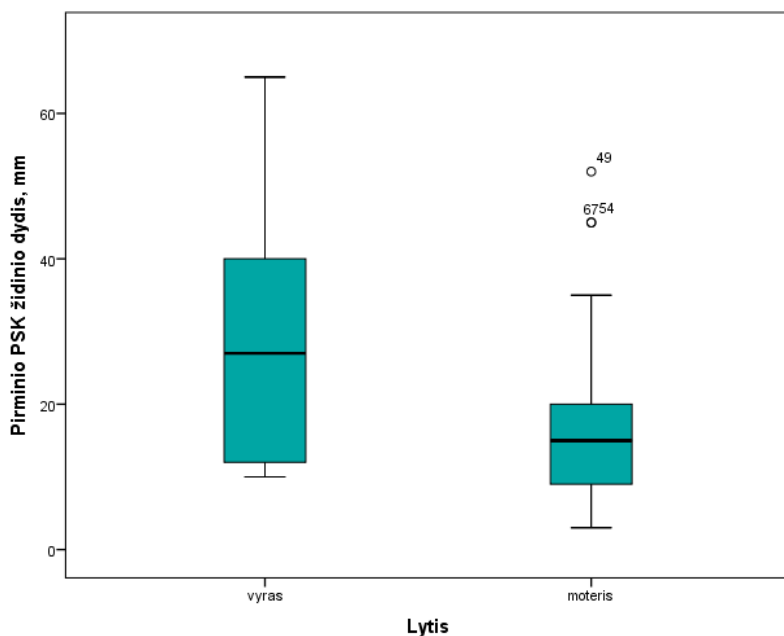
Tiriamųjų amžius pirminės operacijos metu svyravo nuo 18 iki 75 metų, o pirmosios pakartotinės operacijos metu nuo 19 iki 81 metų. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp lyčių analizuojant susirgimo

amžių, amžių pirmosios pakartotinės operacijos metu bei laiko trukmę tarp pirminės ir pakartotinės operacijos nenustatyta (12.2 lentelė).

**12.2 lentelė.** Tirtosios imties demografinės charakteristikos

Požymis	Moterys n=53	Vyrai n= 14	p
Amžius diagnozavus PSK, vidurkis $\pm$ SN	43,68 $\pm$ 16,37	43,21 $\pm$ 10,71	p=0,899
Amžius diagnozavus PSK atkrytį/persistavimą, vidurkis $\pm$ SN	48,49 $\pm$ 17,61	47,43 $\pm$ 10,62	p=0,831
Laiko trukmė iki reoperacijos, mediana mėn. ( min. - max.)	37(2-256)	22(3-173)	p=0,616

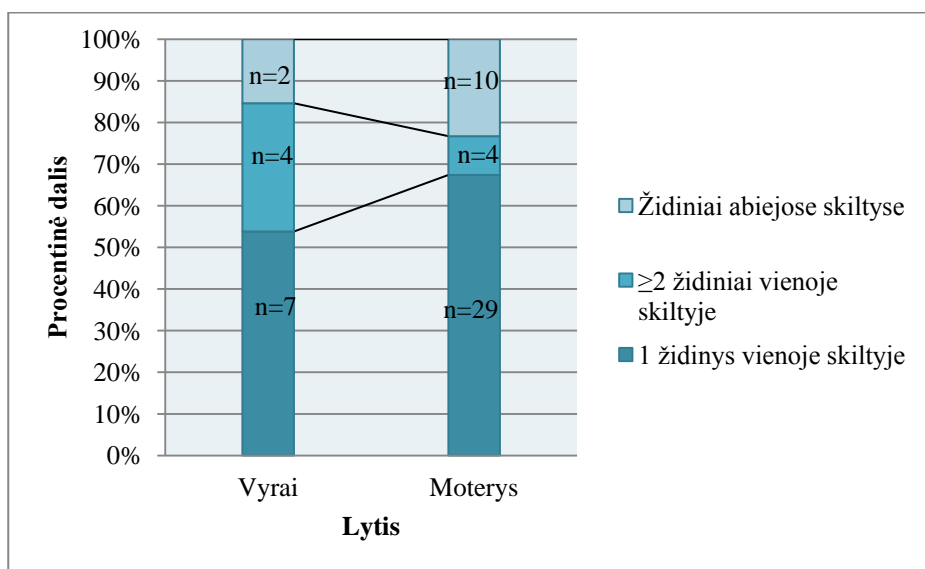
Pirminio PSK židinio dydis tiriamojoje imtyje svyravo nuo 5 iki 65 mm. Rasta teigiama vidutinio stiprumo koreliacija tarp skydliaukės tūrio ir pirminio naviko dydžio ( $r=0,588$ ,  $p<0,001$ ). Vyrų pirminio PSK židinio dydžio mediana buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei moterų, atitinkamai 27(10-65)mm ir 15(3-52)mm ( $p=0,046$ ) (12.2 pav.). Suskirstčius karcinomas pagal dydį į tris grupes: 1 grupė  $\leq 10$  mm, 2 grupė 11-40 mm, 3 grupė  $>40$  mm, nustatyta, kad daugiausiai buvo 2 grupės dydžio navikų. Jie sudarė 60% ( $n=36$ ) visų navikų, kai tuo tarpu 1 ir 3 grupės sudarė atitinkamai 29,1% ( $n=16$ ) ir 10,9% ( $n=6$ ).



**12.2 pav.** Pirminio PSK židinio dydžio pasiskirstymo pagal lytį ( $p=0,046$ )

Tyrime buvo vertintas PSK daugiažidiniškumas registruojant navikinių židinių kiekį ir lokalizaciją. Dažniausiai tiriamiesiems buvo nustatytas vienas židinis vienoje iš skydliaukės skilčių ir tai sudarė 64,3% ( $n=36$ ) visų atvejų. Vyrų grupėje daugiau nei pusei tiriamųjų (53,8%) nustatytas vieno

židinio navikas vienoje iš skydliaukės skilčių, rečiau nustatyti  $\geq 2$  navikų židiniai vienoje iš skilčių ar abipusis pažeidimas, atitinkamai 30,8% ir 15,4%. Moterų grupėje daugiau nei dviems trečdaliams tiriamųjų (67,4%) nustatytas vieno židinio navikas vienoje iš skydliaukės skilčių, rečiau nustatyti  $\geq 2$  navikų židiniai vienoje iš skilčių ar abipusis pažeidimas, atitinkamai 9,3% ir 23,3% (12.3 pav.). Tačiau šie skirtumai buvo statistiškai nereikšmingi ( $p=0,150$ ).



12.3 pav. PSK pirminių židinių skaičiaus pasiskirstymas pagal lytį

Didžioji dalis tiriamųjų priklausė  $T_3$  kategorijai ir tai sudarė 50% atvejų, taip pat didelę dalį sudarė ir  $T_1$  kategorijai priskirti tiriamieji, kurie sudarė 36,7% atvejų, o mažiausią dalį sudarė  $T_2$  priskirti tiriamieji, kurių buvo tik 3,3%. Pagal limfmazgių ištyrimo duomenis, dažniausiai tiriamieji priskirti  $N_1$  kategorijai - 46,7%.

12.3 lentelė. Tirtojo kontingento pasiskirstymas pagal TNM klasifikaciją

TNM klasifikacija	n (%)
T1a	10 (16,7%)
T1b	12 (20%)
T2	2 (3,3%)
T3	30 (50%)
T4	6 (10%)
N0	10 (16,7%)
N1	28 (46,7%)
Nx	22 (36,6%)
M0	3 (5%)
Mx	57 (95%)

T – piminis navikas

N – metastazės sritiniuose limfmazgiuose

M – tolimosios metastazės

Tyrimo metu vertintas PSK invaziškumas: pirminio židinio karcinomos augimo pobūdis, kapsulės peraugimas, karcinomos invazija į minkštuosius kaklo audinius/raumenis ir limfovaskulinė invazija. Net 93,9 % atvejų nustatytas infiltratyvus naviko augimas, 60 % atvejų navikas buvo peraugęs kapsulę ir

daugiau nei 60 % pacientų nustatyta limfovaskulinė invazija. Išplitimas toliau už skydliaukės kapsulės ribų į minkštuosius kaklo audinius/raumenis sudarė kiek mažiau nei trečdalį atvejų (12.4 lentelė).

**12.4 lentelė.** PSK invaziškumo charakteristikos

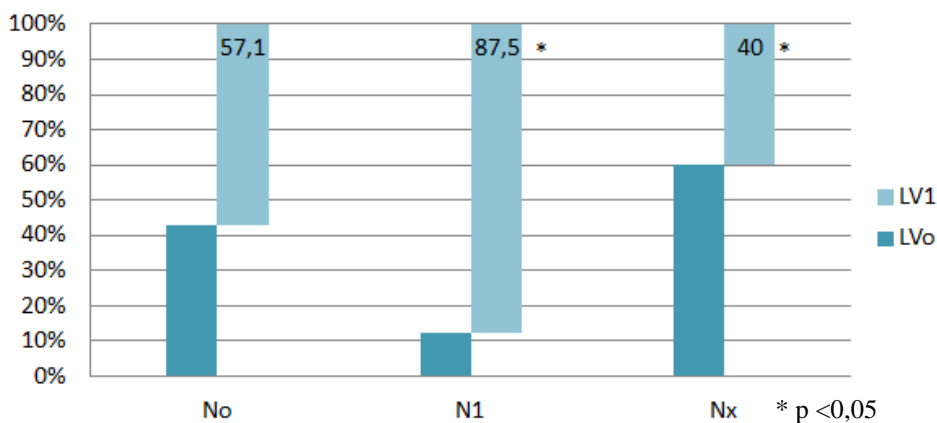
<b>Pirminio židinio karcinomos augimo pobūdis</b>	n (%)
Apribotas kapsule	3 (6,1%)
Infiltratyvus augimas	46 (93,9%)
<b>Kapsulės peraugimas</b>	
Nėra	20 (40%)
Yra	30 (60%)
<b>Karcinomos invazija į minkštuosius kaklo audinius/raumenis</b>	
Nėra	34 (68%)
Yra	16 (32%)
<b>Limfovaskulinė invazija</b>	
LVI <sub>0</sub>	18 (35,3%)
LVI <sub>1</sub>	33(64,7%)

PSK – papilinė skydliaukės karcinoma

LVI<sub>0</sub> – limfovaskulinė invazija nenustatyta

LVI<sub>1</sub> – limfovaskulinė invazija yra

Vertinant limfovaskulinės invazijos ryšį su PSK metastazėmis limfmazgiuose, nustatyta, kad limfovaskulinė invazija dažniau pasireiškė esant histologiškai nustatytoms metastazėms limfmazgiuose ( $p=0,004$ ). Tuo tarpu nesant duomenų apie limfmazgių būklę (Nx), karcinomos ląstelės limfagyslių/kraujagyslių spindyje arba sienelėje buvo nustatytos 40 % atvejų (12.4 pav.).

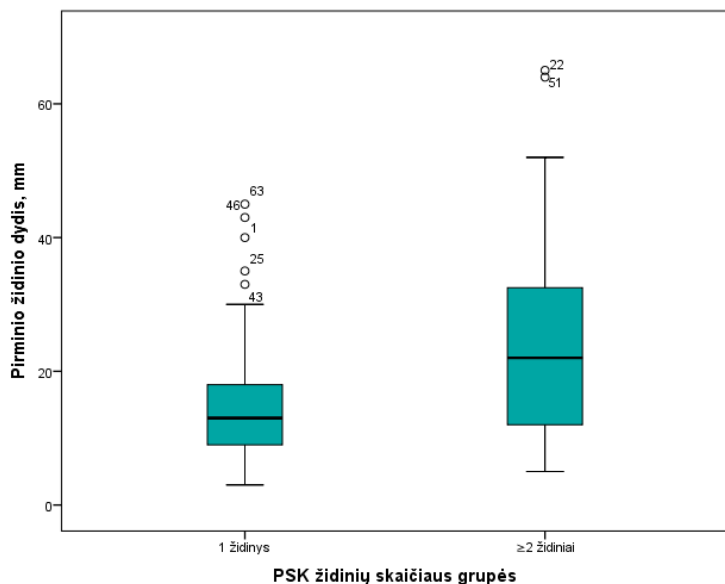


**12.4 pav.** Limfovaskulinės invazijos ir metastazių limfmazgiuose sąsajos

Lyginant tiriamųjų grupes pagal laiko trukmę nuo pirminio gydymo iki pakartotinės operacijos (reoperacija iki 12 mėn ir  $\geq 12$  mėn po pirminio gydymo), statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta: tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį, amžių pirminės operacijos metu, pirminio naviko židinių skaičių ir invazyvumo požymius grupėse buvo panašūs.

## Vienžidininės ir daugiažidininės PSK palyginimas

Vertinant vienžidininės ir daugiažidininės ( $\geq 2$  židiniai) karcinomų grupes, nustatyta, kad didžiausio pirminio židinio dydžio mediana daugiažidininės PSK grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei vienžidininės PSK grupėje, atitinkamai 22 (5-65)mm ir 13 (3-45)mm,  $p=0,021$  (12.5 pav.).



12.5 pav. Pirminio židinio dydžio pasiskirstymas pagal PSK židinių skaičiaus grupes ( $p=0,021$ )

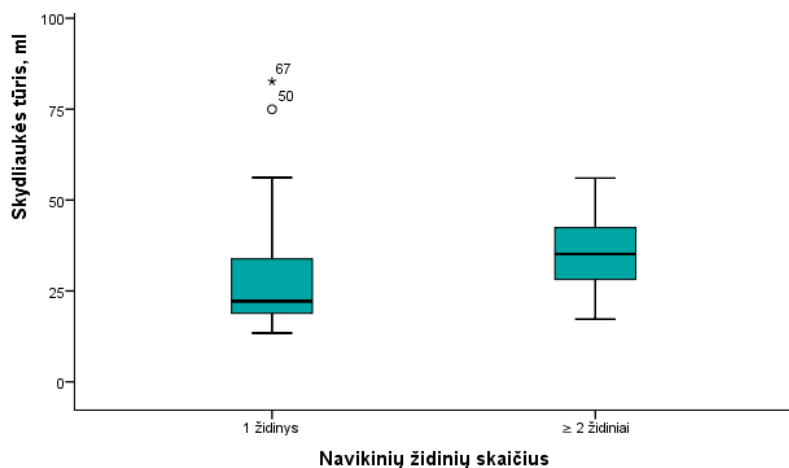
Ryšys tarp židinių skaičiaus ir lyties nenustatytas ( $p=0,401$ ) (12.5 lentelė). Amžius, diagnozavus PSK, taip pat neturėjo ryšio su židinių skaičiumi ( $p=0,416$ ).

12.5 lentelė. Vienžidininės ir daugiažidininės PSK palyginimas

Požymis	Vienas židinis n=36	Daugiažidiniškumas n= 20	p
Lytis, n(%)			
Vyrai	7 (19,4%)	6 (30%)	0,401
Moterys	29 (80,6%)	14 (70%)	
Amžius, diagnozavus PSK, vidurkis $\pm$ SN	43,03 $\pm$ 15,474	46,45 $\pm$ 13,975	0,416
Amžius diagnozavus PSK, n(%) :			0,094
<45 m	21(58,3%)	7(35,0%)	
$\geq$ 45 m	15(41,7%)	13(65,0%)	
Pirmosios operacijos apimtis, n(%)			0,229
Hemitiroidektomija	14(41,2%)	5(25%)	
Tiroidektomija	20(58,8%)	15(75%)	
Amžius diagnozavus PSK atkrytį/persistavimą, vidurkis $\pm$ SN	46,33 $\pm$ 16,09	51,25 $\pm$ 16,21	0,279
Laiko trukmė iki reoperacijos, mediana (min. - max.)	20(2-98)	37(3-173)	0,252
Autoimuninis tiroiditas			0,016
Nėra	19(57,6%)	17(89,5%)	
Yra	14(42,4%)	2(10,5%)	

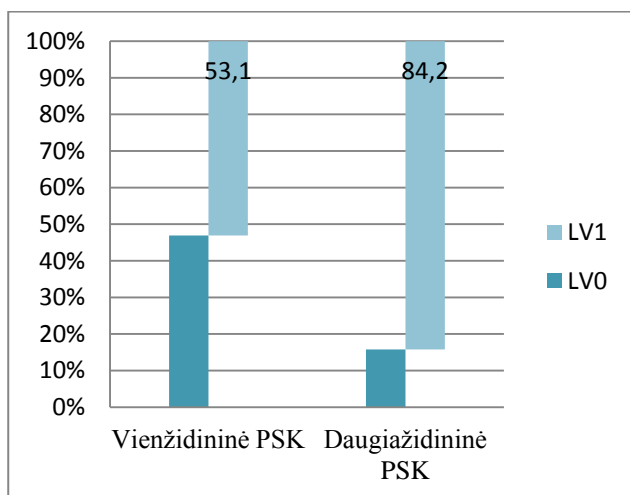
PSK – papilinė skydliaukės karcinoma

Daugiažidininės PSK grupėje skydliaukės tūrio mediana buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei vienžidininės, atitinkamai 35,15 (17-134) ml ir 20 (13-104) ml ( $p=0,01$ ) (12.6 pav.).

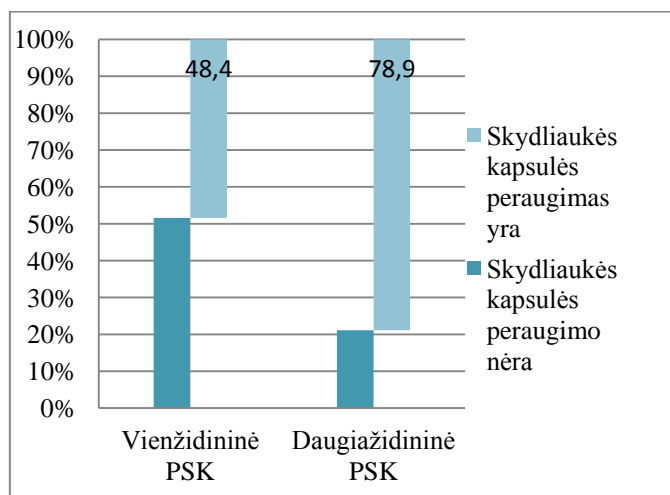


**12.6 pav.** Skydliaukės tūrio pasiskirstymo pagal PSK židinių skaičiaus grupes stačiakampės diagramos ( $p=0,01$ )

Vertinant PSK invaziškumo (skydliaukės kapsulės peraugimo, limfovaskulinės invazijos, plitimo į minkštuosius kaklo audinius/raumenis) priklausomybę nuo židinių skaičiaus nustatyta, kad limfovaskulinė invazija bei skydliaukės kapsulės peraugimas buvo statistiškai reikšmingai dažnesni daugiažidininės PSK grupėje, atitinkamai  $p=0,025$  ir  $p=0,032$  (12.7 ir 12.8 pav.) Taip pat nustatyta, kad daugiažidininė PSK dažniau plito į minkštuosius kaklo audinius/raumenis: esant vienžidininei PSK toks plitimas pastebėtas 21,9% tiriamųjų, o esant daugiažidininei PSK - 50% tiriamųjų ( $p=0,041$ ).



**12.7 pav.** PSK židinių kiekio ir limfovaskulinės invazijos priklausomybė ( $p=0,025$ )

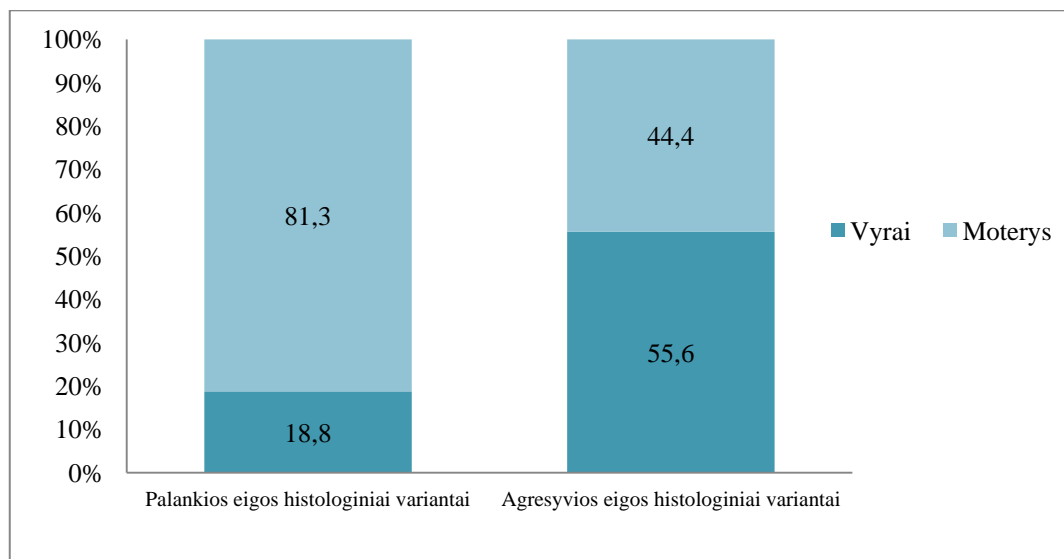


**12.8 pav.** PSK židinių kiekio ir skydliaukės kapsulės peraugimo priklausomybė ( $p=0,032$ )



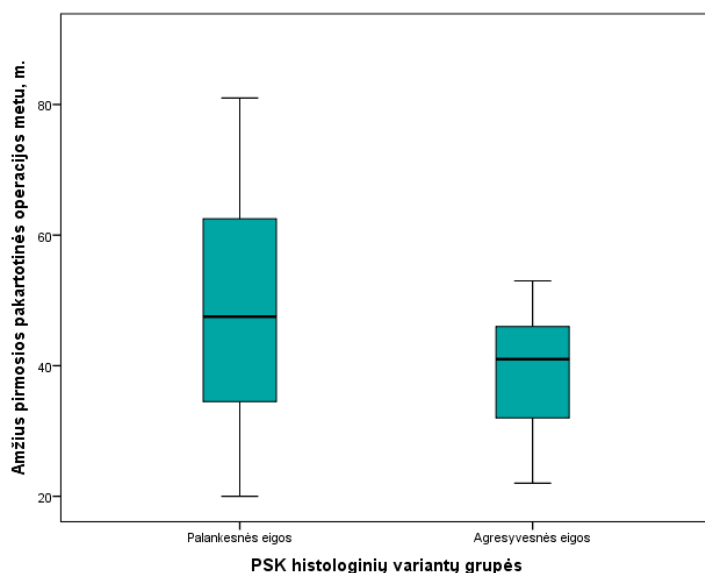
## Agresyvos ir palankios eigos PSK histologinių variantų palyginimas

Vertinant skirtingos prognozės PSK histologinių variantų ir lyties priklausomybę, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas – vyrams dažniau nei moterims nustatyti agresyvos eigos histologiniai variantai ( $p=0,019$ ) (12.9 pav.).



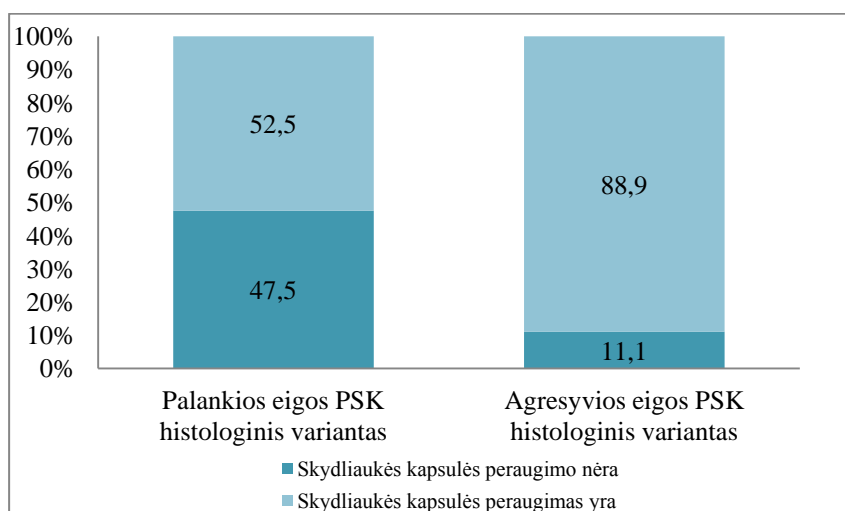
**12.9 pav.** Skirtingos prognozės PSK histologinių variantų ir lyties priklausomybė ( $p=0,019$ )

Amžiaus vidurkiai pirmosios operacijos metu skirtingos prognozės PSK histologinių variantų grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė (12.6 lentelė). Suskirsčius tiriamuosius į dvi amžiaus grupes ( $<45$  m ir  $\geq 45$  m), nustatyta, kad jaunesnio amžiaus pacientai dažniau turėjo blogesnės prognozės PSK histologinius variantus nei vyresni, nors šis skirtumas ir nesiekė statistinio reikšmingumo,  $p=0,088$  (12.6 lentelė). Tiriamųjų, kuriems nustatytas palankios eigos PSK variantas, amžiaus vidurkis pakartotinės operacijos metu buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei tų, kuriems nustatytas agresyvos eigos histologinis variantas, atitinkamai  $49\pm 16,76$  metai ir  $40,11\pm 9,93$  metai ( $p=0,037$ ) (12.10 pav.). Tačiau laiko trukmės medianos iki pakartotinės operacijos šiose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė (12.6 lentelė).



**12.10 pav.** Amžiaus pirmosios pakartotinės operacijos metu pasiskirstymo pagal PSK histologinių variantų grupes stačiakampė diagrama ( $p=0,037$ )

Skydliaukės kapsulės peraugimas buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis esant agresyvios eigos PSK histologiniams variantams ( $p=0,045$ ) (12.11 pav.). Statistiškai reikšmingų skirtumų lyginant skirtingų prognozių histologinių variantų grupes ir limfovaskulinę invaziją bei invaziją į minkštuosius audinius/raumenis nenustatyta (12.6 lentelė).



**12.11 pav.** Skirtingos prognozės PSK histologinių variantų ir skydliaukės kapsulės peraugimo priklausomybė ( $p=0,045$ )

Lyginant pirminio naviko dydžio medianas skirtingos prognozės PSK histologinėse grupėse, reikšmingo skirtumo nenustatyta,  $p=0,980$ . Taip pat nenustatytas skirtingos prognozės PSK histologinių grupių ir daugiažidiniškumo ryšys,  $p=0,161$  (12.6 lentelė).

**12.6 lentelė.** Agresyvios ir palankios eigos PSK histologinių variantų palyginimas

Požymis	Palankios eigos histologiniai PSK variantai n=47	Agresyvios eigos PSK histologiniai variantai n= 9	p
Amžius diagnozavus PSK, vidurkis $\pm$ SN	45,68 $\pm$ 15,821	36,89 $\pm$ 10,5	0,117
Amžius diagnozavus PSK suskirsčius į 2 amžiaus grupes, n(%) :			0,088
<45 m	22(46,8%)	7(77,8%)	
$\geq$ 45 m	25(53,2%)	2(22,2%)	
Laiko trukmė iki reoperacijos, mediana (min. - max.)	28(2-173)	24(5-98)	0,802
Autoimuninis tiroiditas			0,568
Nėra	30(68,2%)	7(77,8%)	
Yra	14(31,8%)	2(22,2%)	
Pirminio židinio dydis, mediana (min.-max.)	15(3-64)	13(5-65)	0,980
Pirminio židinio dydžių grupės:			0,831
$\leq$ 10 mm	13(31,7%)	2(22,2%)	
11-40 mm	23(56,1%)	6(66,7%)	
>40 mm	5(12,2%)	1(11,1%)	
Daugiažidiniškumas			0,161
1 židiny	28(66,7%)	4(44,4%)	
$\geq$ 2 židiniai	14(33,3%)	5(55,6%)	
Limfovaskulinė invazija			0,110
LVI <sub>0</sub>	17(42,5%)	1(12,5%)	
LVI <sub>1</sub>	23(57,5%)	7(87,5%)	
Karcinomos invazija į minkštuosius kaklo audinius/raumenis			0,224
Nėra	27(65,9%)	7(87,5%)	
Yra	14(34,1%)	1(12,5%)	

PSK – papilinė skydliaukės karcinoma

LVI<sub>0</sub> – limfovaskulinė invazija nenustatyta

LVI<sub>1</sub> – limfovaskulinė invazija yra

### **Autoimunitinio tiroidito įtaka klinikinėms ir morfologinėms PSK savybėms**

Tiriamiesiems, kuriems kartu su PSK histologiškai buvo patvirtintas autoimuninis tiroiditas, amžiaus vidurkis pirmosios operacijos metu buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei tų, kuriems AT nebuvo nustatytas, atitinkamai 34,69 $\pm$ 12,11 metai ir 47,21 $\pm$ 14,9 metai (p=0,004) (12.7 lentelė). Skydliaukės tūrio mediana AT grupėje buvo statistiškai reikšmingai mažesnė (p=0,017). Vertinant PSK invazyvumą, nustatyta, kad karcinomos invazija į minkštuosius kaklo audinius/raumenis buvo dažnesnė tiriamiesiems, kuriems AT nebuvo nustatytas (p=0,007) (12.7 lentelė).

**12.7 lentelė. PSK kartu su autoimuniniu tiroiditu (AT) ir be AT palyginimas**

Požymis	AT + n=16	AT – n=38	p
Lytis, n(%)			0,197
Vyrai	2(12,5%)	11(28,9%)	
Moterys	14(87,5%)	27(71,1%)	
Amžius diagnozavus PSK, vidurkis ±SN	34,69±12,11	47,21±14,9	0,004
Amžius diagnozavus PSK, n(%)			0,042
<45 m	12(75,0%)	17(44,7%)	
≥45 m	4(25,0%)	21(55,3%)	
Laiko trukmė iki reoperacijos, mediana (min. - max.)	16,5(3-61)	27(2-173)	0,092
Skydliaukės tūris (ml), mediana (min.-max.)	20,07(15-34)	33,82(13-134)	0,017
Pirminio židinio dydis, mediana (min.-max.)	13(3-64)	16 (5-65)	0,063
Limfovaskulinė invazija			0,338
LVI <sub>0</sub>	7(46,7%)	11(32,4%)	
LVI <sub>1</sub>	8(53,3%)	23(67,6%)	
Kapsulės peraugimas			0,059
Nėra	9(60%)	11(31,4%)	
Yra	6(40%)	24(68,6%)	
Karcinomos invazija į minkštuosius kaklo audinius/raumenis			0,007
Nėra	15 (93,8%)	19(55,9%)	
Yra	1(6,2%)	15(44,1%)	

AT – autoimuninis tiroiditas

LVI<sub>0</sub> – limfovaskulinė invazija nenustatyta

LVI<sub>1</sub> – limfovaskulinė invazija yra

PSK – papilinė skydliaukės karcinoma

### 13. REZULTATŲ APITARIMAS

Nors daugumos pacientų, sergančių PSK, prognozė yra labai gera ir 5 metų išgyvenamumas siekia net 97,5%, tačiau iki 20-23% pacientų patiria lokalų ar išplitusį naviko atsinaujinimą [5,6,7,14,33]. Šiuo metu pasaulyje atliekami tyrimai, siekiant identifikuoti veiksnius, kurie padėtų prognozuoti PSK eigą. Tai svarbu sudarant pacientams individualų gydymo apimtį bei ilgalaikio stebėjimo planą. Iki šiol atlikti tyrimai dažniausiai lygina PSK remisijos ir atkryčio/persistavimo grupes tarpusavyje, ieškodami prognozinių ligos atkryčio veiksnių, o tyrimų, kuriuose būtų analizuojami požymių skirtumai tik PSK atkryčio grupės viduje, yra mažai [14,33].

Šiuo metu visos po pirminio skydliaukės vėžio gydymo atliekamos pakartotinės kaklo operacijos yra įvardijamos kaip ligos atkrytis. Tačiau išlieka neaišku, ar tai yra tikrasis vėžio atkrytis po buvusios remisijos, ar visgi tebesitęsianti liga po neradikalaus pirminio gydymo. Atsakymo į šį klausimą ieškojo ne vienas mokslininkas savo tyrimuose [7, 10, 30, 32]. Kai kurie tyrėjai bandė atskirti ligos atkrytį/persistavimą pagal reoperacijos laiką: persistuojanti liga, jei reoperacija atlikta iki 1 metų po pirminio gydymo, o ligos atkrytis, jei operacija atlikta > 1 metų po pirminio gydymo [34]. Tačiau toks skirstymas dažniausiai buvo naudojamas tik retrospektyviuose tyrimuose. Kituose tyrimuose ligos atkryčiu buvo laikoma, jei po pirminio gydymo buvo nustatomos didėjančios tiroglobulino koncentracijos ar atsirasdavo nauji struktūriniai pokyčiai ultragarsinio tyrimo metu [10]. Mūsų atliktame tyrime taip pat nebuvo galima atskirti tikrojo ligos atkryčio nuo galimai persistuojančios ligos. Tai nulėmė retrospektyvus tyrimo dizainas.

Vertinant, kokią dalį iš visų dėl PSK atliekamų operacijų sudaro atkryčių operacijos, Bates ir bendraautorių [7] tyrime nurodyta, kad iš 3770 operacijų atliktų 2000-2016 metais, pakartotinės operacijos sudarė 92 atvejus (jos buvo atliktos 69 pacientams) ir tai sudarė 1,8% visų operacijų. Mūsų tyrime per 15 metų buvo atliktos 2601 PSK operacijos, iš jų – 85 pakartotinės operacijos (atliktos 67 pacientams) ir tai sudarė 2,5% visų operacijų. Verta pastebėti, kad šie skaičiai neparodo tikrojo PSK atkryčių dažnio mūsų tyrime, kadangi į tyrimą mes neįtraukėme pacientų su ligos atkryčiu, kurie nebuvo pakartotinai operuoti, o jiems buvo skiriamas gydymas radiojodu I<sup>131</sup>.

Aprašant PSK atkrytį, vertinama laiko trukmė iki pirmosios pakartotinės operacijos, kuri skirtinguose straipsniuose varijuoja: Bates ir kt. [7] nurodo, kad vidutinė laiko trukmė iki atkryčio svyruoja nuo 6 mėnesių iki dešimtmečių, Young ir kiti [32] savo tyrime nustatė 8,7 mėn trukmės medianą. O Mišeikytės Kaubrienės ir bendraautorių tyrime [27] teigiama, kad didžioji dauguma pakitimų sritiniuose limfmazgiuose atsiranda per pirmuosius 2 metus po tiroidektomijos. Mūsų tyrime laiko iki pakartotinės operacijos trukmės mediana buvo 31 (2-256) mėn. ir yra panaši į Durante ir kt. tyrėjų [30] nustatytą, kurie teigė, kad pusė atkryčių įvyksta per pirmus 36 mėn. Tokia informacija

leidžia numatyti pacientų aktyvaus stebėjimo laikotarpį, kurio metu reikia būti itin budriems ir dažniau stebėti pacientus, kad būtų laiku pastebėtas atkrytis ir skirtas savalaikis gydymas.

Pagal TNM stadijavimo sistemą, pacientų amžius diagnozės nustatymo metu turi didelę reikšmę jų prognozei: ligonių iki 45 metų amžiaus prognozė yra palankesnė ir jie netgi turėdami lokaliai labiau išplitusį vėžį, turi geresnę prognozę nei vyresni [10]. Naujausiame aštuntajame TNM klasifikacijos leidime, amžiaus riba nurodoma 55 metai, tačiau kol kas visos stebėjimo gairės vykdomos pagal senesniąją 45 metų amžiaus ribą [38]. LiVolsi ir kt.[4] moksliniame darbe nustatė, kad PSK vystymuisi amžius neturi įtakos, ji gali būti diagnozuojama plačiose amžiaus ribose nuo vaikystės iki garbaus amžiaus. Onkendi ir kt. [9] bendraautorių atliktame tyrime pirminės operacijos metu pacientų amžiaus vidurkis buvo 47 metai, o Bates ir kt. [7] 42,4±14,6 m. Mūsų tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 43,58±15,29 m. ir yra panašus į nurodomą literatūroje.

Moteriškos lyties įtaka PSK atkryčiui nagrinėta ne viename tyrime. Mūsų tyrime moterys sudarė 79,1% tiriamųjų, panašiai kaip ir kituose tyrimuose, kur didžiąją pacientų dalį sudarė taip pat moterys (69,5-83,9%) [7, 28]. Šis rezultatas gali būti susijęs ne tiek su pačia lytimi, kaip atkryčio rizikos veiksniumi, bet su dažnesniu pačios PSK pasireiškimu moterų tarpe, nes moterys PSK serga 2-4 kartus dažniau nei vyrai [4].

Panašios tiriamosios imties Bates ir bendraautorių [7] tyrime tiriamųjų pasiskirstymas pagal TNM buvo panašus į nustatytą mūsų tyrime: didžiausią dalį sudarė T3 kategorijai priskirti tiriamieji – 62,3%, mūsų tyrime – 50,0%, metastazės limfmazgiuose pirmosios operacijos metu nustatytos 58%, mūsų tyrime – 46,7%. Falvo ir kt. [26] nustatė, kad metastazės limfmazgiuose jau pirminės operacijos metu būna randamos 50% ir daugiau atvejų. Mūsų tyrimo metu metastazės limfmazgiuose nustatytos mažesnei daliai tiriamųjų, bet įvertinus tai, kad buvo nemažas tiriamųjų skaičius su neaiškia limfmazgių būkle, metastazių limfmazgiuose dažnis mūsų tiriamojoje imtyje galėjo būti ir didesnis.

Agresyvos eigos PSK pirminio židinio dydis skirtinguose tyrimuose nurodomas nevienodas. A LiVolsi ir bendraautorių tyrime [4] pirminis židinyas dažniausiai buvo 2-3 cm, nors buvo ir itin didelių ar labai mažų židinių. Bates ir kt. [7] savo retrospektyviame tyrime pirminio naviko dydžio vidurkį nurodė 2,66±1,5 cm, o Zhang ir kt. [14] tyrime 1,7±0,9 cm. Mūsų tiriamosios imties pirminio naviko dydžio mediana buvo 1,5 (0,5-6,5) cm., vyrams didesnė nei moterims: 27mm ir 15mm, atitinkamai.

Daugiažidiniškumas kaip naviko agresyvumo požymis buvo nagrinėtas ne viename tyrime. Kaliszewski ir bendraautorių [36] atliktame tyrime daugiažidiniškumas sudarė 13,41%, Liu ir kt. [28] tyrime – 14,4 %, Bates ir kt. [7] - 50,7%, o mūsų tyrime - 35,7%. Al Afif ir kt. [35] tyrime nustatė, kad PSK daugiažidiniškumas yra susijęs su agresyvesne PSK eiga: išplitimu į limfmazgius, už skydliaukės ribų bei limfovaskuline invazija. Panašius rezultatus paskelbė ir Tam su bendraautoriais [37]. Jie taip pat analizavo ir pirminio židinio dydžio reikšmę invaziškumui vienžidininės ir daugiažidininės PSK grupėse. Lyginant vienžidininės ir daugiažidininės papildines mikrokarcinomas

(pirminio židinio dydis  $\leq 10$  mm), nustatyta, kad daugiažidinių mikrokarcinomų grupėje buvo dažnesnis išplitimas į limfmazgius, už skydliaukės ribų bei limfovaskulinė invazija. Mes savo tyrime taip pat nustatėme, kad daugiažidinės PSK grupėje yra dažnesnė limfovaskulinė invazija bei plitimas į kaklo minkštuosius audinius/raumenis.

Mokslinėje literatūroje yra išskiriama daugiau nei 10 PSK histologinių variantų. Dažniausi variantai yra šie: klasikinis, folikulinis ir aukštų ląstelių. Mūsų tyrimo rezultatuose šie dažniausiai pasitaikantys histologiniai tipai ir sudarė didžiąją dalį. Klasikinis variantas nustatytas beveik pusei tiriamųjų (47,4%), kai kituose tyrimuose šis variantas sudarė 81,2-97,3% atvejų [7,28]. Įrodyta, kad kai kurie histologiniai tipai gali turėti įtakos ligos eigai ir suteikti prognozinės informacijos. Agresyvia eiga pasižymintys PSK potipiais yra laikomi šie histologiniai variantai: aukštų ląstelių, stulpinių ląstelių, difuziškai sklerozuojantis variantas ir *Hobnail* [10]. Mūsų atliktame tyrime dažniausi agresyvios eigos variantai buvo: stulpinių ląstelių bei difuziškai sklerozuojantis tipai. Literatūroje rašoma, kad agresyvia eiga pasižymintys histologiniai variantai yra susiję su dažnesniu išplitimu už skydliaukės ribų bei daugiažidiniškumu [5]. Mes savo tyrime taip pat nustatėme, kad agresyvios histologijos variantų grupėje yra statistiškai reikšmingai dažnesnis skydliaukės kapsulės peraugimas bei dažnesnis daugiažidiniškumas, nors pastarojo ryšys su histologiniu tipu ir nesiekė statistinio reikšmingumo.

Sezer ir kt. [25] bei Falvo ir kt. autorių [26] tyrimuose limfovaskulinė invazija (LVI) yra apibūdinama kaip blogesnės prognozės veiksnys, taip pat nustatyta, kad histologiškai patvirtinta LVI yra susijusi su dažnesnėmis metastazėmis limfmazgiuose. Šie rezultatai sutampa su mūsų tyrime nustatytais.

Vertindami autoimuninio tiroidito įtaką PSK klinikinėms ir morfologinėms savybėms, nustatėme, kad PSK diagnozuojamas jaunesniems pacientams, kai kartu yra AT. Taip pat esant AT nustatomas mažesnis skydliaukės tūris ir retesnis karcinomos plitimas į minkštuosius kaklo audinius/raumenis. Tokie rezultatai leidžia daryti prielaidą, kad pacientai sergantys kitomis skydliaukės ligomis (šiuo atveju AT) dažniau yra stebimi endokrinologų ir vėžys galimai nustatomas anksčiau. Kituose tyrimuose taip pat nurodoma, kad PSK ir AT derinys yra susijęs su retesniu vėžio išplitimu už skydliaukės ribų [24].

Mes savo tyrime analizavome ir nustatėme PSK klinikinius ir morfologinius ypatumus, būdingus agresyvios eigos navikui. Šių ypatumų žinojimas yra svarbus atrenkant pacientus, turinčius atkryčiui/persistuojančiai ligai būdingų naviko savybių bei sudarant jiems intensyvaus stebėjimo planą. Visgi retrospektyvus tyrimo dizainas apribojo galimybes konkrečiau apsibrėžti PSK atkryčio/persistuojančios eigos sąvokas ir šias grupes atskirti.

## 14. IŠVADOS

1. Lytis ir amžius, papilinės skyd liaukės karcinomos diagnozavimo metu, neturėjo reikšmingo ryšio su navikinių židinių kiekiu bei jų lokalizacija. Turimais duomenimis, vyrams nustatytas reikšmingai didesnis papilinės skyd liaukės karcinomos pirminis židiny s nei moterims. Taip pat vyrams dažnesni agresyvos eigos histologiniai variantai. Visgi šiems dėsningumams pagrįsti reikalingi didesnių imčių tyrimai.
2. Skyd liaukės tūris bei didžiausio židinio dydis esant daugiažidininei papilinei skyd liaukės karcinomai buvo reikšmingai didesni nei vienžidinės papilinės skyd liaukės karcinomos atvejais. Naviko invaziškumo charakteristikos (skyd liaukės kapsulės peraugimas, limfovaskulinė invazija, plitimas į minkštuosius kaklo audinius/raumenis) dažniau nustatytos daugiažidinės papilinės skyd liaukės karcinomos grupėje.
3. Skyd liaukės kapsulės peraugimas papilinės skyd liaukės karcinomos agresyvos eigos histologinių variantų grupėje buvo dažnesnis nei palankios eigos histologinių variantų grupėje. Skirtingų prognozių histologiniai variantai neturėjo reikšmingo ryšio su limfovaskuline invazija bei invazija į minkštuosius audinius/raumenis.
4. Histologiškai patvirtintas autoimuninis tiroiditas buvo reikšmingai susijęs su jaunesniu amžiumi diagnozuojant papilinę skyd liaukės karcinomą bei mažesniu skyd liaukės tūriu. Esant autoimuniniam tiroiditui nustatytas retesnis karcinomos plitimas į minkštuosius kaklo audinius/raumenis.



## 15. REKOMENDACIJOS

- Detalus operacinės medžiagos patologijos tyrimo duomenų įvertinimas gali suteikti reikšmingos informacijos, prognozuojant ligos eigą. Todėl rekomenduotina, kuo išsamiau aprašyti gautą operacinę medžiagą:
  1. nustatčius limfovaskulinę invaziją, vertėtų įvertinti tokių gyslų kiekį;
  2. nustatčius metastazes limfmazgiuose, vertėtų įvertinti tokių limfmazgių skaičių, išmatuoti didžiausią metastatinį židinį limfmazgyje bei įvertinti išplitimą už limfmazgio ribų.
- Neturint duomenų apie limfmazgių būklę ( $N_x$ ), dažnai nustatomos karcinomos ląstelės limfagyslių/kraujagyslių spindyje arba sienelėje. Todėl, gavus operacinės medžiagos patologijos tyrimo atsakymą su limfovaskuline invazija ir neturint informacijos apie limfmazgių būklę, reikėtų sudaryti intensyvesnį tokių pacientų ilgalaikio stebėjimo planą, nes būtent likusios metastazės limfmazgiuose yra dažniausia persistuojančios/recidyvuojančios ligos priežastis.
- Daugiažidininei papilinei skyd liaukės karcinomai būdingas skyd liaukės kapsulės peraugimas, limfovaskulinė invazija, plitimas į minkštuosius kaklo audinius/raumenis, todėl, nustatčius skyd liaukėje  $\geq 2$  navikinius židinius, yra reikalingas kruopštesnis paciento stebėjimas dėl didesnės atkryčio rizikos.
- Agresyvios eigos histologiniams papilinės skyd liaukės karcinomos variantams yra būdingas skyd liaukės kapsulės peraugimas, o tai gali būti susiję su didesne ligos atkryčio rizika. Pacientams su agresyviais eigos histologiniu variantu rekomenduojama sudaryti intensyvesnį ilgalaikio stebėjimo planą.
- Pacientas gali sirgti keliomis skyd liaukės ligomis vienu metu, todėl reikia nepamiršti, stebint pacientą dėl autoimuninio tiroidito, įvertinti ir dėl galimų vėžinių pakitimų.

## 16. LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Mitchell A, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2016;130(S2):S150-S160.
2. Ulinskas K, Mišeikytė-Kaubrienė E, Smailytė G. Skydliaukės vėžys Lietuvoje: išgyvenamumo pokyčiai ir jiems įtakos turintys veiksniai. *Medicinos teorija ir praktika*. 2016;22(1):39-45.
3. Lloyd R, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. *Head and Neck Pathology*. 2011;5(1):51-56.
4. LiVolsi V. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Modern Pathology*. 2011;24(S2):S1-S9.
5. Riaz S, Bashir H, Hassan A, Mushtaq S, Jamshed A, Murtaza A. Aggressive Disease Course of Papillary Thyroid Carcinoma with Focal Undifferentiated Component: A Case Report. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*. 2016;25(3):134-139.
6. Lubitz C, Economopoulos K, Pawlak A, Lynch K, Dias-Santagata D, Faquin W et al. Hobnail Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: An Institutional Case Series and Molecular Profile. *Thyroid*. 2014;24(6):958-965.
7. Bates M, Lamas M, Randle R, Long K, Pitt S, Schneider D et al. Back so soon? Is early recurrence of papillary thyroid cancer really just persistent disease?. *Surgery*. 2018;163(1):118-123.
8. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan A, Zhu G, Zeiger M et al. BRAF V600E and TERT Promoter Mutations Cooperatively Identify the Most Aggressive Papillary Thyroid Cancer With Highest Recurrence. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(25):2718-2726.
9. Onkendi E, McKenzie T, Richards M, Farley D, Thompson G, Kasperbauer J et al. Reoperative Experience with Papillary Thyroid Cancer. *World Journal of Surgery*. 2013;38(3):645-652.
10. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
11. Nabhan F, Ringel M. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocrine-Related Cancer*. 2016;24(2):R13-R26.
12. Ge M, Cao J, Wang J, Huang Y, Lan X, Yu B et al. Nomograms predicting disease-specific regional recurrence and distant recurrence of papillary thyroid carcinoma following partial or total thyroidectomy. *Medicine*. 2017;96(30):e7575.
13. Tam A, Ozdemir D, Cuhaci N, Baser H, Aydin C, Kilicyazgan A et al. Association of multifocality, tumor number and total tumor diameter with clinicopathological features in papillary thyroid cancer. *Endocrine Abstracts*. 2016; 53(3):774-83.

14. Zhang W, Jiao D, Liu B, Sun S. Analysis of Risk Factors Contributing to Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in Chinese Patients Who Underwent Total Thyroidectomy. *Medical Science Monitor*. 2016;22:1274-1279.
15. Kim S, Roh J, Gong G, Cho K, Choi S, Nam S et al. Differences in the Recurrence and Survival of Patients with Symptomatic and Asymptomatic Papillary Thyroid Carcinoma: An Observational Study of 11,265 Person-Years of Follow-Up. *Thyroid*. 2016;26(10):1472-1479.
16. Kiriakopoulos A, Petralias A, Linos D. Multifocal Versus Solitary Papillary Thyroid Carcinoma. *World Journal of Surgery*. 2016;40(9):2139-2143.
17. Kaliszewski K, Zubkiewicz-Kucharska A, Wojtczak B, Strutyńska-Karpińska M. Multi- and Unifocal Thyroid Microcarcinoma: Are There Any Differences?. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2016;25(3):485-492.
18. Lin D, Hsueh C, Huang Y. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. *Chang Gung Med J*. 2011;34(1):23-34.
19. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D et al. Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(1):264-274.
20. Silver C, Owen R, Rodrigo J, Rinaldo A, Devaney K, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head & Neck*. 2010;33(7):1052-1059.
21. Ito Y, Kudo T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A et al. Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: Its relationship with the size of primary tumors. *Endocrine Journal*. 2012;59(2):119-125.
22. Selek A, Cetinarıslan B, Tarkun I, Canturk Z, Ustuner B, Akyay Z. Thyroid autoimmunity: is really associated with papillary thyroid carcinoma?. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;274(3):1677-1681.
23. Marotta V, Sciammarella C, Chiofalo M, Gambardella C, Bellevicine C, Grasso M et al. Hashimoto's thyroiditis predicts outcome in intrathyroidal papillary thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2017;24(9):485-493.
24. Lee J, Kim Y, Choi J, Kim Y. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2012;168(3):343-349.
25. Sezer A, Celik M, Yilmaz Bulbul B, Can N, Tastekin E, Ayturk S et al. Relationship between lymphovascular invasion and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2017;17(2):144-151.

26. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani M, De Antoni E. Prognostic Importance of Histologic Vascular Invasion in Papillary Thyroid Carcinoma. *Annals of Surgery*. 2005;241(4):640-646.
27. Mišeikytė Kaubrienė E, Masiulionienė A, Ulys A, Trakymas M. Ultragarsu kontroliuojama neapčiuopiamų kaklo limfmazgių plonos adatos aspiracinė biopsija, įvertinant skydliaukės vėžio išplitimą sritiniuose limfmazgiuose. *Gerontologija*. 2007;8(2):117–123.
28. Liu F, Kuo S, Hsueh C, Chao T, Lin J. Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;112(2):149-154.
29. Clive S. Grant. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery. *Gland Surgery*. 2015;4(1):52-62.
30. Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S et al. Papillary Thyroid Cancer: Time Course of Recurrences During Postsurgery Surveillance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(2):636-642.
31. Wang L, Ganly I. Nodal metastases in thyroid cancer: prognostic implications and management. *Future Oncology*. 2016;12(7):981-994.
32. Young S, Harari A, Smooke-Praw S, Ituarte P, Yeh M. Effect of reoperation on outcomes in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2013;154(6):1354-1362.
33. Zheng C, Ji Y, Song C, Ge M, Tae K. Number of Metastatic Lymph Nodes and Ratio of Metastatic Lymph Nodes to Total Number of Retrieved Lymph Nodes Are Risk Factors for Recurrence in Patients With Clinically Node Negative Papillary Thyroid Carcinoma. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2018;11(1):58-64.
34. de Castro T, Waissmann W, Simões T, de Mello R, Carvalho D. Predictors for papillary thyroid cancer persistence and recurrence: a retrospective analysis with a 10-year follow-up cohort study. *Clinical Endocrinology*. 2016;85(3):466-474.
35. Al Afif A, Williams B, Rigby M, Bullock M, Taylor S, Trites J et al. Multifocal Papillary Thyroid Cancer Increases the Risk of Central Lymph Node Metastasis. *Thyroid*. 2015;25(9):1008-1012.
36. Kaliszewski K, Zubkiewicz-Kucharska A, Wojtczak B, Strutyńska-Karpińska M. Multi- and Unifocal Thyroid Microcarcinoma: Are There Any Differences?. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2016;25(3):485-492.
37. Tam A, Ozdemir D, Cuhaci N, Baser H, Aydin C, Kilicyazgan A et al. Association of multifocality, tumor number and total tumor diameter with clinicopathological features in papillary thyroid cancer. *Endocrine Abstracts*. 2016; 53(3):774-783.
38. TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition: Changes between the 7th and 8th editions. International union against cancer. Prieiga internete: [http://www.swscn.org.uk/wp/wp-content/uploads/2014/08/TNM8\\_changes.pdf](http://www.swscn.org.uk/wp/wp-content/uploads/2014/08/TNM8_changes.pdf)

# 17. PRIEDAI

1 Priedas



## KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas, tel. (+370) 37 32 68 89; el. paštas: kaunorbtek@ismuni.lt

### LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2015-12-23 Nr. BE-2-44

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: "Genetinių ir epigenetinių veiksnių, prognozuojančių papilinio skyd liaukės vėžio klinikinę eigą skirtingo amžiaus asmenų grupėse tyrimas"	
Protokolo Nr.:	1
Data:	2015-11-30
Versija:	3
Asmens informavimo forma	Versija 4, 2015-11-30 Atleista nuo asmens informavimo formos naudojimo retrospektyviai tyrimo daliai
Pagrindinis tyrėjas:	Prof. Birutė Žilaitienė
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: Adresas:	Lietuvos sveikatos mokslų universitetas MA Endokrinologijos institutas A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307, Kaunas LSMUL VŠĮ Kauno klinikos Endokrinologijos klinika Patologinės anatomijos klinika Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas

#### Išvada:

Kauno regioninio biomedicininis tyrimų etikos komiteto posėdžio, įvykusio 2015 m. gruodžio mėn. 22 d. (protokolo Nr. BE-10-12) sprendimu pritarta biomedicininio tyrimo vykdymui.

Mokslinio eksperimento vykdytojai įsipareigoja: (1) nedelsiant informuoti Kauno Regioninį biomedicininis Tyrimų Etikos komitetą apie visus nenumatytus atvejus, susijusius su studijos vykdymu, (2) iki sausio 15 dienos – pateikti metinį studijos vykdymo apibendrinimą bei, (3) per mėnesį po studijos užbaigimo, pateikti galutinį pranešimą apie eksperimentą.

#### Kauno regioninio biomedicininis tyrimų etikos komiteto nariai

Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1.	Prof. Romaldas Mačiulaitis	Klinikinė farmakologija	taip
2.	Prof. Edgaras Stankevičius	Fiziologija, farmakologija	taip
3.	Doc. Eimantas Peičius	Filosofija	taip
4.	Dr. Ramunė Kasperavičienė	Kalbotyra	taip
5.	Med. dr. Jonas Andriuškevičius	Chirurgija	taip
6.	Agnė Krušinskaitė	Teisė	taip
7.	Prof. Skaidrius Miliauskas	Pulmonologija, vidaus ligos	taip
8.	Med. dr. Rokas Bagdonas	Chirurgija	ne
9.	Eglė Vaižgelienė	Visuomenės sveikata	ne

Kauno regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas dirba vadovaudamasis etikos principais nustatytais biomedicininis tyrimų Etikos įstatyme, Helsinkio deklaracijoje, vaistų tyrinėjimo Geros klinikinės praktikos taisyklėmis.

Pirmininkas



Prof. Romaldas Mačiulaitis