

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 618.19-006.6:618.211-089.87(043.2)

Ina SCLIFOS

**PARTICULARITĂȚI ALE DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI
CARCINOMULUI TIROIDIAN ASOCIAT CU TIROIDITA
AUTOIMUNĂ**

Specialitatea: 321.20. ONCOLOGIE ȘI RADIOTERAPIE

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2022

Teza a fost efectuată în cadrul catedrei Oncologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, și IMSP Institutul Oncologic, secția tumori regiunea cap și gât, Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale.

Conducător științific:

Țîbîrnă Gheorghe

dr.hab.șt.med., prof.univ., academician al AȘM

Membrii comisiei de îndrumare:

Martalog V.T., dr. șt. med., _____

conf. univ.; USMF „Nicolae Testemițanu”;

Lorina Vudu, dr.șt. med., _____

conf.univ.; USMF „Nicolae Testemițanu”;

Clim C. I., dr.șt.med., IMSP Institutul Oncologic. _____

Susținerea va avea loc la 26.10.2022 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 03.06.2022 (proces verbal nr.30).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Hotineanu Adrian, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

USMF „N. Testemițanu”. _____

Membri:

Bilba Valeriu, dr.șt.med.; IMSP Institutul Oncologic; _____

Kzacov Vladimir, dr.hab.șt.med.

USMF „N. Testemițanu”. _____

Referenți oficiali:

Martalog Valentin, dr. șt. med., conf. univ.,

USMF „N. Testemițanu”; _____

Jovmir Vasile, dr.hab.șt.med., prof.univ.,

IMSP Institutul Oncologic; _____

Casian Neonila, dr.șt.med., conf. cercetător,

IMSP Institutul Oncologic. _____

Autor

Ina Sclifos _____

CUPRINS

ADNOTARE	4
LISTA ABREVIERILOR.....	7
INTRODUCERE.....	8
1. CONCEPȚIILE CONTEMPORANE ALE ETIOPATOGENIEI, DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI CANCERULUI TIROIDIAN ASOCIAT CU TIROIDITA AUTOIMUNĂ.....	13
1.1 Date din istorie, generalități, aspecte etiologice și epidemiologice ale cancerului tiroidian...	13
1.2 Inflamația și progresia neoplazică.....	18
1.3 Baza moleculară și hormonală a asociației CT și TA.....	20
1.4 Particularitățile clinice și de diagnostic ale cancerului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună	22
1.5 Particularitățile morfologice ale cancerului glandei tiroide asociat cu tiroidita autoimună....	32
1.6 Clasificarea clinică TNM a cancerului tiroidian.....	38
1.7 Aspectele tratamentului chirurgical ale cancerului tiroidian asociat cu struma Hashimoto....	40
Concluzii la capitolul I.....	45
2. CARACTERISTICA MATERIALULUI DE OBSERVAȚIE CLINICĂ ȘI A METODELOR DE CERCETARE.....	46
2.1 Caracteristica generală a cercetării.....	46
2.2 Metode de cercetare și acumularea datelor primare cu design-ul studiului.....	48
2.3 Metode matematice de prelucrare a rezultatelor.....	53
Concluzii la capitolul II.....	55
3. REZULTATELE DIAGNOSTICULUI CANCERULUI TIROIDIAN ASOCIAT CU TIROIDITA AUTOIMUNĂ.....	56
3.1 Date statistice și generale cu privire la CT asociat cu TA.....	56
3.2 Manifestările clinice și hormonale ale cancerului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună....	62
3.3 Semnificația sonografiei în diagnosticul carcinomului glandei tiroide.....	68
3.4 Rolul puncției ecoghidate a glandei tiroide cu examen citologic.....	72
Concluzii capitolul III.....	80
4. TRATAMENTUL BOLNAVIILOR CU CANCER TIROIDIAN ASOCIAT CU TIROIDITĂ AUTOIMUNĂ.....	82
4.1 Tipuri de intervenții chirurgicale efectuate pacienților cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.....	82
4.2 Particularitățile rezultatelor histopatologice obținute în urma intervenției chirurgicale efectuate.....	83
4.3 Elaborarea algoritmului de diagnostic și tratament al cancerului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.....	94
Concluzii la capitolul IV.....	98
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	99
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	109
BIBLIOGRAFIE.....	111
ANEXA 1 Certificat de inovator nr. 5792 din 28.10.2021.....	120
ANEXA 2 Act nr.66 de implementare a inovației.....	121
ANEXA 3 Certificat de inovator nr. 5850 din 07.06.2021.....	122
ANEXA 4 Act nr. 34 de implementare a inovației.....	123
DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	124
CV-ul AUTORULUI.....	125

ADNOTARE

Sclifos Ina

„Particularități ale diagnosticului și tratamentului carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună,

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2022

Structura tezei: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie, 4 anexe, 113 pagini de text imprimat, 40 figuri, 25 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 16 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: carcinom tiroidian, tiroidită autoimună, puncție aspirațională ecoghidată, examen citologic, tratament chirurgical.

Domeniu de studiu: Oncologie și radioterapie

Scopul studiului: Analiza particularităților clinice, imagistice, citologice, morfologice și a rezultatelor tratamentului chirurgical pentru optimizarea managementului diagnostic-curativ al pacienților cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.

Obiectivele studiului:

1. Studiarea frecvenței carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună în Republica Moldova (2017-2019);
2. Implementarea metodei de puncție aspirativă ecoghidată a formațiunilor glandei tiroide în cadrul IMSP IOM și aprecierea rolului ei în diagnosticul carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună;
3. Analiza tratamentului chirurgical aplicat pacienților cu carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.
4. Elaborarea algoritmului de diagnostic și tratament al pacienților cu CT asociat cu TA.

Noutatea și originalitatea științifică: Pe materialul clinic autohton în Republica Moldova au fost studiate particularitățile epidemiologice, evoluția clinică, rolul puncției ecoghidate a glandei tiroide precum și examenul histopatologic postoperator ale carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună. Au fost analizate rezultatele intervențiilor chirurgicale efectuate în funcție de fundalul de bază asociat cancerului tiroidian (tiroidită autoimună sau fundal sănătos). A fost elaborat un algoritm de diagnostic și tratament pentru pacienții cu carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.

Problema științifică soluționată: Rezultatele cercetării vor permite implementarea și dezvoltarea noilor abordări diagnostice și de tratament chirurgical la pacienții cu carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.

Semnificația teoretică a lucrării: Rezultatele lucrării vizează aprecierea rolului puncției ecoghidate a glandei tiroide drept parte componentă a diagnosticului și tratamentului carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.

Valoarea aplicativă a lucrării: Au fost elaborate recomandări practice în conduita specialiștilor oncologi pentru optimizarea diagnosticului și tratamentului pacienților cu CT asociat cu TA, cu elaborarea algoritmului de diagnostic și tratament ce va face posibilă personalizarea tacticii de tratament.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului au fost implementate în practica cotidiană a secției tumori regiunea cap și gât precum și în cabinetele din Centrul Consultativ Diagnostic(CCD) al IMSP IO.

АННОТАЦИЯ

Склифос Инна

«Особенности диагностики и лечения рака щитовидной железы, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом»

Докторская диссертация по медицинским наукам

Кишинев, 2022 г.

Структура диссертации: введение, 4 главы, обобщение полученных результатов, общие выводы, практические рекомендации, библиография, 4 приложений, 113 страниц печатного текста, 40 рисунки, 25 таблицы. Результаты опубликованы в 16 научных статьях.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит, пункция под контролем УЗИ, цитологическое исследование, хирургическое лечение.

Специализация: онкология и лучевая терапия.

Цель исследования: Анализ клинических, визуализирующих, морфологических особенностей и результатов хирургического лечения для оптимизации лечебно-диагностического ведения пациентов с раком щитовидной железы, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом.

Задачи исследования:

1. Изучение частоты рака щитовидной железы, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом, в Республике Молдова (2017-2019);
2. Внедрение метода экзогенной аспирационной пункции образований щитовидной железы в рамках IMSP IOM и оценка его роли в диагностике карциномы щитовидной железы, ассоциированной с аутоиммунным тиреоидитом;
3. Анализ лечения пациентов с карциномой щитовидной железы, ассоциированной с аутоиммунным тиреоидитом.
4. Разработка алгоритма диагностики и лечения пациентов с ХТ, ассоциированным с АД.

Научная новизна и оригинальность: На местном клиническом материале в Республике Молдова были изучены эпидемиологические особенности, клиническое развитие, роль пункции щитовидной железы под ультразвуковым контролем, а также послеоперационное гистопатологическое исследование карциномы щитовидной железы, ассоциированной с аутоиммунным тиреоидитом. Были проанализированы результаты операций, выполненных в зависимости от исходного уровня, связанного с раком щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит или здоровый фон). Разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов с карциномой щитовидной железы, ассоциированной с аутоиммунным тиреоидитом.

Решенная научная проблема: результаты исследования позволят внедрить и разработать новые диагностические и хирургические подходы к лечению пациентов с карциномой щитовидной железы, ассоциированной с аутоиммунным тиреоидитом.

Теоретическая значимость статьи: результаты работы направлены на оценивание роли пункции щитовидной железы под УЗИ как составная часть диагностики и лечения карциномы щитовидной железы, ассоциированной с аутоиммунным тиреоидитом.

Практическое значение статьи: разработаны практические рекомендации в ведении онкологов по оптимизации диагностики и лечения пациентов с ХТ, ассоциированным с АД, с разработкой диагностического и лечебного алгоритма, которые позволят настроить тактику лечения.

Внедрение научных результатов: Результаты исследования были внедрены в повседневную практику отделения опухоли области головы и шеи, а также в кабинетах Диагностического консультативного центра (ГКЦ) IMSP IO.

ANNOTATION

Scifos Ina

"Particularities of the diagnosis and treatment of thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis"

Doctoral thesis in medical sciences

Chisinau, 2022

Thesis structure: introduction, 4 chapters, synthesis of the obtained results, general conclusions, practical recommendations, bibliography, 4 annexes, 113 pages of printed text, 40 figures, 25 tables. The results were published in 16 scientific papers.

Key words: thyroid carcinoma, autoimmune thyroiditis, ultrasound-guided puncture, cytological examination, surgical treatment

Study domain: Oncology and radiotherapy

Study purpose: Analysis of clinical, imaging, cytological, morphological features and results of surgical treatment to optimize the diagnostic-curative management of patients with thyroid cancer associated with autoimmune thyroiditis.

The objectives of the study:

1. Study of the frequency of thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis in the Republic of Moldova (2017-2019);
2. Implementation of the method of eco-guided aspiration puncture of thyroid gland formations within IMSP IOM and assessment of its role in the diagnosis of thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis;
3. Analysis of treatment applied to patients with thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis;
4. Development of the algorithm for the diagnosis and treatment of patients with CT associated with BP.

Scientific novelty and originality: On the autochthonous clinical material in the Republic of Moldova were studied the epidemiological peculiarities, the clinical evolution, the role of the ultrasound guided puncture of the thyroid gland as well as the postoperative histopathological examination of the thyroid carcinoma associated with the autoimmune thyroiditis. The results of the surgeries performed depending on the basic background associated with thyroid cancer (autoimmune thyroiditis or healthy background) were analyzed. A diagnostic and treatment algorithm has been developed for patients with thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis.

The scientific problem solved: The research results will allow the implementation and development of new diagnostic and surgical treatment approaches in patients with thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis.

Theoretical importance: The results of the paper aim to assess the role of echo-guided puncture of the thyroid gland as a component part of the diagnosis and treatment of thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis.

The applicative value of the paper: Practical recommendations were developed in the conduct of oncologists to optimize the diagnosis and treatment of patients with CT associated with BP, with the development of the diagnosis and treatment algorithm that will make it possible to customize treatment tactics.

Implementation of scientific results: The results of the study were implemented in the daily practice of the tumor section of the head and neck region as well as in the offices of the Diagnostic Consultative Center (CCD) of IMSP IO.

LISTA ABREVIERILOR

AUS	atipie de semnificație nedeterminată
ASA	Asociația americană de anesteziologie
Anti-TG	anticorpi către tireoglobulină
Anti-TPO	anticorpi către tireoperoxidază
CMTF	carcinomul tiroidian medular familial
CS	Sindromul Cowden
CT	cancer tiroidian
CTF	carcinom tiroidian folicular
CTM	carcinom tiroidian medular
CTP	carcinom tiroidian papilar
ESMO	Societatea americană de oncologie medicală
FAP	polipoza adenomatoasă familială
FNAC	puncție aspirațională cu citologie
FLUS	leziunea foliculară cu semnificație nedeterminată
FS	fundal sănătos
RM	Republica Moldova
SCN	cuibul de celule solide
T3	triiodtironina
T4	tiroxină
TA	tiroidită autoimună
TAM	tumor-macrofagele asociate
TG	tireoglobulina
TI-RADS	Thyroid Reporting and Data System
TMT	tumoare malignă tiroidiană
TSH	tirotropină, hormon de stimulare tiroidiană

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate: În structura cancerelor endocrine, cel al glandei tiroide este cel mai frecvent întâlnit și reprezintă, totodată, aproximativ 5% din numărul total al tumorilor maligne umane diagnosticate anual în toată lumea. Incidența cancerului tiroidian variază în țările dezvoltate de la 1,2‰ până la 5,0‰ la femei și de la 0,6‰ până la 1,6‰ la bărbați. Morbiditatea ridicată prin cancer al glandei tiroide a fost înregistrată în Islanda cu 18,2‰ la femei și 6,3‰ la bărbați[1]. În Republica Moldova incidența prin CT este de 8,3‰ și ocupă locul 9 în structura oncologică[2,3].

În practica medicală, diagnosticul precoce al CT este dificil pe motiv că neoplazia coexistă sau se dezvoltă pe fundalul patologiilor nodulo-inflamatorii tiroidiene, care au o evoluție lentă, CT se asociază frecvent cu gușa multinodulară. Asocierea carcinomului tiroidian cu tiroidita autoimună rămâne a fi discutabilă. În literatură, această combinație este remarcată de la 1% la 75 % din cazuri. În ultimii ani, se observă o creștere continuă a numărului de cancere a glandei tiroide dezvoltate pe fundalul tiroiditei autoimune, aceasta fiind explicată prin îmbunătățirea metodelor de diagnostic, mediu de trai și creșterea numărului persoanelor în vârstă. Relația dintre inflamație și cancer este cunoscută prin faptul că pacienții cu tiroidită autoimună prezintă un risc mai mărit de a dezvolta cancer tiroidian. În literatura de specialitate nu sunt pe deplin elucidate particularitățile diagnosticului și tratamentului cancerului tiroidian asociat cu tiroidita limfocitară (autoimună).

În concluzie, problema principală legată de tiroidita autoimună cu suspiciu clinic la malignizare, este aceea de a confirma carcinomul citologic preoperator, pentru a aprecia volumul tratamentului chirurgical ulterior efectuat. Dimensiunile, aspectul ecografic și evoluția clinică a nodulilor glandei tiroide pe fundal de tiroidita autoimună nu sunt suficiente pentru a stabili un diagnostic cert de cancer tiroidian. Doar puncția aspirativă efectuată sub control ecografic va ghida perfect acest proces de colectare a materialului citologic, iar rezultatele obținute vor optimiza metoda de tratament la această categorie de pacienți prin personalizarea intervențiilor chirurgicale. Utilizarea metodei respective va permite depistarea precoce a carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună în cazul formațiunilor mici, supravegherea în dinamică a pacienților cu formațiuni benigne, confirmarea sau infirmarea preoperatorie a elementului oncologic ceea ce duce la aprecierea tacticii corecte de tratament, ameliorând astfel, rata de supraviețuire și calitatea vieții pacienților.

Datele expuse motivează necesitatea implementării puncției ecoghidate preoperatorii în depistarea cancerului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună care va sta la baza determinării

volumului tratamentului ulterior efectuat.

Scopul cercetării: Analiza particularităților hormonale, imagistice, citologice, morfologice și a rezultatelor tratamentului chirurgical pentru optimizarea managementului diagnostic-curativ al pacienților cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.

Obiectivele cercetării:

1. Studiarea frecvenței carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună în Republica Moldova (2017-2019);
2. Implementarea metodei de puncție aspirativă ecoghidate a formațiunilor glandei tiroide în cadrul IMSP IOM și aprecierea rolului ei în diagnosticul carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună;
3. Analiza rezultatelor tratamentului chirurgical aplicat pacienților cu carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună;
4. Elaborarea recomandărilor practice ca algoritm în diagnosticul și tratamentul pacienților cu CT asociat cu TA.

Metodologia cercetării științifice:

Studiul este bazat pe analiza prospectivă a procedeelelor diagnostice și a rezultatelor tratamentului a 234 pacienți cu carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună și fundal sănătos pe o perioadă de 3 ani. În acest compartiment sunt redată amănunțit toate datele obținute conform chestionarului aprobat anterior. Metodele de analiză folosite: (1) anchetarea și examinarea clinică; (2) de laborator (markerii oncologici, hormoni ai sângelui); (3) imagistice (ultrasonografia), (4) instrumentale (puncție ecoghidată a formațiunilor); (5) histopatologice. Pentru prelucrarea statistică au fost utilizate metodele: istorică, sociologică, biostatistică, clinică; calculat valoarea chi-scor, riscul relativ, riscul absolut, *sensibilitatea*, *specificitatea*, au fost calculați un șir de indicatori, făcând uz de softul specializat SofaStat (freeware) și pachetul Office Microsoft Excel 2010 cu Data Analysis ToolPak add-in. Reprezentarea datelor statistice s-a realizat prin metode grafice.

Problema științifică soluționată: În studiu este demonstrată prioritatea efectuării puncției ecoghidate a formațiunilor tiroidiene la pacienții cu suspiciu la cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună la etapa de diagnostic. Acest lucru a permis implementarea și dezvoltarea noilor abordări diagnostice și de tratament chirurgical la pacienții cu carcinom tiroidian asociat cu tiroidită autoimună.

Noutatea și originalitatea rezultatelor științifice obținute:

1. Au fost studiate în premieră pe teritoriul Republicii Moldova particularitățile epidemiologice ale carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună, în funcție de sex, vârstă, mediu de

traie, regiunea teritorial-administrativă, grupa sanguină. A fost studiată frecvența acestei maladii pe perioada anilor (2017-2019); determinate particularitățile clinice, citologice, histopatologice și de tratament la această categorie de pacienți.

2. A fost implementată metoda de puncție aspirativă ecoghidată a formațiunilor glandei tiroide în cadrul IMSP IOM și a fost apreciat rolul puncției ecoghidate a formațiunilor glandei tiroide în diagnosticul carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.
3. Au fost analizate rezultatele tratamentului chirurgical aplicat pacienților cu carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.
4. Au fost elaborate recomandări practice ca algoritm în diagnosticul și tratamentul pacienților cu CT asociat cu TA.

Importanța teoretică a lucrării: Rezultatele lucrării vizează aprecierea rolului puncției ecoghidate a glandei tiroide drept parte componentă a diagnosticului precoce și a tratamentului carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună. Acest lucru ne va permite personalizarea conduitei a loturilor de pacienți la etapa aprecierii diagnosticului acestei maladii, a tratamentului chirurgical precum și a supravegherii postoperatorie a acestor bolnavi prin elaborarea algoritmului de conduită.

Valoarea aplicativă a studiului: Au fost elaborate recomandări practice în conduita specialiștilor oncologi și endocrinologi pentru optimizarea diagnosticului și tratamentului pacienților cu CT asociat cu TA, cu elaborarea algoritmului de diagnostic precoce ce va face posibilă personalizarea tacticii de tratament.

Metoda de puncție ecoghidată a formațiunilor tiroidiene a fost implementată în cadrul CCD Institutul Oncologic din R.M.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în practica cotidiană a secției tumori regiunea cap și gât precum și în cabinetele din Centrul Consultativ Diagnostic(CCD) al IMSP IO.

Aprobarea rezultatelor tezei:

1. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași, 21-23 noiembrie, 2013.
2. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași, 27-30 noiembrie, 2014.
3. Simpoziom consacrat aniversării de 40 ani ai catedrei de Oncologie, Hematologie și Radioterapie cu participare internațională: Vigilența oncologică în activitatea medicală, depistare precoce și tratamentul tumorilor, 2016.
4. IX СЪЕЗД ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ И ЕВРАЗИИ 15-17 ИЮНЯ 2016 г. Минск.
5. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași, 23-26 noiembrie, 2017.

6. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași, 21-24 noiembrie, 2019.
7. Congresul Oncologilor din Republica Moldova cu participare internațională, ediția a v-a Prevenția și controlul cancerului – o continuă provocare, Chișinău, 8-9 octombrie, 2020.
8. VII Международной научно-практической конференции CHALLENGES IN SCIENCE OF NOWADAYS (26-28 ноября 2020 года в г. Вашингтон, США) on line.
9. VIII Международной научно-практической конференции CHALLENGES IN SCIENCE OF NOWADAYS (4-5 апреля 2021 года в г. Вашингтон, США), on line.
10. Внеочередной XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н., посвященный 25-летию АДИОР, 7-9 апреля 2021 в онлайн формате.
11. IV Международной научно-практической конференции SCIENTIFIC COMMUNITY: INTERDISCIPLINARY RESEARCH (18-19 мая 2021 года в г. Гамбург, Германия) в онлайн формате.
12. III Международной научно-практической конференции EXPERIMENTAL AND THEORETICAL RESEARCH IN MODERN SCIENCE (26-28 июля 2021 года в г. Кишинев, Молдова).

Rezultatele cercetării au fost prezentate și analizate la ședința Catedrei de Oncologie din 15.12.2021 (proces verbal nr. 5), aprobate în cadrul Seminarului Științific de Profil 321.20. Oncologie și Radioterapie din 325452 (proces verbal nr.6 din 02.03.2022) și Senatul USMF "Nicolae Testemițanu" din 02.06.2022.

Publicații la tema tezei: La tema studiului au fost publicate 16 lucrări, dintre care 5 articole în reviste internaționale, 4 în reviste naționale recenzate (categoria B), 6 rezumate ale prezentărilor la congrese și conferințe internaționale, un rezumat al prezentării a fost publicat la congrese, conferințe și simpozioane științifice naționale, 12 publicații fără coautori și două certificate de inovator.

Sumarul compartimentelor tezei: Teza cuprinde adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice. Se atașează indicele bibliografic cu 105 surse, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului.

În partea introductivă a lucrării sunt prezentate date despre actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate, scopul, obiectivele, noutatea științifică, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor obținute.

Capitolul 1. **Conceptiile contemporane ale etiopatogeniei, diagnosticului și tratamentului cancerului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.** În acest subcapitol sunt prezentate date din literatura de specialitate cu referire la subiectul tezei care relatează

etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul CT asociat cu TA. A fost efectuată analiza detaliată a studiilor similare privind informativitatea metodelor aplicate în diagnosticul formațiunilor glandei tiroide asociate cu tiroidita autoimună. Mai detaliat a fost studiat rolul puncției ecoghidate a glandei tiroide.

Capitolul 2. **Caracteristica materialului și a metodelor de cercetare.** Este prezentată analiza generală a loturilor de studiu din cercetare cu descrierea formulei de calcul al eșantionului pacienților cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună. Sunt descrise investigațiile clinico-instrumentale și de laborator aplicate la pacienți, prezentate metodele de prelucrare statistică a informației colectate la subiectul dat.

Capitolul 3. **Rezultatele diagnosticului cancerului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.** În acest capitol sunt redate particularitățile clinice și de diagnostic ale carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună, prezentați indicii hormonalți specifici și nespecifici pentru această patologie, descrise rezultatele examenului citologic în urma efectuării puncției ecoghidate a formațiunilor tiroidiene.

Capitolul 4. **Tratamentul chirurgical al pacienților cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.** Sunt descrise tipurile de intervenții chirurgicale aplicate pacienților cu carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună. Detaliat sunt expuse particularitățile histopatologice a pacienților din loturile de studiu.

Sinteza rezultatelor obținute. Sunt relatate rezultatele principale ale studiului științific realizat în comparație cu rezultatele cercetărilor științifice de profil identice.

Cuvinte cheie: Cancer tiroidian, tiroidită autoimună (Hashimoto), puncție aspirațională ecoghidată, examen citologic.

Pentru a fi elaborată teza de doctorat a fost obținut Avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. (Proces verbal nr. 76 din 14 noiembrie 2016).

1. CONCEPȚIILE CONTEMPORANE ALE ETIOPATOGENIEI, DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI CANCERULUI TIROIDIAN ASOCIAT CU TIROIDITA AUTOIMUNĂ

1.1 Date din istorie, generalități, epidemiologie și aspecte etiologice ale cancerului tiroidian

Andrea Vesalius (1514-1564) a descris inițial tiroida ca —glandulae laringis în cartea sa modernă de anatomie Humani Corporis Fabrica.

Thomas Wharton (1656) a inventat termenul de glandă tiroidă (Greacă: thyreoeides = scut) datorită aspectului său ca scut care protejează traheea.

Lorenz Heister, din Germania, a descris pentru prima dată operația chirurgicală îndepărtarea unei glande tiroide.

Aniton Wölfler a fost primul care a atras atenția asupra pericolului de lezare a nervului recurent în timpul ligaturării arterei tiroidiene inferioare.

Theodor Billroth (1892-1894) și Theodor Kocher (1849-1917) au fost chirurghi eminenți care au efectuat operații tiroidiene în secolul XIX. Kocher a fost decorat cu Premiul Nobel în 1909 pentru munca sa asupra fiziologiei, patologiei și chirurgiei tiroidei.

William Halstead (1852-1922) din SUA a subliniat importanța conservării paratiroidelor în timpul intervenției chirurgicale pe glanda tiroidă.

Martin și Ellis (1930) au descris pentru prima dată FNAC al tiroidei.

Cancerul reprezintă o tumoare malignă care se caracterizează prin dezvoltare anormală a celulelor organismului și are proprietatea de a se răspândi în alte părți ale corpului.

Actualmente, această maladie continuă să fie o problemă de sănătate la nivel mondial. După bolile cardio-vasculare, cancerul deține principala cauză de mortalitate. Acest lucru este valabil atât în țările în curs de dezvoltare cât și în cele dezvoltate.

Cancerul glandei tiroide reprezintă o tumoare malignă de tip endocrin, cu valori legate de incidență, în continuă creștere în toată lumea. Potrivit datelor oferite de OMS în 2018, în lume s-au înregistrat 567233 de cazuri noi de cancer tiroidian, dintre care 78418 în Europa. Au decedat 41071 de persoane (Fig.1)[1]. Cele mai multe cazuri noi au fost semnalate în Franța, Italia și Rusia iar cu cele mai puține, în Muntenegru, Irlanda și Albania. La capitolul mortalitate în vârful piramidei se află Germania și Rusia. Raportările cu privire la supraviețuire rămân augmentate la 5 ani, acestea constituind 80-90%. Conform Societății Americane de Cancer în 2019, în SUA au fost înregistrate 52000 de cazuri noi de cancer tiroidian cu o rată de supraviețuire de 98% la 5 ani [1,2]. Este discutabil deocamdată dacă această creștere este una adevărată sau fals pozitivă, care are la bază efectuarea mai multor investigații legate de alte patologii cu depistarea

ocazională a tumorilor tiroidiene, acest lucru referindu-se și la microcarcinoame.

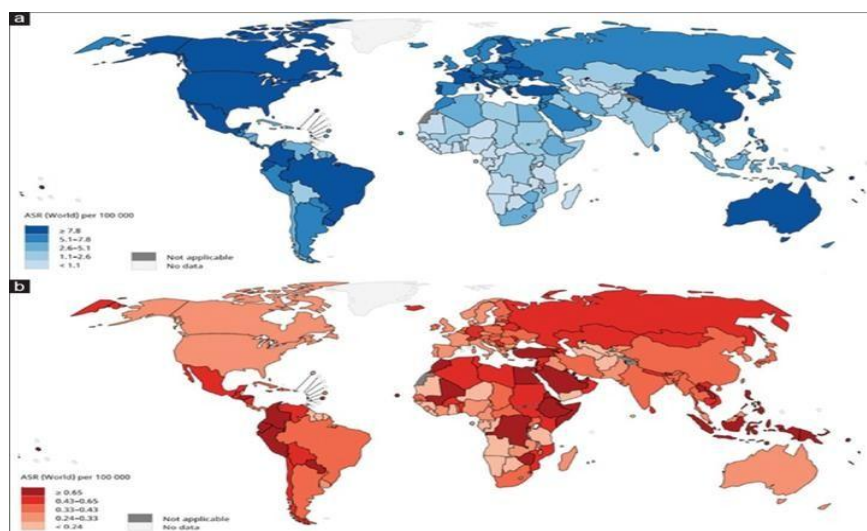


Figura 1.1 Incidența și mortalitatea cancerelor la nivel mondial în anul 2018 [1]

În Republica Moldova este în continuă creștere indicele morbidității prin cancer al glandei tiroide. Dacă în 1985 el constituia anual 1,35 cazuri noi la 100.000 populație, în 2000 – 2,5 cazuri noi, în 2011 – 6,8 cazuri noi de îmbolnăvire, atunci în anul 2019, CT a fost plasat pe locul 9 în structura maladiilor oncologice, cu 8,3 cazuri la 100.000 populație [3,4].

Cauzele exacte, care au dus la creșterea incidenței nu se cunosc, dar pot fi legate, cel puțin parțial, de introducerea unei metodologii de diagnostic îmbunătățite (ultrasonografia, scanarea tiroidiană și biopsia cu aspirație fină) și ameliorarea înregistrării cancerului [4,5]. Drept factori de risc ale tumorilor maligne tiroidiene, sunt considerați mai mulți factori etiologici:

Deficitul de iod în alimente și mediu ambiant. Celulele foliculare tiroidiene proliferază încet în condiții normale, dar la persoanele cu deficit de iod crește TSH seric și crește viteza de proliferare a celulelor tiroidiene de la 5 până la 30 de ori [6], ceea ce duce la hiperplazie tiroidiană marcată și hipertrofie. Tirocitele cu proliferare rapidă sunt probabil mai vulnerabile la mutageni, cum ar fi radiații, carcinogeni chimici și stres oxidativ și pot acumula un număr mai mare de modificări genetice. Hiperplazia tiroidiană indusă de deficiența de iod determină modificări cromozomiale la nivelul tiroidei, cu un număr crescut de celule aneuploide [7]. Mai mulți autori au sugerat că tumorile tiroidiene cauzate de deficiența iodului se datorează suprastimulării cronice a TSH, care se combină împreună cu factorul de creștere epidermal și factorul de creștere I de tip insulină [8, 9]. În concordanță cu această ipoteză, studiile efectuate au arătat că stimularea cronică a TSH indusă de diete cu conținut minim de iod sau tiroidectomie parțială conduce la o tranziție de la adenoamele foliculare tiroidiene la carcinoamele foliculare [10]. Această ipoteză este, de asemenea, conformă cu constatările creșterii incidenței CTF la persoanele cu gușă endemică severă, deoarece TSH seric este crescut în deficiența de iod moderată până la severă, în

efortul de a menține eutiroidismul [11].

Radiațiile ionizante constituie principalul factor etiologic în dezvoltarea cancerului tiroidian. Radiațiile emise după accidente nucleare au fost cauza apariției multor tipuri de cancer, printre care și cancerul glandei tiroide. Riscul apariției carcinomului tiroidian într-o mare parte depinde de timpul expunerii la radiații ionizante. Printre persoanele care prezintă un risc mai mare de a face o boală oncologică sunt cele care locuiesc în regiuni geografice iradiate (din diferite motive, un ex. ar fi explozia de la Cernobîl), persoanele care au fost tratate anterior cu radioterapie din cauza altor maladii, radiațiile ionizante folosite în scop imagistic prea des, radiațiile prezente la locul de muncă sunt de asemenea un factor. Totodată angajații din industria armelor nucleare prezintă un risc sporit de dezvoltare a tumorilor tiroidiene. Cercetările efectuate la pacienții diagnosticați cu cancer tiroidian au confirmat faptul că mulți dintre aceștia au urmat în copilărie un tratament cu radiații ionizante [12,13].

În perioada anilor 2005-2010 medicii Țîbîrnă A. și Clipca A. au efectuat un studiu de tip epidemiologic în Republica Moldova, pentru a determina influența factorului radiant în apariția cancerului tiroidian. Rezultatele acestuia au arătat un nivel mai sporit în raioanele de nord și centru a țării, de asemenea și în orașe, și un nivel mai mic în raioanele de sud [14,15].

Ereditatea (factorul genetic). O mare parte din carcinoamele tiroidiene se dezvoltă pe parcursul vieții neavînd predispunerea de la părinți. Dar, există și carcinoame transmise genetic, cum ar fi carcinomul tiroidian medular, această cifră constituind 25 %. Aici putem spune despre carcinomul tiroidian medular familial (CMTF). Asocierea CMTF cu alte tumori maligne endocrine constituie sindromul neoplaziilor endocrine multiple. Cea mai mare parte a formelor de carcinom tiroidian medular apar în copilărie și metastazează precoce. Polipoza adenomatoasă familială (FAP) este o afecțiune transmisă pe cale ereditară, cauzată de apariția unei mutații structurale a unei gene care intervine în procesele de supresie tumorală. Această maladie asociază riscul de apariție a carcinomului tiroidian. O bună parte din pacienții cu FAP sunt depistați cu cancer tiroidian aproximativ la 30 de ani, acesta fiind întâlnit mai mult la femei. Sindromul Cowden (CS) sau polipoza intestinală este o patologie cu caracter ereditar, dezvoltată în perioada de adolescență și care se caracterizează prin apariția de formațiuni multiple tumorale polipoase pe suprafața mucoasei intestinale. Aceste persoane care prezintă afecțiunea respectivă sunt predispușe riscului de apariție a carcinomului tiroidian. Multe dintre persoanele cu sindrom Cowden prezintă tumori benigne dezvoltate în parenchimul glandei tiroide, precum: gușa multinodulară, formațiuni nodulare, adenoame foliculare etc. [16].

Alimentația. Alimentația are o valoare însemnată în apariția carcinomului tiroidian. O alimentație corectă și bogată în fibre care constă din legume, fructe, produse lactate, cereale ne

protejează de apariția acestui tip de cancer. O importanță mare o are și consumul de iod alimentar care trebuie să fie conform normelor. Proteinele sunt cele care susțin dezvoltarea carcinomului tiroidian, dar și alimentele bogate în amidon, produsele fermentate, zaharurile și grăsimile [17].

Obezitatea. Legătura dintre obezitate și cancerul tiroidian a fost descoperită prin efectuarea multor cercetări. Aici putem vorbi și despre importanța taliei care joacă un rol important în apariția cancerului tiroidian, acesta fiind prezent în majoritatea cazurilor la persoane cu talie înaltă [17].

Antecedente personale patologice. Carcinomul tiroidian poate apărea ca a 2-a tumoare la persoane care anterior au avut antecedente de cancer mamar, cancer esofagian, testicular, limfom non-Hodgkin.

Particularitățile aparatului reproducător feminin. Cercetările efectuate au demonstrat ca femeile care au avut nașteri consecutive cu perioade mici între ele au risc mai mare de a dezvolta un cancer tiroidian, acest lucru fiind explicat prin activarea hormonilor tiroidieni pe parcursul sarcinii. De asemenea și întreruperile de sarcini pot cauza dezvoltarea tumorilor la nivelul tiroidei, în majoritatea cazurilor acestea fiind benigne. Administrarea diferitor medicamente ca anticoncepționale orale, histerectomie totală, menopauza tardivă, prezintă un risc de a dezvolta tumori tiroidiene [18].

Vârsta. În literatura de specialitate sunt date care arată o incidență maximală a cancerului tiroidian la persoanele de peste 40 ani.

Sexul. Femeile sunt de 7 ori mai predispuse riscului de a face cancer tiroidian. Acest lucru este explicat prin acțiunea hormonilor endogeni. În cazul persoanelor de sex masculin tumorile tiroidiene sunt des cauzate de prezența bolilor cardiace. Cancerul tiroidian la bărbați este mai rar întâlnit dar mai agresiv [19,20].

Rasa. Populația albă este mai predispusă la cancerul glandei tiroide.

Afecțiunile endocrine precum tiroidita (inflamație a glandei tiroide), nodulii tiroidieni, acromegalia, se asociază riscului crescut de apariție al carcinomului tiroidian.

Tiroidita limfocitară este cea mai frecventă boală tiroidiană autoimună și cea mai frecventă cauză de hipotiroidism. Datele epidemiologice și histologice indică faptul că cancerul tiroidian (TC) apare frecvent în contextul uneia dintre cele mai frecvente boli tiroidiene autoimune. TA se caracterizează prin producerea de celulele imune și autoanticorpi de către sistemul imunitar al organismului, care pot degrada celulele tiroidiene și distruge capacitatea lor de a produce hormoni tiroidieni. Inflamația care rezultă adesea duce la o diminuare a activității glandei tiroide (hipotiroidie). Tiroidita Hashimoto este una din cele mai frecvente cauze de hipotiroidism și este întâlnită de 5-10 ori mai des la femei decât la bărbați și de cele mai multe ori debutează la

vârsta adultă. Incidența bolii crește la pacienții cu tulburări cromozomiale, inclusiv cei cu sindrom Turner, Down sau Klinefelter. Tiroidita autoimună apare mai mult în familii (are o componentă genetică) și este asociată cu o grupare de alte afecțiuni autoimune, cum ar fi diabetul zaharat de tip 1 și boala celiacă. Analizele de sânge la pacienții cu tiroidită Hashimoto dezvăluie un nivel crescut de anticorpi împotriva peroxidazei tiroidiene. Ca urmare a interacțiunii anticorpilor cu peroxidază tiroidiană se dezvoltă inflamația la nivelul glandei tiroide, glanda tiroidă este distrusă, iar pacientul în cele din urmă prezintă hipotiroidism (deficit de hormoni tiroidieni).

Cauza principală a procesului autoimun este încă necunoscută iar una din ele poate fi orice proces ce afectează integritatea glandei tiroide și contribuie la trecerea TG în sânge: traume postoperatorii, distrugerea țesutului tiroidian cu iod radioactiv, procese inflamatorii sau tratamente prelungite și neraționale cu iod (gușa sporadică). Tiroidita autoimună afectează aproximativ 10-12% din populație, evoluează cu hipotiroidie în 3%–20% cazuri.

Coexistența TA și CT are o frecvență de la <1% la 23% (Cheng, 2009). O legătură între cancerul tiroidian (în special, histotipul CTP) și bolile tiroidiene autoimune a fost recunoscută de mult timp, deși relația exactă dintre cele două boli rămâne neclară. Tiroidita Hashimoto este o tulburare autoimună în care sistemul imunitar reacționează împotriva unei varietăți de antigene tiroidiene. O asociere epidemiologică a fost identificată între TA și CT de către o serie de autori: Segal *et al*, 1985; Ott și colab., 1987[21]; OTT R. A, MCCALL A. R., MCHENRY C. et al., Eisenberg și Hensley, 1989; Sclafani *et al.*, 1993; Di Pasquale *et al.*, 2001; Pisanu *et al.*, 2003[22-28]. Datele epidemiologice și histologice indică faptul că cancerul tiroidian apare frecvent în contextul TA, care este una dintre cele mai frecvente boli tiroidiene autoimune și că cancerul tiroidian este infiltrat frecvent de celulele inflamatorii-imune (Guarino *et al*, 2010). Incidența crescută a carcinoamelor la pacienții cu TA sugerează că tiroidita poate fi o afecțiune precanceroasă.

1.2 Inflamația și progresia neoplazică

Peyton Rous, a fost primul care a recunoscut că cancerul se dezvoltă din stări neoplazice precanceroase cauzate de carcinogeni virali sau chimici care induc modificări somatice. Aceste stări, cunoscute acum sub denumirea de inițiatori, implică modificări ale ADN-ului, sunt ireversibile și pot persista în țesut normal, pe o perioadă nedeterminată, până la apariția unui al doilea tip de stimulare denumită acum promovare. Promovarea poate rezulta din expunerea celulelor inițiate la substanțe iritante chimice, cum ar fi esterii de forbol, factori eliberați la locul rănirii, rezecții parțiale de organe, hormoni sau iritații cronice și inflamații. Funcțional, mulți promotori, indiferent dacă sunt direcți sau indirecti, induc proliferarea celulară, recrutează celule inflamatorii, cresc producția de specii reactive de oxigen conducând la deteriorarea oxidativă a

ADN-ului și reduc repararea ADN-ului. Subversiunea programelor de moarte și/sau de reparație a celulelor survine în țesuturile inflamate cronic, ceea ce duce la replicarea ADN-ului și proliferarea celulelor care au pierdut controlul normal al creșterii. Inflamația normală este auto-limitantă, deoarece producția de citokine antiinflamatorii urmărește îndeaproape citokinele pro-inflamatorii. Cu toate acestea, inflamația cronică pare să se datoreze persistenței factorilor de inițiere sau a eșecului mecanismelor necesare pentru rezolvarea răspunsului inflamator.

Componenta celulelor inflamatorii ale tumorilor. Celulele tumorale produc diferite citokine și chemokine care atrag leucocite. Componenta inflamatorie a unui neoplasm în curs de dezvoltare poate include o populație de leucocite diverse, de exemplu, neutrofilele, celulele dendritice, macrofagele, eozinofilele și celulele mastocite, precum și limfocitele, toate fiind capabile să formeze o gamă asortată de citokine, mediatori citotoxici, incluzând reacții de tip oxigen reactiv, proteine serice și cisteinice, agenți de perforare a membranei și mediatori solubili ai distrugerii celulelor, cum ar fi TNF-a, interleukine și interferoni (IFN).

Monocitele, în prezența factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) și interleukinei (IL)-4, se diferențiază în celule imature dendritice. Celulele dendritice migrează în țesutul periferic inflammat, unde captează antigene și după maturizare, migrează la ganglionii limfatici pentru a stimula activarea limfocitelor T. Factorii solubili, cum ar fi IL-6 și CSF-1, derivați din celulele neoplazice, împing precursorii mieloidi către un fenotip de tip macrofagic. Interesant este faptul că celulele dendritice găsite în infiltratele neoplazice sunt adesea imature și defecte în capacitatea de stimulare a celulelor T.

Tumor-macrofagele asociate (TAM) sunt o componentă semnificativă a infiltratelor inflamatorii în țesuturile neoplazice și sunt derivate din monocite care sunt recrutate în mare măsură de chemokine monocitare de proteine chemotactice (MCP). TAM-urile au un rol dublu în neoplasme - deși ele pot distruge celulele neoplazice după activarea IL-2, interferon și IL-12, TAM produc un număr de factori potențiali de creștere angiogenică și limfangiogenă, citokine și proteaze care sunt mediatori din care potențiază progresia neoplazică. TAM-urile și celulele tumorale produc, de asemenea, IL-10, care bluntă efectiv răspunsul anti-tumoral de către celulele T citotoxice. Prin plasarea TAM-urilor în centrul recrutării și răspunsului la stimulii angiogenici și limfangiogenici, ei pot favoriza răspândirea tumorilor. TAM-urile induc, de asemenea, expresia VCAM-1 pe celulele mezoteliale, o etapă de asemenea considerată a fi cheia pentru diseminarea celulelor tumorale în organism.

Celulele inflamatorii și cancerul.

Este evident că celulele inflamatorii au efecte puternice asupra dezvoltării tumorilor. În procesul neoplazic, aceste celule sunt promotori tumorali puternici, care produc un mediu atractiv

pentru creșterea tumorii, facilitând instabilitatea genomică și promovarea angiogenezei. Celulele inflamatorii, de asemenea și chemokine și citokine pe care le produc, influențează întreg organul afectat de tumoră, reglează creșterea, migrarea și diferențierea tuturor tipurilor de celule din micromediul tumorii, inclusiv celulele neoplazice, fibroblaste și celule endoteliale. Mai târziu, în procesul tumorigen, celulele neoplazice mediază de asemenea mecanisme inflamatorii, cum ar fi interacțiunile ligand-selectin, producerea de MMP și funcții de chemokine pentru a favoriza răspândirea neoplazică și a metastazelor. Acest lucru poate fi parte dintr-o încercare a tumorii de a submina funcțiile celulelor sistemului imunitar, astfel favorizând dezvoltarea formațiunii. Cu toate acestea, recrutarea celulelor inflamatorii poate fi, de asemenea, contra productivă pentru dezvoltarea tumorii și de asemenea, poate reprezenta o încercare a gazdei de a suprima creșterea tumorii. Acțiunile pro-tumorale ale celulelor inflamatorii includ eliberarea de factori de creștere și supraviețuire, promovând angiogeneza și limfangiogeneza, stimulând deteriorarea ADN-ului, remodelarea ECM pentru a facilita invazia și acoperirea celulelor tumorale. Totodată pentru a face receptorii disponibili pentru diseminarea celulelor prin calea limfatică și a capilarelor și a sustrage mecanismul de apărare a gazdei. Cu toate că răspunsurile inflamatorii ar trebui să fie, de asemenea, anti-tumorale, pacienții cu cancer sunt adesea defecți în răspunsurile lor inflamatorii. Acest lucru poate apărea prin două mecanisme mediate de tumori distincte. Primul este determinat de insuficiența mecanismului de reglare a citokinelor anti-inflamatorii sau subversiunea răspunsului gazdei care rezultă din desensibilizarea receptorilor datorită concentrațiilor ridicate de chemokine. Al doilea, de citokine care apoi conduc la răspunsuri sistemice. Terapia antiinflamatorie este eficace față de progresia neoplazică precoce și conversia malignă. Într-o malignitate pe deplin dezvoltată, există exces de celulele inflamatorii în micromediul tumorii. O abordare este de a evalua, dacă polimorfismul funcțional în gene care reglează procesele inflamatorii (de exemplu, gene care codifică MMPs, citokine, chemokine) are risc modificat pentru a dezvolta cancer sau sunt indicatori de prognostic. Cu toate acestea, pentru toată inflamația locală în tumori, în multe cazuri, imunitatea generală înăscută a gazdei este foarte importantă. Provocarea pentru viitor este de a obține în fața rețelei inflamatorii un răspuns normal gazdă global: scăderea nivelurilor ridicate ale proprietăților promotore tumorale ale celulelor infiltrative, cum ar fi citokine pro-inflamatorii, odată cu creșterea proprietăților lor de suprimare a tumorii, cum ar fi citokine anti-inflamatorii. În acest fel, mai târziu în progresia tumorii, putem valorifica în timp activitățile care sunt anti-tumorale și suprimarea celor care sunt pro-tumorale [29].

1.3 Baza moleculară și hormonală a asociației CT și TA.

O relație între inflamația cronică și cancer a fost inițial propusă de Rudolf Virchow (1863) și a fost susținută cu dovezi clinice și epidemiologice. Asocierea TA cu CT a fost raportată pentru

prima dată de către Dailey în 1955. Prezența inflamației cronice în TA, care acționează ca un factor de inițiere în carcinogeneză, a servit drept o potențială explicație pentru asociere. Ulterior au existat diferite studii care au susținut această asociere și altele care au respins-o [26-28]. Relația dintre TA și CT este determinată de prezența anticorpilor tiroidieni și a dovezilor histopatologice de tiroidită în cazurile de CT. Lucrarea lui Fiore și colab. pe TA cu CT a arătat titruri ridicate de anticorpi tiroidieni comparativ cu CT. Răspunsul inflamator susținut în TA poate acționa ca un agent cancerigen. Conceptul de inflamație cronică care conduce la carcinogeneză este bine stabilit în alte afecțiuni maligne precum cancerul gastric, cancerul capului și gâtului, cancerul hepato-biliare etc. TA prezintă, uneori, modificări citologice, modificări nucleare similare celor observate în CT cum ar fi rearanjările RET /CTP [29,30] și mutațiile BRAF [31], sugerând că boala neoplazică și autoimună prezintă aceeași platformă de patogeneză moleculară. Receptorii mediați imuni, cum ar fi TLR-urile și genele de reparare a ADN-ului, cum ar fi TAM, mutațiile hOGG, se pot acumula ca modificări genetice aberante pe termen lung în TA, care servește drept leziune precursor a CT. În prezent, o altă ipoteză luată în considerare pentru patogeneza CT în TA, este cuibul de celule solide (SCN). SCN sunt adesea mici, cu diametrul de 0,1 mm sau mai puțin, constând din celula poligonală-ovoidă cu nucleu alungit, cromatină fin granulară și pot prezenta canale nucleare. SCN se găsesc adesea întâmplător în interiorul glandei tiroide normale în lobi laterali și pot fi asociate cu leziuni neoplazice ale tiroidei [32]. Distincția dintre aceste leziuni ulterioare și SCN se poate face, de obicei, pe baza aspectului hematoxilinei și eozinei (H & E), dar trebuie confirmată prin imunohistochimie. SCN sunt, de obicei, negative pentru tiroglobulină și TTF-1, dar au reactivitate puternică pentru p63, care este exprimată în mod constant în celulele bazale / stem ale mai multor tipuri de epitelii și este de obicei absentă în celulele diferențiate parțial sau total [33]. S-a raportat continuitate morfologică între SCN și microcarcinomul tiroidian, având în vedere mutația BRAFV600E similară atât în SCN cât și în microcarcinomul papilar tiroidian, sugerând-o relație histogenetică între celulele principale ale SCN și carcinomul papilar tiroidian [34]. Deși aceste constatări ar putea susține o legătură histogenetică între SCN și carcinomul papilar tiroidian, sunt necesare, fără îndoială, analize moleculare suplimentare și alte studii pentru a susține această legătură [35]. Titrurile ridicate de TSH găsite la pacienții cu TA pot stimula proliferarea epitelială foliculară, favorizând astfel dezvoltarea carcinomului tiroidian. Fiore et.al. a constatat de asemenea, că nivelurile ridicate ale TSH au corelat puternic cu prezența CT în TA nodulară decât în patologia nodulară de sine stătătoare cu un raport de probabilitate de 1,111 [36]. McLeod și colab. [37] au efectuat o revizuire sistemică care a inclus 5786 de cazuri de cancer tiroidian la 43 032 subiecți și au constatat că creșterea TSH seric conferă o probabilitate mai mare de dezvoltare a cancerului tiroidian (raportul de probabilitate 1,87-2,83) în funcție de nivelul

TSH. Un subgrup al studiilor care au fost ajustate pentru tiroidita autoimună nu a găsit o relație similară între TSH și raportul de șanse sporite pentru cancerul tiroidian [38]. Legătura dintre TA și cancerul tiroidian este încă discutată. Au fost descrise multe mecanisme pentru a explica legătura dintre aceste maladii. Inflamația cronică care apare în TA poate declanșa un răspuns imunitar. După activarea diferiților factori celulari, celulele stromale sunt deteriorate în mod constant. În final, apar anomalii genetice, cu proliferarea celulelor și transformarea neoplazică. O altă explicație plauzibilă pentru această observație ar putea fi că tipul de răspuns imun la pacienții care dezvoltă insuficiență tiroidiană ușoară sau rămâne eutiroid (cu titru antiTPO scăzut sau absent) poate fi diferit în comparație cu populația care devine complet hipotiroidă și cu titruri antiTPO ridicat. În plus, insuficiența ușoară a tiroidei duce la creșteri moderate ale nivelurilor de TSH. Valori mai mari, dar în limite normale ale TSH observate la acești pacienți au fost asociate cu un risc crescut de CT. Stimularea celulelor tiroidiene de către TSH activează sinteza hormonului tiroidian, incluzând activarea oxidazelor tiroidiene și producerea de peroxid de hidrogen, care este utilizat în organifierea iodului. La pacienții cu TA funcțională, stimularea celulelor tiroidiene prin TSH ar putea fi îmbunătățită comparativ cu tiroidele nefuncționale. Prin urmare, expunerea la concentrații mai mari de peroxid de hidrogen și radicali liberi din foliculi ar putea avea efecte de denaturare mutagenă a ADN-ului în celulele tiroidei și ar promova carcinogeneza. La pacienții cu glande tiroide complet distruse de autoimunitate, absența epiteliului funcțional tiroidian ar putea să nu ofere substratul pentru ca TSH să acționeze, reducând astfel riscul de cancer tiroidian comparativ cu glandele tiroide neafectate. Studiile anterioare au sugerat, de asemenea, că inflamația epiteliului tiroidian ar putea fi legată de prezența cancerului tiroidian. Într-un studiu realizat de Larson și alți autori expresia 3-kinazei fosfatidilinozitol (PI3K) a fost considerată importantă pentru răspunsul inflamator. PI3K fosforilează Akt, care la rândul său suprimă semnalele proapoptotice, promovând astfel carcinogeneza. PI3K / Akt este mărită în TA și CT. Mai mult, Borrello și colab. [39], au arătat că oncogenul RET / PTC, exprimată exogen în celulele foliculare tiroidiene normale, induce exprimarea unui set mare de gene implicate în inflamație și invazia tumorală. Nose și colab. [40] au demonstrat că COX-2 și iNOS s-au evidențiat în celulele epiteliale în TA, adenomul folicular și cancerul papilar tiroidian. Autorii au concluzionat că exprimarea incrementală a COX-2 de la epiteliul normal până la inflamator, la epiteliu neoplasic sugerează că acest proces poate avea un rol în carcinogeneza timpurie. Toate aceste studii sugerează un rol al inflamației în dezvoltarea cancerului tiroidian. Absența sau titrurile scăzute de anti-TPO la pacienții cu cancer tiroidian este o dovadă suplimentară în sprijinul proceselor imune diferite. Prin urmare, o altă posibilitate ar putea fi aceea că avem de-a face cu două procese diferite care par asemănătoare microscopic. Într-unul, răspunsul autoimun este dominant, în celălalt

cancerul pare să controleze imunitatea. Nu putem exclude posibilitatea ca cancerul tiroidian să fie capabil să regleze răspunsul imun în boala tiroidiană autoimună. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua tipurile de imunitate implicată în diferite forme de TA și efectul lor asupra dezvoltării cancerului tiroidian sau invers [41]. Variația mare a rezultatelor diferite între studii se datorează probabil nu numai diferiților factori de mediu și genetici implicați, ci mai ales a diverselor definiții morfoopatologice ale TA.

1.4 Particularitățile clinice și de diagnostic ale cancerului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună

Multe organizații profesionale (de exemplu: Asociația Americană a Tiroidei (ATA); Asociația Americană a Endocrinologilor, Clinici (AACE)) au publicat ghiduri pentru evaluarea nodulilor tiroidieni. Aceste ghiduri pot fi rezumate pentru a include următoarele: evaluare clinică, evaluare cu ultrasunete, nivel TSH și evaluare biopsie / citologic (dacă este indicat pe baza dimensiunii și caracteristicilor imagistice) pentru a evalua malignitatea. Evaluarea cu ultrasunete și biopsia cu aspirație cu ac fin (FNA) sunt standardul de aur pentru diagnosticul cancerului tiroidian.

Investigații paraclinice

Analiza hormonilor tiroidieni (TSH, fT4, fT3) se face pentru evaluarea funcției tiroidiene. În cazul unei formațiuni tumorale de tip benign se atestă o creștere a valorilor fT4 și fT3. Titrurile TSH sunt crescute în caz de hipotiroidism și scăzute în caz de hipertiroidism [42,43].

Determinarea markerului tiroidian autoimun (antiTPO) a cărui valori pot fi crescute în caz de neoplazie tiroidiană asociate cu prezența tiroiditei autoimune.

Calcitonina este un marker tiroidian specific carcinomului medular, a cărei valori sunt crescute cazul apariției acestui tip de neoplazie tiroidiană. Nivelurile serice de Tg pot fi crescute în majoritatea bolilor tiroidiene și sunt un test insensibil și nespecific pentru cancerul tiroidian [44,45]. Există dovezi care arată că o măsurare a calcitoninei spalată de pe ac dintr-o aspirație cu ac fin (FNA) a nodulului tiroidian poate fi utilă în evaluarea preoperatorie a pacienților cu o calcitonină serică bazală modest crescută (20-100 pg / ml) [46].

Antigenul carcinoembrionic (CEA). Persoanele cu CTM au adesea niveluri ridicate de sânge ale unei proteine numite antigen carcinoembrionic (CEA). Testele pentru CEA pot ajuta la monitorizarea acestui tip de cancer.

Ultrasonografia glandei tiroide reprezintă o investigație neinvazivă, cu preț redus, se poate efectua în orice perioadă a zilei și nu este condiționată de alimentație. Sonda, mișcată de medic în regiunile investigate, proiecției anatomice a glandei tiroide și regiunilor laterocervicale bilateral, fascicol, străbate cu viteză diferite țesuturi iar rezultatul depinde de densitatea acestora. Ecografia

tiroidiană poate indica localizarea formațiunii tumorale, dimensiunea, structura și vascularizația tumorală. Nodulul malign are anumite caracteristici ecografice, este hipoecogen, este vascularizat, are contur neregulat, are microcalcificări. Aprecierea dimensiunilor glandei tiroide se efectuează pe trei axe (sagitală, transversală și verticală). Volumul glandei tiroide corespunde sumei ambilor lobi și s-a calculat conform formulei $V(\text{lob}) = 0,479 \times A \times B \times C$ (A, B și C reprezintă diametrul sagital, transversal și respectiv vertical). Descrierea investigației va include parametri liniari ai glandei tiroide, conturul lobilor, consistența, ecogenitatea formațiunilor tumorale, prezența “haloului” și calcinatelor, prezența adenopatiei cervicale, etc.

De asemenea, prin intermediul examenului ecografic poate fi identificată extinderea procesului tumoral cu invadarea structurilor din jur și afectarea ganglionilor localizați în regiunea cervicală. Este necesară urmărirea evoluției tumorale prin efectuarea ecografiilor repetate.

Fiecare medic care face o evaluare ecografică tiroidiană cuantifică aspectul nodulului observant. TI-RADS-Thyroid Reporting and Data System înseamnă părerea medicului examinator despre nodulul tiroidian evaluat. Este o clasificare alcătuită pentru compararea mai ușoară a rezultatelor efectuate în timp, de la o examinare la alta, de la un examinator la alt examinator. TI-RADS înseamnă expunerea părerii medicului examinator către ceilalți medici, respectiv transmiterea riscului de cancer la formațiunea evaluată[47].

Riscul de cancer în funcție de categoria TIRADS:

TIRADS 1- risc 0%; TIRADS 2- risc 0%; TIRADS 3- risc < 5; TIRADS 4- risc 20-75%

4A-risc 20% 4B-risc 50% 4C-risc 50-70%

TIRADS 5- risc > 75%.

În urma evaluării se poate obține unul dintre următoarele rezultate:

TIRADS 1 = aspect perfect normal, nu există nici un fel de anomalie nodulară;

TIRADS 2 = leziuni tipic benigne de tip chisturi/dilatații foliculare/leziuni coloidale/leziuni spongiforme;

TIRADS 3 = nodul solid, hipoecogen, fără nici un fel de criteriu ecografic de suspiciune;

TIRADS 4 = nodul cu minim un criteriu ecografic de suspiciune.

Mai înalt decât lat; Neomogen; Subcapsular; Cu calcificări; Imprecis delimitat; Duritate mare elastografică. Există variante intermediare – 4A -1 criteriu, 4B -2 criterii, 4C -3 criterii;

TIRADS 5 = nodul cu minim 4 criterii ecografice de suspiciune:

Mai înalt decât lat; Neomogen; Sucapsular; Cu calcificări; Imprecis delimitat; Duritate elastografică mare; Capsula ruptă; Adenopatii suspecte [47]. Sistemul TIRADS a fost conceput pentru prima dată în anul 2009, de atunci s-au încercat mai multe sisteme cu urmărirea (cuantificarea) a cât mai puținor parametrii ecografici: de la 12, până la doar 6 în momentul de față:

TIRADS EUROPEAN (2017), TIRADS ATA–american (2018), TIRADS FRANCEZ (2016).

În baza rezultatului TIRADS, specialiștii endocrinologi, oncologi fac recomandările de efectuare a puncției cu ac fin, criteriu de aur în evaluarea nodulilor tiroidieni:

TIRADS 1 nu este cazul;

TIRADS 2 nu se impune;

TIRADS 3 confirmarea benignității, la noduli mai mari de 2-2,5 cm;

TIRADS 4 aprecierea nodulului, la noduli mai mari de 1,5 cm;

TIRADS 5 confirmarea suspiciunii de malignitate, la noduli mai mari de 1 cm (figura 1.2).

În ultimul timp a devenit disponibilă și sonoelastografia pentru evaluarea nodulilor tiroidieni în cadrul careia se măsoară și elasticitatea nodulului (dacă sunt duri atunci există riscul mai mare să fie cancer).

Prin determinarea acestor elemente putem aprecia riscul de malignizare și prognosticul tumoral.

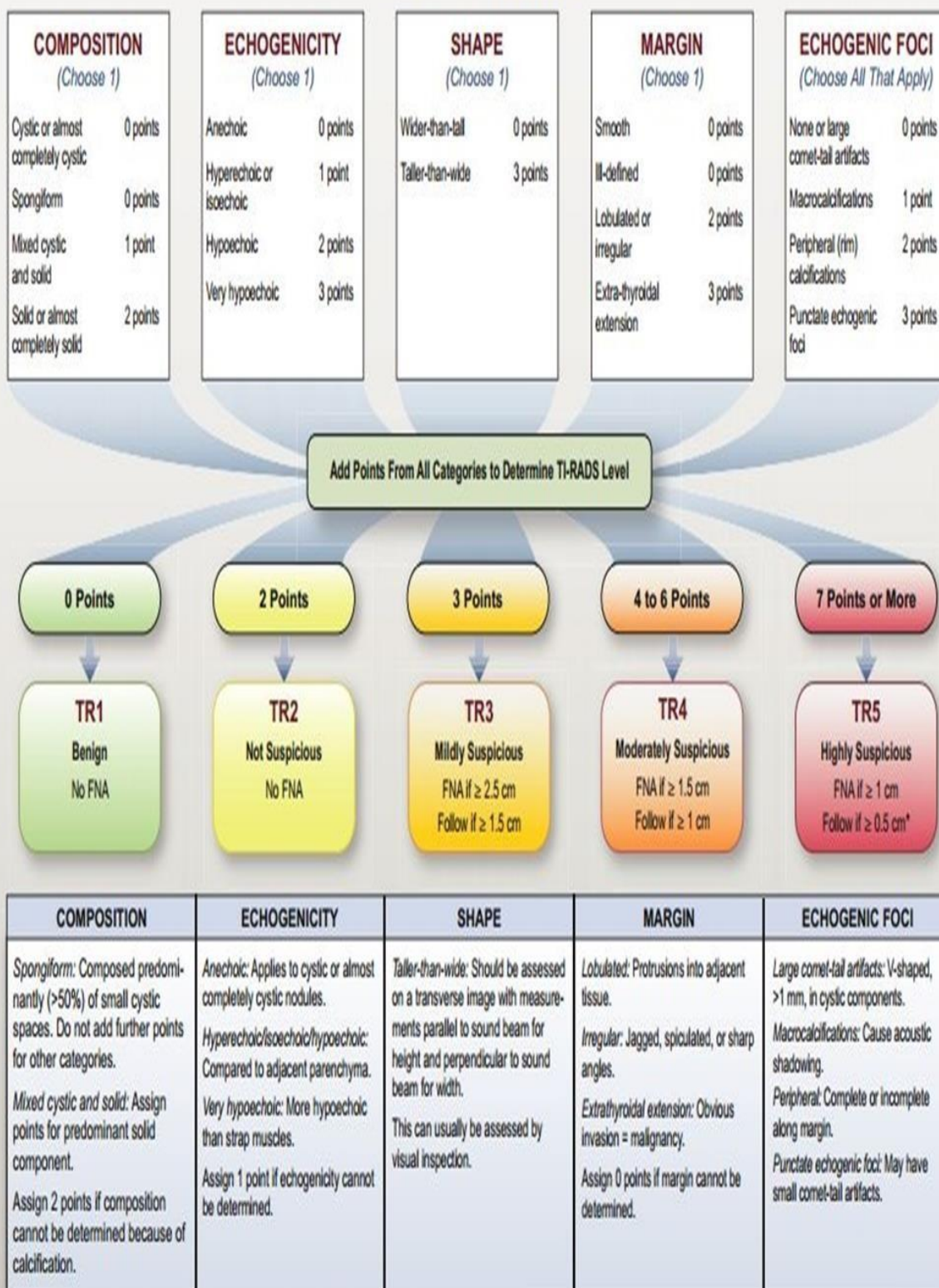
Puncția aspirațională citologică cu ac fin (fine needle aspiration cytology - FNAC).

Cunoașterea preoperatorie a unui carcinom tiroidian verificat va avea un impact asupra strategiei chirurgicale și, prin urmare, va crește considerabil succesul tratamentului oncologic. Starea clinică poate duce la două abordări diagnostice de bază diferite în luarea deciziilor pentru intervenția chirurgicală tiroidiană din cauza nodulilor suspecti: Excluderea malignității pentru a evita intervenția chirurgicală; Verificarea malignității preoperator și determinarea tipului de cancer tiroidian pentru a optimiza strategia chirurgicală și succesul tratamentului, evitând în același timp intervențiile secundare.

Biopsia de aspirație cu ac fin a glandei tiroide este sigură, ieftină, minim invazivă și extrem de precisă în diagnosticul bolii tiroidiene nodulare. Analiza datelor recente sugerează o rată fals negativă de 1% până la 11%, o rată fals pozitivă de 1% până la 8%, o sensibilitate de 65% până la 98% și o specificitate de 72% până la 100%. Limitările aspirației cu ac fin sunt legate de abilitatea aspiratorului, expertiza citologului și dificultatea de a distinge unele adenoame celulare benigne de omoloagele lor maligne. Introducerea aspirației cu ac fin a avut un efect substanțial asupra managementului pacienților cu noduli tiroidieni. Numărul pacienților supuși tiroidectomiei a scăzut cu 25%, iar randamentul carcinomului la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale a crescut de la 15% la cel puțin 30%. Aspirarea cu ac fin a redus costul îngrijirii cu 25%.

Conform literaturii de specialitate, aspirația cu ac fin (FNA) are sensibilitate și specificitate ridicate în a distinge leziunile benigne de cele maligne ale tiroidei [48,49]. Cu toate acestea, în 2-16% din cazuri citologia nu este diagnosticată [50], adică materialul este insuficient pentru diagnostic și se solicită o repetare a FNA. În plus, în 5-20% din cazuri, nu este posibilă discriminarea între nodulii benigni și maligni din cauza unei citologii nedeterminate, inclusiv proliferarea foliculară și atipia

ACR TI-RADS



*Refer to discussion of papillary microcarcinomas for 5-9 mm TR5 nodules.

Figura 1.2 Clasificarea nodulilor tiroidieni conform sistemului TI-RADS [47]

cu semnificație nedeterminată (ASA) [51]. Ca minoritate (aproximativ 20%) [52] de noduli tiroidieni nedeterminați s-au dovedit a fi maligni la histologia finală. O mare parte a acestor pacienți este supusă unei intervenții chirurgicale.

În anul 2007 a fost introdus sistemul standardizat de raportare Bethesda pentru citologia tiroidiană. Ultima revizuire a acestuia, în 2017, vine cu modificări legate de categoriile de diagnostic pentru citologia tiroidiană și riscul pentru malignitate, expus în 2 moduri: primul, în care NIFTP (neoplasm tiroidian noninvaziv folicular cu celule papilare like) nu este încadrat în categoria carcinoamelor cât și considerând categoria NIFTP ca neoplazie.

Interpretarea rezultatelor obținute în urma efectuării examenului citologic (Figura 1.3)

Diagnosticul elaborat după examinarea citologică a fragmentelor tumorale este interpretat în felul următor:

- I. Nesatisfacător sau nondiagnostic prin celularitate insuficientă (frotiu neinterpretabil sau leziune chistică)
- II. Benign (leziune benignă-nodul folicular, tiroidită cronică autoimună, tiroidită subacută)
- III. Aus /Flus (leziune foliculară suspectă)
- IV. Suspiciu la neoplasm folicular sau neoplasm folicular (carcinom folicular sau suspiciune la carcinom folicular)
- V. Suspiciu la malign (suspiciune de malignitate)
- VI. Malign (malignitate–cr. medular, papilar, slab diferențiat, anaplazic, carcinom cu celule scuamoase, limfom)[53-57].

Bethesda	Royal College of Pathologists in UK	Italian	Australian	Japanese
I. Nondiagnostic or unsatisfactory: Low cellularity or obscuring factors or cyst fluid only	Thyroid 1: Nondiagnostic for cytological diagnosis Thyroid 1c: Cystic lesion	TIR** 1: Nondiagnostic TIR 1c: Nondiagnostic cystic	1: Nondiagnostic	1: Inadequate
II. Benign: Consistent with a benign follicular nodule, lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis, or granulomatous (subacute) thyroiditis	Thyroid 2: Nonneoplastic Thyroid 2c: Nonneoplastic, cystic lesion	TIR 2: Nonmalignant	2: Benign	2: Normal or benign
III. Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance	Thyroid 3a: Neoplasm possible-atypia/nondiagnostic	TIR 3A: LRIL	3: Indeterminate or follicular lesion of undetermined significance	3: Indeterminate B others
IV. Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	Thyroid 3f: Neoplasm possible, suggesting follicular neoplasm	TIR 3B: HRIL	4: Suggestive of a follicular neoplasm	3: Indeterminate A follicular neoplasms 1 favour benign, 2 borderline A-3 favour malignant
V. Suspicious for malignancy	Thyroid 4: Suspicious of malignancy	TIR 4: Suspicious of malignancy	5: Suspicious of malignancy	4: Malignancy suspected
VI. Malignant	Thyroid 5: Malignant	TIR 5: Malignant	6: Malignant	5: Malignancy

**TIR for Tiroide (Thyroid in Italian). LRIL: Low-risk indeterminate lesion, HRIL: High-risk indeterminate lesion

Figura 1.3 Clasificarea Bethesda în funcție de țară

Dacă specimenul de biopsie nu este informativ, biopsia trebuie repetată cu recomandările SUA. Biopsiile care sunt persistent non-diagnostice trebuie supuse îndepărtării chirurgicale a lobului implicat, deoarece există un risc de 8% de malignitate. Nodulii cu rezultate de biopsie benignă pot fi urmăriți anual, deoarece rata fals negativă pentru astfel de leziuni este de aproximativ 2%. Biopsiile trebuie repetate, deasemenea o dată în an pentru noduli care demonstrează o oarecare creștere la intervale de timp [58,59].

În schimb, descoperirile maligne ale biopsiei ar trebui să conducă la recomandarea tiroidectomiei totale. Dacă tumoarea este suspectă citologic la malignitate, acești pacienți pot suferi lobectomie urmată de o tiroidectomie completă, după cum se indică, comparativ cu o tiroidectomie totală, în funcție de suspiciunea clinică. Biopsiile raportate ca leziune atipică sau foliculară cu semnificație nedeterminată ar trebui repetate în 3-6 luni și dacă acest diagnostic rămâne asupra punctatului repetat, ar trebui efectuată lobectomia tiroidiană ipsilaterală, deoarece aceste leziuni prezintă un risc de malignitate de 19% [58,59]. Aproximativ 20% din punctiile aspirative vor fi nedeterminate așa cum sunt definite de criteriile Bethesda III (AUS / FLUS) și IV (FN / sFN), ducând la intervenții chirurgicale inutile pentru majoritatea pacienților, deoarece doar 5% -30% se dovedesc a fi maligne în patologia finală [53,59]. Pentru a îmbunătăți și a completa precizia diagnosticului FNAC, au fost încercate multe modalități de diagnostic. Dintre acestea, markerii moleculari au arătat o oarecare promisiune și există mai mulți markeri genetici disponibili comercial, care sunt utilizați și integrați în ghidurile de practică. În prezent există două forme frecvent utilizate de testare moleculară: panoul mutațional genetic și profilarea expresiei genelor.

Panouri mutaționale

Testul analizei mutațiilor AsuragenmiR Inform (Austin, TX, SUA) și Panoul mutației cancerului tiroidian elaborate de către Quest Diagnostics (Madison, NJ, SUA) sunt cele două teste mutaționale disponibile în comerț, care testează modificări genetice cunoscute, cum ar fi BRAF, RAS, RET / PTC și PAX8 / PPARy. Aceste panouri mutaționale sunt extrem de specifice pentru malignitate; totuși, din cauza frecvenței globale scăzute a acestor mutații în cancerele tiroidiene, rezultatele negative nu exclud cancerul. Prin urmare, testele mutaționale ale panoului sunt considerate, teste „de regulă”. Dacă un test genetic efectuat preoperator este pozitiv, nodulul trebuie considerat malign și este recomandată tiroidectomia totală [60].

Profilarea expresiei genelor

Cel mai cunoscut test de profilare a expresiei genelor este Afirma Gene Expression Classifier (Veracyte, San Francisco, CA, SUA) și cu validarea sa clinică recentă de către Alexander și colab.. Afirma este deja utilizat în multe setări clinice. Afirma Gene Expression Classifier (GEC) este un test pe bază de ARN care utilizează probe de FNAC pentru a evalua

167 de gene moleculare asociate cu noduli benigni. Spre deosebire de testarea mutațională a panoului, testarea Afirma este considerată un test de excludere, deoarece testul are o valoare predictivă negativă ridicată în distingerea nodulilor benigni. Cu toate acestea, un rezultat pozitiv raportat ca suspect prezintă aproximativ 38% risc de malignitate [61].

În ansamblu, aceste teste moleculare ar trebui utilizate cu prudență și ar trebui considerate ca un instrument de diagnostic complementar în gestionarea nodulilor tiroidieni. În viitor, testarea moleculară ar putea deveni mai rentabilă și mai precisă ca instrument de diagnosticare, oferind în același timp informații prognostice și terapeutice.

Scintigrafia cu izotopi a glandei tiroide – metoda informativă de diagnostic în patologia glandei tiroide. Această tehnică are la bază proprietatea tiroidei de a capta radionucleidul printr-un mecanism de transport activ, fără a fi inclus în ciclul intratiroidian al iodului sau captat și organificat în foliculii tiroidieni. Prin detectarea la suprafață a radiațiilor emise de radiotrasor, pot fi evaluate atât dimensiunile, poziția, forma cât și funcția glandei tiroide per ansamblu și a eventualelor structuri nodulare- topografia nodulului, defecte de contur, prezența zonelor „reci”, „calde”, fierbinți”. Astfel, se realizează evaluarea variantelor morfofuncționale ale tiroidei normale: poziția (tiroida situată retrosternal, latero-cervical sau sublingual), numărul lobilor tiroidieni (lob accesoriu, agenezie a unui lob tiroidian), forma glandei (ovală, de litera U sau V) și eventualele asimetrii de captare a radiofarmaceuticului (fixare preferențială la nivelul unui lob). Scintigrafia tiroidiană, efectuată uzual cu Tc99m-pertechnetat, în doza de 60 MBq, implică administrarea intravenoasă a unei cantități minime de radiotrasor (cu minimă iradiere), iar după circa 20 de minute de la injectare se obține o imagine a glandei tiroide. Astfel nodulii „reci”, cu defect de contur și de acumulare a radiofarmaceuticului administrat, se malignizează frecvent și necesită indicația unui tratament specific (Figura 1.4) [16].

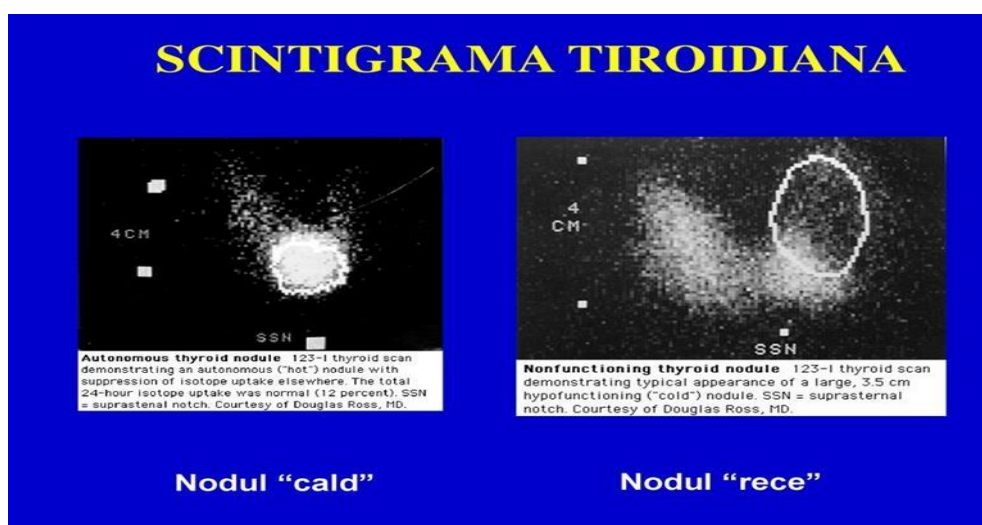


Figura 1.4 Scintigrafia glandei tiroide[62]

Examenul radiologic toracic oferă informații referitor la prezența sau lipsa metastazelor pulmonare sau osoase și uneori zonele de calcificare apărute intraglandular, răspândirea procesului în mediastin [103].

Computer tomografia (CT) este o investigație care trebuie efectuată în stadiile avansate de boală cu suspiciune de afectare a structurilor peritumorale și apariția metastazelor la distanță. Cu ajutorul acestei investigații pot fi identificate structurile invadate de procesul tumoral și organele metastazate [103].

Tomografie cu emisie de pozitroni (PET). Acest test poate fi foarte util dacă cancerul tiroidian este unul care nu captează iod radioactiv. În această situație, scanarea PET ar putea să arate dacă cancerul s-a răspândit.

Diagnosticul tiroiditei autoimune asociate cu carcinomul tiroidian se bazează pe semnele clinice ale bolii, precum și pe rezultatele testelor sanguine care măsoară nivelul hormonilor tiroidieni (tiroxina) și hormonul stimulator al tiroidei (TSH).

Dozarea hormonilor tiroidieni și TSH

Probele de sânge pot determina cantitatea de hormoni produși de glanda tiroidă și hipofiză.

Nivelurile scăzute de tiroxină (T4) și nivelurile ridicate de TSH sugerează diagnosticul de hipotiroidie. Nivelul de TSH crescut se explică prin încercarea glandei hipofize de a stimula glanda tiroidă cu scop de a produce o cantitate mai mare de hormoni tiroidieni.

Dozarea anticorpilor

Tiroidita autoimună determină producerea de anticorpi anormali. Testele de sânge pot confirma prezența anticorpilor împotriva peroxidazei tiroidiene, o enzimă care în mod normal este găsită la nivelul glandei tiroide și care joacă un rol important în producția de hormoni tiroidieni. Deasemenea, analizele de sânge pot evidenția prezența anticorpilor antitiroglobulină (tiroglobulina este o proteină, precursor al hormonilor tiroidieni, sintetizată de către celulele tiroidiene și stocată în glanda tiroidă).

Ecografie tiroidiană

Tiroidita autoimună la ecografia de înaltă rezoluție este frecvent observată ca tiroidă difuză, heterogenă și hipervasculară cu micronoduli, septuri ecogene și scăderea ecogenității. TA concomitent cu CT apare mai hipoecogenic cu margini bine definite comparativ cu TA de sine statător. Hipervascularitatea este o caracteristică sonografică considerată suspectă pentru malignitate în noduli. Calcificările de diferite tipuri, conform datelor literaturii, sunt mai răspândite în rândul nodulilor maligni, incluzând microcalcificări, mici reflectori strălucitori nespecifici, non-umbră, macrocalcificări și calcificări periferice. Diferența semnificativă statistic a fost găsită numai cu microcalcificări și reflectori lucitori nespecifici, în timp ce nodulii care conțineau orice

tip de calcifiere aveau cel puțin 50% risc de a fi maligni. Această constatare presupune că orice calcifiere văzută într-un nodul din TA ar trebui privită ca suspectă pentru malignitate.

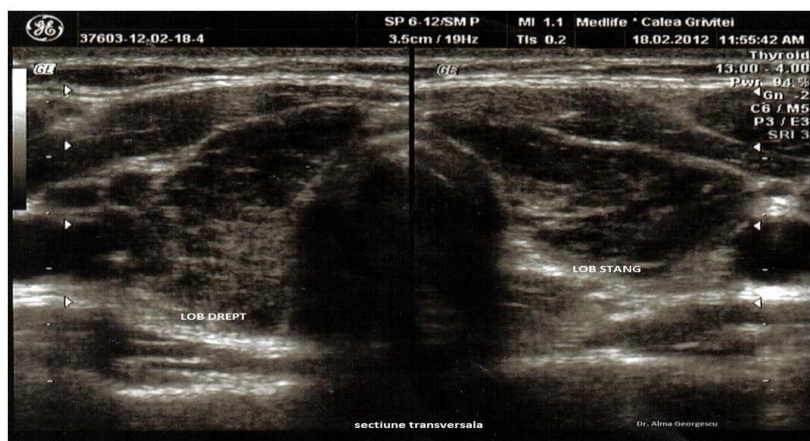


Figura 1.5 Ecografia tiroiditei autoimune [63]

1.5 Caracteristicile morfologice ale cancerului glandei tiroide asociat cu tiroidita autoimună

Din punct de vedere histologic tumorile maligne tiroidiene se împart în:

- carcinomul tiroidian diferențiat (în această categorie fiind cuprinse carcinomul papilar, carcinomul folicular, carcinomul medular tiroidian);
- carcinomul tiroidian nediferențiat (această categorie fiind reprezentată de formele anaplazice de neoplasm tiroidian).

Carcinomul tiroidian papilar este tumoră malignă tiroidiană cu cel mai bun prognostic. Aproximativ 70% din formațiunile maligne apărute la nivel tiroidian la maturitate sunt carcinoame papilare. Incidența maximă a acestei forme histologice este la vârsta de la 30 până la 40 de ani. Din punct de vedere macroscopic, carcinomul papilar apare sub aspectul unei formațiuni tumorale nodulare, de consistență crescută, de dimensiuni variabile (de la leziuni neoplazice evidențiable prin examinare microscopică, la formațiuni tumorale extinse, ușor decelabile), nedureroasă, mobilă, care se poate extinde determinând invadarea structurilor din vecinătate și afectarea ganglionilor regionali [103]. La examinarea microscopică formațiunea tumorală este alcătuită din rețele vasculare de tip conjunctiv și vezicule căptușite cu celule neoplazice (fig.1.6).

Forme anatomopatologice

Carcinomul papilar poate avea mai multe forme: formă nodulară (sclerotică localizată), formă sclerotică difuză, tumoră infiltrativă sau tumoră încapsulată confundabilă cu adenomul folicular tiroidian. Forma nodulară se caracterizează pe secțiune- moale, catifelată, cu pete gălbui reflectând absența coloidului și prezența papilelor. Tipul sclerotic localizat de obicei este mic (sub 1 cm), la palpare- nedecelabil și diagnosticat prin metastaze cervicale (forma ocultă).

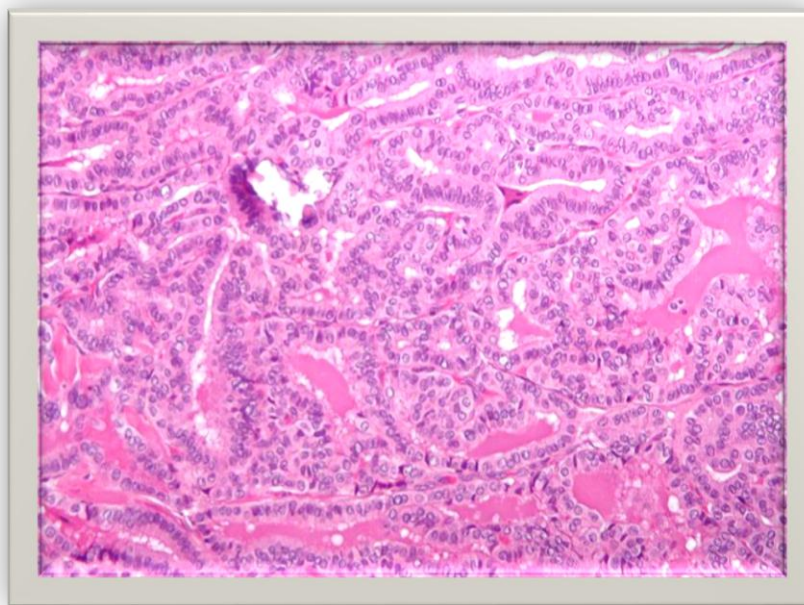


Figura 1.6 Imagine cu carcinom papilar microscopic(Colorație H&E 10*/0.30) [64]

Carcinomul papilar tiroidian se caracterizează prin structuri papilare arborizate: un ax fibro-vascular acoperit de celule epiteliale tumorale cu nuclei ovoizi, mari, cu vacuolizări datorate incluziunilor intranucleare citoplasmice. Un indicator al carcinomului papilar sunt calcificările celulare constituite din proiecții papilare fragmentate. De asemenea se pot vizualiza și structuri de tip folicular. Dacă acestea predomină atunci carcinomul este încadrabil în varianta foliculară a carcinomului papilar care are o evoluție și prognostic similare cu varianta papilară. Această formă a carcinomului papilar este foarte complicat de diagnosticat la examenul citologic (FNAC), din motiv că în general se face foarte greu diferențierea dintre adenomul folicular și carcinomul folicular. Atunci când aspectele papilare lipsesc în prezența structurilor foliculare dominante, diagnosticul de carcinom papilar varianta foliculară se poate pune numai pe modificări nucleare care pe lamele înghețate și nefixate cu formol sunt compromise. Există o serie de subtipuri de carcinoame papilare rar întâlnite (sub 1%) cu evoluție imprevizibilă și prognostic mai urât, întâlnite la persoanele în vârstă.

Carcinomul papilar formă sclerotică difuză se caracterizează prin agresivitate crescută, un prognostic mai prost. Se caracterizează prin dimensiuni mari la debut T3 (peste 4 cm) sau T4 (depășind capsula tiroidiană). Carcinomul papilar tiroidian cu celule înalte întâlnit în 10% cazuri prezintă o tumoră la care peste 30% din celulele tumorale sunt de 2 ori mai înalte decât late. Invazia vasculară, necroza tumorală și activitatea mitotică augmentată sunt caracteristici ale acestui tip de carcinom, și ca urmare au o agresivitate mai mare. Carcinomul papilar tiroidian cu celule columnare este rar întâlnit, el fiind cu celule înalte, nuclei stratificați, vacuolizări subnucleare,

evoluție caracterizată prin agresivitate mare.

Cercetările lui Cady (1979 AMES Clinical Scoring Sistem) și Hay (1989 AGES Clinic Scoring Sistem) au permis o clasificare a riscului evolutiv. Studiile clinice au demonstrat că factorii prognostici ai rezultatelor bune (supraviețuire la 10 ani peste 80%) sunt: vârsta la care se stabilește diagnosticul, care la bărbați este de până la 40 de ani iar la femei până la 50 de ani, tumoră sub 4 cm, fără invazia capsulei tiroidiene și fără metastaze la distanță, sexul feminin. S-a observat că pacienții mai tineri au mai frecvent metastaze în ganglioni limfatici dar acestea nu afectează semnificația prognostică atunci când tumora este localizată strict în limitele glandei tiroide.

Riscul prognostic la pacienții cu carcinom tiroidian bine diferențiat (după Cady și Hay) [65]:

	Risc scăzut	Risc mare
Vârsta	Sub 40 de ani	Peste 40 de ani
Sex	Feminin	Masculin
Extensia	Localizare strict intratiroidiană fără invazia capsulei	Cu invazia capsulei extensie extratiroidiană
Metastaze	Fără	regionale sau la distanță
Mărime	Sub 2 cm	Peste 4 cm
Grading	Bine diferențiat	Slab diferențiat

Carcinomul tiroidian folicular este o formă histologică de neoplasm tiroidian care se întâlnește mai mult la femei, având o incidență maximă în decada a cincea de viață. Macroscopic, carcinomul folicular are aspectul unei formațiuni tumorale încapsulate, de consistență înaltă și culoare maronie, cu zone de fibroză cenușii. Carcinomul folicular este întâlnit în două variante:

- carcinom folicular minim invaziv (bine diferențiat încapsulat). Aspectul clinic este identic cu cel al unui adenom folicular benign: noduli tiroidian palpabil, „rece” scintigrafic. Puncția aspirativă ecoghidată nu este informativă deoarece citologic tireocitele maligne nu pot fi diferențiate de tireocitele normale. Diferența dintre cele două entități poate fi făcută doar pe preparate fixate care vor demonstra prezența celulelor foliculare bine diferențiate în grosimea capsulei sau în lumenul capilarelor limfatice sau vasculare, tumora fiind încapsulată. Forma minim invazivă este caracterizată de străbaterea capsulei sau/și invazia subcapsulară a vaselor sangvine și/sau limfatice.

Invazia parenchimului tiroidian adiacent încadrează leziunea în cea de-a doua formă:

- carcinom folicular invaziv (bine sau moderat diferențiat). Această formă este caracterizată ca o masă tiroidiană neîncapsulată, cu margini neclar delimitate, fermă, care poate fi fixată de țesuturile înconjurătoare. Metastazele în această formă, care de obicei sunt osoase dar și pulmonare sau ale țesuturilor moi, invazia ganglionilor limfatici, sunt relativ rare (<10%) spre deosebire de

carcinomul papilar la care coafectarea ganglionară este mai frecventă. O perioadă îndelungată de timp carcinomul folicular invaziv a fost confundat cu forma foliculară a carcinomului papilar. Din acest motiv rezultatele cercetărilor care au urmărit supraviețuirea sunt discutabile, având în vedere evoluția lentă a carcinomului papilar. În ultimele decenii criteriile de încadrare în aceasta formă de carcinom au fost mai bine stabilite. Acuratețea mai bună a examenului histopatologic a făcut ca incidența carcinomului vezicular invaziv să se mărească de peste 10 ori în ultimele decenii în toate studiile. Din punct de vedere microscopic, carcinomul folicular este format din vezicule tiroidiene cu conținut redus de coloid, care constituie o arhitectură fibroasă, cu celule granuloase bogate în eozinofilă, cu nuclei de dimensiuni crescute, asimetrici. (fig. 1.7)

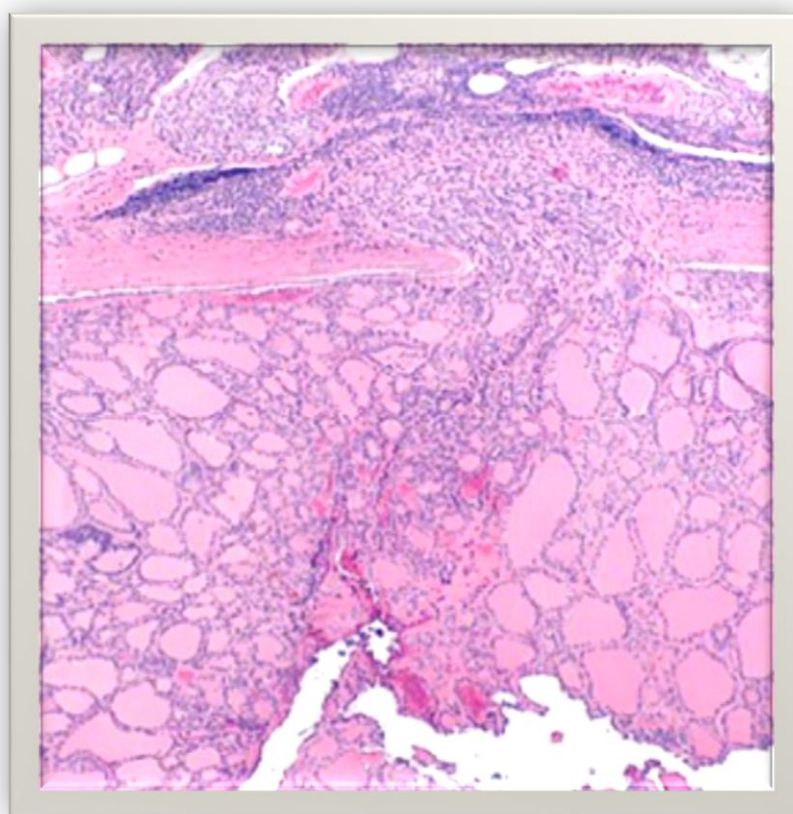


Figura 1.7 Imagine cu carcinom folicular microscopic (Colorație H&E 10*/0.30) [66]

Carcinomul medular tiroidian este o tumoră tiroidiană malignă care afectează atât femeile cât și bărbații, aflați în a patra decadă de viață și care are aspectul unei formațiuni tumorale de consistență crescută, bine delimitată, neîncapsulată. Reprezintă aproximativ 10% din cancerurile tiroidiene. Poate fi sporadic sau familial, asociat sau nu unei neoplazii endocrine multiple (MEN).

Există două variante:

- MEN 2a = carcinom medular tiroidian + feocromocitom +adenom paratiroidian;
- MEN 2b = carcinom medular tiroidian + feocromocitom +neuroangliomatoză a mucoaselor și

viscerelor cu debut în copilărie și evoluție rapidă.

Acest tip de cancer tiroidian se poate dezvolta, invadând stucturile din jur, cu afectarea ganglionilor regionali și metastazarea în organele aflate la distanță de tumora primară (plămân, ficat, oase) [103]. La examenul microscopic formațiunea tumorală apare alcătuită din plaje compacte de celule rotunde și fusiforme, izolate de anumite septuri conjunctive, cu nuclei simetrici și conținut crescut de amiloid la nivel stromal. (fig. 1.8)

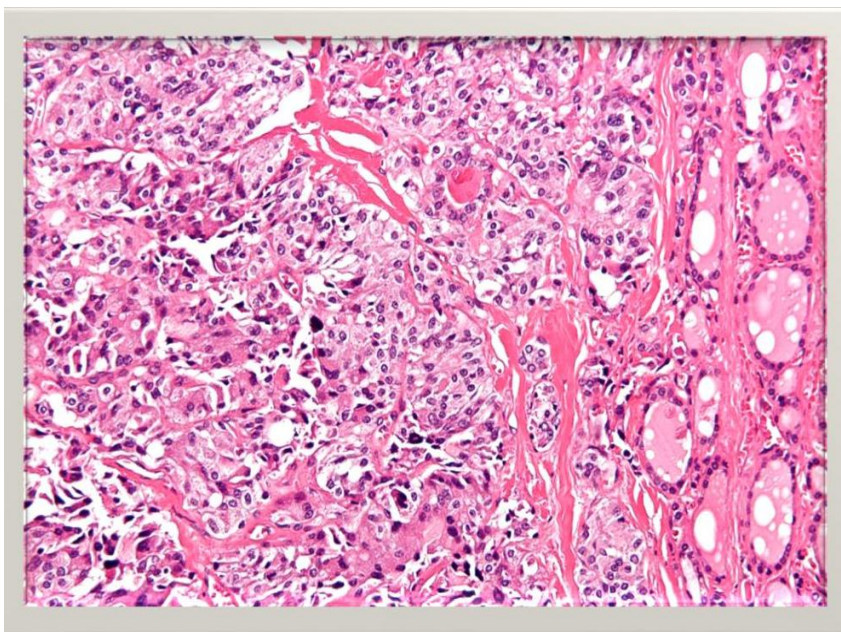


Figura 1.8 Carcinom medular microscopic (Colorație H&E 10*/0.30) [67]

Carcinoamele tiroidiene nediferențiate (sau anaplazice) sunt formațiuni tumorale maligne dezvoltate la nivelul țesutului epitelial tiroidian, fără componente celulare care pot fi cuprinse în procesul de diferențiere celulară. Acestea prezintă o evoluție fulminantă, durata de viață minimă din momentul depistării fiind de șase luni, iar durata maximă de supraviețuire limitându-se la un an. Incidența maximă a acestor leziuni canceroase este întâlnită la persoanele

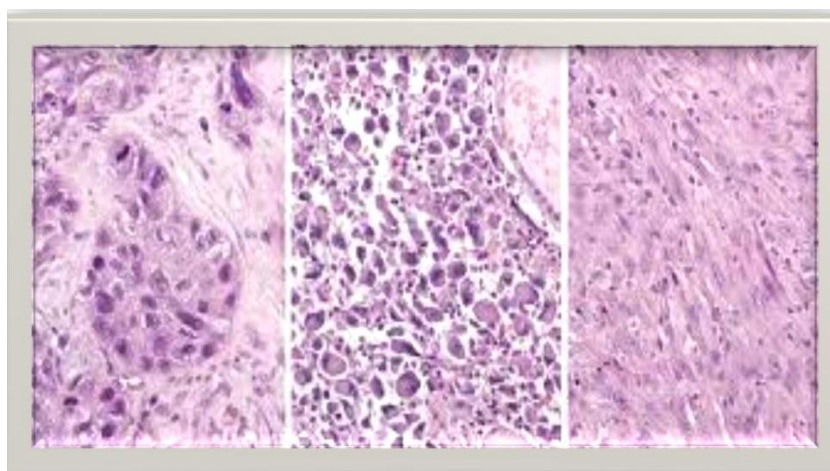


Figura 1.9 Imagine cu carcinom anaplazic (Colorație H&E 10*/0.30) [68]

de peste 60 de ani. (fig. 1.9) [103].

Carcinomul tiroidian nediferențiat are aspectul unei mase tumorale dense, slab delimitată, neregulate, alcătuită dintr-o varietate de celule (celule mici, celule gigante și celule fusiforme), cu creștere rapidă în dimensiuni și invadarea structurilor învecinate.

Examenul histopatologic al carcinomului tiroidian anaplazic diferențiază:

- carcinomul cu celule mici. Tehnicile de histochimie au permis identificarea a două subgrupe: limfoame maligne non-Hodgkin și adevărate carcinoame cu celule mici tiroidiene;
- carcinoame anaplazice cu aspect pseudosarcomatos în care proliferarea celulară combinată cu celule maligne fusiforme conferă tumorii un aspect microscopic apropiat de cel al sarcoamelor [69].

TUMORI CONJUNCTIVE (SARCOAME)

- sarcoame tiroidiene: în realitate sunt foarte rare, adesea confundate cu carcinoamele anaplazice. Histologic a fost individualizat doar angiosarcomul (hemangioendoteliomul malign) cu malignitate extremă și metastazări rapide pleuropulmonare.
- Limfoame maligne: se prezintă ca o tumoră tiroidiană sau o gușă care se mărește în dimensiuni și provoacă dispnee, disfagie și febră. S-a constatat o asociere frecventă a acesteia cu tiroidita Hashimoto.

Tiroidita Hashimoto este caracterizată microscopic prin:

- conglomerat de limfocite și plasmocite care pot forma foliculi limfoizi;
- leziuni ale membranei bazale a tireocitelor cu fragmentarea ei și ruperea foliculilor tiroidieni, celulele epiteliale restante devenind mari, oxifile, numite celule Askenazy – Giurtle.
- proces de fibroză a parenchimului tiroidian care înlocuiește zonele foliculare distruse. Anumite tipuri de tumori tiroidiene se caracterizează prin prezența celulelor "oxifilice".

Aceste celule se găsesc în unele tumori tiroidiene benigne și maligne. Tumorile cu celule oxifilice sunt, de asemenea, asociate cu tiroidită autoimună (în 25% din cazuri - de tiroidita Hashimoto). În carcinoamele tiroidiene asociate cu tiroidita autoimună microscopic putem vizualiza desenul microscopic al fiecărui tip de carcinom descris mai sus asociat cu caracteristicile desenului prezent în tiroidita autoimună. (fig. 1.10; fig. 1.11)

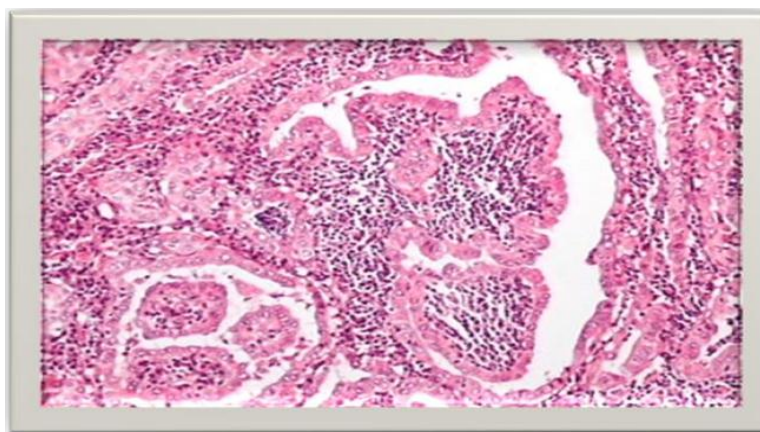


Figura 1.10 Tiroidita autoimună imagini microscopice (Colorație H&E 10*/0.30) [67]

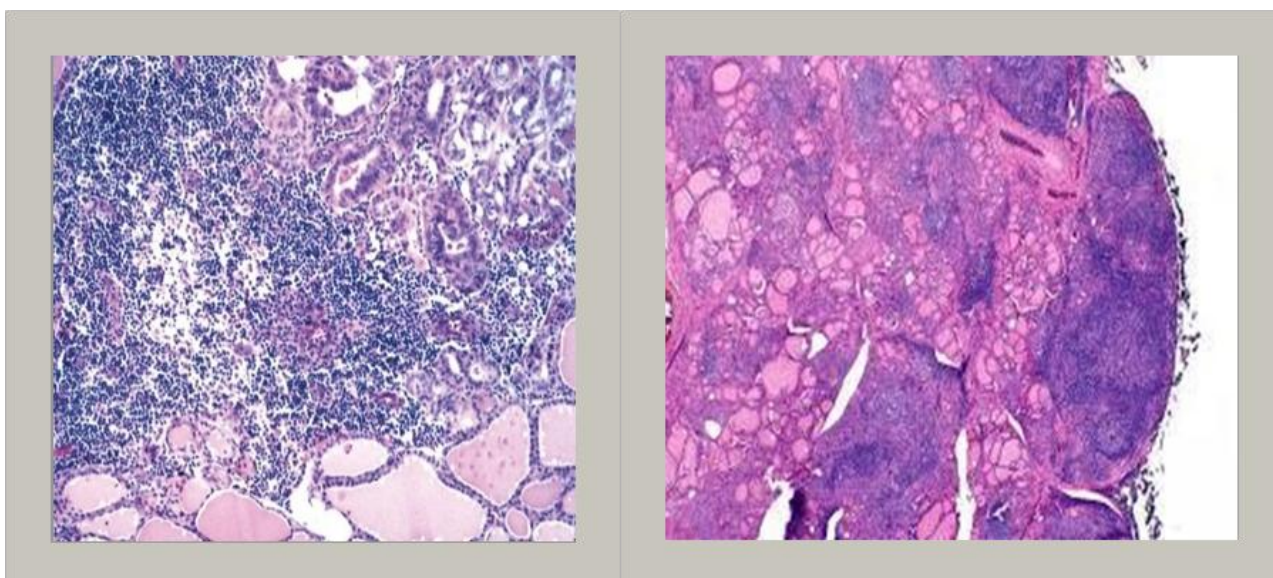


Figura 1.11 Histologia unui caz de carcinom tiroidian papilar asociat cu infiltrare limfocitară difuză (Colorație H&E 10*/0.30)

1.6 Clasificarea clinică TNM a cancerului tiroidian

În mare parte, cancerul tiroidian are un prognostic excelent cu rate de supraviețuire la 5, 10 respectiv 15 ani de 98%, 97% respectiv 95%, dar totuși există și o categorie de pacienți cu risc crescut, în jur de 45%, ce prezintă o rată de supraviețuire de pînă la 5 ani. Astfel, stabilirea unui plan de management pentru fiecare pacient și încadrarea în grupa de risc corespunzătoare duc la alegerea unei metode de tratament optime respectiv la creșterea ratei de supraviețuire. Principalii factori prognostici ce sunt luați în calcul la momentul stadializării respectiv la momentul alegerii opțiunii terapeutice sunt următorii:

- Vârsta sexul pacientului
- Tipul histologic
- Dimensiunea tumorală
- Multicentricitatea focarului

Tabelul 1.1 Clasificarea clinică TNM ediția a 8-a adoptată de AJCC 2016[70]

Tumora primară Tx Tumora primară nu poate fi evaluată T0 Fără tumoră primară T1 Tumoră ≤ 2cm cu diametrul maxim limitat la glanda tiroidă T1a Tumoră ≤ 1cm cu diametrul maxim limitat la glanda tiroidă T1b Tumoră > 1cm dar ≤ 2cm cu diametrul maxim limitat la glanda tiroidă T2 Tumoră > 2cm dar < 4cm cu diametrul maxim limitat la glanda tiroidă T3 Tumoră > 4cm limitată la glanda tiroidă sau extensia extratiroidiană cu invazie doar la nivelul fibrelor musculare striate T3a Tumoră > 4 cm limitată la glanda tiroidă T3b Extensie extratiroidiană cu invazie la nivelul musculaturii striate, a unei tumori de orice dimensiune T4 Extensia extratiroidiană dincolo de musculatura striată T4a Extensie extratiroidiană cu invazie la nivelul țesutului subcutanat, laringelui, traheei, esofagului sau nervului laringian recurent, a unei tumori de orice dimensiune T4b Extensie extratiroidiană cu invazia fasciei paravertebrale, înglobarea arterei carotide sau a vaselor mediastinale a unei tumori de orice dimensiune Toate carcinoamele anaplazice sunt considerate tumori T4 T4a - carcinom anaplazic intratiroidian- rezecabil chirurgical T4b - carcinom anaplazic extratiroidian- nerezecabil chirurgical N Ganglioni limfatici regionali Nx Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați N0 Ganglioni limfatici regionali fără metastaze N0a Ganglioni limfatici regionali fără metastaze din punct de vedere citologic sau histologic N0b Ganglioni limfatici regionali fără metastaze din punct de vedere clinic și radiologic N1 Metastaze ganglionare regionale N1a Metastaze ganglionare la nivelul stațiilor ganglionare VI sau VII (pretraheali, paratraheali, prelaringieni/Delphieni sau mediastinali superiori), unilateral sau bilateral N1b Metastaze ganglionare unilaterale, bilaterale sau contralaterale la nivelul stațiilor ganglionare I, II, III, IV, V sau retrofaringeale M Metastaze la distanță Mx Metastazele la distanță nu pot fi evaluate M0 Fără metastaze la distanță M1 Metastaze la distanță prezente	Stadiul	CT papilar și folicular vîrsta > 55 ani	CT papilar și folicular vîrsta < 55 ani	CT medular	CT anaplastic (nediferențiat)	
		I	orice T, orice N, M0	T1a, T1b, T2 No, Mo	T1a, T1b, N0, M0	
II		orice T, orice M, M1	T3, No, Mo, T1-T3, N1, Mo	T2, T3, N0, M0		
III			Extensie extratiroidiană minimă, T4a, orice N, M0	T1-T3, N1b, M0		
IV		A		T4b, orice N, Mo	T4a, orice N, M0, T1-T3 N1b, M0	T1, T2, T3a, No, Mo
		B		orice T, orice N, M1	T4b orice N, M0	T1, T2, T3a N1 M0, T3b, T4b, N0, N1, M0
		C			orice T, orice N, M1	orice T, orice N, M1

- Limita de rezecție
- Extensia extratiroidiană
- Prezența metastazelor limfoganglionare
- Prezența metastazelor la distanță (tabelul 1.1)[70]

1.7 Aspectele tratamentul chirurgical ale cancerului tiroidian asociat cu struma Hashimoto

În general tratamentul TA este medicamentos, fără a dispune de un arsenal terapeutic specific. Bolnavii cu hipotiroidie și un TSH crescut necesită un tratament hormonal cu doze de substituție (100-150 mg/kg/zi), deoarece aceasta stare duce la apariția leziunilor neoplazice sau în întreținerea procesului autoimun. La bolnavii tineri supresia producției de TSH poate duce la diminuarea volumului tiroidei, dar la bolnavii vârstnici, unde s-au produs fenomene de fibroză, răspunsul la tratament este mai slab. Tratamentul chirurgical este rezervat numai bolnavilor a caror evoluție nu poate fi controlată cu tratament medicamentos:

- suspiciunea sau confirmarea unei formațiuni maligne asociate tiroiditei
- existența unei guși voluminoase, compresive (disfonie, disfagie, dispnee)
- formele clinice numite „active”, la care sub tratament conservator hipertrofia glandulară se accentuează
- existența unei guși voluminoase fără fenomene compresive dar cu un disconfort estetic pronunțat.

Intervenția chirurgicală este dificilă datorită fibrozei periglandulare care face disecția anevoioasă, crescând riscul lezării nervilor recurenți și a glandelor paratiroide. Obiectivul este tiroidectomia subtotală cu eliberarea traheei. Tratamentul supresiv continuă și postoperator. Prognosticul este bun, deși o mare parte din acești pacienți devin hipotiroidieni.

În cancerul tiroidian în alegerea unui plan de tratament, factorii care trebuie luați în considerare includ tipul, stadiul cancerului și starea generală a pacientului. Opțiunile de tratament pentru cancerul tiroidian ar putea include:

- Intervenție chirurgicală
- Tratamentul cu iod radioactiv
- Hormonoterapia supresivă.

După efectuarea intervenției chirurgicale și evaluarea oncologică la o lună postoperator, cu administrarea de I^{131} în funcție de caz, se impune inițierea tratamentului hormonal supresiv de Levo-Thyroxină, cu rolul de a menține TSH- ul în supresie. Menținerea TSH-ului în supresie este un aspect extrem de important deoarece acesta împiedică stimularea eventualelor celule tiroidiene și astfel apariția recidivelor tumorale. Ajustarea periodic a dozei este necesară deoarece fiecare

pacient are un dozaj individualizat. Doza zilnică recomandată este între 1.8-2.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ și este corelată cu greutatea pacientului. Verificarea dozei de medicament se face la minim 6 săptămâni de la inițierea tratamentului, iar valoarea TSH trebuie să fie $< 0.01 \mu\text{UI}/\text{ml}$, adică în supresie iar valorile fT4 și fT3 în limite normale; ajustarea TSH se va face în funcție de grupa de risc.

Radioterapia cu fascicul extern

Chimioterapie

Adesea, două sau mai multe dintre aceste opțiuni sunt combinate.

Tratamentul chirurgical

Opțiunile chirurgicale pentru tumorile primare includ hemitiroidectomia, cu sau fără istmectomie; tiroidectomie aproape totală (lăsând < 1 g de țesut tiroidian adiacent nervului laringian recurent); și tiroidectomie totală (eliminarea tuturor țesuturilor tiroidiene vizibile)[71]. În general, tiroidectomia aproape totală sau totală este recomandată pentru tratamentul cancerului tiroidian în care tumora primară măsoară $\geq 1,0$ cm până la 2,0 cm [72]. Lobectomia subtotală și lobectomia unilaterală se făceau în trecut, dar acum sunt considerate inadecvate pentru tratamentul pacienților cu cancer tiroidian; în schimb, acum se recomandă disecția extracapsulară [73,74]. Datorită procentului ridicat (42,7%) al distribuției multifocale a cancerului tiroidian, îndepărtarea glandei tiroide în totalitate reduce șansele de malignitate în parenchimul rezidual [74]. Totodată, permite evaluarea corectă a riscului tumorii, care se bazează pe dimensiune și infiltrarea extracapsulară [74]. Tiroidectomia este, de asemenea, recomandată deoarece 5% până la 10% din recidivele cancerului tiroidian se găsesc în lobul contralateral [72]. Noile îmbunătățiri tehnologice ale dispozitivelor utilizate pentru tiroidectomia totală, cum ar fi dispozitivul hemostatic de etanșare a vaselor și monitorizarea nervilor, au sporit siguranța procedurii și eficacitatea îndepărtării țesuturilor la pacienții cu malignitate[75]. Deoarece metastaza în ganglionii limfatici poate fi prezentă la 20% până la 90% dintre pacienții cu cancer papilar, ar trebui efectuată o limfadenectomie terapeutică a gâtului în compartimentul central împreună cu tiroidectomia totală atunci când ganglionii limfatici sunt implicați clinic [76]. Lifadenectomie profilactică a gâtului în compartimentul central este, de asemenea, recomandată pentru tumorile T3 sau T4, chiar dacă ganglionii limfatici nu sunt implicați clinic. Nu se recomandă disecția profilactică pentru tumorile neinvazive mai mici T1 sau T2 [72].

Astăzi, tiroidectomia se efectuează mai ales ca o intervenție chirurgicală ambulatorie [77]. Cu o educație și consiliere adecvate, pacienții au posibilitatea să aleagă o intervenție chirurgicală ambulatorie; cu toate acestea, pentru siguranța pacientului, trebuie luate în considerare contraindicațiile. Contraindicațiile pentru tiroidectomia ambulatorie includ boli cardiace și / sau respiratorii necompensate, insuficiență renală dependentă de dializă, terapie anticoagulantă,

tulburări convulsive, apnee obstructivă în somn, insuficiență mentală, sarcină, paralizie unilaterală a pliului vocal, tirotoxicoză și obezitate morbidă [77]. Alți factori, precum sprijinul din partea familiei sau a prietenilor și stabilitatea emoțională, sunt importanți pentru rezultatul intervenției chirurgicale ambulatorii.

O analiză a 5121 de pacienți supuși tiroidectomiei totale ambulatorii a indicat că ratele de morbiditate și readmisie sunt foarte scăzute, 0,92% dintre pacienții având morbidități perioperatorii și 2,17% dintre pacienți având readmisie în termen de 30 de zile de la operație [78]. Cu toate acestea, la fel ca în cazul oricărei proceduri, pot apărea complicații. Cele mai frecvente 2 complicații postoperatorii timpurii ale tiroidectomiei sunt hipocalciemia (20% –30%) și leziunea nervului laringian recurent (5% –11%) [79].

Riscul de hipocalcemie postoperatorie depinde de mai mulți factori, inclusiv de drenajul venos al glandelor paratiroide superioare, de localizarea glandelor paratiroide și dificultatea de identificare a acestora, boala Graves, de cancerul tiroidian care necesită o disecție extinsă a ganglionilor limfatici și explorarea repetată a regiunii cervicale rezultând aderențe, precum și vârsta mică și sexul feminin [79]. Riscul de lezare a nervului laringian recurent este scăzut, cu o complicație rară a paraliziei bilaterale recurente a nervului laringian. Riscul de rănire a nervului este crescut prin reoperare, patologia tiroidiană subiacentă, invazia structurilor adiacente și amploarea rezecției [79]. O altă complicație este hemoragia postoperatorie, a cărei incidență crește odată cu creșterea greutatei și dimensiunii glandei tiroide [79].

Lobectomia unilaterală implică un câmp operator mai mic decât tiroidectomia totală. Hematoamele apar la aproximativ 1% dintre pacienți, în primele 6 ore după intervenția chirurgicală [79]. Semnele timpurii ale hematomului includ umflături anterioare pronunțate, senzație de strângere și decolorare purpurie a pielii. Semnele tardive ale hematomului pot include deficiență respiratorie și suferință. Cu îngrijirea timpurie și educarea pacientului cu privire la semnele hematoamelor, externarea în spital în aceeași zi s-a dovedit a fi sigură [77,79].

Deși astfel de complicații nu sunt complet evitabile, ele pot fi reduse. Incidența hipocalciemiei postoperatorii poate fi redusă prin inițierea pacientului cu suplimentarea orală de calciu plus vitamina D cu o săptămână înainte de operație și continuată timp de 2 săptămâni după operație [79,80,81]. Nivelurile de calciu și hormoni paratiroidieni se obțin între 6 și 24 de ore postoperator [82,83]. La pacienții cu niveluri scăzute de hormoni paratiroidieni, se adaugă calcitriol oral pentru a crește absorbției calciului [82].

Prevenirea leziunilor ale nervului laringian recurent depinde de măsurile preoperatorii și intraoperatorii. Preoperator, pacienții trebuie examinați pentru orice disfuncții laringiene preexistente. Intraoperator, disecția atentă a nervului, monitorizarea nervilor și alegerea tehnicilor

hemostatice sunt importante [79-81]. Tehnicile hemostatice care reduc timpul de operare, precum și sângerarea intraoperatorie includ dispozitive noi de energie, cum ar fi disecția cu ultrasunete și sistemele de etanșare a vaselor bipolare electrotermice.

Recomandări de tratament NCI pentru cancerul tiroidian [84-88].

Cancerul tiroidian papilar și folicular în stadiile I și II

- Tiroidectomie totală (tumoră ≥ 1 cm);
- Lobectomie (tumoră < 1 cm).

Cancer tiroidian papilar și folicular în stadiul III

- Tiroidectomia totală, plus îndepărtarea ganglionilor limfatici implicați sau a altor locuri ale bolii extratiroidiene;
- Ablatia I^{131} după tiroidectomie totală dacă tumora demonstrează absorbția acestui izotop;
- Radioterapia cu fascicul extern dacă absorbția de I^{131} este minimă.

Cancer tiroidian papilar și folicular în stadiul IV

- metastazele care demonstrează absorbția acestui izotop pot fi ablate cu doze terapeutice de I^{131}
- Radioterapie cu fascicul extern pentru pacienții cu leziuni localizate care nu răspund la I^{131}
- Rezecția metastazelor limitate, în special a metastazelor simptomatice, trebuie luată în considerare atunci când tumora nu are absorbție de I^{131} ;
- Suprimarea hormonilor stimulatori tiroidieni cu tiroxină este eficientă și în multe leziuni care nu sunt sensibile la I^{131} .

Cancerul tiroidian medular

- Localizat: tiroidectomie totală urmată de radioterapie cu fascicul extern pentru tumori recurente;
- Metastatic: chimioterapie paliativă.

Cancerul tiroidian anaplastic

- Chirurgie: traheostomie dacă este necesar; dacă este limitat la zona locală, tiroidectomie totală;
- Radioterapie cu fascicul extern dacă tumora nu poate fi excizată chirurgical;
- Chimioterapie: doxorubicină plus cisplatină ca sensibilizant la radiații; nu răspunde la terapia I^{131} .

Concluzii la capitolul 1

1. Incidența cancerului tiroidian, cea mai frecventă malignitate a sistemului endocrin, este în creștere iar cea mai puțin agresivă formă este carcinomul tiroidian papilar cu o frecvență de (70% –80%).
2. Rata de supraviețuire de 5 ani pentru cancerul tiroidian este de 97,8%, datorită diagnosticului precoce și tratamentelor îmbunătățite.
3. Tratamentele variază în funcție de stadiul și tipul cancerului și includ intervenții chirurgicale (tiroidectomie), iod radioactiv, preparate citostatice și radiații cu fascicul extern.
4. Chirurgia este terapia de primă linie pentru tumorile diferențiate; s-a demonstrat că tiroidectomia totală crește supraviețuirea și scade recurența.

2. CARACTERISTICA MATERIALULUI DE OBSERVAȚIE CLINICĂ ȘI A METODELOR DE CERCETARE

2.1 Caracteristica generală a cercetării

Pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse în cercetare, au fost efectuate două studii bazate pe diagnosticul și tratamentul pacienților cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună, tratați în laboratorul tumori regiunea cap și gât al IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2017-2019.

1. Studiul descriptiv, integral.
2. Studiul analitic observațional de cohortă.

Unitatea de cercetare – simplă, pacientul cu tumoră malignă a glandei tiroide confirmată morfologic.

Lucrarea este complexă și axată pe trei direcții principale și logice, care au asigurat consecutivitatea cercetării pentru a acoperi cu argumente concluziile generale racordate la obiectivele trasate.

Astfel, prima direcție include actualitatea cercetării, care a fost descrisă pe larg anterior în capitolul I (reviul literaturii) unde sunt descrise aspecte ale cancerului tiroidian și asocierea lui cu tiroidita autoimună în Republica Moldova și la nivel mondial.

A doua direcție, vine să stabilească ipoteza cercetării proprii, care pornește de la faptul, ca carcinomul glandei tiroide evoluează diferit în dependență de prezența ca substrat a asocierii cu tiroidita autoimună sau lipsa acestei asocieri.

Direcția finală stabilește volumului eșantionului pentru asigurarea reprezentativității în totalitatea generală a rezultatelor care vor fi obținute.

Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment „Stat Calc- Sample Size and Power” în baza următorilor parametri: intervalul de încredere pentru 95.0% de semnificație rezultatelor, puterea statistică – de 80.0%, diferența de efect dintre lotul de cercetare și lotul de control este de 20.0%. Raport dintre loturile – 1:1, design-efect=2, ajustarea către rata de non-răspuns, estimată de 10.0% ($q = 1/(1-f)$). Rezultat:112.

Pentru cercetarea au fost create două loturi: lotul de cercetare – 112 de pacienți cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună și lotul de control – 122 de pacienți cu cancer tiroidian dezvoltat pe un fundal sănătos cu respectarea criteriilor de includere și de excludere din cercetare. Lotul de cercetare L₁, a fost format din pacienți cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună fiind împărțit la rândul său în două grupe, respectiv grup 1 care a inclus respondenți, cărora li s-a efectuat investigația preoperatorie adaptată la cerințele cercetării propuse: puncția ecoghidată a

glandei tiroide cu prelevarea materialului pentru examenul citologic și grup 2 a inclus pacienții cu investigații preoperatorii uzuale (USG glandei tiroide și analizele hormonilor tiroidieni) fără puncție ecoghidată preoperatorie.

Lotul de control L₀ a fost format din pacienți cu cancer tiroidian dezvoltat pe un fundal sănătos. (Figura 2.1)

Cercetarea a început cu acumularea datelor clinice pentru volumul reprezentativ al eșantionului analizat.

Au fost puse în evidență diferențele ce apar în distribuția patologiei în funcție de sex, vârstă, metode de diagnostic, rezultatul morfopatologic al tumorii, volumul intervenției chirurgicale efectuate și a fost elaborat algoritmului conduitei diagnostice și de tratament.

Criteriile de includere și excludere în cercetare sunt prezentate în tabelul 2.1 și 2.2.

Tabelul 2.1 Criteriile de includere și excludere în lotul de cercetare (L1)

CRITERIILE DE INCLUDERE ÎN L 1	CRITERII DE EXCLUDERE DIN L 1
Acceptul bolnavului prin semnătură; Vârsta ≥ 18 ani; Pacienții cu noduli tiroidieni asociați cu tiroidita autoimună cu suspiciuni la malignizare (în caz de neconfirmare a neoplaziei postoperator ei nu vor fi incluși în studiu).	Pacienții cu noduli tiroidieni fără tiroidită autoimună asociată; Bolnavii care au refuzat participarea în studiu clinic; Persoanele până la 18 ani.

Tabelul 2.2 Criteriile de includere și excludere în lotul de control (L0)

CRITERIILE DE INCLUDERE ÎN L 0	CRITERII DE EXCLUDERE DIN L 0
Acceptul bolnavului prin semnătură; Vârsta ≥ 18 ani; Pacienți cu cancer tiroidian dezvoltat pe fundal sănătos.	Persoanele care au refuzat participarea în studiu clinic; Pacienți până la 18 ani; Pacienți cu cancer tiroidian dezvoltat pe fundal de alte patologii.

2.2 Metode de cercetare și acumularea datelor primare cu design-ul studiului

Investigația pacienților cu CT asociat cu TA se va efectua conform pașilor descriși mai jos:

1. Acuzele pacientului (prezența unui sau mai multor noduli în glanda tiroidă, senzația de disconfort la deglutiție, slăbiciune generală, oboseală, disfonie, dispnee, edem a

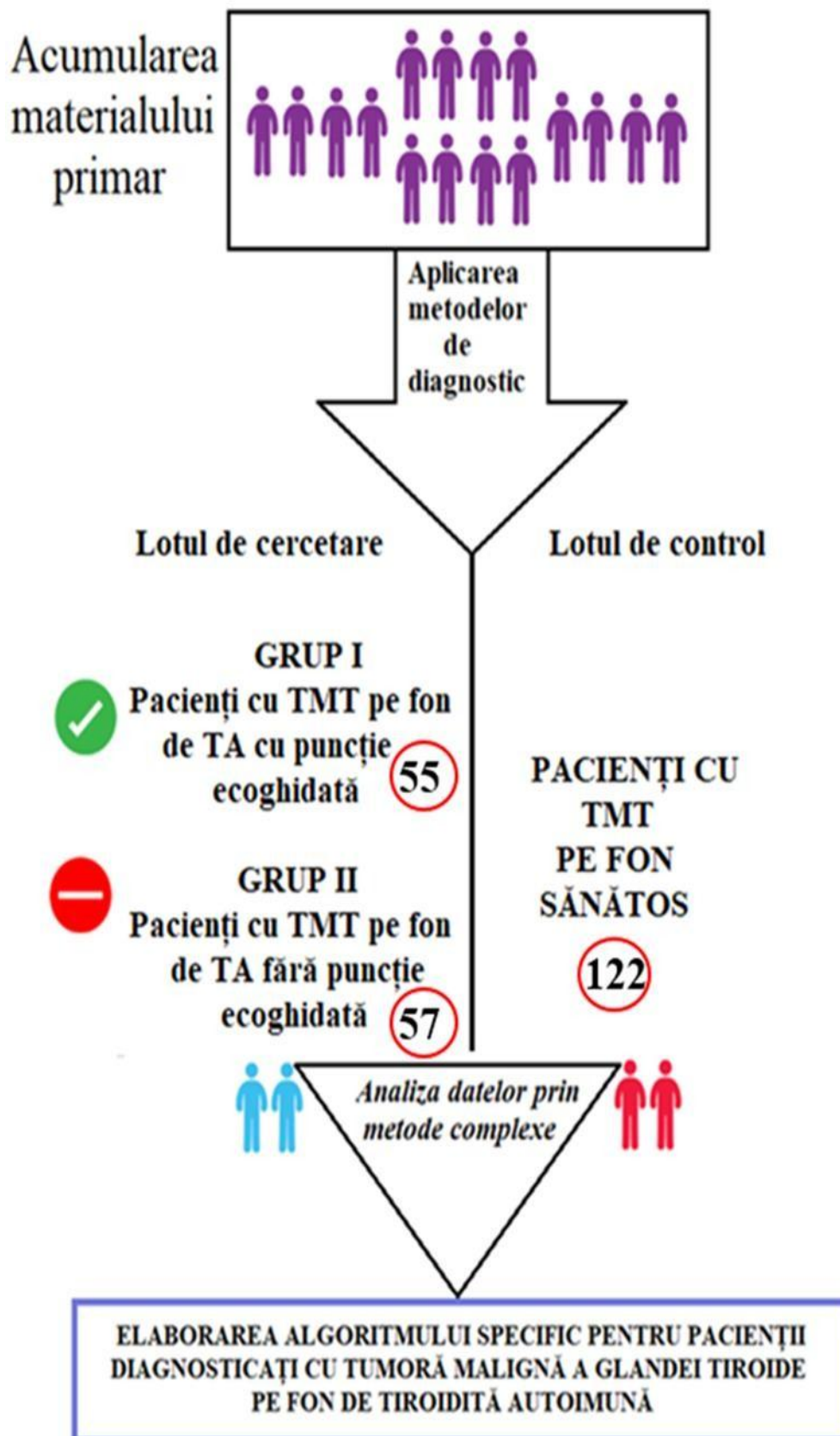


Figura 2.1 Design-ul studiului

- a regiunii cervicale).
2. Anamneza bolii (când a fost depistată patologia, care a fost tratamentul aplicat anterior, rezultatele analizelor de laborator).
 3. Anamneza eredo-colaterală (dacă cineva din rude are sau a avut această patologie).
 4. Examenul clinic (aspectul vizual, inspecția, palparea glandei tiroide și a ganglionilor limfatici cervicali, supraclaviculari). Examinarea clinică propriu-zisă apreciată prin inspecție proeminentă și dimensiunile aparente.
 5. Investigații imagistice (radiografia și CT a toracelui).
 6. Analiza hormonilor și a markerilor oncologici.
 7. Investigații specifice (ultrasonografia glandei tiroide; scintigrafia, puncția-biopsia prin aspirație cu ac subțire (sub ghidaj ultrasonografic) cu examen citologic.
 8. Analiza histopatologică a mostrei postoperatorii.

Mai jos sunt descrise metodele specifice de diagnostic utilizate în studiu:

Ultrasonografia glandei tiroide a fost efectuată în perioada preoperatorie la toți participanții la studiu, fiind metoda prin care s-au depistat nodulii tiroidieni, numărul, dimensiunea și localizarea lor. Reacții adverse și complicații nu s-au înregistrat.

Puncția - biopsie prin aspirație (ghidată ultrasonografic) cu examinare citologică este standartul de aur în diagnosticul formațiunilor tiroidiene.

Tehnica executării puncției: este o metodă simplă prin care sub conducere ecoghidată, o seringă de 10-20 ml la care este atașat un ac subțire, se introduce în glanda tiroidă și anume în formațiunea suspectă (nodul, chist). Pacientul este culcat pe o cușetă lângă ecograf, având poziție de gât în extensie maximală. Pielea regiunii cervicale este prelucrată cu soluție de alcool. Pe regiunea tiroidiană se aplică un strat de gel steril și se vizualizează cu sonda ecografică glanda tiroidă și nodulul care urmează a fi punctat. Se introduce acul până la formațiunea suspectă. Trăgând de piston se realizează o presiune negativă care aspiră celule tiroidiene în ac. Procedura durează câteva minute. La sfârșit, acul este retras din țesut și se aplică local un pansament steril, rugând pacientul să efectueze cu degetul o compresiune locală timp de 5-10 minute cu scop hemostatic. Materialul obținut se întinde pe 2-4 lamele de sticlă. Lamelele sunt trimise însoțite de o trimitere f027/e la examinarea citologică.

Echipament: Aparatul cu ultrasunete utilizat a fost HITACHI Avius HI VISION. Examinarea cu ultrasunete a fost efectuată folosind un transductor cu matrice liniară de 7,5 MHz.

Microscopul utilizat a fost de tip XSZ 158 T/B, plan 10*0,25; 20*0.40; Cameră digitală model MVV 5000(5.0 MP).

Frotiurile au fost colorate după metoda Babeș – Papanicolau și Romanovschi –Giemsa [105].

Diagnosticul elaborat după examinarea citologică a celulelor tumorale este exprimat prin unul din următorii șase termeni:

- I. Nesatisfacator sau nondiagnostic prin celularitate insuficientă (frotiu neinterpretabil sau leziune chistică)
- II. Benign (leziune benigna-nodul folicular, tiroidita cronică autoimună, tiroidita subacută)
- III. Aus /Flus (leziune foliculară suspectă)
- IV. Suspiciu la neoplasm tiroidian
- V. Suspiciu la proces malign
- VI. Proces malign

Examinarea histopatologică postoperatorie a tumorii tiroidiene primare și starea ganglionilor limfatici regionali excizați a fost efectuată în cadrul Laboratorului morfopatologic al IMSP IO. Pentru a fi efectuate cercetări morfopatologice, fragmentele de țesut glandular au fost fixate în soluție de 10% formalină neutră tamponată, iar secțiunile transversale colorate cu hematoxină și eozină. Particularitățile morfologice ale tumorilor au fost evaluate în baza totalității caracteristicilor macro- și microscopice precum: dimensiunea, tipul histologic, gradul de diferențiere, celularitate, gradul de atipie celulară și nucleară, a indicelui mitotic, prezența/absența zonelor de necroză tumorală, invazia capsulei tumorale și a țesuturilor adiacente [104].

Metode de laborator utilizate în studiu:

Investigații generale:

- ✓ analiza generală a sângelui
- ✓ analiza biochimică a sângelui,
- ✓ coagulograma desfașurată,
- ✓ analiza generală a urinei,
- ✓ ECG, etc.

Investigații specifice de laborator:

- ✓ determinarea statutului hormonal în serul sanguin-ft3, ft4, TSH, antiTPO, antiTG
- ✓ determinarea markerilor tumorali – calcitonina și tireoglobulina care au fost efectuate în laboratorul imunogenetic al IMSP IO.

Tipuri de intervenții chirurgicale efectuate pe glanda tiroidă

În tratamentul cancerului tiroidian au fost aplicate câteva tipuri de intervenții chirurgicale și anume:

Rezecția glandei tiroide;

Rezecția subtotală a glandei tiroide;

Tiroidectomie.

Timpii operatori:

1. Incizia este de tip Kocher, transversală și ușor concavă, la 2,5 centimetri deasupra manubriului sternal, cu extindere în lateral, spre marginea anterioară a mușchilor sternocleidomastoidieni, fiind realizată într-un pli anatomic de flexie al gâtului cu secțiunea tegumentului, țesutului celular subcutanat și a mușchiului pielos al gâtului, având loc apoi decolarea celor două lambouri care se face la nivelul planului fasciei cervicale superficiale prin disecție boantă sau cu ajutorul electrocauterului. Se suspendă lamboul superior expunându-se astfel mușchii subhioidieni și linia albă. Timpii operatori următori, în număr de trei se desfășurau în spațiul de clivare dintre teaca Charpy și capsula fibroasă a glandei tiroide [73,82,83,89,90].
2. „Secțiunea rafeului median se face prin pătrunderea în spațiul dintre teaca Charpy și capsula fibroasă a tiroidei cu eliberarea feței anterioare a lobilor tiroidieni. Disecția continuă către lateral până la identificarea și ligaturarea venei tiroidiene mijlocii care se varsă direct în vena jugulară internă. Se atrage atenția la acest nivel, deoarece secționarea venei tiroidiene mijlocii poate duce la hemoragii importante. După ligaturare, continuă disecția către superior, spre lobul superior tiroidian, iar concomitent se face luxarea lobului tiroidian superior, expus între depărtătoarele Farabeuf,, [89].
3. „Cu disectorul sau cu pensa de disecție se disecă atent polul superior tiroidian în planul avascular dintre polul superior tiroidian și mușchiul cricotiroidian. Se utilizează depărtătoarele Farabeuf sau Kocher pentru descoperirea și expunerea corespunzătoare a regiunii de disecție. Pediculul vascular tiroidian superior era dublu ligaturat și secționat cât mai caudal, în contact cu parenchimul tiroidian, fapt necesar pentru a se evita lezarea nervului laringian recurent,, [89].
4. „Etapă principală a intervenției constă în ligaturarea ramurilor terțiare ale arterei tiroidiene inferioare. În timpul ligaturii se evită lezarea paratiroidelor, anexare la parenchimul glandular. Pasul următor fiind secționarea ligamentelelor tiro-traheale,,[89].
5. Secționarea istmului este timpul operator care termina lobectomia, însă acest timp operator era facultativ, deoarece se realiza și exereza în bloc a glandei. Intervenția era încheiată cu hemostază, drenaj și sutura plăgii operatorii[89].

2.2 Metode matematice de prelucrare a rezultatelor

Pentru a defini interdependența sau legătura dintre variabilele observate (spre exemplu vâsta/gen, cancer/stadiu, metoda diagnostică/concluzie histopatologică etc.) au fost calculați un șir de indicatori, făcând uz de softul specializat SofaStat (freeware) și pachetul Office Microsoft Excel

2010 cu *Data Analysis ToolPak* add-in.

Am realizat studiul argumentând prin date care au asigurat valoarea cercetării indicând legătura statistică între variabile cantitative și cele calitative, deoarece în cercetarea prezentată am utilizat ambele tipuri de variabile.

În cadrul studiului prezentat, un instrument util în proiectarea și construcția matricii în care se vor trece rezultatele din fiecare chestionar dar și analiza/prelucrarea parametrilor calitativi și cantitativi a fost posibil de calculat aplicând softul descris anterior.

Rezultatele evaluărilor cantitative ale valorilor parametrilor investigați au fost supuse analizei statistice. Pentru prelucrarea statistică a fost utilizată varianta de prelucrare corelativă: în cazul când ambele variabile au corespuns tipului nominal s-a calculat tabelul frecvenței distribuțiilor comune, care a fost verificat cu ajutorul criteriului χ^2

Conform datelor expuse, în cadrul studiului, au fost determinați factori, care pot favoriza evoluția carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună, iar ponderea acestora, este necesar a fi argumentată, confirmată sau infirmată, aceasta fiind posibil de efectuat prin utilizarea tabelelor de contingență 2x2 (tabelul 2.3).

Tabelul 2.3 Tabel de contingență de tip 2x2[94].

		Boală		Total
		Da	Nu	
Expunere	Da	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
	Nu	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
Total		<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

Riscul relativ (RR) - acesta reprezintă în fapt un raport dintre rata incidenței persoanelor expuse și rata incidenței în rândul celor neexpuși la factorul de risc. Mai poate fi numit și rata de risc (Risk ratio). Teoretic valoarea RR poate fi cuprinsă în intervalul $0, +\infty$.

Formula de calcul este prezentată mai jos:

$$RR = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

unde, valorile *a-d* reprezintă cifre preluate din *tabelul de contingență de tip 2x2* [94].

Aprecierea sensibilității și specificității testelor diagnostice

Sensibilitatea (Sn) reprezintă probabilitatea testului pozitiv la pacientul cu boala dată. O sensibilitate foarte înaltă, spre 100%, înseamnă că testul este aproape întotdeauna pozitiv (peste limitele normei) în această patologie, iar dacă un test foarte sensibil este negativ (în limitele

normei), putem exclude această boală la pacient (formula mnemotehnică lansată de Sackett și SnNOut). Complementul sensibilității ($100 - Sn$) reprezintă procentul de fals-negativi. Cu cât sensibilitatea testului este mai mare, cu atât mai puține vor fi cazurile fals-negative. De aceea, testele foarte sensibile sunt utile în stadiul de screening [92,93].

Specificitatea (Sp) reprezintă probabilitatea testului negativ (în limitele normei) la pacienții fără boala dată. O specificitate foarte înaltă, spre 100%, înseamnă că testul este aproape întotdeauna negativ (în limitele normei) în absența acestei patologii, iar dacă este pozitiv confirmă prezența bolii [92,93].

Concluzii la capitolul 2

1. Pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse în cercetare, au fost efectuate două studii: Studiul descriptiv, integral și studiul analitic observațional de cohortă, care cuprind un număr suficient de pacienți calculat conform formulei.
2. În studiu, pentru selectarea pacienților au fost folosite criteriile de includere și excludere, a fost calculat riscul relativ, riscul absolut, intervalul de încredere, sensibilitatea, specificitatea, p , χ^2 -scor.
3. Pentru a defini interdependența sau legătura dintre variabilele observate au fost calculați un șir de indicatori, făcând uz de softul specializat SofaStat (freeware) și pachetul OfficeMicrosoft Excel 2010 cu Data Analysis ToolPak add-in. Am realizat studiul argumentând prin date care au asigurat valoarea cercetării indicând legătura statistică între variabile cantitative și cele calitative, deoarece în cercetarea prezentată am utilizat ambele tipuri de variabile.

3. REZULTATELE DIAGNOSTICULUI CANCERULUI TIROIDIAN ASOCIAT CU TIROIDITA AUTOIMUNĂ

3.1 Date statistice și generale cu privire la CT asociat cu TA

Această lucrare a fost efectuată în cadrul IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova. Studiul dat a fost de tip descriptiv, integral și studiul analitic observațional de cohortă și s-a desfășurat în perioada anilor 2016-2021 cu aviz pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, proces verbal nr. 76 din 14.11.2016.

În total, pe parcursul acestor ani, în Registrul Național de Cancer au fost luați la evidență 754 pacienți primari cu diagnosticul histopatologic confirmat de carcinom tiroidian, dintre care 163 pacienți au fost cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună, 215 au fost pacienți cu cancer tiroidian dezvoltat pe fundal sănătos și 376 pacienți au avut carcinom tiroidian dezvoltat pe fundal de alte patologii. (Tab. 3.1)

Tabelul 3.1 Dinamica incidenței prin carcinom tiroidian în Republica Moldova

	2017		2018		2019		Total
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
Tumori maligne	264	47,5	252	33,2	238	41	754
Din ele:							
pe fundal sănătos	85	32,2	56	22,2	74	31,1	215
pe fundal de TA	45	17,0	49	19,4	69	29,0	163
pe alte fundaluri	134	50,8	147	58,3	95	39,9	376

Reeșind din scopul lucrării și obiectivele trasate, în studiu au fost incluși doar pacienții primari care au avut ca substrat de dezvoltare a carcinomului tiroidian – fundalul sănătos și patologia autoimună.

Cota parte a pacienților cu carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună incluși în studiu din numărul total de bolnavi primari prin cancer tiroidian înregistrați în anul corespunzător a variat de la 1,6 (la 100.000 populație) 2017, până la 2,6 (la 100.000 populație) 2019. (Figura 3.1)

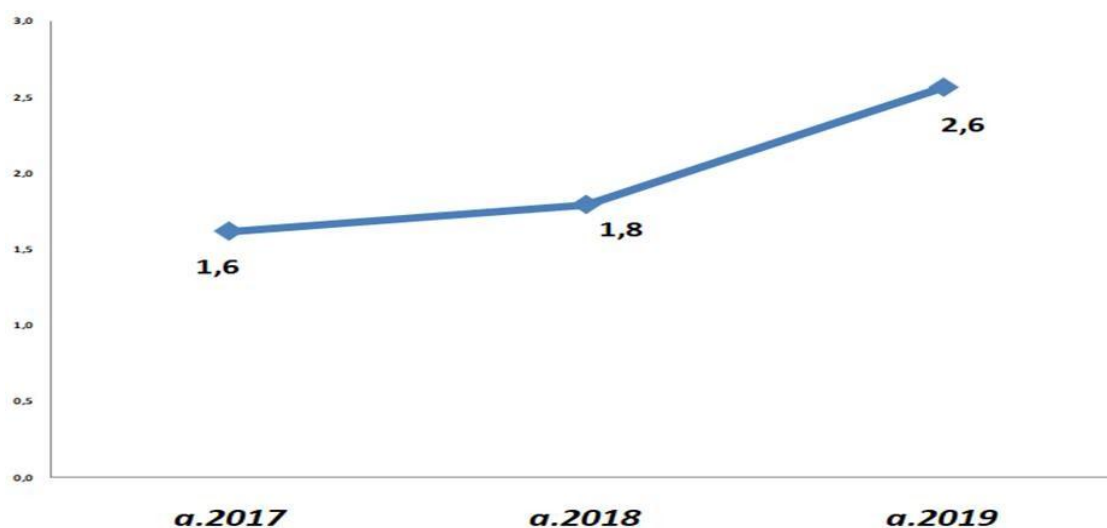


Figura 3.1 Dinamica cazurilor de carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună (incidența la 100 mii populație cu reședință obișnuită)

Analizând aceste date am determinat o continuă creștere a numărului de cazuri de carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.

Studierea datelor epidemiologice a bolilor canceroase contribuie în mare măsură la determinarea etiologiei acestora, la elaborarea unor strategii eficiente de profilaxie generală și individuală în cadrul combaterii cancerului.

Ținând cont de faptul că glanda tiroidă este unica localizare de cancer care se stadializează în dependență de vârsta, am divizat lotul de cercetare și cel de control doar în două grupe de vârstă: 1- pacienți până la 55 de ani și 2- pacienți mai mari de 55 ani.

Tabel 3.2 Repartizarea pacienților incluși în studiu conform vârstei

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112		Lotul de control (Lot II) n=122		Chi-scor gl p
	Abs.	%	Abs.	%	
< 55 ani	58	51,8	84	68,9	6,878 1 0,009
> 55 ani	54	48,2	38	31,1	
Total	112	100,0	122	100,0	

Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă

Distribuția pacienților conform vârstei ne arată o prevalență procentuală identică pentru cazurile incluse în studiu unde predomină pacienții cu vârstă de pînă la 55 ani. Astfel, în lotul de cercetare ei constituie 58 pacienți (51,8%), iar în lotul de control pacienții cu vârsta de pînă la 55 de ani constituie majoritatea, aceștia fiind în număr de 84 pacienți (68,9%).

Riscul absolut pentru grupul de vârstă de <55 ani de a fi în lotul de cercetare este de 41,1% (II: 33,3%-49,2%), pentru grupul de vârstă > 55 ani de 58,7% (II: 48,2%-67,5%). Riscul relativ

(RR) pentru grupul de vârstă de >55 ani de a fi în lotul de cercetare este de 1,43 (II: 1,077-1,886) ori mai mare decât pentru grupul de vârstă > 55 ani.

Repartizarea bolnavilor pe sexe relevă o incidență mai sporită a maladii la femei, comparativ cu bărbații, mai ales în cazul asocierii carcinomului tiroidian cu tiroidita autoimună. (tabel 3.3).

Astfel, în lotul de cercetare predomină pacientele de gen feminin care constituie 108 cazuri (96.4%), iar în lotul de control acestea constituie 98 cazuri (80.3%).

Tabel 3.3 Distribuția pacienților incluși în studiu conform genului

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112		Lotul de control (Lot II) n=122		Chi-scor gl p
	Abs.	%	Abs.	%	
Femei	108	96,4	98	80,3	14,370 1 0,000
Barbați	4	3,6	24	19,7	
Total	112	100,0	122	100,0	

Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă

Riscul absolut pentru femei de a fi în lotul de cercetare este de 52,4% (II: 45,4%-59,6%), pentru bărbați de 14,3% (II: 3,4%-28,6%). Riscul relativ (RR) pentru femei de a fi în lotul de cercetare este de 3,670 (II: 1,468-9,177) ori mai mare decât pentru bărbați.

Raportul femei/bărbați în lotul de cercetare constituind 27/1 iar în lotul de control 4/1 (figura 3.2).

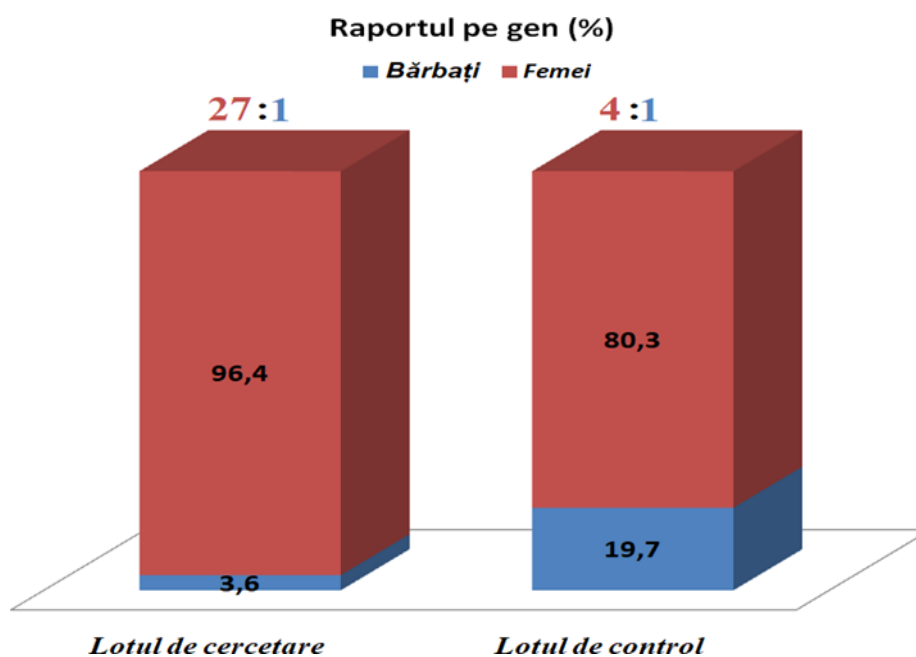


Figura 3.2 Raportul după gen a pacienților din cercetare

Studiul privind mediul de trai a arătat că pacienții cu cancer tiroidian provin îndeosebi din mediu urban (55%). (Figura 3.3)

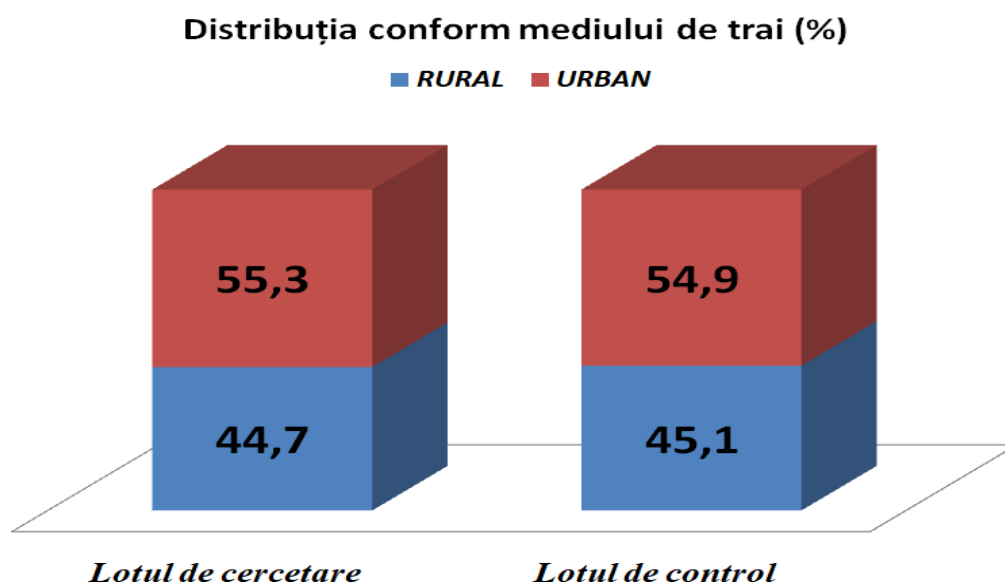


Figura 3.3 Distribuția conform mediului de trai (%)

Nota: Chi-scor nu denotă o diferență statistică semnificativă (0,005;1;0,946)

Așadar, în lotul de cercetare, din mediul rural, în valori absolute au provenit 50 pacienți din total, iar din mediul urban 62 cazuri incluse în studiu. În lotul de control, din mediul rural, în valori absolute au provenit 55 pacienți din total, respectiv din mediul urban 67 cazuri incluse în studiu. Datele comparative sunt practic identice, indiferent de lotul inclus în studiu, conform distribuției pe mediul de trai.

Riscul absolut pentru locuitorii din zona urbană de a fi în lotul de cercetare este de 48,1% (II: 39,8%-56,8%), pentru locuitorii din zona rurală de 47,6% (II: 37,9%-57,3%). Riscul relativ (RR) nu este statistic semnificativ.

Evaluând regiunea teritorial-administrativă de proveniență a pacienților, a fost constatată o predominare a locuitorilor regiunii centru și sud a Republicii Moldova în cadrul pacienților incluși în studiu. (Tabelul 3.4)

Tabelul 3.4 Repartizarea pacienților conform unității administrativ teritoriale (incidența la 100 mii populație cu reședință obișnuită)

	Lotul CT+TA (Lot I)n=112	Lotul CT+FS (Lot II)n=122
NORD	4,2	3,8
CENTRU	4,6	4,7
SUD	4,4	6,8

Respectiv, deducem o predominare în lotul de cercetare a pacienților locuitori în regiunea

centru a țării pentru lotul de cercetare și regiunea de sud pentru lotul de control. Urmează zona de sud pentru lotul de cercetare și zona centru pentru lotul de control. Ultima poziție revine pentru ambele loturi zonei de nord a R. Moldova.

Tabel 3.5 Analiza pacienților în dependență de grupa sanguină

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112		Lotul de control (Lot II) n=122		Chi-scor gl p
	Abs.	%	Abs.	%	
O (I)	48	42,9	43	35,2	6,475 3 0,091
A (II)	45	40,2	40	32,8	
B (III)	13	11,6	27	22,1	
AB (IV)	6	13,0	12	9,8	
Total	112	100	122	100	

Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă

Așadar, am determinat o predominare a pacienților cu grupa de sânge „O” reprezentați de 48 pacienți (42.9%) în lotul de cercetare. În lotul de control, la fel predomină pacienții cu grupa de sânge „O” cu 43 pacienți (35.2%). Astfel, observăm o distribuție cu accent pe grupa de sânge „O” în cadrul pacienților incluși în studiu, după care urmează pacienții cu grupa „A” de sânge.

Evaluarea pacienților după Rh factor a demonstrat o prevalență a factorului Rh pozitiv atât în lotul de cercetare cât și în cel de control.

Tabel 3.6 Distribuția pacienților în dependență de Rh factor

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112		Lotul de control (Lot II) n=122		Chi-scor gl p
	Abs.	%	Abs.	%	
Rh pozitiv	108	96,4	105	86,1	2,594 1 0,107
Rh negativ	4	3,6	17	13,9	
Total	112	100,0	122	100,0	

Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă

Respectiv, am dedus că în lotul de cercetare au avut Rh pozitiv 108 pacienți (96,4%) similar lotului de control, unde de asemenea au predominat pacienții cu Rh pozitiv, ei fiind în număr de 105 (86,1%).

Riscul absolut pentru pacienții cu Rh pozitiv de a fi în lotul de cercetare este de 49,8% (II: 43,2%-56,8%), pentru pacienții cu Rh negativ de 32,0% (II: 13,8%-50,0%). Riscul relativ (RR) pentru pacienții cu Rh pozitiv este de 1,560 (II:0,864-2,798), însă nu este statistic semnificativ.

Pe parcursul formării loturilor de pacienți, aceștia au fost evaluați cu clasificarea în vigoare. La finalizarea studiului toți pacienții au fost analizați prin prisma ultimei clasificări TNM ediția a

8- a adoptată de AJCC 2016 [95].

Tabel 3.7 Repartizarea pacienților în dependență de stadiu clinic a bolii

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112				Lotul de control (Lot II)n=122		Chi-scor gl p
	Grupul 1		Grupul 2				
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
St.I	10	18,2*	54	94,7*	50	41,0*	78,801 6 0,000
St.II	17	30,9#	2	3,5*#	22	18,0*	
St.III	28	50,9#	1	1,8*#	46	37,7*	
St.IV	0	0,0	0	0,0	4	3,3	
Total	55	100	57	100	122	100	

Chi-scor denotă o diferență statistică semnificativă

** diferență în comparație cu lotul de control*

diferență între subploturile lotului de cercetare

Analiza datelor referitor stadiului clinic am concluzionat o predominare în lotul de cercetare grupul 1 al pacienților cu stadiul III- 28 pacienți (50.9%), iar în grupul 2 al lotului de cercetare predomină pacienții cu stadiul I-54 pacienți (94,7%).

În lotul de control, predomină pacienții cu stadiul I- 50 pacienți (41,0%). Astfel, observăm o distribuție cu accent în cadrul pacienților incluși în studiu cu stadiu I și stadiu III.

Riscul absolut pentru pacienții cu stadiul I de a fi în lotul de cercetare este de 56,1% (II: 47,3%-65,1%), RR 1,40 (II: 1,069-1,843); pentru pacienții cu stadiul III de 39,2% (II: 27,9%-50,0%), RR nu este statistic semnificativ.

Studiind genul pacienților corelat cu stadiu clinic al bolii în lotul de cercetare am determinat că predomină pacientele de gen feminin diagnosticate cu stadiul I (93.8%) față de pacienții de gen masculin (6.2%). Pentru stadiile II și III toate cazurile au fost înregistrate la femei (Tabel 3.8).

Tabelul 3.8 Distribuția conform genului și stadiului în lotul de cercetare

	Stadiu								Chi-scor gl p
	St. I		St.II		St.III		TOTAL		
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
Femei	60	93.8	19	100	29	100	108	96.4	3,111 2 0,211
Barbați	4	6.2	0	0.0	0	0.0	4	3.6	
Total	64	100	19	100	29	100	112	100	

Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă

Analizând aceleași date în lotul de control am determinat că predomină pacientele de gen feminin diagnosticate cu stadiul I (88%) față de pacienții de gen masculin (12%). Pentru stadiile II toate cazurile au fost înregistrate la femei. În stadiul III predomină pacientele de gen feminin (65.2 %) față de pacienții de gen masculin (34.8 %)(Tabel 3.9)

Tabelul 3.9 Distribuția conform genului și stadiului în lotul de control

	Stadiu										Chi-scor gl p
	St. I		St.II		St.III		St.IV		TOTAL		
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	
Femei	44	88.0*	22	100	30	65.2*	2	50.0	98	80.3	15,953 3 0,001
Barbați	6	12.0*	0	0.0	16	34.8*	2	50.0	24	19.7	
Total	50	100	22	100	46	100	4	100	122	100	

Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă

** diferență între stadiile bolii și sexul pacienților*

3.2 Manifestările clinice și hormonale ale cancerului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.

Marea majoritate a pacienților au fost internați în cadrul IMSP Institutul Oncologic secția tumori regiunea cap și gât în baza prezenței acuzelor ce caracterizează patologia nodulară tiroidiană sau autoimună.

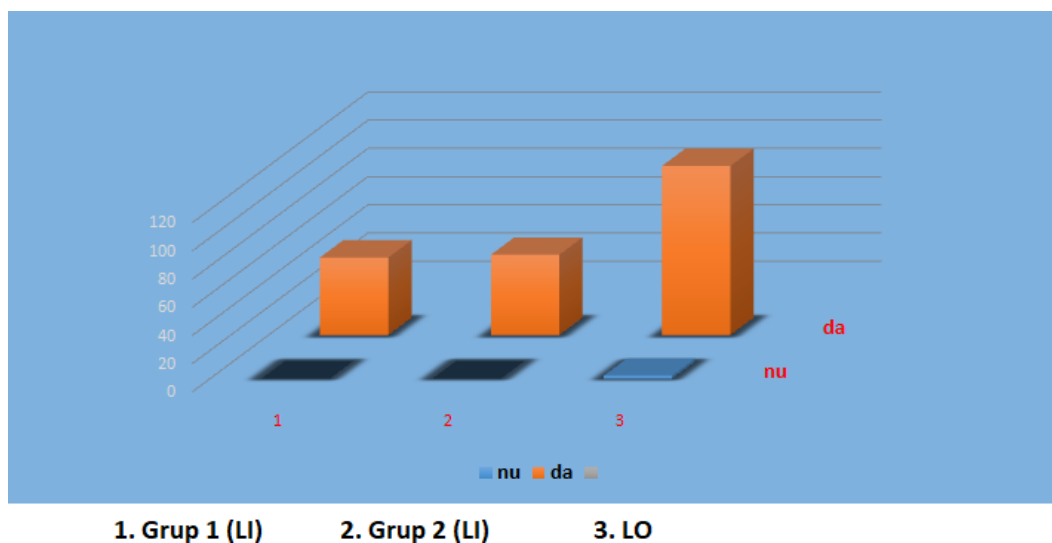


Figura 3.4 Distribuția pacienților în dependență de prezența sau lipsa acuzelor

Nota: Chi-scor nu denotă o diferență statistică semnificativă (1,852;2;0,396)

Evaluând acuzele reclamate de pacienți la momentul examenului primar, am concluzionat ca toți pacienții incluși în lotul de cercetare au prezentat acuze, iar în lotul de control doar 2 pacienți (1.6%) nu au prezentat careva acuze. Astfel, cu certitudine observăm că în cazul cancerului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună pacienții prezintă acuze.

Nivelurile hormonilor tiroidieni și markerilor oncologici pot fi măsurate din probe de sânge și utilizate pentru a afla dacă nodulii tiroidieni sunt sau nu canceroși. Probele de sânge vor fi, de asemenea, verificate pentru **T3** și **T4** (hormonii care controlează metabolismul).

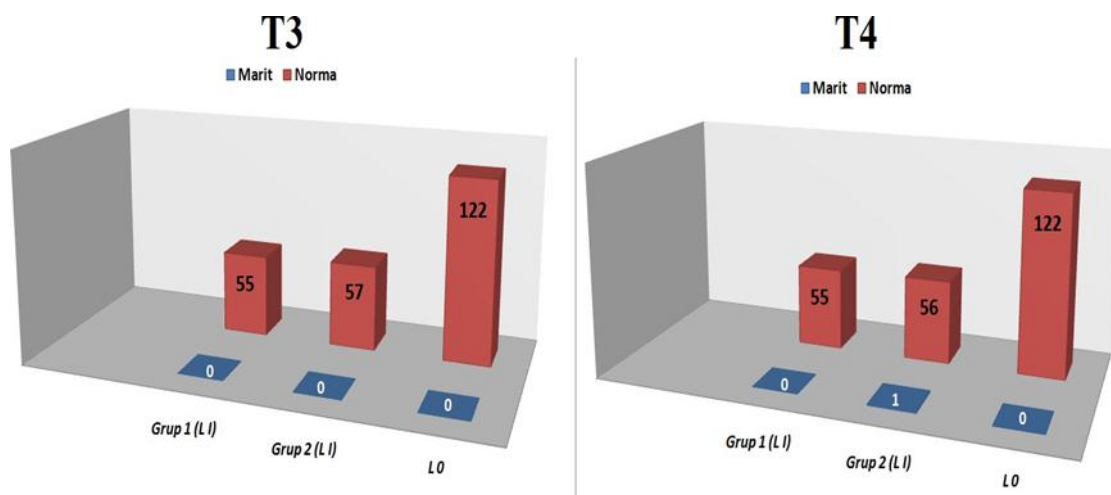


Figura 3.5 Repartizarea pacienților în dependență de valoarea T3 și T4

Nota: Chi-scor nu denotă o diferență statistică semnificativă (T4:3,101;2;0,212)

Analizând valorile hormonului T3 efectuat la pacienți, am dedus că în ambele grupuri din lotul de cercetare inclusiv în lotul de control nu au fost prezente careva abateri de la normă. Aceleași rezultate le observăm și pentru valorile hormonului T4, care în lotul de cercetare grup 1 și în lotul de control nu prezintă nici o abatere de la normă, aceasta marcându-se doar în grupul 2 al lotului de cercetare la un pacient.

Astfel, observăm că și pacienții din grupul de control prezintă în majoritatea cazurilor valori normale ale T3 și T4.

Este important de menționat că loturile nu au prezentat deosebiri semnificative după valoarea T3 și T4.

Valoarea TSH este în limitele normei la majoritatea pacienților incluși în studiu atât în lotul de cercetare cât și în lotul de control, iar valoarea mărită a indicelui TSH s-a observat mai mult la pacienții cu carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună(Tabel 3.10).

Corespunzător, în grupul 1 valoarea TSH a fost în normă la 41 pacienți (74,5 %), iar în grupul 2 aceasta valoare TSH este în normă la 37 pacienți (64,9%). În lotul de control valoarea TSH a fost în normă la 120 pacienți (98,4%).

Tabel 3.10 Distribuția pacienților incluși în studiu în dependență de rezultatul TSH

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112				Lotul de control(Lot II) n=122		Chi-scor gl p
	Grupul 1		Grupul 2		Abs.	%	
	Abs.	%	Abs.	%			
Sub Normă	-	-	1	1,8	2	1,6	43,784 4
Norma	41	74,5*	37	64,9*	120	98,4*	0,000
Mărit	14	25,5	19	33,3	-	-	
Total	55	100	57	100	122	100	

Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă, confirmat prin testul Fisher Exact

** diferență în comparație cu lotul de control*

Valoarea TSH în grupul 1 a lotului de cercetare a fost mărită la 14 pacienți (25.5%), în grupul 2 al aceluiași grup valoarea TSH a fost mărită la 19 pacienți (33.3%), iar în lotul de control valoare TSH nu a fost mărită la nici un pacient.

Riscul absolut pentru pacienții cu TSH în normă de a fi în lotul de cercetare este de 39,6% (II: 32,8%-46,4%), RR 0,431 (II: 0,354-0,525), adică 0,431 din riscul prezentat de pacienții cu valoarea TSH marită sau scăzută.

Repartizarea pacienților în dependență de testul antiTPO, a arătat o prevalență a acestui indice mărit la majoritatea pacienților din lotul de cercetare, ambele grupe, totodată el fiind în norma la pacienții din grupul de control. (Tabel 3.11)

Tabel 3.11 Repartizarea pacienților în dependență de rezultatul anti-TPO

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112				Lotul de control(Lot II) n=122		Chi-scor gl p
	Grupul 1		Grupul 2		Abs.	%	
	Abs.	%	Abs.	%			
Norma	11	20,0*	9	15,8*	122	100*	165,350 2
Mărit	44	80,0*	48	84,2*	0	0,0*	0,000
Total	55	100	57	100	122	100	

Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă, confirmat prin testul Fisher Exact

** diferență în comparație cu lotul de control*

Analizînd datele cu privire la valoarea antiTPO observăm o predominare în ambele grupe din lotul de cercetare a pacienților cu valoarea antiTPO mărită, astfel, în grupul 1 aceștia constituie 44 pacienți (80%), iar în grupul II al lotului de cercetare aceștia au constituit 48 pacienți (84.2%).

În lotul de control la nici un pacient nu s-a înregistrat valoarea antiTPO mărită. Astfel, concluzionăm că cancerul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună în majoritatea cazurilor se desfășoară însoțit de markerul antiTPO mărit.

Indicele antiTG ne denotă valoare mărită în ambele grupe din lotul de cercetare a pacienților, față de lotul de control unde această valoare este în normă la toți pacienții (Tabel 3.12).

Tabel 3.12 Distribuția pacienților în dependență de rezultatul antiTG

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112				Lotul de control (Lot II)n=122		Chi-scor gl p
	Grupul 1		Grupul 2		Abs.	%	
	Abs.	%	Abs.	%			
Norma	34	61,8*	34	59,6*	122	100*	59,114
Mărit	21	38,2*	23	40,4*	0	0,0*	2 0,000
Total	55	100	57	100	122	100	

Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă, confirmat prin testul Fisher Exact

** diferență în comparație cu lotul de control*

Astfel, în lot de cercetare grupul I valoarea antiTG mărită a fost la 21 pacienți (38.2%), iar în grupul II al lotului de cercetare valoarea anti TG a fost mărită la 23 pacienți (40.4%). Menționăm similitudinea normei pentru valoarea anti TG în lotul de control la nici un pacient nu s-a înregistrat valoare mărită, situație identică cu valoarea antiTPO mărită.

Tabel 3.13 Relația dintre indicii antiTPO și antiTG în lotul de cercetare

AntiTPO	AntiTG						Chi-scor gl p
	Norma		Marit		TOTAL		
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
Norma	17	25.0	3	6.8	20	17.9	6,021 1
Mărit	51	75.0	41	93.2	92	82.1	0,014
Total	68	100	44	100	112	100	

Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă

Încrucișarea tabelară a datelor cu privire la antiTPO și antiTG denotă faptul că ambii hormoni (antiTPO și antiTG) sunt măriți la 41 pacienți, iar antiTG mărit și antiTPO în normă doar la 3 pacienți, astfel, nu se atestă o legătură cauza-efect dintre ambii indicatori măriți și cancerul tiroidian pe fundal de tiroidită autoimună.

Tabelul 3.14 Relația dintre indicii antiTPO și antiTG în lotul de control

AntiTPO	AntiTG						Chi-scor gl p
	Norma		Marit		TOTAL		
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
Norma	122	100	0	0,0	122	100	-
Marit	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Total	122	100	0	0,0	112	100	

Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă

Totodată, observăm că lotul de control, care include pacienți confirmați morfologic cu cancer tiroidian pe fundal sănătos antiTPO și antiTG sunt în normă, deci nu pot servi ca date paraclinice care ar obiectiviza cancerul tiroidian.

Repartizarea pacienților în dependență de rezultatul calcitoninei a arătat că majoritatea pacienților din studiu au avut acest marker în normă atât cei din lotul de cercetare cât și cei din lotul de control. Repartizarea pacienților în dependență de rezultatul calcitoninei este redată în tabelul 3.17.

Tabel 3.17 Repartizarea pacienților în dependență de rezultatul calcitoninei

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112				Lotul de control (Lot II) n=122		Chi-scor gl p
	Grupul 1		Grupul 2		Abs.	%	
	Abs.	%	Abs.	%			
Norma	51	92,7	51	89,5	118	96,7	3,841 2
Mai mare	4	7,3	6	10,5	4	3,3	
Total	55	100	57	100	122	100	

Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă

Rezultatele analizei valorilor calcitoninei la pacienți incluși în studiu au aratat că pacienții incluși în lotul de cercetare majoritatea au avut acest indice în limitele normei, respectiv: grupul 1 – 51 pacienți (92,7%), și în grupul 2-51 pacienți (89,5%). În lotul de control de asemenea au predominat pacienții cu calcitonina în normă-118 pacienți (96,7%). Calcitonina este în limitele normei atât la pacienții cu CT dezvoltat pe fundal sănătos cât și la cei cu CT asociat cu TA.

Studiind datele cu privire la valoarea Tireoglobulinei, am determinat că în ambele grupe din lotul de cercetare și în lotul de control a pacienților se înregistrează valoarea TG în normă la majoritatea pacienților (Tabel 3.18).

Tabel 3.18 Distribuția pacienților în dependență de rezultatul tireoglobulinei

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112				Lotul de control (Lot II) n=122		Chi-scor gl p
	Grupul 1		Grupul 2		Abs.	%	
	Abs.	%	Abs.	%			
Norma	51	92,7	50	87,7	106	86,9	1,342 2
Mai mare	4	7,3	7	12,3	16	13,1	0,567
Total	55	100	57	100	122	100	

Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă

Astfel, în lotul de cercetare grup 1, valoarea TG a fost în normă la 51 pacienți (92,7%), iar în grupul II al lotului de cercetare valoarea TG a fost în normă la 50 pacienți (87,8%). În lotul de control, la fel au predominat pacienții cu tireoglobulina în normă 86,9 %, ceea ce reprezintă 106 pacienți.

Valoarea TG în grupul 1 a lotului de cercetare a fost mărită la 4 pacienți (7.3%), în grupul 2 al aceluiași grup valoarea TG a fost marită la 7 pacienți (12.3%), iar în lotul de control valoare TG a fost marită la 16 pacienți (13.1%).

3.3 Semnificația sonografiei în diagnosticul carcinomului glandei tiroide.

Ultrasonografia glandei tiroide a fost efectuată în perioada preoperatorie la toți participanții la cercetare, fiind metoda prin care s-a stabilit prezența nodulilor tiroidieni, numărul, dimensiunea și localizarea lor. Distribuția pacienților din studiu conform dimensiunilor formațiunilor tiroidiene evaluate la ultrasonografie sunt relatate în tabelul 3.19

Tabel 3.19 Repartizarea pacienților din studiu conform dimensiunilor formațiunilor tiroidiene la USG

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112						Lotul de control (Lot II)n=122		Chi-scor gl p
	Grupul 1		Grupul 2		Total		Abs.	%	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%			
Pâna la 2 cm	19	34,5	53	93,0	72	64,3*	44	36,1*	62,970
Între 2-4 cm	12	21,8 [#]	1	1,8 [#]	13	11,6	12	9,8*	6 0,000
Mai mare de 4 cm	1	1,8	0	0,0	1	0,9	3	2,5	
Extracapsular	23	41,8 [#]	3	6,5 [#]	26	23,2*	63	51,6*	
Total	55	100	57	100	112	100	122	100	

Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă, confirmată prin testul Fisher Exact

** diferență în comparație cu lotul de control # diferență între subploturile lotului de cercetare*

Analizând dimensiunile formațiunilor tiroidiene am determinat o predominare în lotul de cercetare grup 1 a pacienților la care formațiunea tumorală malignă a tiroidei prezintă extindere extracapsulară la 23 pacienți (41.8%). Diferit diametral cu grupul II a lotului de cercetare unde majoritatea absolută de 53 pacienți (93%), prezentau formațiune tumorală a glandei tiroide mai mică de 2 cm.

În lotul de control predomină la fel ca în grupul 1 a lotului de cercetare, pacienții cu afectarea extracapsulară a tiroidei 51.6%, ceea ce reprezintă 63 pacienți.

Riscul absolut pentru pacienții cu mărimea formațiunii până la 2 cm de a fi în lotul de cercetare este de 62,1% (II: 53,0%-70,8%), RR 1,831 (II: 1,371-2,445); riscul absolut pentru pacienții cu formațiune extracapsulară de a fi în lotul de studiu este de 29,2% (II: 20,0%-38,7%), RR 0,493 (II: 0,347-0,699).

Tabel 3.20 Distribuția pacienților din studiu conform afectării lobilor tiroidieni la USG

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112						Lotul de control(Lot II) n=122		Chi-scor gl p
	Grupul 1		Grupul 2		Total				
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
Lob drept	15	27,3	21	26,8	36	32,1	49	40,5	21,105 8 0,007
Lob stâng	16	29,1 [#]	27	47,4 [#]	43	38,4 [*]	26	21,5 [*]	
Istm	1	1,8	0	0,0	1	0,9	1	0,8	
Bilateral	23	41,8 [#]	9	15,8 [#]	32	28,6	42	34,7	
Lob+istm	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	2,5	
Total	55	100	57	100	112	100	122	100	

Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă, confirmată prin testul Fisher Exact

** diferență în comparație cu lotul de control # diferență între subploturile lotului de cercetare*

Conform datelor prezentate în tabelul de mai sus, deducem o predominare în lotul de cercetare grupul 1 a pacienților la care formațiunea era localizată în ambii lobi la 23 pacienți (41.8%), iar în grupul 2 al lotului de cercetare predomină afectarea lobului stâng al glandei tiroide la 27 pacienți (47.4%).

În lotul de control, predomină pacienții cu afectarea lobului drept 40,5%, ceea ce reprezintă 49 pacienți. Astfel, observăm o distribuție diversă în cadrul pacienților incluși în studiu.

Riscul absolut pentru pacienții cu afectarea lobului stâng de a fi în lotul de cercetare este de 62,3% (II: 50,7%-73,6%), RR 1,490 (II: 1,152-1,927).

Caz clinic

P-ta E., anul nașterii -1988, fișa medicala Nr. 2104559, a fost internată în secția tumori regiunea cap și gât cu diagnosticul: Adenom al glandei tiroide cu afectarea lobului stâng, cu suspiciu clinico-citologic la malignizare?

Acuze: senzația de disconfort la deglutiție, nervozitate, slăbiciune generală.

Anamneza bolii: Pacienta cunoaște despre patologia de 1 an, de când ocazional la un examen de rutină s-a depistat formațiune nodulară în glanda tiroidă.

Anamneza eredocolaterală: Despre prezența unei patologii oncologice la rude de gradul 1-2 nu este la curent.

Status localis: Glanda tiroidă situată tipic, nu este mărită în volum. La palpare în proiecția glandei tiroide se determină o formațiune de 2,0 cm. Formațiunea este de consistență semi-dură, puțin mobilă în raport cu actul deglutiției. În regiunea cervicală bilaterală ganglioni limfatici nu se palpează.

Ultrasonografia glandei tiroide:

Lob stâng 2,37*1,91cm, subcapsular-nodul –formațiune de 2,09*1,64 cm, parenchima cu fibroză și microcalcinate; istmul- 0,29cm, lob drept-2,18*1,0 cm (Figura 3.6).



Figura 3.6 Imagine cu USG glandei tiroide

Puncție ecoghidată a glandei tiroide cu examen citologic- Bethesda IV (suspiciu la neoplasm tiroidian)(Figura 3.7).

Intervenția chirurgicală: Rezecția glandei tiroide pe stânga + istm (pacienta categoric a refuzat tiroidectomia).

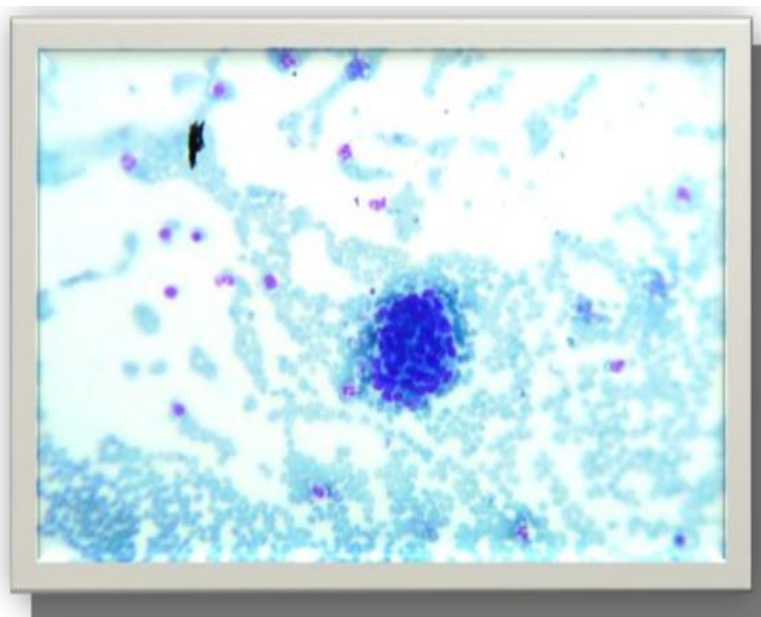


Figura 3.7 Imagine cu examen citologic al punctatului, Bethesda IV (Colorație Romanovschi –Giemsa, plan 10*0,25; 20*0.40;)



Figura 3.8 Imagine cu piesa postoperatorie a lobului sfîng a glandei tiroide înlăturate

Rezultat histopatologic: Carcinom papilar tiroidian, parțial incapsulat, varianta mixtă - cu celule columnare și clasică (tipică), cu invazie extinsă în capsula proprie (tumorală). Capsula tiroidiană este intactă. Invazie limfo-vasculară certă absentă (LV0) și perineurală nederminabilă (PnX). Țesut tiroidian peritumoral se prezintă cu tiroidită Hashimoto. Cifrul WHO/ICD-O: 8260/3 (figura 3.9).

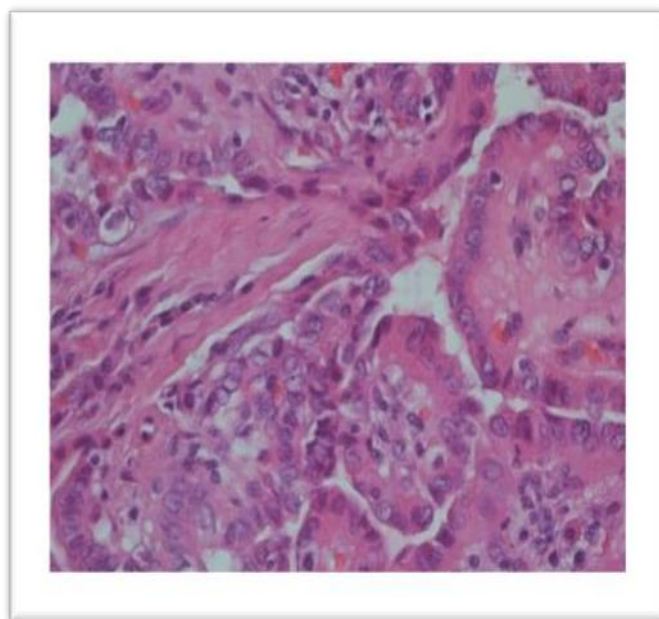


Figura 3.10 Carcinom papilar tiroidian, varianta mixtă

D-cul postoperator: Ca glandei tiroide cu afectarea lobului stâng pe fundal de tiroidită autoimună T1aNOM0, st. I.

Pacienta urmează tratament hormonal de substituție și de supresie cu Levotiroxină 100 mg (conform dozei necesare la /kg/corp) și este monitorizată în cadrul CCD IOM.

3.4 Rolul puncției ecoghidate a glandei tiroide cu examen citologic

În studiul nostru, preoperator, s-a efectuat FNAC la 55 de pacienți din lotul de cercetare care prezentau tiroidita autoimună, forma nodulară cu suspiciu la malignizare. Repartizarea subiecților în dependență de efectuarea puncției ecoghidate preoperator este redată în figura 3.4.1.

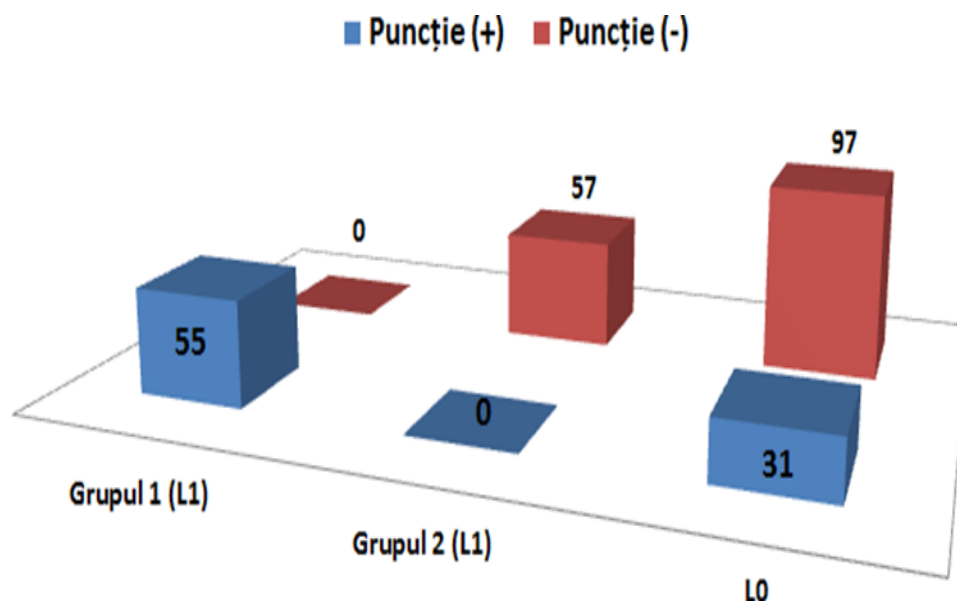


Figura 3.4.1 Repartizarea pacienților în dependență de puncția ecoghidată preoperatorie

Rezultatele examenarii citologice, obținute după puncția ecoghidată a formațiunilor tiroidiene efectuată conform clasificării Bethesda 2017, sunt reprezentate în tabelul 3.11.

Bethesda I- Lipsa materialului celular în examinarea aspiratului tiroidian. Recomandare: repetarea puncției ecoghidate. (Figura 3.4.2)

Bethesda II – Pe fond de hematii eumorfe autolizate și viabile pot fi vizualizate grupuri unice de celule tireocitare fără semne de modificări morfocitologice atipice, unice neutrofile, unice insulițe interfoliculare cu aspect citomorfologic normal, uneori se decelează și frecvente limfocite – ceea ce ar determina fundalul unei tireoidite autoimune. (Figura 3.4.3)

Bethesda III- Pe fond de hematii eumorfe autolizate se decelează frecvente grupe tireocitare, unele cu semne de proliferație moderate, puține celule de tip Hurtle fără semne de atipie citomorfologice. (Figura 3.4.4)

Bethesda IV- pe fond de hematii autolizate se decelează numeroase grupuri tireocitare cu semne de proliferație, cu unice modificări citomorfologice atipice nedeterminate ce nu demonstrează în mod sigur malignitatea. (Figura 3.4.5)

Bethesda V – fond hematic eumorf autolizat, puține grupuri tireocitare cu semne de atipie, frecvente neutrofile. Suspiciune la carcinom. (Figura 3.4.6)

Bethesda VI - neoformațiune malignă. (Figura 3.4.7)

Tabelul 3.4.1 Distribuția pacienților în dependență de rezultatul citologic

	Lotul de cercetare (Lot I), grupul 1			
	n=55			
	Ab.	%	ÎI-	ÎI+
Lipsa datelor			-	-
Benign	2	3,6	0,0	9,3
Atipie	1	1,8	0,0	6,1
Suspect la neoplasm	6	10,9	3,6	20,3
Suspect la malign	10	18,2	8,2	29,0
Malign	36	65,5	50,0	77,8
Total	55	100		

Astfel, conform tabelului, în lotul de cercetare grup 1, rezultate neinformativ (Bethesda I) după puncția ecoghidată nu au fost. În 36 cazuri (65,5 ±6,4%), a fost stabilit diagnosticul de cancer tiroidian preoperator (Bethesda VI), iar în 10 cazuri (18,2±5,2%) rezultatul a fost suspecție la proces malign (Bethesda V). Bethesda IV (suspiciu la neoplasm tiroidian) s-a determinat la 6

pacienți ($10,9 \pm 4,2\%$). Bethesda II (benign) a fost stabilit la 2 pacienți ($3,6 \pm 2,5\%$) și Bethesda III ($1,8 \pm 1,8\%$) a fost depistat la 1 pacient. Pacienților din grupul 2 a lotului de cercetare nu li s-a efectuat puncție ecoghidată preoperatorie.

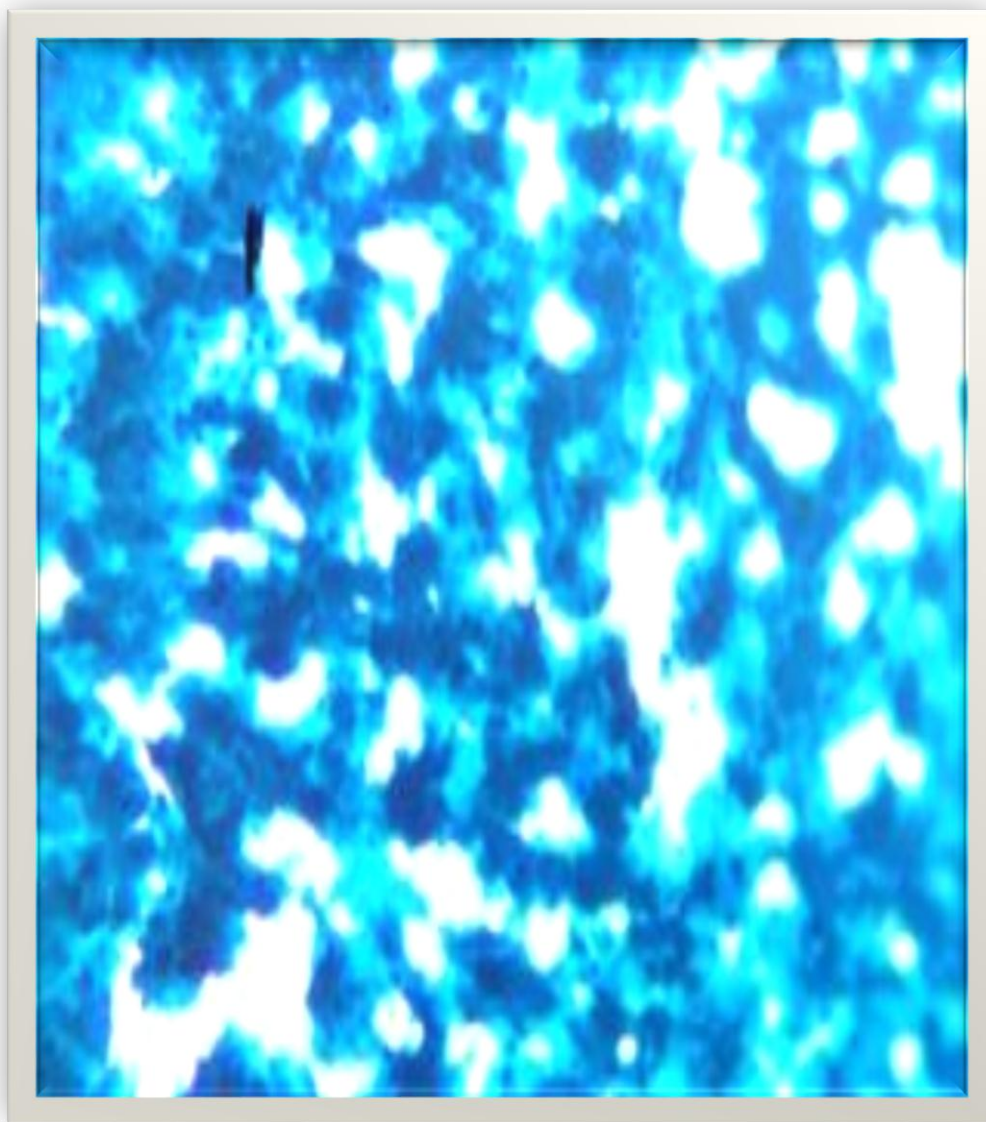


Figura 3.4.2 Bethesda I (Colorație Romanovschi –Giemsa, plan10*0,25; 20*0.40;)

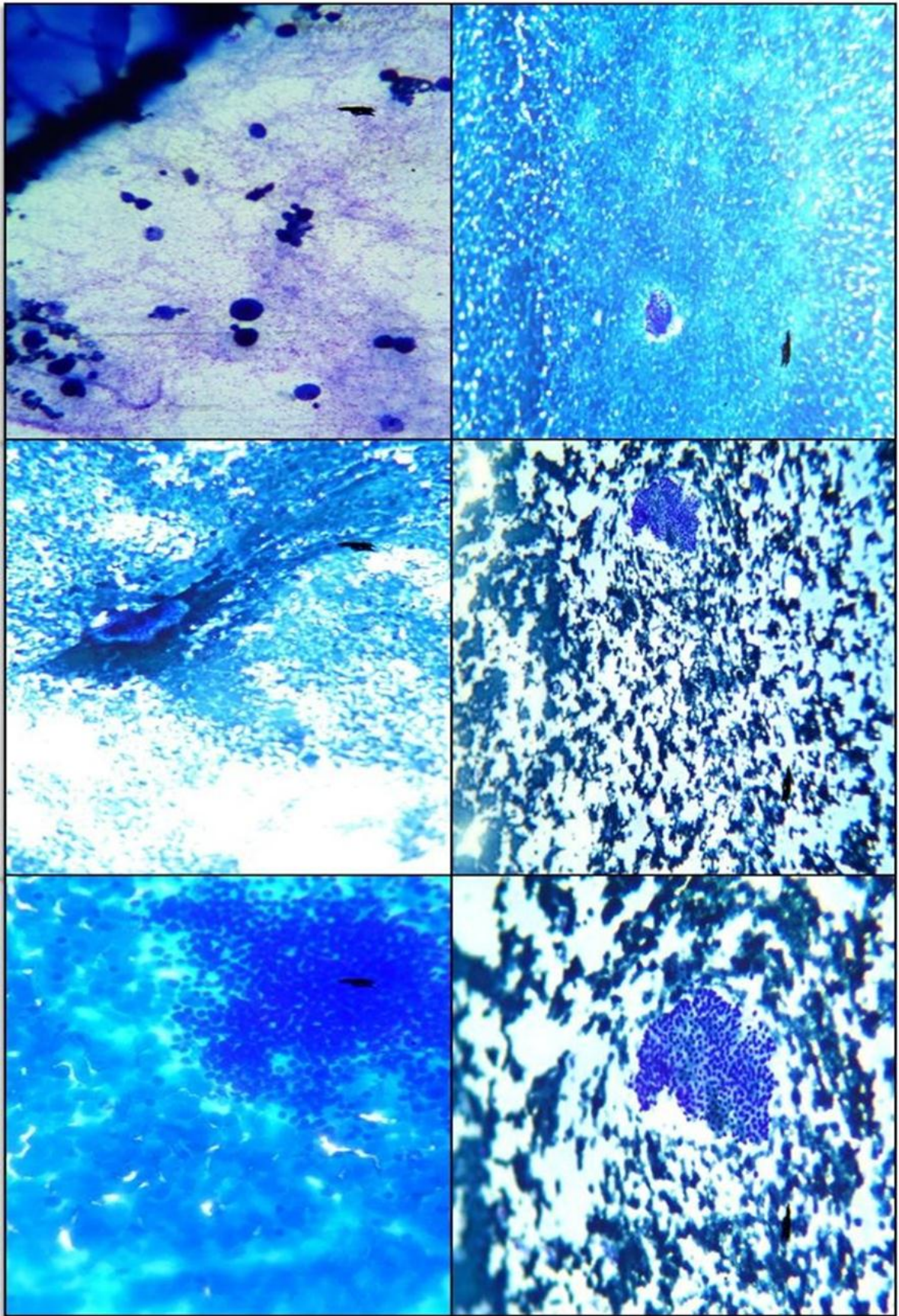


Figura 3.4.3 Bethesda II (Colorație Romanovschi –Giemsa, plan10*0,25; 20*0.40;)

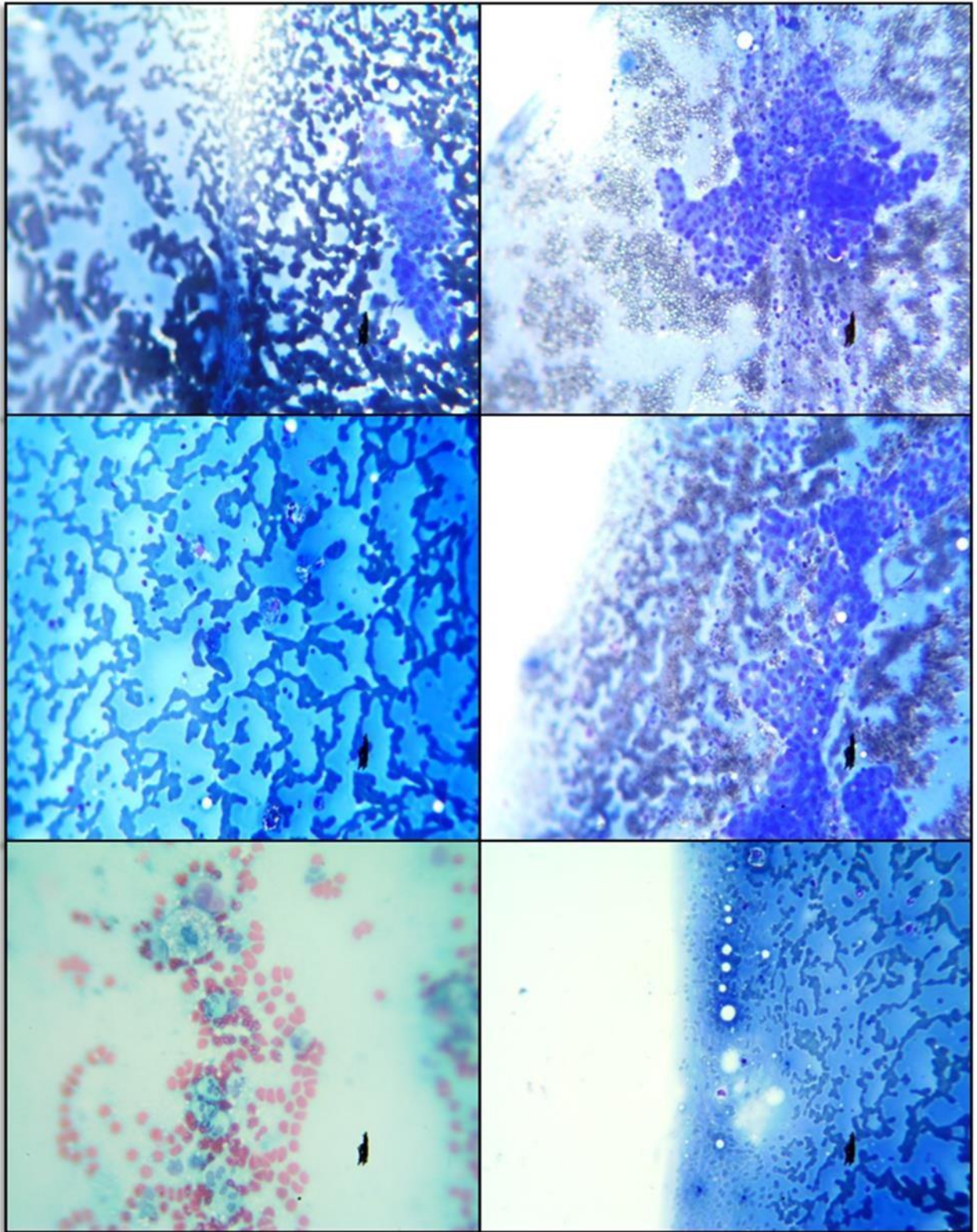


Figura 3.4.4 Bethesda III (Colorație Romanovschi – Giemsa, plan10*0,25; 20*0.40;)

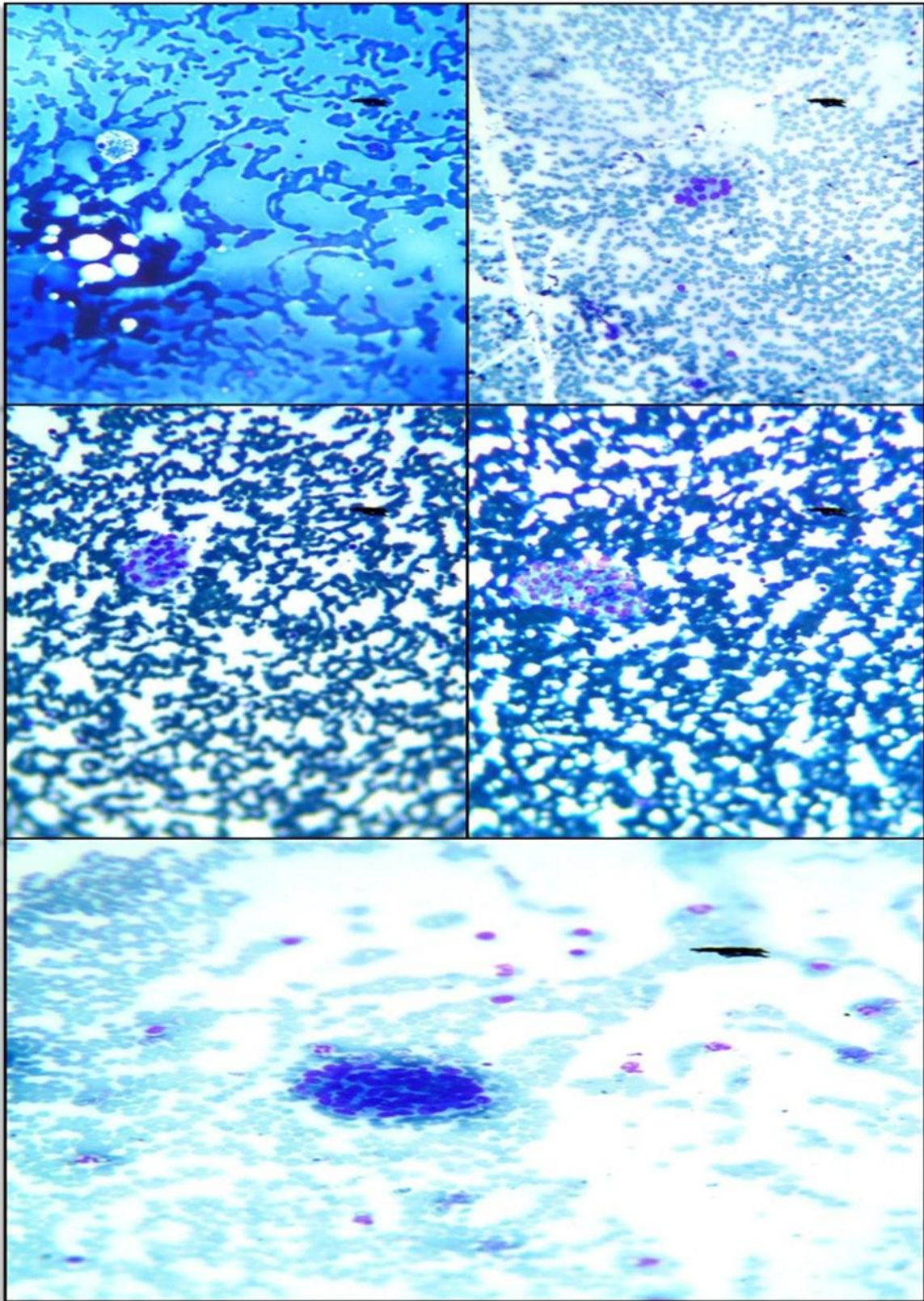


Figura 3.4.5 Bethesda IV (Colorație Romanovschi –Giemsa, plan 10*0,25; 20*0.40;)

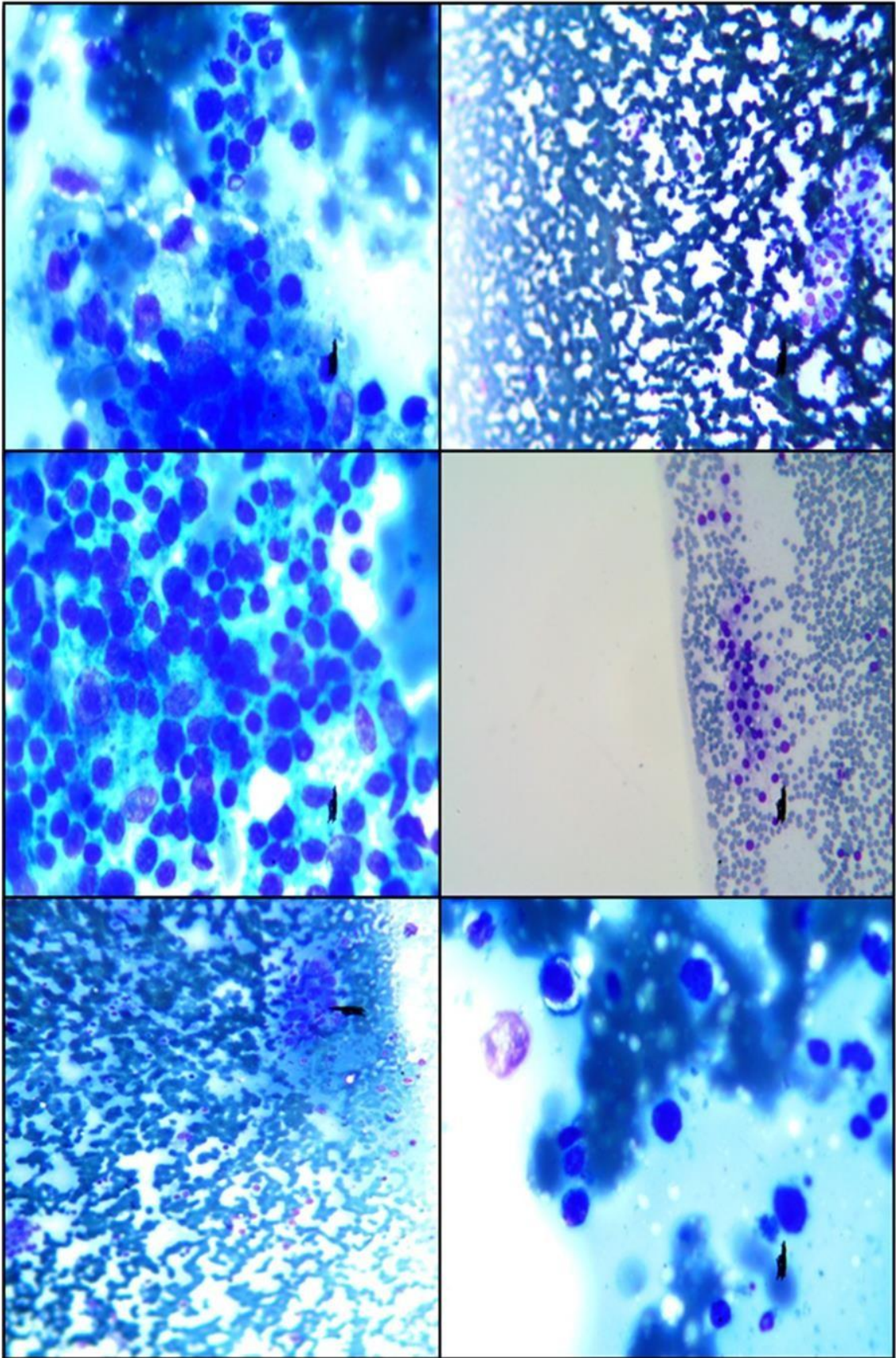


Figura 3.4.6 Bethesda V (Colorație Romanovschi –Giemsa, plan10*0,25; 20*0.40;)

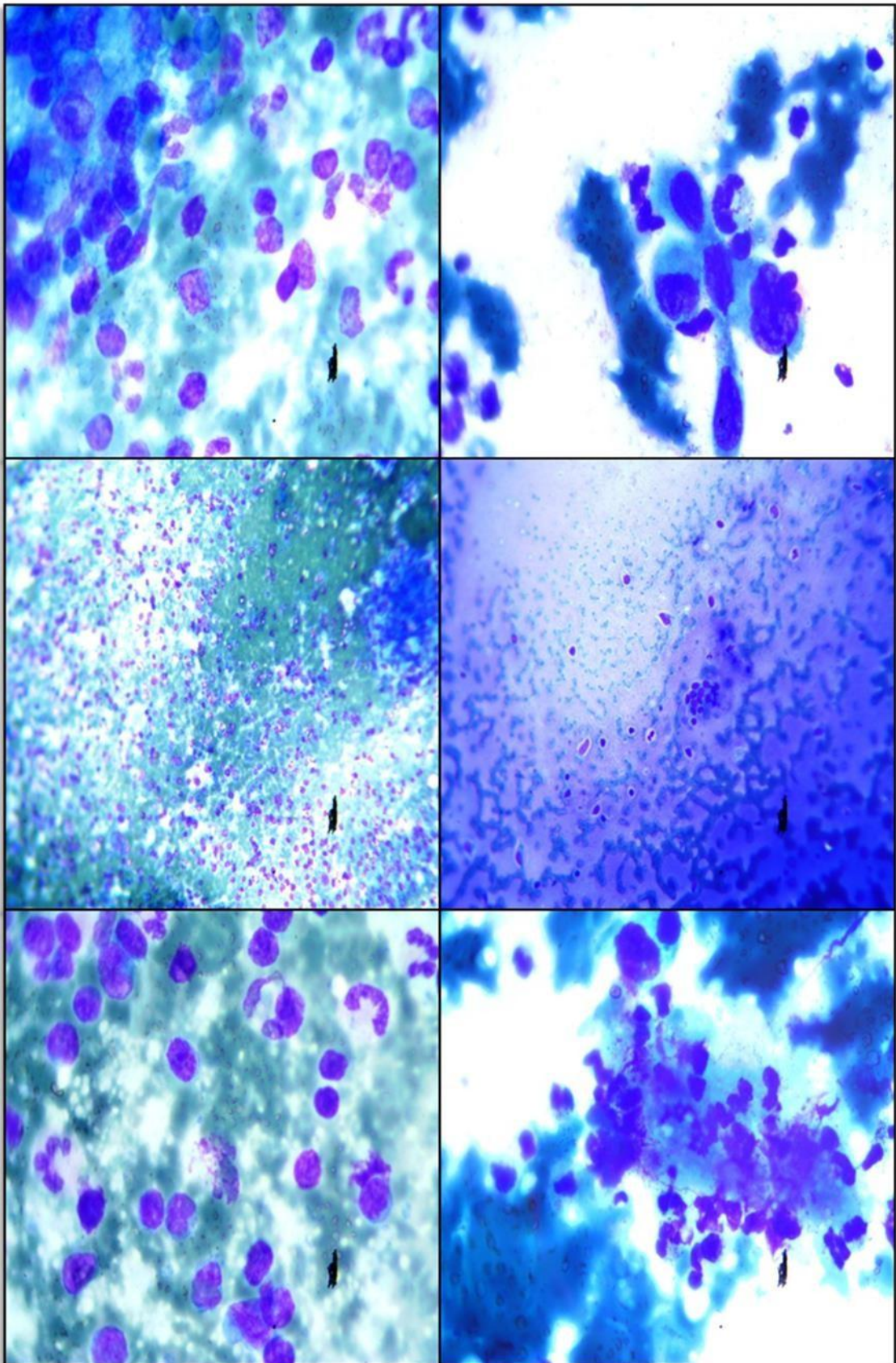


Figura 3.4.7 Bethesda VI (Colorație Romanovschi –Giemsa, plan10*0,25; 20*0.40;)

Tabel 3.4.2 Corelația dintre examernul citologic și histopatologic la pacienții cu puncție ecoghidată

Citologie	Histologie										Chi-scor gl p
	Alte		C folicular		C medular		C papilar		TOTAL		
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	
Atipie	-		-	-	-	-	1	2.2	1	1.9	4,336 12 0,976
Suspect la neoplasm	1	33.3	-	-	-	-	5	11.1	6	11.1	
benign	-		-	-	-	-	2	4.4	2	3.7	
malign suspect	1	33.3	1	25.0	-	-	9	17.8	11	18.5	
cancer	1	33.3	3	75.0	2	100.0	29	64.4	35	64.8	
Total	3	100	4	100	2	100	46	100	55	100	

Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă

Din datele ilustrate mai sus, observăm o dominanță maxim înregistrată pentru procesele maligne a glandei tiroide pe fundal de tiroidită autoimună, aceasta fiind reprezentată de Bethesda VI, în 36 cazuri (64,8% pacienți). La polul opus avem înregistrate 3 cazuri fals negative (sumar cca. 5% pacienți) ceea ce denotă o rată care influențează cert sensibilitatea și specificitatea metodei descrise.

Pentru Bethesda V, respectiv Bethesda IV, am înregistrat cca. 18% respectiv 11%, astfel sumar putem afirma ca metoda aplicată permite stabilirea cu o acuratețe maximă a proceselor maligne a glandei tiroide, în cca. 94% cazuri. Implicând metode moderne, cu cheltuieli minime și fără riscuri exagerate (complicații, reacții adverse etc.) putem aplica metoda optimă de tratament concordată la diagnosticul complet și corect.

Concluzii capitolul III

1. Carcinomul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună înregistrează o creștere continuă în R. Moldova, afectând preponderent persoanele tinere până la 55 de ani (*Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă (Chi-scor/gl/p-6,878/1/0.009)*), predominând femeile *Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă (Chi-scor/gl/p-14,370/1/0,000)*. Raport femei/bărbați în cancerul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună fiind de 27/1, iar în cancerul tiroidian dezvoltat pe fundal sănătos este de 4/1.

2. Nu există diferențe semnificative pentru valorile T3 și T4, *Chi-scor nu denotă o diferență statistică semnificativă* ($T4:3,101;2;0,212$), iar valoarea TSH, antiTPOși antiTG au înregistrat valori mărite la majoritatea pacienților cu carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună *Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă*. Tireoglobulina și calcitonina au fost la majoritatea pacienților în normă.
3. Analizând dimensiunile formațiunilor tiroidiene la ultrasonografie am demonstrat că predomină în lotul de cercetare grup 1 pacienții cu formațiunea tumorală malignă a tiroidei extinsă extracapsular la 23 pacienți (41.8%). Diferit diametral cu grupul II a lotului de cercetare unde majoritatea absolută de 53 pacienți (93%), prezentau formațiune tumorală a glandei tiroide mai mică de 2 cm. În lotul de control predomină la fel ca în grupul 1 a lotului de cercetare, pacienții cu afectarea extracapsulară a tiroidei 51.6%, ceea ce reprezintă 63 pacienți (*Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă-Chi- scor /gl/p-62,970/6/0,000*).
4. Corelația dintre puncție cu examen citologic și examenul histologic denotă o predominare înregistrată pentru procesele maligne a glandei tiroide pe fundal de tiroidita autoimună, aceasta fiind reprezentată de Bethesda VI, în 36 cazuri (cca. 65% pacienți). La polul opus avem înregistrate 3 cazuri fals negative (sumar cca. 5% pacienți) ceea ce denotă o rată care influențează cert sensibilitatea și specificitatea acestei metode. Pentru Bethesda V, respectiv Bethesda IV, am înregistrat cca. 18% respectiv 11%, astfel sumar putem afirma că metoda aplicată permite stabilirea cu o acuratețe maximă a proceselor maligne a glandei tiroide, în cca. 94% cazuri.

4. TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU CANCER TIROIDIAN ASOCIAT CU TIROIDITĂ AUTOIMUNĂ

4.1 Tipuri de intervenții chirurgicale efectuate pacienților cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună

Metoda de elecție pentru orice tumoră tiroidiană primară rezecabilă este efectuarea intervenției chirurgicale. Rolul intervenției chirurgicale este unul major în vindecarea totală. Cu toate acestea, amploarea intervenției chirurgicale în ceea ce privește glanda tiroidă și ganglionii limfatici variază de la un tratament conservator la abordări radicale. Actul chirurgical bine ales permite o rezecție curativă și o stadializare adecvată a bolii și implicit abordarea terapeutică corectă. Tipul intervenției chirurgicale este ales în funcție de vârsta pacientului, dimensiunea nodulului și alte criterii de suspiciune pentru malignitate rezultate în urma evaluării endocrinologice-oncologice a pacientului.

În studiul de față tratamentul chirurgical au fost supuși toți pacienții atât din lotul de cercetare cât și din lotul de control. Tabelul de mai jos relevă ce tipuri de intervenții chirurgicale au fost efectuate. (Tabel 4.1)

Tabel 4.1 Tipuri de intervenții chirurgicale aplicate pacienților

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112				Lotul de control (Lot II) n=122		Chi-scor p
	Grupul 1		Grupul 2		Abs.	%	
	Abs.	%	Abs.	%			
Rezecția glandei tiroide (lob+istm)	3	5,5	7	12,3	19	15,6	7,121 4 0,118
Tiroidectomie	48	87,3	50	87,7	97	79,5	
Tiroidectomie +Excizie reg. gangl. limf.	4	7,3	0	0,0	6	4,9	
Total	55	100	57	100	122	100	

Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă

Din totalul de 234 intervenții chirurgicale primare efectuate, s-au efectuat 195 tiroidectomii 83.33%, 29 lobectomii 12,39%, 10 excizii cervicale de ganglioni limfatici 4,27%. Conform datelor prezentate în tabelul 4.1, observăm o predominare în lotul de cercetare grup 1 a pacienților supuși intervenției chirurgicale în volum de tiroidectomie totală 87.3%, ceea ce reprezintă 48 pacienți, identic cu grupul 2 al lotului de cercetare majoritatea absolută de 87.7%, ceea ce reprezintă 50

pacienți. În lotul de control predomină la fel pacienții cărora li s-a efectuat intervenția chirurgicală în volum de tiroidectomie totală 79.5 %, ceea ce reprezintă 97 pacienți.

Rezecția tiroidiană (lob+istm) a fost efectuată în lotul de cercetare grup 1, la 5.5%, ceea ce reprezintă 3 pacienți, iar în grupul 2 a lotului de cercetare la 12.3%, ceea ce reprezintă 7 pacienți. În lotul de control acest tip de intervenție a fost efectuată la 19 pacienți ceea ce reprezintă 15.6%. Excizie regională ganglionară limfatică a fost intervenția chirurgicală efectuată în lotul de cercetare grup 1 la 7.3±3.5% ceea ce reprezintă 4 pacienți, iar în grup 2 la nici un pacient. În lotul de control așa tip de intervenție a fost efectuată la 4.9±2% ceea ce reprezintă 6 pacienți.

Astfel, concluzionăm că în studiul nostru au predominat tiroidectomiile atât în lotul de cercetare cât și în lotul de control.

4.2 Rezultatele histopatologice obținute în urma intervenției chirurgicale efectuate

Examenul histologic a formațiunilor tiroidiene obținute după intervenție chirurgicală este standardul de aur al diagnosticului pozitiv de carcinom tiroidian.

Examenului histopatologic a fost efectuat la toți pacienții incluși în studiu -112 pacienți din lotul de cercetare și 122 pacienți din lotul de control. Tehnica executării metodei a fost descrisă detaliat în capitolul 2. Formele clinice ale cancerului tiroidian și răspândirea locală a procesului malign au o mare importanță în stabilirea diagnosticului definitiv și aprecierea tacticii ulterioare de tratament.

Repartizarea pacienților în dependență de forma histologică este reprezentată în fig. 4.2.

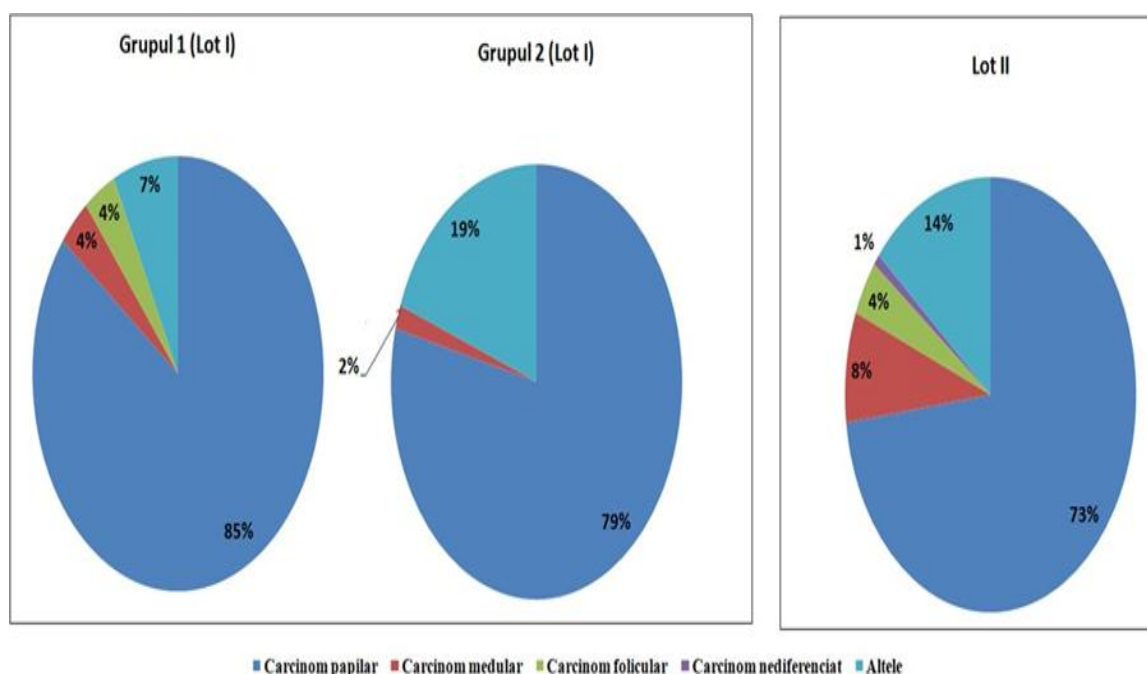


Figura 4.2. Repartizarea pacienților în dependență de forma histologică

Respectiv, în lotul de cercetare a studiului a prevalat un număr mai mare de carcinoame

papilare, ceea ce a reprezentat 85% în grupul 1 și 79 % în grupul 2, forma care s-a evidențiat și în lotul de control cu o frecvență de 73 %.

Carcinomul papilar asociat cu tiroidita autoimună la examinarea microscopică este alcătuit din rețele vasculare de tip conjunctiv și vezicule căptușite cu celule neoplazice. El formează structuri papilare arborizate: un ax fibro-vascular acoperit de celule epiteliale tumorale cu nuclei mari, ovoizi, cu vacuolizări datorate incluziunilor citoplasmice intranucleare asociat cu infiltrat limfocitar și plasmocitar care poate constitui foliculi limfoizi (fig. 4.3).

Carcinoamele foliculare s-au întâlnit în studiu în 4 % cazuri atât în lotul de control cât și în cel de cercetare. Din punct de vedere microscopic, carcinomul folicular este format din veziculi tiroidieni cu conținut redus de coloid, care constituie o arhitectură fibroasă, cu celule granuloase bogate în eozinofilă, cu nuclei de dimensiuni crescute, asimetrici (fig.4.4).

Carcinoamele medulare au fost depistate în 4% grup 1 în lotul de cercetare și 2% grup 2 al aceluiași lot, tot ele reprezentând 8 % în lotul de control. La examenul microscopic formațiunea tumorală apare alcătuită din insule compacte de celule rotunde și fusiforme, izolate de anumite septuri conjunctive, cu nuclei simetrici și conținut crescut de amiloid la nivel stromal (fig.4.5).

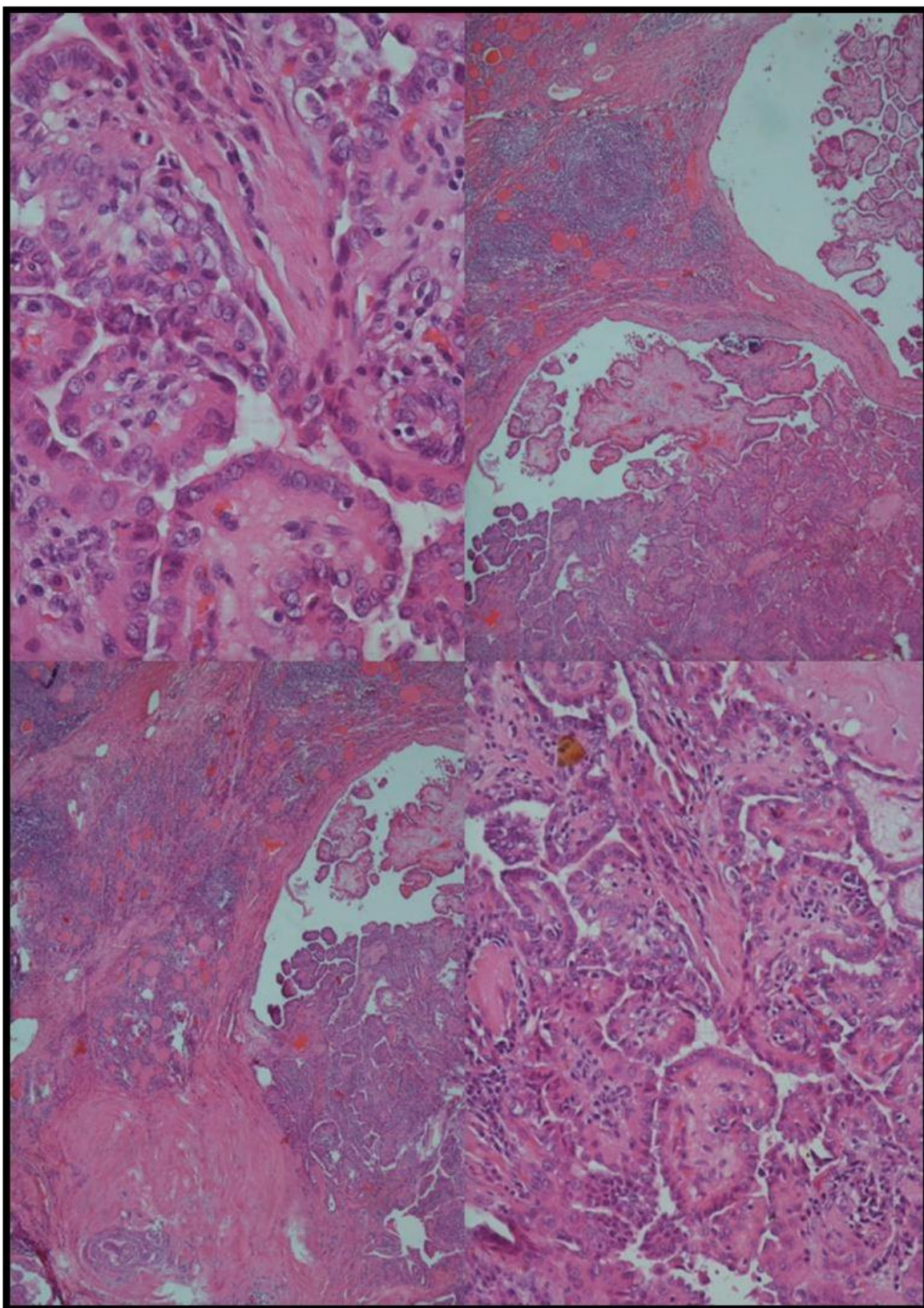


Figura 4.3 Carcinom papilar de glandă tiroidă, varianta încapsulată, cu invazie încapsula proprie, cu zone de calcificare peritumorală pT1b; invazie limfovasculară nu se determină (LVI0); pe fundal de gușă Hashimoto cu afectarea de circa 50% din suprafața tiroidiană a ambilor lobi tiroideni. (Colorație H& E 10*/0.30)

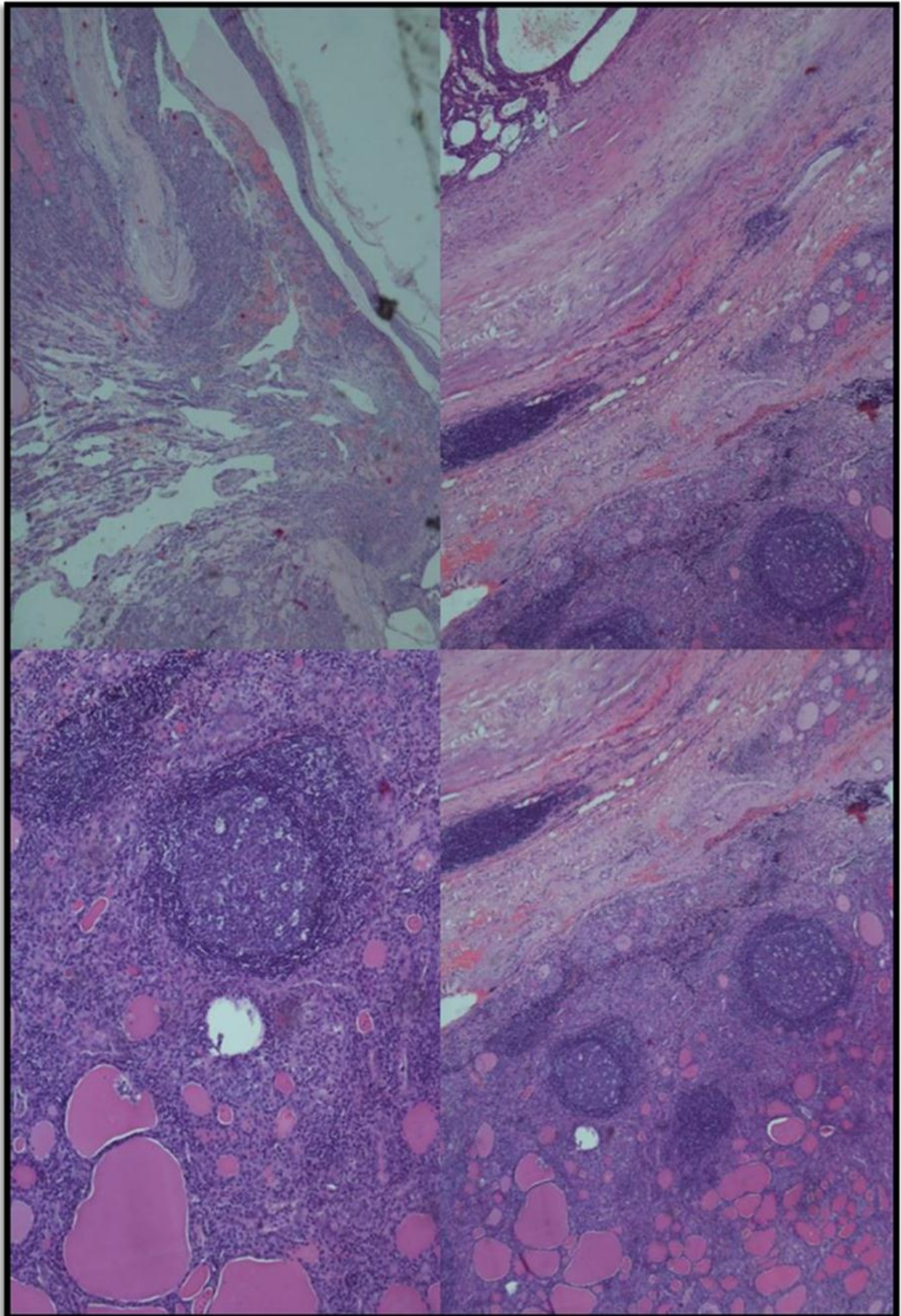


Figura 4.4 Carcinom folicular incapsulat cu patern microfolicular minimal invaziv (multiple focare de invazie tumorală în capsula proprie a tumorii) pe fond de struma Hashimoto. Capsula tiroidiană intactă. (Colorație H&E 10*/0.30)

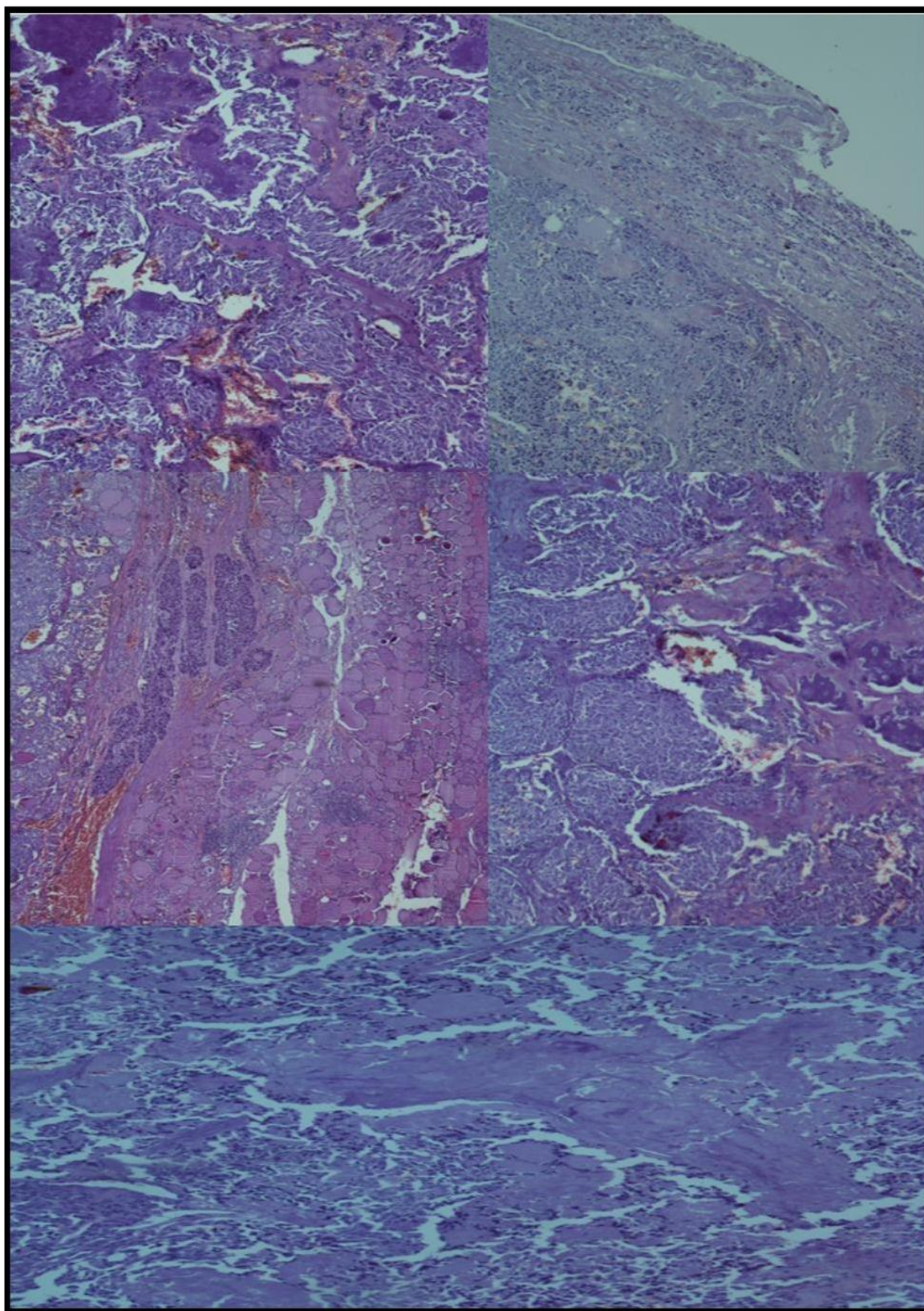


Figura 4.5 Carcinom medular incapsulat, cu arii de hialinoză și hemoragii, cu invazie tumorală în capsula proprie a tumorii; capsula tiroidiană este intactă. Fondal bilateral -struma Hashimoto. Un ganglion limfatic cu hiperplazia foliculilor limfoizi, metastaze nu sunt. (Colorație H&E 10*/0.30)

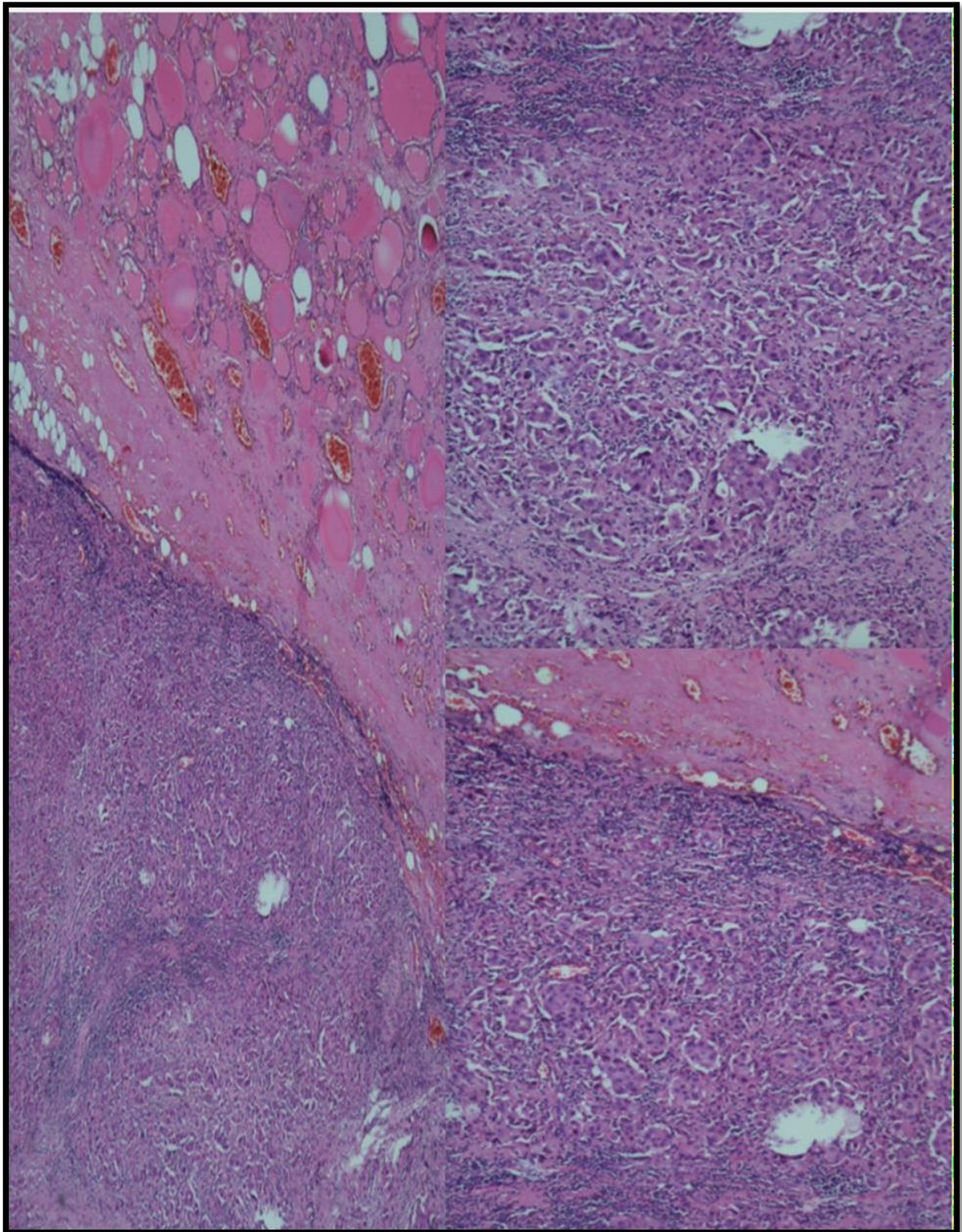


Figura 4.6 Carcinom nediferentiat (anaplastic, ICD-O-8020/3) cu patern de crestere solid-trabecular, constituit din celule de tip epitelioid, printre care se observă multiple celule bi- și multinucleare, care formează cuiburi; tumoarea conține și component sarcomatoid, prezentat de celule fuziforme; cu infiltrarea tumorală a capsulei tiroidiene și tesutului muscular adiacent și metastaze în 2 din 4 (2/4) ganglioni limfatici trimiși (II).
Imunohistochimic celule tumorale sunt negative la cromogranina A și la calcitonina.
(Colorație H&E 10*/0.30)

Carcinoamele nediferențiate au fost depistate doar în lotul de control, reprezentând 1% din total. Carcinomul tiroidian nediferențiat are aspectul unei mase tumorale dense, slab delimitată, neregulată, alcătuită dintr-o varietate de celule (celule mici, celule gigante și celule fusiforme), cu creștere rapidă în dimensiuni și invadarea structurilor învecinate (fig. 4.6).

Alte forme de tumori tiroidiene au fost determinate în studiu atât în lotul de cercetare cât și în lotul de control, ele reprezentând în lotul de cercetare grup 1 -7 %, grupul 2- 19% și în lotul de control 14%.

Examinând ganglionii limfatici excizați în urma exciziei regionale de ganglion limfatici, s-au depistat metastaze în ganglioni limfatici. Prezența sau lipsa metastazelor în ganglioni limfatici regionali este expusă în tabelul 4.2.

Tabelul 4.2 Prezența sau lipsa metastazelor în ganglioni limfatici regionali

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112				Lotul de control (Lot II) n=122		Chi-scor gl p
	Grupul 1		Grupul 2		Abs.	%	
	Abs.	%	Abs.	%			
Da	8	14,5 [#]	3	5,3 ^{*#}	23	18,9 [*]	5,777 2
Nu	47	85,5 [#]	54	94,7 ^{*#}	99	81,1 [*]	0,052
Total	55	100	57	100	122	100	

Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă, însă testul Fisher Exact rezultă în $p < 0.043$

** diferență în comparație cu lotul de control*

diferență între subploturile lotului de cercetare

Din diagrama prezentată, care ilustrează depistarea metastazelor în ganglioni limfatici cervicali regionali la pacienții incluși în studiu, observăm că la pacienții care fac parte din lotul de cercetare grupul 1 au fost prezente metastaze la 8 pacienți (14.5%). La pacienții din grupul 2 a lotului de cercetare au fost prezente metastaze doar la 3 pacienți (5.3%). Se conservă tendința cu privire la metastazarea cancerului tiroidian (identic cu pacienții din lotul I grupul 1) pentru pacienții din lotul de control, unde au fost prezente metastaze la 23 pacienți (18.9%).

În urma efectuării examenului histopatologic am determinat cazuri de carcinom tiroidian cu număr diferit de focare, ele fiind unifocare, bifocale și multifocale. Distribuția pacienților în dependență de numărul de focare în glanda tiroidă conform rezultatului histologic este reprezentat în tabelul 4.3

Tabel 4.3 Distribuția pacienților în dependență de numărul de focare în glanda tiroidă conform rezultatului histologic

	Lotul de cercetare (Lot I) n=112				Lotul de control (Lot II) n=122		Chi-scorgl p
	Grupul 1		Grupul 2		Abs.	%	
	Abs.	%	Abs.	%			
unifocal	26	47,3	44	77,2*	70	57,4*	11,582 4 0,020
2 focare	15	27,3#	6	10,5#	23	18,9	
multifocal	14	25,5	7	12,3	29	23,8	
Total	55	100	57	100	122	100	

Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă

** diferență în comparație cu lotul de control*

diferență între subploturile lotului de cercetare

Conform datelor prezentate în tabelul 4.3 observăm o predominare în lotul de cercetare grupul 1 a pacienților la care formațiunea tumorală malignă a tiroidei era unifocală 47.3%, ceea ce reprezintă 26 pacienți, identic cu grupul 2 al lotului de cercetare unde majoritatea absolută era de 77.2%, ceea ce reprezintă 44 pacienți.

În lotul de control predomină la fel pacienții cu afectarea unifocală a tiroidei cu majoritatea simplă de 57.4%, ceea ce reprezintă 70 pacienți. Astfel, observăm o distribuție uniformă la capitolul patologiei unifocale a tiroidei în ambele loturi incluse în studiu.

Caz clinic nr. 2

Prezentăm cazul unei femei, anul nașterii - 1980, fișa medicală nr. 2105514, care a fost internată în secția tumori regiunea cap și gât cu diagnosticul: Tiroidita autoimună, formă nodulară, afectare bilaterală a glandei tiroide cu suspiciu la malignizare?

Acuze: senzația de disconfort cervical continuu, prezența unor formațiuni în glanda tiroidă.

Anamneza bolii: Se consideră bolnavă de 5 ani, de când s-au depistat formațiunile nodulare în glanda tiroidă, a urmat tratament la medic endocrinolog dar fără dinamică pozitivă.

Anamneza eredo-colaterală: Boala oncologică la rude de gradul 1-2 nu cunoaște.

Status localis: Glanda tiroidă situată tipic, nu este mărită în volum. La palpate în proiecția glandei tiroide se determină formațiuni bilateral până la 1,0 cm. Formațiunile de consistență semi-dură, puțin mobile în raport cu actul deglutiției. În regiunea cervicală ganglioni limfatici nu se palpează.

Ultrasonografia glandei tiroide:

Lob drept 2,8*1,90cm; nodul -1,0cm;

Lob stâng 2,8*1,90 cm; nodul de 1,1 cm cu calcificări, formă neomogenă, istmul- 1,0 cm, nodul de 0.7 cm (Fig. 4.7)

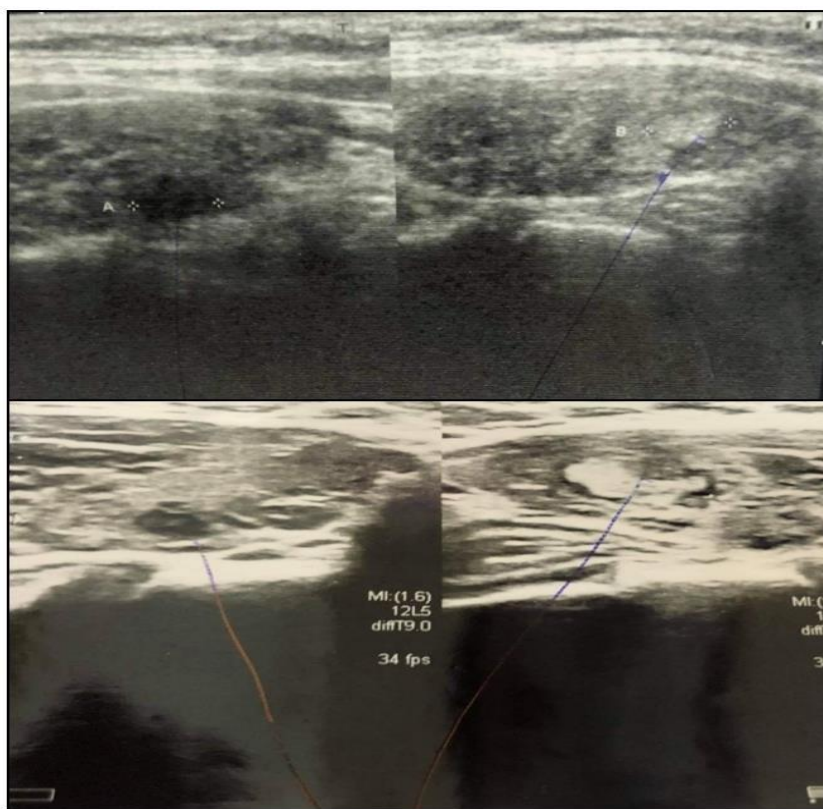


Figura 4.7 Imagine cu USG glandei tiroide

Hormonii glandei tiroide:

TSH- 14,19(0.35-4.94); fT3-1.29(1,49-2,60); fT4-4,3(11.5-22.7); antiTPO - **809,6** (0-40);
antiTG- 146.7 (0-125)

Puncție ecoghidată a glandei tiroide, nodul localizat în lob stâng cu examen citologic-Bethesda V (suspiciu la carcinom tiroidian) din 12.02.2021.

Intervenția chirurgicală: Tiroidectomie efectuată pe 31.03.2021. Perioada postoperatorie a urmat fără particularități, plaga s-a cicatrizat per primum.

Rezultat histopatologic:

Descriere microscopică și concluzia histopatologică:

În lobul tiroidian stâng (II) se determină carcinom papilar incapsulat, varianta foliculară (ICD-0-8340/3), cu focar de hialinoză, zonal cu tendința de a forma structuri papilare, cu invazia capsulei proprii a tumorii; capsula tiroidiană este intactă. De capsula tiroidiană sunt aderați 2 ganglioni limfatici mici cu histiocitoza sinusală, fără atipii (Fig. 4.8).

În lobul tiroidian drept (I) se observă adenom tiroidian normofolicular (ICD-0-8330/0); (Figura 4.9)

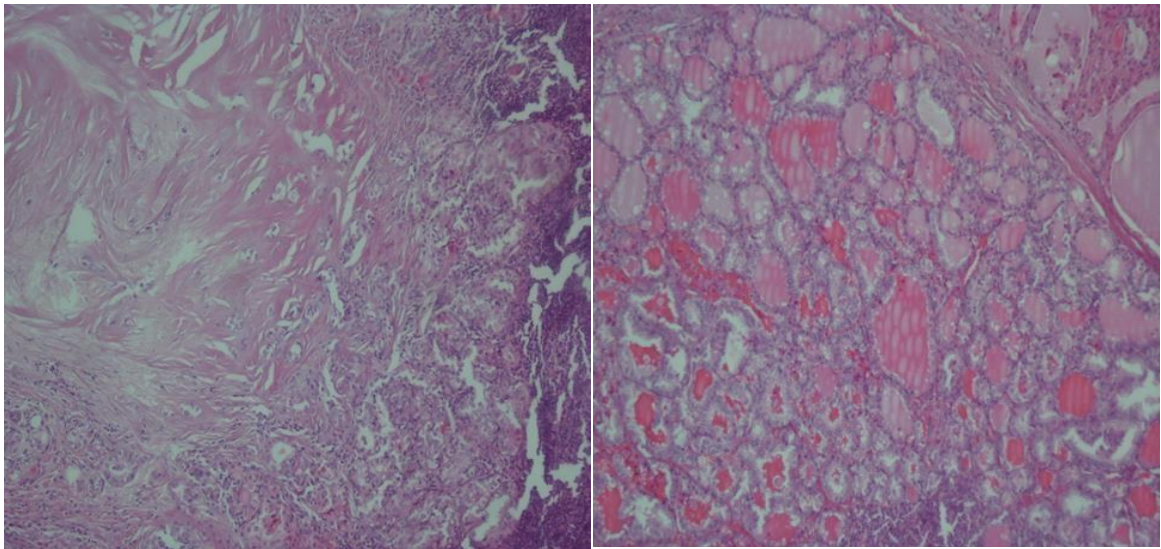


Figura 4.8 Carcinom papilar incapsulat, varianta foliculară (Colorație H&E 10*/0.30)

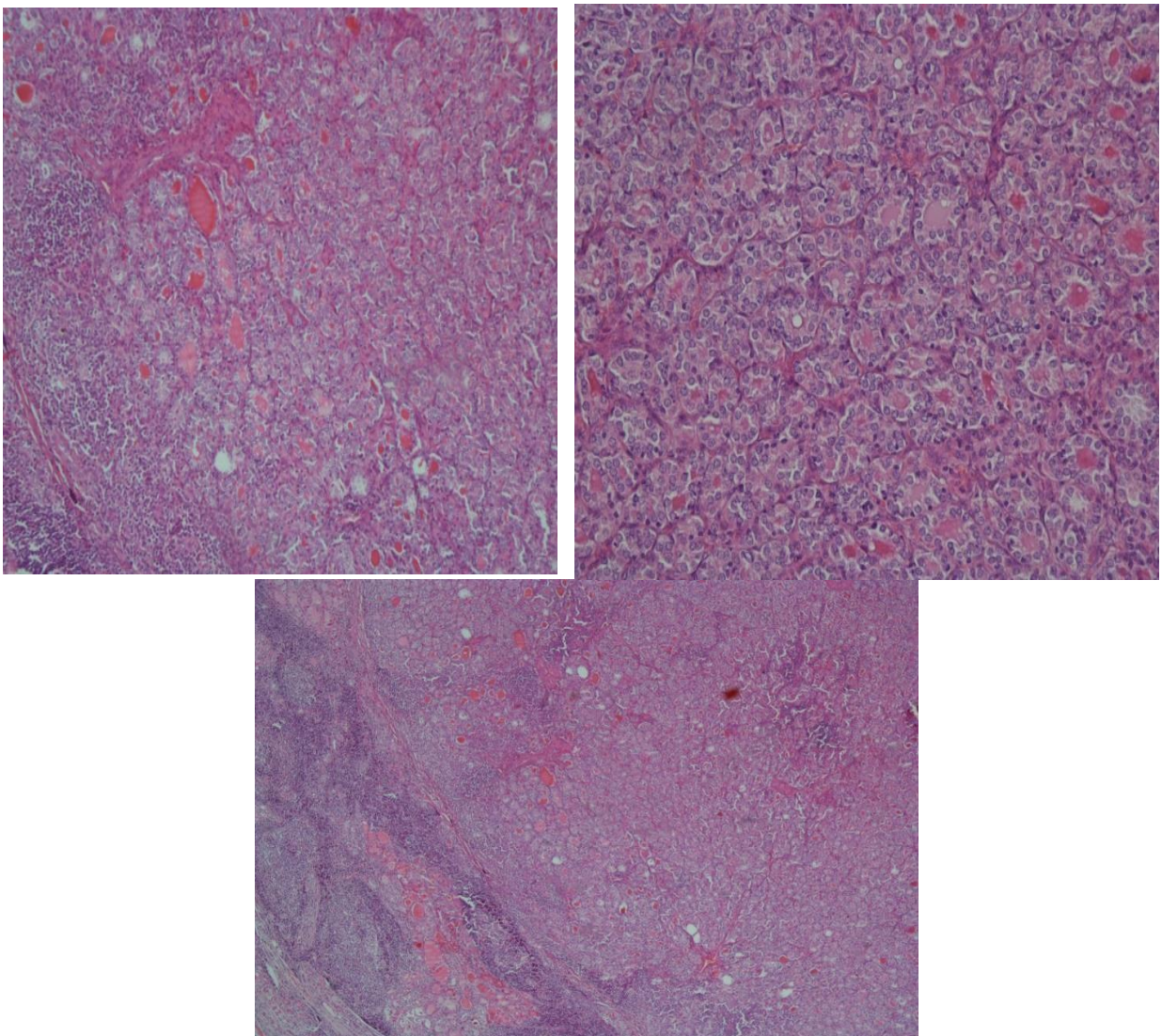


Figura 4.9 Adenom tiroidian normofolicular (Colorație H&E 10*/0.30)

În istm se determină tumoare bine diferențiată cu potențial incert de malignizare (ICD-0-8348/1), incapsulată, parțial cu modificări nucleare de tip „papillary-like,, cu invazie discutabilă în capsula proprie a tumorii (Fig. 4.10).

Fondal bilateral - struma Hashimoto, forma nodulară, cu multiple focare de hiperplazie C-celulară (celule-C sunt intens pozitive la sinaptofizina și slab pozitive la calcitonină)[95].

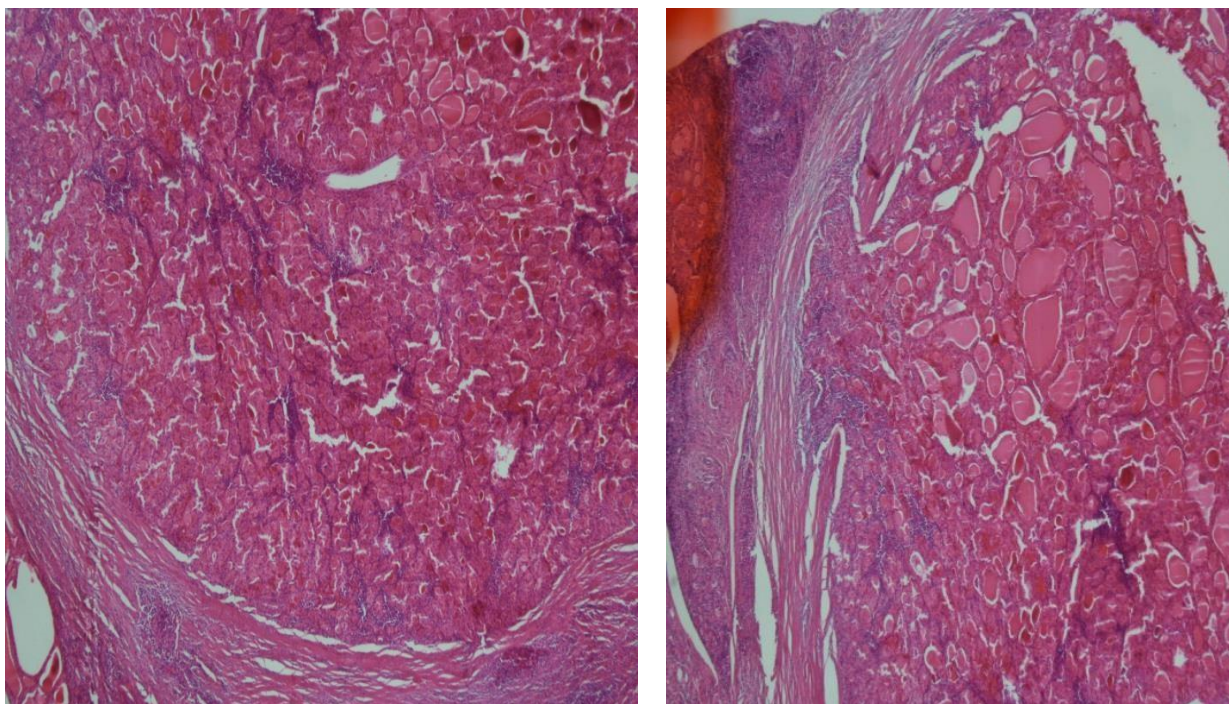


Figura 4.10 Neoplasm tiroidian cu potențial incert de malignizare(Colorație H&E 10*/0.30)

Diagnostical postoperator: Ca glandei tiroide pe fundal de tiroidită autoimună T1bN0M0, st. I

Pacienta urmează tratament hormonal de substituție și de supresie cu Levotiroxină 100 mg (conform dozei necesare la /kg/corp) și este monitorizată în cadrul CCD IOM.

4.3 Elaborarea algoritmului de diagnostic și tratament al cancerului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună

Un nodul tiroidian este o leziune discretă în glanda tiroidă care este imagistic diferențiată de parenchimul tiroidian din jur. Odată cu descoperirea unui nodul tiroidian trebuie colectată anamneza eredo-colaterală și istoricul vieții. Factorii istorici pertinenti care prezic malignitatea includ antecedente de radioterapie a regiunii capului și gâtului în copilărie, expunere la radiații ionizante în copilărie sau adolescență, carcinom tiroidian familial, FAP, complexul Carney, sindromul Werner sau MEN 2, un risc de cancer medular al tiroidei [MTC] la o rudă de prim grad, creștere rapidă a nodulilor și / sau răgușeală.

Tirotropina serică (TSH) trebuie măsurată în timpul evaluării inițiale a unui pacient cu

nodul tiroidian.

Dacă TSH seric este subnormal, ar trebui efectuată o scanare tiroidiană cu radionucleoizi. Nodulii hiperfuncționali rareori pot fi maligni, în acest caz nu este necesară nici o evaluare citologică.

Dacă TSH seric este normal sau crescut, scanarea nu trebuie efectuată ca evaluare inițială a nodulului. Un nivel seric mai mare de TSH, chiar și la limita de sus a intervalului de referință, este asociat cu un risc crescut de malignitate la un nodul tiroidian [96].

Valoarea antiTPO a fost introdusă în algoritm pentru a confirma patologia de tiroidită autoimună preoperator și a ține cont de acest indice mărit în majoritatea carcinoamelor tiroidiene asociate cu o tiroidită autoimună, ceea ce a fost observat și în lucrarea de față la 82% din cazuri.

Măsurarea de rutină a tiroglobulinei serice (Tg) și a calcitoninei pentru evaluarea inițială a nodulilor tiroidieni nu este recomandată. În studiul de față, de asemenea am observat, că valorile calcitoninei și a tiroglobulinei la majoritatea pacienților atât în cancerul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună cât și în cel dezvoltat pe fundal sănătos, sunt în limitele normei.

Sonografia tiroidiană completată cu evaluarea ganglionilor limfatici cervicali trebuie efectuată la toți pacienții cu suspiciune de noduli tiroidieni. Semnele sonografice cu riscurile pentru un proces malign sunt descrise detaliat în capitolul 1.

FNAC a nodulilor tiroidieni suspecti la sonografie este indicată și femeilor însărcinate cu eutiroidie și hipotiroidie. Aceasta este o procedură de evaluare a nodulilor tiroidieni, atunci când este indicată clinic. Recomandări pentru diagnosticarea FNAC a tiroidei se face pe baza modelului sonografic. În algoritm sunt prezentate indicațiile pentru evaluarea și gestionarea pacienților cu noduli tiroidieni pe baza modelului sonografic.

Aspiratul tiroidian obținut în urma FNAC trebuie raportat folosind sistemul Bethesda pentru raportarea citopatologiei tiroidiene. Pentru a aborda o variabilitate semnificativă în raportarea constatărilor citologice în probele de FNAC tiroidiene, în 2007 Institutul Național de Cancer a furnizat recomandări de consens cunoscute sub numele de Sistemul Bethesda pentru raportarea citologiei tiroidei [51,53]. Sistemul Bethesda recunoaște șase categorii de diagnostic și oferă o estimare a riscului de cancer în cadrul fiecărei categorii bazate pe analiza literaturii și a experților.

Diagnosticul precis al citologiei FNA depinde de o serie de factori, inclusiv abilitatea operatorului, tehnica FNA, pregătirea specimenului și interpretarea citologiei.

Pentru un nodul cu rezultat citologic non diagnostic (Bethesda I), FNA ar trebui repetată. Noduli cu examen citologic non diagnostic repetat fără semne sonografice suspecte la malignitate necesită monitorizare sau excizia chirurgicală pentru diagnostic histopatologic (la dorința

pacientului sau dacă apar semne histopatologice suspecte în timpul supravegherii nodulului). S-a sugerat că repetarea FNA trebuie efectuată nu mai devreme de 3 luni după FNA inițială pentru a preveni interpretarea fals pozitivă din cauza modificărilor reactive / reparative induse de biopsie [56].

Pentru nodulii cu citologie AUS / FLUS (Bethesda III) după examinarea caracteristicilor clinice și sonografice suspecte, pot fi efectuate investigații precum repetarea FNA sau testarea moleculară, aceasta din urmă se utilizează pentru a completa evaluarea riscului de malignitate. Preferințele și fezabilitatea pacienților ar trebui luate în considerare în luarea deciziilor clinice. Dacă se repetă citologia FNA, testarea moleculară sau se efectuează ambele, poate fi efectuată o supraveghere sau o excizie chirurgicală de diagnostic pentru o AUS /FLUS de nodul tiroidian, în funcție de factorii de risc clinici, caracteristici sonografice și preferința pacientului.

Excizia chirurgicală diagnostică este standardul de îngrijire pentru managementul citologiei FN / SFN noduli (Bethesda IV). Cu toate acestea, după examinarea aspectelor clinice și caracteristicilor sonografice, pot fi utilizate teste moleculare suplimentare pentru a evalua riscul de malignitate în locul intervenției chirurgicale. Preferințele și fezabilitatea pacienților trebuie luate în considerare în clinică în luarea deciziilor. Dacă testarea moleculară nu este efectuată sau este neconcludentă, poate fi luată în considerare excizia chirurgicală pentru îndepărtare și diagnostic definitiv al unui nodul tiroidian FN / SFN.

Dacă citologia este raportată ca suspectă pentru carcinom papilar (Bethesda V) managementul chirurgical ar trebui să fie similar cu cel al citologiei maligne, în funcție de riscul clinic, caracteristicile sonografice, preferința pacientului și posibil rezultate ale testării mutaționale (dacă sunt efectuate).

Dacă un rezultat citologic este diagnosticat ca malign (Bethesda VI), se recomandă în general intervenția chirurgicală în volum de tiroidectomie totală. Cu toate acestea, o abordare activă de supraveghere poate fi considerată ca fiind o alternativă la intervenția chirurgicală imediată în cazurile ca:

- A. pacienți cu tumori cu risc foarte scăzut (de exemplu, microcarcinoame papilare fără metastaze clinice evidente sau invazie locală și fără dovezi citologice ale unei boli agresive);
- B. pacienți cu risc chirurgical ridicat din cauza comorbidităților;
- C. pacienții care urmează să aibă o perioadă de viață scurtă (de exemplu, boli cardiopulmonare grave, alte tumori maligne, vârstă foarte avansată) sau
- D. pacienți cu probleme medicale sau chirurgicale concomitente care trebuie abordate înainte de operația tiroidiană.

După efectuarea tratamentului chirurgical este indicat tratamentul hormonal de substituție

și/sau supresie personalizat fiecărui pacient în parte corelat cu masa corporală și manifestările clinice.

De asemenea postoperator se indică tratamentul radioterapic, chimioterapic personalizat corelat cu stadiu și tipul histologic a tumorii (Figura 4.1).

Concluzii la capitolul IV

1. Analiza intervențiilor chirurgicale efectuate pacienților cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună a demonstrat ca au predominat tiroidectomiile totale cu (87.3%) în grup 1 a lotului de cercetare și 87.7% în grupul 2 a lotului de cercetare, urmate de rezecții tiroidiene unilaterale cu 5,5 % în grupa 1 a lotului de cercetare și 12,3% în grupul 2 a aceluiași lot Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă -Chi-scor/gl/p/7,121/4/0,118. Aceste operații asigură ablația, radicalitatea și micșorarea riscului lezării nervului laringian recurent în caz de recidive.
2. CT se manifestă histopatologic prin 4 forme de bază: carcinom papilar 87 %, carcinom folicular 4%, medular 8%, nediferențiat 1%. În cazul carcinoamelor tiroidiene asociate cu tiroidita autoimună au fost prezente toate aceste tipuri cu excepția carcinomului nediferențiat.
3. Analizând examenele histologice am determinat prezența unui număr diferit de focare în glanda tiroidă concomitent, ele fiind unifocare, bifocale și multifocale, însă predomină cele unifocale. Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă- *Chi-scor gl/p/11,582/4/0,020*.
4. Algoritmul de diagnostic și tratament al formațiunilor nodulare tiroidiene asociate cu tiroidita autoimună elaborat în urma cercetărilor realizate, are la bază examenul clinic, hormonal, ecografic și puncția ecoghidată. Mai informative s-au constatat a fi ecografia și examenul citologic al punctatului colectat prin aspirație ghidată, care ne-a permis depistarea cancerului incipient pe fundal de tiroidita autoimună în 94 % de cazuri. Tratamentul chirurgical recomandat în cancerul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună este tiroidectomia.

ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL CANCERULUI TIROIDIAN ASOCIAT CU TIROIDITA AUTOIMUNĂ

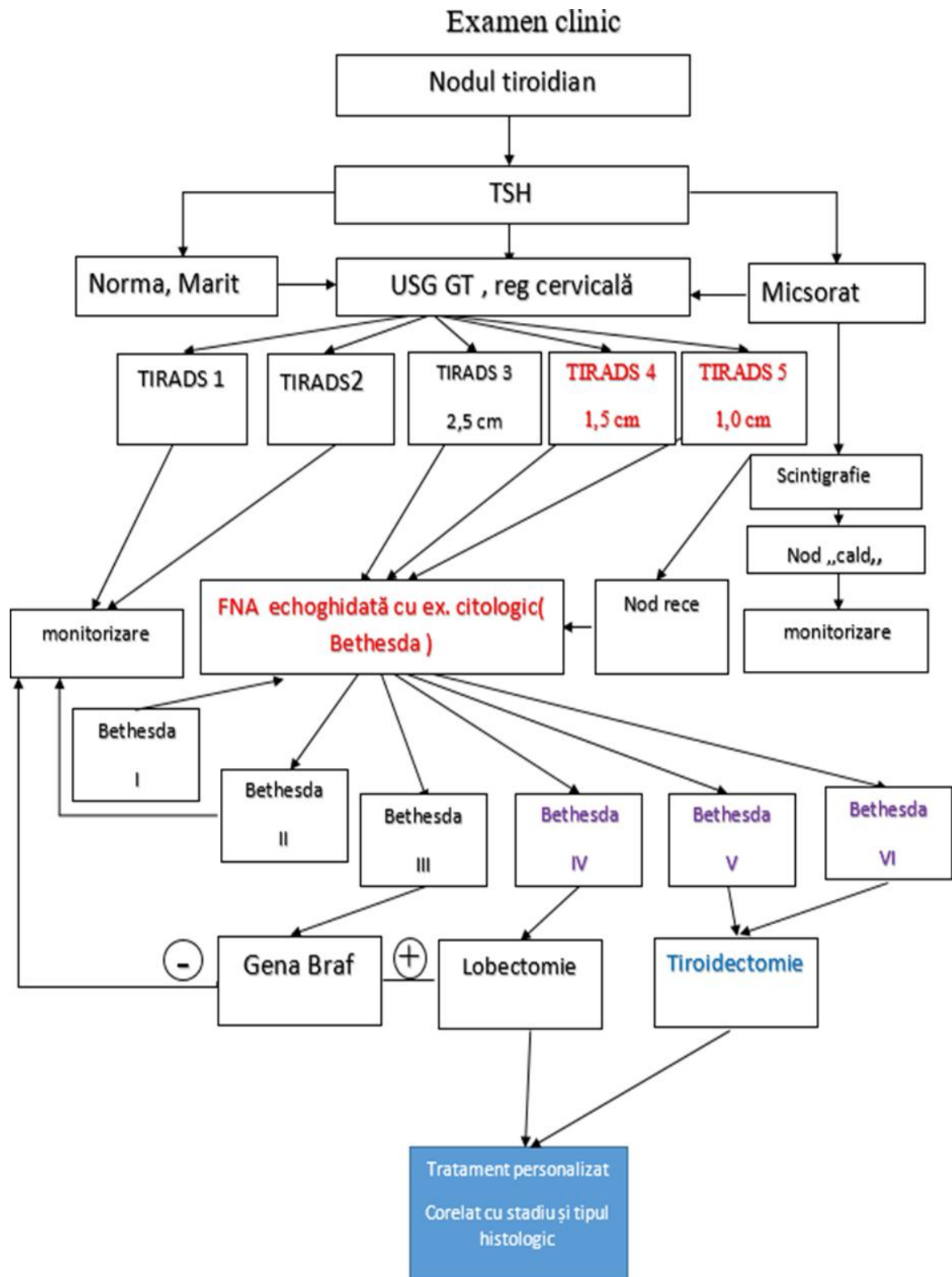


Figura 4.11 Algoritm de diagnostic și tratament al cancerului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Cancerul tiroidian este cea mai frecventă neoplazie endocrină, cu un trend ascendent în ceea ce privește incidența la nivel mondial. Conform ultimului raport al Organizației Mondiale a Sănătății, în anul 2018, în lume au fost diagnosticate 567 233 de cazuri noi de cancer tiroidian, dintre care 78 418 în Europa și cu o rată a mortalității la nivel mondial de 41071 de cazuri [1]. În Republica Moldova indicele morbidității prin cancer al glandei tiroide în 1985 constituia anual 1,35 cazuri noi la 100.000 populație, în 2000 – 2,5 cazuri noi, iar în 2011 – 6,8 cazuri noi de îmbolnăvire la 100.000 populație. În anul 2016 în Republica Moldova au fost înregistrate 12,8 cazuri noi de cancer tiroidian la 100.000 de populație[2,3].

Motivele precise pentru creșterea incidenței nu sunt clar elucidate, dar pot fi legate, cel puțin parțial, de introducerea unei metodologii de diagnostic îmbunătățite (ultrasonografia, scanarea tiroidiană și biopsia cu aspirație fină) și ameliorarea înregistrării cancerului [4,5]. Deasemenea drept factori de risc ai cancerului glandei tiroide sunt considerați mai mulți factori etiologici: deficitul de iod în alimente și mediu, radiațiile ionizante, ereditatea (factorul genetic), alimentația, antecedente personale patologice, obezitatea, particularități ale aparatului reproducător feminin, sexul, rasa, vârsta, afecțiunile endocrine precum tiroidita autoimună. Tiroidita limfocitară este cea mai frecventă boală tiroidiană autoimună și cea mai frecventă cauză de hipotiroidism. Datele epidemiologice și histologice indică faptul că cancerul tiroidian apare frecvent în contextul uneia dintre cele mai frecvente boli tiroidiene autoimune. Coexistența tiroiditei autoimune și a carcinomului tiroidian are o frecvență de la <1% -23% (Cheng, 2009). O legătură între cancerul tiroidian și bolile tiroidiene autoimune a fost recunoscută de mult timp, deși relația exactă dintre cele două boli rămâne neclară. În ultimii ani, se observă o creștere continuă a numărului de cancere a glandei tiroide dezvoltate pe fundalul tiroiditei autoimune. În literatura de specialitate nu sunt pe deplin elucidate particularitățile diagnosticului și tratamentului cancerului tiroidian asociat cu tiroidita limfocitară (autoimună).

În legatură cu dezvoltarea carcinomului tiroidian pe fundal de tiroidită autoimună apare problema de diagnostic preoperator a elementului oncologic. Dimensiunile, aspectul ecografic și evoluția clinică a nodulilor glandei tiroide pe fundal de tiroidita autoimună nu sunt suficiente pentru a stabili un diagnostic cert de cancer tiroidian. Numai puncția aspirativă ecoghidată ne-a permis prelevarea materialului pentru analiza citologică iar rezultatele investigației citologice obținute prin puncție ecoghidată a nodulilor localizați în glanda tiroidă ne-au permis optimizarea diagnosticului și tratamentului acestei categorii de pacienți prin personalizarea intervențiilor chirurgicale. Utilizarea metodei respective ne-a permis depistarea precoce a carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună în cazul formațiunilor mici, confirmarea sau infirmarea preoperatorie a

elementului oncologic ceea ce a dus la aprecierea tacticii corecte de tratament, ameliorând astfel, rata de supraviețuire și calitatea vieții pacienților.

Cercetarea a fost efectuată în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic din Moldova IMSP IO, secția tumori regiunea cap și gât, în perioada anilor 2016- 2021. Studiul este descriptiv, integral și studiul analitic observațional de cohortă. Unitatea de cercetare – simplă, pacientul cu tumoră malignă a glandei tiroide confirmată morfologic. Lucrarea este una complexă, structurală care se bazează pe datele prospective a 234 pacienți cu cancer tiroidian investigați și tratați în cabinetele de profil, secția tumori regiunea cap și gât, secțiile de citologie și morfopatologie în cadrul CCD și al Institutului Oncologic. Anterior încadrării în studiu toți pacienții au semnat acordul prin semnarea consământului informat. Participanții la cercetare au fost selectați în baza criteriilor de includere și excludere. Derularea studiului a fost avizată pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării a IP USMF „Nicolae Testemițanu” nr. 76 din 14.11.2016. În total, pe parcursul acestor ani, în Registrul Național de Cancer au fost luați la evidență 754 pacienți primari cu diagnosticul histopatologic confirmat de carcinom tiroidian, dintre care 163 pacienți au fost cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună, 215 au fost pacienți cu cancer tiroidian dezvoltat pe fundal sănătos și 376 pacienți au avut carcinom tiroidian dezvoltat pe fundal de alte patologii. Cota parte a pacienților cu carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună incluși în studiu din numărul total de bolnavi primari prin cancer tiroidian înregistrați în anul corespunzător a variat de la 1,6 (la 100.000 populație) 2017, până la 2,6 (la 100.000 populație) 2019. Analizând aceste date, observăm o continuă creștere a numărului de cazuri de carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună.

Lotul de cercetare a fost compus din 112 pacienți, care la rândul său a fost divizat în două grupuri, grup 1 format din 55 pacienți cu puncție ecoghidată a glandei tiroide preoperatorie și grup 2 alcătuit din 57 pacienți fără puncție ecoghidată preoperatorie.

Lotul de control a fost format din 122 pacienți cu cancer tiroidian dezvoltat pe fundal sănătos.

Vârsta pacientului în diagnostic este un factor de prognostic bine stabilit pentru supraviețuirea cancerului tiroidian; este inclus în sistemul mixt al cancerului tiroidian al Comitetului mixt american pentru cancer (AJCC). În cea de-a opta ediție AJCC sistem de stadializare pentru carcinomul tiroidian, limita de vârstă a crescut de la 45 la 55 de ani. Ținând cont de faptul că glanda tiroidă este unica localizare de cancer care se stadializează în dependență de vârstă, am divizat lotul de cercetare și cel de control doar în două grupe de vârstă: 1- pacienți până la 55 de ani și 2- pacienți mai mari de 55 ani [95,97,98]. Astfel, am obținut o distribuție procentuală identică pentru cazurile incluse în studiu unde predomină pacienții cu vârstă de până

la 55 ani. Respectiv, în lotul de cercetare ei constituie 58 pacienți (51,8%), iar în lotul de control pacienții cu vârsta de până la 55 de ani constituie majoritatea 84 pacienți (68,9%), similar lotului de cercetare. Riscul absolut pentru grupul de vârstă de <55 ani de a fi în lotul de cercetare este de 41,1% (II: 33,3%-49,2%), pentru grupul de vârstă > 55 ani de 58,7% (II: 48,2%-67,5%). Riscul relativ (RR) pentru grupul de vârstă de >55 ani de a fi în lotul de cercetare este de 1,43 (II: 1,077-1,886) ori mai mare decât pentru grupul de vârstă > 55 ani.

Repartizarea bolnavilor pe sexe relevă o incidență mai sporită a maladiei la femei, comparativ cu bărbații. Conform datelor protocolului clinic național al cancerului glandei tiroide raportul femei/barbați în această patologie este de 7/1 [4], iar studiul d-lui A. Țâbârnă- Teza de doctor în medicină „Particularitățile epidemiologice, clinico-morfologice și chirurgicale ale adenomului și cancerului glandei tiroide. Chișinău, 2010, arată un raport de 14/1 femei/barbați [15]. În studiul nostru în lotul de cercetare predomină pacientele de gen feminin cu 108 paciente (96,4%), iar în lotul de control acestea constituie 98 paciente (80,3%). Raportul femei/barbați în lotul de cercetare constituind 27/1 iar în lotul de control 4/1. Repartizarea pe sexe relevă o incidență mai sporită a maladiei la femei, comparativ cu bărbații, mai ales în cazul asocierii carcinomului tiroidian cu tiroidita autoimună. Riscul absolut pentru femei de a fi în lotul de cercetare este de 52,4% (II: 45,4%-59,6%), pentru bărbați de 14,3% (II: 3,4%-28,6%). Riscul relativ (RR) pentru femei de a fi în lotul de cercetare este de 3,670 (II: 1,468-9,177) ori mai mare decât pentru bărbați.

Conform distribuției pe mediul de trai au prevalat pacienții proveniți din mediul urban cu 55,3 % (n=62) în lotul de cercetare și 54,9 % (n=67) în lotul de control. Riscul absolut pentru locuitorii din zona urbană de a fi în lotul de cercetare este de 48,1% (II: 39,8%-56,8%), pentru locuitorii din zona rurală de 47,6% (II: 37,9%-57,3%). Riscul relativ (RR) nu este statistic semnificativ.

Evaluând regiunea teritorial-administrativă de proveniență a pacienților în lucrarea d-lui Țîbîrnă A. menționată mai sus, a fost constatată o predominare a locuitorilor regiunii de nord a țării, ceea ce nu s-a demonstrat și în studiul nostru unde predomină pacienți din regiunea centrală și de sud a Republicii Moldova.

Conform datelor literaturii sunt studii care aduc argumente despre relația între ABO umane moștenite, grupele de sânge Rhesus și riscul apariției diferitelor tumori maligne. Conform acestor studii riscul de cancer tiroidian la nivelul grupei sanguine O a fost semnificativ mai mare în comparație cu combinația tuturor celorlalte grupe de sânge [99]. Alt studiul efectuat de Abbas Ali Tam și aut. în 2019- Grupurile sanguine ABO, factorul Rh și riscul de cancer al tiroidei: la „B” sau nu la „B”, a arătat ca pacienții cu grupa sanguină B au prezentat un risc mai mare de extindere extratiroidiană și stadiu avansat comparativ cu pacienții cu grupa sanguină non-B. Riscul de cancer

tiroidian la nivelul grupe sanguine B a fost semnificativ mai mare în comparație cu combinația tuturor celorlalte grupe de sânge [99]. În lucrarea de față în lotul de cercetare cât și în lotul de control au predominat pacienții cu grupa de sânge „O”. Astfel, observăm o distribuție cu accent pe grupa de sânge „O” în cadrul pacienților incluși în studiu, după care urmează pacienții cu grupa „A” de sânge.

Chi-scor/GI/p/6,475/3/0,091- nu denotă o diferență statistică semnificativă.

Evaluarea pacienților după Rh factor a demonstrat o predominare a factorului Rh pozitiv, în lotul de cercetare au avut Rh pozitiv (92,9%) ceea ce reprezintă 104 pacienți similar lotului de control unde de asemenea au predominat pacienții cu Rh pozitiv (86,1%) ceea ce reprezintă 105 pacienți. Chi-scor/gI/p/2,594/1/0,107 nu denotă o diferență statistică semnificativă.

Pe parcursul formării loturilor de pacienți, aceștia au fost evaluați cu clasificarea în vigoare. La finalizarea studiului toți pacienții au fost analizați prin prisma ultimei clasificări TNM ediția a 8-a adoptată de AJCC 2016. Analizând aceste date am observat o predominare în lotul de cercetare grupul 1 a pacienților cu stadiul III (50.9%) iar în grupul 2 al lotului de cercetare predomină pacienții cu stadiul I (94,7%). În lotul de control, au predominat pacienții cu stadiul I (41,0%). Astfel, am obținut o distribuție cu accent în cadrul pacienților incluși în cercetare cu stadiu I și stadiu III. Riscul absolut pentru pacienții cu stadiul I de a fi în lotul de cercetare este de 56,1% (II: 47,3%-65,1%), RR 1,40 (II: 1,069-1,843); pentru pacienții cu stadiul III de 39,2% (II: 27,9%-50,0%), RR nu este statistic semnificativ. Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă, diferență în comparație cu lotul de control, diferență între subploturile lotului de cercetare.

Analizând distribuția conform genului și stadiului în lotul de cercetare am observat că predomină pacientele de gen feminin diagnosticate cu stadiul I (93.8%) față de pacienții de gen masculin (6.2%) Chi-scor/gI/p/3,111/2/0,211- ceea ce nu denotă o diferență statistică semnificativă. Pentru stadiile II și III toate cazurile au fost înregistrate la femei. Analizând distribuția conform genului și stadiului în lotul de control am depistat predominarea la fel a pacientelor de gen feminin diagnosticate cu stadiul I (88 %) față de pacienții de gen masculin (12%). Pentru stadiile II toate cazurile au fost înregistrate la femei. În stadiul III predomină pacientele de gen feminin (65.2 %) față de pacienții de gen masculin (34.8 %). În stadiul IV distribuția pe genuri este identică. Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă,* diferență între stadiile bolii și sexul pacienților.

Un rol important în aprecierea diagnosticului în cancerul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună o are statutul hormonal și a markerilor autoimuni. Conform datelor literaturii majoritatea cancerelor tiroidiene vor avea niveluri normale de T3 și T4. Apreciind valorile hormonului T3 efectuat la pacienți în ambele grupe din lotul de cercetare inclusiv în lotul de

control, nu au fost prezente careva abateri de la normă. Aceleași rezultate le observăm și pentru valorile hormonului T4, care în lotul de cercetare grup 1 și în lotul de control nu prezintă nici o abatere de la normă, aceasta marcându-se doar în grupul 2 al lotului de cercetare la 1 pacient. Astfel, am determinat că în cancerul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună precum și pacienții din grupul de control prezintă în majoritatea cazurilor valori normale ale T3 și T4. Este important de menționat că loturile nu au prezentat deosebiri semnificative după valoarea T3 și T4. Chi-scor nu denotă o diferență statistică semnificativă (1,852;2;0,396).

Elemente noi se profilează asupra relației dintre nivelul TSH și riscul de malignitate a formațiunilor tiroidiene și consecințelor practice care decurg din aceasta. Există date care demonstrează că riscul de apariție a cancerului papilar între nodulii tiroidieni este direct proporțional cu nivelul TSH [71]. La subiecții cu guși nodulare și nivel de TSH sub limita inferioară a normalului riscul existenței unui cancer este mai redus decât la cei cu TSH peste limita normală [71]. Reducerea nivelului TSH sub 0,4 mIU/l reduce riscul de cancer tiroidian, iar nivelul TSH poate fi un factor predictiv adjuvant pentru detectarea cancerului tiroidian prin puncție cu ac subțire [100,101]. În lucrarea de față am determinat ca valoarea TSH la majoritatea pacienților este în normă, astfel în grupul 1 valoarea TSH a fost în normă la 74,5%, iar în grupul 2 aceasta valoare TSH este în normă la 64,9% pacienți. În lotul de control valoarea TSH a fost în normă la 98,4 % pacienți. Valoarea TSH în grupul 1 a lotului de cercetare a fost mărită la 25.5% pacienți, în grupul 2 al aceluiași grup valoarea TSH a fost marită la 33.3% pacienți, iar în lotul de control valoare TSH nu a fost marită lanici un pacient. Astfel, concluzionăm ca valoarea TSH este în limitele normei la majoritatea pacienților incluși în studiu atât în lotul de cercetare cât și în lotul de control, iar valoarea mărită a indicelui TSH s-a observat mai mult la pacienții cu carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună. Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă, confirmat prin testul Fisher Exact, diferență în comparație cu lotul de control.

Repartizarea pacienților în dependență de testul anti-TPO, a arătat o prevalență a acestui indice mărit la majoritatea pacienților din lotul de cercetare, ambele grupe, totodată el fiind în norma la pacienții din grupul de control. Valoarea anti TPO mărită predomină în ambele grupe din lotul de cercetare, astfel în grupul 1 aceștia constituie 80%, iar în grupul II al lotului de cercetare aceștia au constituit 84.2% pacienți. În lotul de control la nici un pacient nu s-a înregistrat valoarea antiTPO mărită. Astfel, concluzionăm ca cancerul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună în majoritatea cazurilor se desfașoară însoțit de markerul antiTPO mărit. Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă, confirmat prin testul Fisher Exact, diferență în comparație cu lotul de control.

Investigarea antiTG s-a efectuat preoperator deoarece acest marker poate fi un potențial

predictor al CT la pacienții cu noduli tiroidieni și de a evalua dacă există o asociere a antiTG preoperator cu stadiul bolii. Deasemenea, antiTG efectuat preoperator poate fi folosit postoperator pentru a aprecia evoluția bolii și apariția recidivei locale sau a metastazelor ganglionare [102]. Analizând rezultatele, observăm ca în ambele grupe din lotul de cercetare a pacienților se înregistrează valoarea antiTG mărită, față de lotul de control unde aceasta valoare este în normă la toți pacienții. Astfel, în lot de cercetare grupul 1 valoarea antiTG mărită a fost la 38.2% pacienți, iar în grupul II al lotului de cercetare valoarea antiTG a fost marită la 40.4% pacienți. Menționăm similitudinea normei pentru valoarea antiTG în lotul de control la nici un pacient nu s-a înregistrat valoare mărită, situație identică cu valoarea antiTPO marită. Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă, confirmat prin testul Fisher Exact, diferență în comparație cu lotul de control.

Repartizarea pacienților în dependență de rezultatul calcitoninei a arătat că majoritatea pacienților din studiu au avut acest marker în normă atât cei din lotul de cercetare cât și cei din lotul de control. Respectiv: în grupul 1 au fost 92,7% pacienți iar în grupul 2- 89,5% pacienți. În lotul de control de asemenea au predominat pacienții cu calcitonina în normă ei fiind 96,7% . Astfel, cu certitudine observăm că în cancerul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună sau pe fundal sănătos predomină pacienții cu calcitonina în limitele normei. Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă.

Conform datelor cu privire la valoarea TG am constatat ca în ambele grupe din lotul de cercetare și în lotul de control se înregistrează valoarea TG în normă la majoritatea pacienților. Un studiu efectuat de către Ioannis Vasileiadis, Georgios Boutzios, Georgios Charitoudis, Eleni Koukoulioti, Theodore Karatzasa a arătat că pozitivitatea antiTG a fost un factor de risc independent pentru CT. A existat o corelație pozitivă între antiTg și CT la pacienții cu noduli nedeterminați. În plus, a existat o corelație pozitivă între antiTg și metastazele ganglionare la pacienții cu CT [102].

În studiul nostru în lotul de cercetare grup 1, valoarea TG a fost în normă la 92,7% pacienți, iar în grupul II al lotului de cercetare la 87,8% pacienți. În lotul de control, la fel au predominat pacienții cu tireoglobulina în normă 86,9% ceea ce reprezintă 106 pacienți. Valoarea TG în grupul 1 a lotului de cercetare a fost mărită la 7.3% pacienți, în grupul 2 al aceluiași grup valoarea TG a fost marită la 12.3% pacienți, iar în lotul de control acest indice TG a fost marit la 13.1% pacienți. Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă.

Examenul ecografic al glandei tiroide a fost efectuat în perioada preoperatorie la toți pacienții incluși în cercetare, fiind metoda prin care s-a stabilit prezența formațiunilor solide tiroidieni, dimensiunea, numărul și localizarea lor. Astfel, observăm o predominare în lotul de cercetare grupul 1 a pacienților la care formațiunea tumorală malignă a tiroidei prezintă extindere

extracapsulară la 41.8% pacienți. Diferit diametral cu grupul II al lotului de cercetare unde majoritatea absolută de 93% pacienți prezentau formațiune tumorală a glandei tiroide mai mică de 2 cm. În lotul de control predomină la fel ca în grupul 1 a lotului de cercetare, pacienții cu afectarea extrafocală a tiroidei în 51.6% cazuri. Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă, confirmată prin testul Fisher Exact, diferență în comparație cu lotul de control, diferență între subloturile lotului de cercetare. Riscul absolut pentru pacienții cu mărimea formațiunii pînă la 2 cm de a fi în lotul de cercetare este de 62,1% (II: 53,0%-70,8%), RR 1,831 (II: 1,371-2,445); riscul absolut pentru pacienții cu formațiune extracapsulară de a fi în lotul de studiu este de 29,2% (II: 20,0%-38,7%), RR 0,493 (II: 0,347-0,699).

După analiza datelor despre localizarea procesului în dependență de lobi glandei tiroide observăm o predominare în lotul de cercetare grupul 1 a pacienților la care formațiunea era localizată în ambii lobi în 41.8% pacienți, iar în grupul 2 al lotului de cercetare predomină afectarea lobului stîng al glandei tiroide cu 47.4% cazuri. În lotul de control, predomină pacienții cu afectarea lobului drept în 41% cazuri. Astfel, observăm o distribuție diversă în cadrul pacienților incluși în studiu. Riscul absolut pentru pacienții cu afectarea lobului stîng de a fi în lotul de cercetare este de 62,3% (II: 50,7%-73,6%), RR 1,490 (II: 1,152-1,927). Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă, confirmată prin testul Fisher Exact, diferență în comparație cu lotul de control, diferență între subloturile lotului de cercetare.

Puncția ecoghidată efectuată preoperator a formațiunilor glandei tiroide cu suspiciu la malignizare asociate cu tiroidita autoimună, în studiu nostru a fost efectuată la 55 pacienți din lotul de cercetare. Rezultatele examenul citologic obținute după puncția ecoghidată a formațiunilor tiroidiene au fost efectuate conform clasificării Bethesda 2017. Astfel, în lotul de cercetare grup 1 rezultate neinformativ (Bethesda I) după puncția ecoghidată nu au fost. Cazurile corespunzătoare categoriei Bethesda I sunt mai susceptibile de a prezenta histologie benignă decât malignă, lucru care nu a fost identificat în studiul nostru și descris de Yang și colab . (2007) și Yassa și colab . (2007) (2,2% și respectiv 10% din ratele de malignitate, respectiv. Cu toate acestea, după cum au raportat Arul și colab.(2015) , prevalența malignității observate în Bethesda I poate varia considerabil (de la 0% la 35,3%) și, de asemenea, un număr mare de pacienți din această categorie nu sunt supuși intervenției chirurgicale, ceea ce poate influența ratele observate.

Prevalența rezultatelor Bethesda II (3,6%) a fost mai mică decât cea prevăzută de același sistem (60% -70%), precum și mai mică decât în alte studii (40% -87,5%) . Park și colab . (2014), care au observat, de asemenea, un procent mai scăzut decât era de așteptat în această categorie, afirmă că un posibil motiv este faptul că mulți pacienți care prezintă deja suspiciune clinică de carcinom tiroidian au fost direcționați de la alte servicii de sănătate pentru confirmarea

diagnosticului ipoteza de către FNA. Alte studii au arătat diagnostice histopatologice care variază de la cazuri fără malignitate până la diagnostice precum carcinom papilar, carcinom folicular, carcinom medular și limfom). Günes și colab . (2015) au raportat că, în cazurile fals-negative în FNA, eroarea de diagnostic interpretativă a fost deosebit de severă în „zona gri” a adenoamelor foliculare, varianta foliculară a carcinoamelor papilare și carcinoamelor papilare cu modificare chistică.

În studiul de față, prevalența cazurilor clasificate în categoria de diagnostic Bethesda III la 1 pacient 1.8 % a fost la fel ca cea prevăzută de TBSRTC (>7%), precum și ratele de prevalență (0,8% până la 18,8%) identificate în alte studii. Se recunoaște o mare variație a ratelor de malignitate din categoria Bethesda III între diferite instituții și în rândul citopatologilor din aceeași instituție, în funcție de locul în care au primit pregătire în citopatologie. În studiul nostru, leziuni maligne din această categorie au fost diagnosticate la 1 pacient . Se sugerează că cazurile cu atipie nucleară focală prezintă un risc mai mare de malignitate și ar trebui clasificate ca Bethesda V .

În 36 cazuri 65,5%, a fost stabilit diagnosticul de cancer tiroidian preoperator (Bethesda VI) care au fost confirmate postoperator, iar în 10 cazuri 18,2% rezultatul a fost suspexie la proces malign (Bethesda V). Bethesda IV (suspectie la neoplasm tiroidian) s-a determinat la 6 pacienți 10,9%. Pacienților din grupul 2 a lotului de cercetare nu li s-a efectuat puncție ecoghidată preoperatorie. Din datele ilustrate mai sus, observăm o dominanță maxim înregistrată pentru procesele maligne a glandei tiroide pe fundal de tiroidita autoimună, aceasta fiind reprezentată de Bethesda VI, în 36 cazuri (cca. 65% pacienți). La polul opus avem înregistrate 3 cazuri fals negative (sumar cca. 5% pacienți) ceea ce denotă o rată care influențează cert sensibilitatea și specificitatea metodei descrise. Pentru Bethesda V, respectiv Bethesda IV, am înregistrat cca. 18% respectiv 11%, astfel sumar putem afirma ca metoda aplicată permite stabilirea cu o acuratețe maximă a proceselor maligne a glandei tiroide, în cca. 94% cazuri. Implicând metode moderne, cu cheltuieli minime și fara riscuri exagerate (complicatii, reactii adverse etc.) putem aplica metoda optimă de tratament concordată la diagnosticul complet și corect.

În studiul de față, tratamentul chirurgical au fost supuși toți pacienții atât din lotul de cercetare cât și din lotul de control. Din totalul de 234 intervenții chirurgicale primare efectuate, s-au efectuat 195 tiroidectomii (83.33%), 29 rezecții tiroidiene (12,39%), 10 excizii cervicale de ganglioni limfatici (4,27%). Analizînd datele observăm o predominare în lotul de cercetare grup 1 a pacienților supuși intervenției chirurgicale în volum de tiroidectomie totală (87.3%), ceea ce reprezintă 48 pacienți, identic cu grupul 2 al lotului de cercetare majoritatea absolută de (87.7%), ceea ce reprezintă 50 pacienți. În lotul de control predomină la fel pacienții carora li s-a efectuat intervenția chirurgicală în volum de tiroidectomie totală (79.55%), ceea ce reprezintă 97 pacienți.

Rezecția tiroidiană unilaterală a fost efectuată în lotul de cercetare grup 1, la (5.5%), ceea ce reprezintă 3 pacienți, iar în grupul 2 a lotului de cercetare la (12.3%), ceea ce reprezintă 7 pacienți. În lotul de control acest tip de intervenție a fost efectuată la 19 pacienți ceea ce reprezintă 15.6%. Excizie regională ganglionară limfatică a fost intervenția chirurgicală efectuată în lotul de cercetare grup 1 la 7.3% ceea ce reprezintă 4 pacienți, iar în grup 2 la nici un pacient. În lotul de control așa tip de intervenție a fost efectuată la 4.9% ceea ce reprezintă 6 pacienți.

Examenului histopatologic a fost efectuat la toți pacienții incluși în studiu -112 pacienți din lotul de cercetare și 122 pacienți din lotul de control. Conform datelor Ghidului de practică clinică ESMO, rata crescută a incidenței se datorează aproape în totalitate diagnosticului crescut al cancerelor tiroidiene diferențiate (CTD) și, în special, al cancerelor tiroidiene papilare (CTP). Ratele de incidență pentru cancerelor tiroidiene foliculare (CTF), anaplazice (CTA) și medulare (CTM) au rămas relativ stabile în ultimii 30 de ani (94). În studiul nostru la fel au predominat carcinoamele papilare și anume în lotul de cercetare a studiului a prevalat un număr mai mare de carcinoame papilare, ceea ce a reprezentat 85% în grupul 1 și 79 % în grupul 2, forma care s-a evidențiat și în lotul de control cu o frecvență de 73 %. Carcinoamele foliculare s-au întâlnit în studiu în 4 % din cazuri atât în lotul de control cât și în cel de cercetare. Carcinoamele medulare au fost depistate în 4% grup 1 în lotul de cercetare și 2% grup 2 al aceluiași lot, tot ele reprezentând 8 % în lotul de control. Carcinoamele nediferențiate au fost depistate doar în lotul de control, reprezentind 1% din total. Examinând ganglionii limfatici excizați în urma exciziei regionale de ganglion limfatici, s-au depistat metastaze în ganglioni limfatici. Astfel, la pacienții care fac parte din lotul de cercetare grupul 1 au fost prezente metastaze la 8 pacienți (14.5%). La pacienții din grupul 2 a lotului de cercetare au fost prezente metastaze doar la 3 pacienți (5.3%). Se conservă tendința cu privire la metastazarea cancerului tiroidian (identic cu pacienții din lotul I grupul 1) pentru pacienții din lotul de control, unde au fost prezente metastaze la 23 pacienți (18.9%). Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă, însă testul Fisher Exact rezultă în $p < 0.043$, diferență în comparație cu lotul de control, diferență între subploturile lotului de cercetare. În urma efectuării examenului histopatologic am determinat cazuri de carcinom tiroidian cu număr diferit de focare, ele fiind unifocare, bifocale și multifocale. Observăm o predominare în lotul de cercetare grupul 1 a pacienților la care formațiunea tumorală malignă a tiroidei era unifocală în 47.3% pacienți, identic cu grupul 2 al lotului de cercetare majoritatea absolută de 77.2% pacienți. În lotul de control predomină la fel pacienții cu afectarea unifocală a tiroidei cu majoritatea simplă de 57.4% pacienți. Astfel, observăm o distribuție uniformă la capitolul patologiei unifocale a tiroidei în ambele loturi incluse în studiu. Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă, diferență în comparație cu lotul de control, diferență între subploturile lotului de cercetare.

Algoritmul de diagnostic și tratament al formațiunilor nodulare tiroidiene asociate cu tiroidita autoimună elaborat în urma cercetărilor realizate, are la bază examenul clinic, sonografic, ecografic și puncția ecoghidată. Mai informative s-au constatat a fi ecografia și examenul citologic al punctatului colectat prin aspirație ghidată, care a permis depistarea cancerului incipient pe fundal de tiroidita autoimună în 94% de cazuri.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Carcinomul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună înregistrează o creștere continuă în R. Moldova, astfel în 2017 el constituia 1,6 (la 100.000 populație), în 2018-1.8 (la 100.000 populație), iar în 2019 acesta a atins 2,6 (la 100.000 populație), afectând preponderent persoanele tinere până la 55 de ani (Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă (Chi-scor/gl/p-6,878/1/0.009), predominând femeile (Chi-scor denotă o diferență statistic semnificativă (Chi-scor/gl/p-14,370/1/0,000)).
2. Implementarea metodei de puncție ecoghidată a formațiunilor tiroidiene suspecte ameliorează substanțial rezultatele diagnosticului precum și tratamentul chirurgical al cancerului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună. Sumar, conform rezultatelor studiului nostru putem afirma că sensibilitatea metodei aplicate este de 94% .
3. Analiza intervențiilor chirurgicale efectuate pacienților cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună a demonstrat ca au predominat tiroidectomiile totale cu (87.3%) în grup 1 a lotului de cercetare și 87.7% în grupul 2 a lotului de cercetare, urmate de rezecții tiroidiene unilaterale cu 5,5 % în grupa 1 a lotului de cercetare și 12,3% în grupul 2 a aceluiași lot Chi-scor nu denotă diferență statistic semnificativă -Chi-scor/gl/p/7,121/4/0,118. Aceste operații asigură ablația, radicalitatea și micșorarea riscului lezării nervului laringian recurent în caz de recidive.
4. Algoritmul de diagnostic și tratament al formațiunilor nodulare tiroidiene asociate cu tiroidita autoimună elaborat în urma cercetărilor realizate, are la bază examenul clinic, hormonal, sonografic și puncția ecoghidată. Mai informative s-au constatat a fi ecografia și examenul citologic al punctatului colectat prin aspirație ghidată, care a permis depistarea cancerului tiroidian pe fundal de tiroidita autoimună în 94 % de cazuri.

RECOMANDĂRI

Pentru medici oncologi tumori regiunea cap și gât și endocrinologi

1. Cu scopul de a optimiza managementul diagnostico-curativ și a crește randamentul tratamentului chirurgical la pacienții cu tiroidita autoimună forma nodulară cu suspiciu la

malignizare se recomandă de utilizat „Algoritmul de diagnostic și tratament al carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună” propus și elaborat în conformitate cu condițiile locale.

Pentru administrația IMSP IOM

2. Metoda de puncție ecoghidată este o metodă nouă pentru IMSP IOM, de aceea este nevoie de specializări în domeniu a medicilor din cadrul CCD pentru a efectua metoda respectivă.
3. Pentru a oferi serviciul dat la toți pacienții care îl necesită, este nevoie de a mări numărul acestor investigații prestate conform poliței de asigurare, ceea ce va asigura un diagnostic stabilit mai rapid și respectiv un tratament efectuat în stadii mai precoce.

BIBLIOGRAFIE:

1. Source: Globocan 2018 [Internet]. 2019. p. 2018–9. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>
2. Biroul Național de Statistică, Ocrotirea sănătății, Morbiditatea populației la 100 000 locuitori pe Raioane/Regiuni, Clase de boli, Ani și Indicatori, actualizat în decembrie 2017.
3. Sursa F35 San, accesat 21 noiembrie 2018
4. Cancerul glandei tiroide, PCN 200, Chișinău, 2013.
5. ТРАПЕЗНИКОВА Н.Н. М., Онкология, Медицина, 1981
6. BOLTZE C, G BRABANT, DRALLE H, GERLACH R, ROESSNER A, HOANG VU C. Radiație indusă carcinogenezei tiroidian ca funcție de timp și de aprovizionare cu iod dietetice: Un model in vivo al tumorigeneza la șobolan. *Endocrinologie*. 2002; 143: 2584-92.
7. PURVES HD, GRIESBACH WE. Studii privind gușă experimentale; tumori tiroidiene la șobolanii tratați cu tiouree. *Br J Exp Pathol*. 1947; 28: 46-53.
8. RIESCO G, TAUROG A, LARSEM R, KRULICH L. Tiroiditele acute și cronice, răspunsurile la deficit de iod la șobolani. *Endocrinologie*. 1977; 100: 303-13.
9. KAPLAN MM. Progresul în cancer tiroidian. *Endocrin Metab Clin*. 1990; 19: 469-78.
10. DONIACH I, WILLIAMS ED. Dezvoltarea tumorilor tiroidiene și pituitare la șobolan doi ani după tiroidectomie parțială. *Br J Cancer*. 1962; 16: 222-31.
11. ZIMMERMANN MB, BOEIAERT K. Deficit de iod și tulburări tiroidiene. *Lancet Diabet Endocrinol*. 2015; 3: 286-95.
12. PACINI F., VORONTSOVA T., DEMIDCHIK EP, MOLINARO E, AGATE L, ROMEI C, SHAVROVA E, CHERSTVOY ED, IVASHKEVITCH Y, et al. 1997 Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3563–3569
13. ЦЫБЫРНА, Г. Лечение местно распространенного рака головы и шеи. Кишинев, Штиинца, 1987.
14. CLIPCA, A. Aspecte clinico-morfologice ale cancerului tiroidian „ocult” și incipient”. Tz. de doct. în medicină. Chișinău, 2008.
15. ȚÎBÎRNĂ, A. Particularitățile epidemiologice, clinico-morfologice și chirurgicale ale adenomului și cancerului glandei tiroide. Tz de doct. în medicină. Chișinău, 2010.
16. <http://www.saptamanamedicala.ro/articole/Scintigrafia-tiroidiana>
17. <https://addon.life/ro/2021/06/09/symptoms-treatment-diet-foods-thyroid-cancer/18> Negri E, Dal Maso L, Ron E et al.. O analiză combinată a studiilor caz-control ale cancerului tiroidian. II.

18. Factori menstruali și reproductivi. Controlul cauzelor cancerului. 1999; 10: P.143–155.
19. KILFOY BA, DEVESA SS, WARD MH et al.. Sexul este un modificador de efect specific vârstei pentru cancerule papilare ale glandei tiroide. *Cancer Epidemiol. Biomarkeri Prev.* 2009; (18):P. 1092–1100.
20. RAHBARI R., ZHANG L., et KEBEBEW E.. Thyroid cancer gender disparity, *Future Oncol*, 2010 Nov; 6(11): P.1771–1779.
21. OTT R.A, MCCALL A.R., MCHENRY C. et al. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis // *Am Surg.*-1987.-V.53.-P.442–445.
22. CIPOLLA C., SANDONATO L., GRACEFFA G. et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma // *Am Surg.*-2005.-V.71.-P.874–878.
23. ARIF S., BLANES A., DIAZ-CANO S.J. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma // *Histopathology.*-2002.-V.41.-P.357–362.
24. GHOBADA., CARL D. Autoimmune Thyroid Disease: A Risk Factor for Thyroid Cancer // *Endocrine Practice.*-2011.-Vol. 17, N2 P.201-209.
25. LARSON S. D., JACKSON L. N., RIAL T. S. et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with hashimoto's thyroiditis and the role of the pi3k/akt pathway // *J Am Coll Surg.*-2007.-V.204,N5.-P. 764–775.
26. IMAM S, PAPANODIS R, SHARMA D, JAUME JC.. *Endocr Relat Cancer* 21 : 505-516
27. DAILEY ME, LINDSAY S, SKAHEN R. Relația neoplasmelor tiroidiene cu boala Hashimoto a glandei tiroide. *AMA Arch. Surg.* 1955; 70 : P.291-297.
28. PINO RIVERO V., GUERRA CAMACHO M., GARCIA M., TRINIDAD RUIZ G., Pardo Romero G, Gonzalez Palomino A, Blasco Huelva A. Incidența carcinomului tiroidian în tiroidita lui Hashimoto. *Experiența noastră și revizuirea literaturii. Un Otorrinolaringol. Ibero. A.m.* 2004; 31 :P. 223-230.
29. COUSSENS LM, WERB Z. Inflamație și cancer. *Natură.* 2002; 420 (6917):P. 860-867. doi: 10.1038 / nature01322.
30. COLOTTA F, ALLAVENA P, SICA A, și colab. Inflamația asociată cu cancerul, al șaptelea semn distinctiv al cancerului: legăturile cu instabilitatea genetică. *Carcinogeneza.* 2009; 30 (7): 1073-1081. doi: 10.1093 / carcin / bgp127.
31. CRAWFORD S, BELAJIC D, WEI J, et al. Un nou inhibitor al B-RAF blochează sinteza interleukinei-8 (IL-8) în xenogrefe de melanom uman, dezvăluind IL-8 ca un biomarker de farmacodinamică potențial. *Mol Cancer Ther.* 2008; 7 (3):P. 492-499. doi: 10.1158 / 1535-7163.MCT-07-0307.
32. ASIOLI S, ERICKSON L., LLOYD RV. Cuiburi cu celule solide în trăsăturile de împărțire

- a tiroiditei Hashimoto cu microcarcinom papilar tiroidian. *Endocr Pathol.* 2009; 20 :P. 197-203. doi: 10.1007 / s12022-009-9095-x.
33. BURSTEIN DE. Detectarea imunohistochimică a p53 homolog p53 în cuiburi de celule solide, carcinomul papilar tiroidian și tiroidita Hashimoto: o ipoteză a celulelor stem de oncogeneză a carcinomului papilar. *Hum Pathol.* 2004; 35 (4):P.465-473. doi: 10.1016 / j.humpath.2003.10.027.
 34. MARCHETTI I, LESSI F, MAZZANTI CM, BERTACCA G, ELISEI R, COSCIO GD, PINCHERTA A, BEVILACQUA G. A morpho-molecular diagnosis of papillary thyroidcarcinoma: BRAF V600E detection asan important toolin preoperative evaluation of fine-needle aspirates. *Thyroid.* 2009;19(8):P. 837-842
 35. CAMESELLE-TEIJEIRO J, et al. Mutație BRAF în hiperplazia cuiburilor de celule solide asociată cu carcinomul papilar tiroidian. O leziune precursor? *Hum Pathol.* 2009; 40 :P. 1029-1035. doi: 10.1016 / j.humpath.2008.11.015.
 36. FIORE E. et al. Tiroidita Hashimoto este asociată cu carcinom papilar tiroidian: rolul TSH și a tratamentului cu L-tiroxină. *Endocr Relat Cancer.* 2011; 18 (4): P.429-437. doi: 10.1530 / ERC-11-0028.
 37. WATTERS KF, CARPENTER AD, LADENSON PW, COOPER DS, DING EL. Diagnosticul diagnosticului cu tirotropină și cancer tiroidian: o analiză sistematică și o meta- analiză a răspunsului la doză-răspuns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 :P. 2682-2692. doi: 10.1210 / jc.2012-1083.
 38. BOJANA J, et al. Tiroidita Hashimoto și carcinomul papilar tiroidian: există o corelație? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 : P.474-482. doi: 10.1210 / jc.2012-2978.
 39. BORRELLO MG, ALBERTI L, FISHER A, DEGLINNOCENTI D, FERRARIO C, et al. 2005 Inducerea unui program proinflamator în tirocite normale umane de către oncogena RET / PTC1. *Proc Natl Acad Sci SUA* 102 : 14825-14830
 40. NOSE F, ICHIKAWA T, FUJIWARA M, OKKAYASU I. 2002 Reglarea în sus a expresiei ciclooxigenazei-2 în tiroidita limfocitică și tumorile tiroidiene: corelație semnificativă cu sintaza oxidului nitric inductibil. *Am J Clin Pathol* 117 : P.546-551.
 41. IMAM S, PAPARODIS R, SHARMA D, JAUME JC..*Endocr Relat Cancer* 21 : 505-516
 42. PHILIP F., BAXTER J., FROHMAN L., *Endocrinology and Metabolism – Thyroid Disease, Third Edition, 1995, p. 45.*
 43. FRANCIS S. GREENSPAN, *Basic and clinical endocrinology, vol. II – Thyroid Gland – Third Edition, 1990, p. 107*
 44. SUH I, VRIENS MR, GUERRERO MA, GRIFFIN A, SHEN WT, DUH QY, CLARK OH,

- KEBEBEW E 2010 Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid. *Am J Surg* 200:P.41–46.
45. LEE EK, CHUNG KW, MIN HS, KIM TS, KIM TH, RYU JS, JUNG YS, KIM SK, LEE YJ 2012 Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules. *J Korean Med Sci* 27:1014–1018 809–814.
46. DIAZZI C, MADEO B, TALIANI E, ZIRILLI L, ROMANO S, GRANATA AR, et al. 2013 The diagnostic value of calcitonin measurement in wash-out fluid from fine-needle aspiration of thyroid nodules in the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Endocr Pract* 19:769– 77
47. <https://www.centruldrd.ro/blog/ce-inseamna-ti-rads>
48. GHARIB H, GOELLNER JR. Biopsia prin aspirare cu ac fin a tiroidei: o evaluare. *Ann Intern Med.* 1993; 118 :P. 282–289.
49. BOJANA J, et al. Tiroidita Hashimoto și carcinomul papilar tiroidian: există o corelație? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 : 474-482. doi: 10.1210 / jc.2012-2978.
50. BONGIOVANNI M, SPITALE A, FAQUIN WC, MAZZUCHELLI L, BALOCH ZW. Sistemul Bethesda pentru raportarea citopatologiei tiroidei: o meta-analiză. *ActaCytol.* 2012; 56 :P. 333–339.
51. BALOCH ZW, LIVOLSI VA, ASA SL, ROSAI J, MERINO MJ, RANDOLPH G, VIELH P, DEMAY RM, et al. 2008 Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid FineNeedle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 36:P.425–437.
52. GHARIB H, PAPINI E, PASCHKE R, DUICK DS, VALCAVI R, HEGEDUS L, VITTI P, AACE / AME / ETA Task Force on Thyroid Nodules Association Americane de Endocrinologi Clinici, Associazione Medici Endocrinologi și European Thyroid Association; 16 (supl. 1):P. 1–43.
53. CRIPPA S, MAZZUCHELLI L, CIBAS ES, ALI SZ 2010 The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol* 134:P.343–344
54. THEOHARIS CG, SCHOFIELD KM, HAMMERS L, UDELSMAN R, CHHIENG DC 2009 The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution *Thyroid* 19:P.1215–1223.
55. BONGIOVANNI M, SPITALE A, FAQUIN WC, MAZZUCHELLI L, BALOCH ZW 2012 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 56:P.333–339.
56. LAYFIELD LJ, ABRAMS J, COCHAND-PRIOLETT B, EVANS D, et al. 2008 Post- thyroid

- FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 36:P.442–448
57. CHEN JC, PACE SC, CHEN BA, KHIYAMI A, MCHENRY CR. Randamentul biopsiei repetate de aspirație cu ac fin și rata malignității la pacienții cu atipie sau leziune foliculară cu semnificație nedeterminată: impactul sistemului Bethesda pentru raportarea citopatologiei tiroidiene. *Interventie chirurgicala*. 2012; 152: 1037–44. doi: 10.1016 / j.surg.2012.08.052.
58. MCHENRY CR, WALFISH PG, ROSEN IB. Biopsie de aspirare cu ac fin, non-diagnostic. O dilemă în gestionarea bolii tiroidiene nodulare. *Sunt Surg*. 1993; 59 : 415-19.
59. NAYAR R, VANOVIC M. 2009 The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer* 117:P.195–202.
60. JARA SM, BHATNAGAR R, GUAN H, GOCKE CD, ALI SZ, TUFANO RP 2014 Utility of BRAF mutation detection in fine-needle aspiration biopsy samples read as „suspicious for papillary thyroid carcinoma“. *Head Neck* doi: 10.1002/hed.23829.
61. LUU MH, FISCHER AH, PISHARODI L, OWENS CL 2011 Improved preoperative definitive diagnosis of papillary thyroid carcinoma in FNAs prepared with both ThinPrep and conventional smears compared with FNAs prepared with ThinPrep alone. *Cancer Cytopathol* 119:P.68–73.
62. Curs pentru studenții la medicină-web medlife.ro-web mag.jpg
63. SUGITANI I, MIYAUCHI A, SUGINO K, et. al Factorii prognostici și rezultatele tratamentului pentru carcinomul tiroidian anaplastic: Studiul de cohortă al studiului ATC Research Consortium din 677 de pacienți. *World J Surg*. 2012; 36: 1247-54.
64. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-012-1437-z>.
65. librepathology.org
66. en.wikipedia.org
67. researchgate.net
68. HAIGH PI. Carcinom tiroidian anaplastic. *Curr Treat Opțiuni Oncol*. 2000; 1: 353-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-000-0051-8>.
69. <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
70. LEIKER AJ, YEN TW, CHEUNG K et al. Analiza costurilor lobectomiei tiroidiene și a secțiunii înghețate intraoperatorii versus tiroidectomia totală la pacienții cu diagnostic citologic de „suspect pentru cancerul tiroidian papilar”. *Chirurgie*.2013; 154 : 1307–1313; discuție P.1313–1314.

71. TUTTLE RM. Cancer tiroidian diferențiat: prezentare generală a managementului. Accesat pe 29 ianuarie 2018.
72. NIXON IJ, GANLY I, SHAH JP. Cancer tiroidian: intervenție chirurgicală pentru tumora primară. *Oncol oral*. 2013; 49 : P.654-658.
73. LUCCHINI R, MONACELLI M, SANTOPRETE S. et al.. Tumori tiroidiene diferențiate: indicații chirurgicale. *G Chir*. 2013; 34 :P. 153–157.
74. RUDOLPH N., DOMINGUEZ C, BEAULIEU A. et al. Morbiditatea chirurgiei reoperatorii pentru gușa nodulară benignă recurentă: impactul lobectomiei tiroidiene unilaterale anterioare versus tiroidectomia subtotală. *J Res. Tiroidiană*. 2014; 2014 : 231857.
75. COOPER DS, DOHERTY GM, HAUGEN BR et al. (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differential Thyroid Cancer. *Tiroida*. 2009; 19 : 1167–1214. Errata în: *tiroidă*. 2010; 20: 674–675; *Glanda tiroida*. 2010; 20: 942.
76. TERRIS DJ, SNYDER S, CARNEIRO-PLA D et al. Pentru Asociația Americană a Tiroidei, Comitetul pentru Afaceri Chirurgicale. Declarația American Thyroid Association despre tiroidectomia ambulatorie. *Tiroida*. 2013; 23 :P. 1193–1202.
77. KHAVANIN N, MLODINOW A, K. JYS et al. Predictorii ai readmisiei de 30 de zile după tiroidectomia ambulatorie: o analiză a setului de date NSQIP din 2011. *Sunt J otolaringol*. 2014; 35 P.: 332–339.
78. CHRISTOU N, MATHONNET M. Complicații după tiroidectomie totală. *J Visc Surg*. 2013; 150 :P. 249–256.
79. CLIM, C.; PALADE, V.; POPA INA. Aspecte ale tratamentului chirurgical al cancerului tiroidian pe fond de struma Hashimoto în: Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași, 21-23 noiembrie 2013. pag. 223.
80. КЛИМ К.И., ПОПА И.В. Особенности хирургического лечения рака щитовидной железы на фоне струмы Хашимото. // Евразийский онкологический журнал №3(03), 2014. Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, 16-18 сентября Казань (Республика Татарстан), 2014г. С.169.
81. SHORE S, WAGHORN AJW. Tiroidectomia. *Chirurgie (Oxf)*. 2011; 29:P.446–450.
82. CALOGERA C., BORDOȘ D. – Chirurgia tiroidei și a paratiroidelor. Ed. Facla, Timișoara
83. MCHENRY CR, JIN J. Managementul de cancer tiroidian. În: Cameron JL, Cameron AM, editori. *Terapia chirurgicala curent*. 10 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011. pp. 602-10. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-0823-3.10135-3>
84. ROSENBAUM, MA, MCHENRY CR. Managementul contemporan de carcinom papilar al glandei tiroide. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009; 9: 31729.

<http://dx.doi.org/10.1586/14737140.9.3.317>.

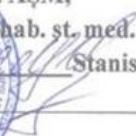
85. PHITAYAKORN R, MCHENRY CR. Carcinom cu celule foliculare și Hurthle a glandei tiroide. *Surq Oncol Clin N Am*. 2006; 15: 603-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2006.05.011>.
86. Asociația Americană tiroidiană (ATA), Ghiduri la nivelul tiroidei. Nodulii și cancer tiroidian diferentiat. Cooper DS, GM Doherty, Haugen BR, și colab. Ghiduri de management pentru pacienții cu noduli tiroidieni și cancer tiroidian diferentiat. *Glanda tiroida*. 2009; 19 : 1167-214. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2009.0110>.
87. PLOCKINGER U, RINDI G, ARNOLD R, et al. Ghiduri pentru diagnosticarea și tratamentul tumorilor gastrointestinale neuroendocrine. O declarație de consens în numele Neuroendocrinologiei Societății Europene de Tumori Neuroendocrine (ENETS).2004; 80: 394-424. <http://dx.doi.org/10.1159/000085237>.
88. <http://www.proceduri.romedic.ro/tiroidectomia-subtotala-si-totala>
89. GH. ȚÎBÎRNĂ. Ghid clinic de oncologie. Editura „Universul”, 2003.
90. L. SPINEI, O. LOZAN, V. BADAN; Biostatistica / Univ. de Stat de Medicină și Farmacie, „Nicolae Testemițanu”; Școala de Management în Sănătate Publică. – Ch.: Școala de Management în Sănătate Publică, 2009 - 186 p. 59
91. BERNOULLI L. Probabilități și statistică. București, 2011
92. SPINEI L. Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate. Chișinău, 2012.
93. COROBCEAN N. Profilaxia și tratamentul pancreatitei acute postoperatorii la bolnavii operați pe motiv de cancer gastric. Teza de doctor în medicina, 2014.
94. Pragul de vârstă al clasificării AJCC a VIII-a ediție este util pentru indicarea pacienților cu cancer tiroidian papilar agresiv în practica clinică.
95. HAYMART MR, REPPLINGER DJ, LEVERSON GE, ELSON DF, SIPPPEL RS, JAUME JC, CHEN H 2008 Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 93.
96. KAZAURE HS, ROMAN SA, SOSA JA. Impactul vârstei asupra stadializării cancerului tiroidian. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018; 25: 330-4.
97. PERRIER ND, BRIERLEY JD, TUTTLE RM. Carcinom tiroidian diferențiat și anaplastic: modificări majore în comitetul mixt american pentru cancer, ediția a opta, manualul de stadializare a cancerului CA Cancer J Clin. 2017; 68: P.55-63.
98. ABBAS A. Tam, DIDEM O., SEVGUL Fakı, M. C. BILGINERr, R. ERSOY, B. CAKIR Grupurile sanguine ABO, factorul Rh și riscul de cancer al tiroidei: la „B” sau nu la „B” Noiembrie 2019 *Cercetare endocrină* 45 (2):P. 1-10.

99. BAELAERT K. The association between serum TSH and TSH concentration and thyroid cancer *EndocrRelatCancer*. 2009; 16(4): P.1065-1072.
100. BOELAERT K, HORACEK J, HOLDER RL, WATKINSON JC, SHEPPARD MC, FRANKLYN JA 2006 Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 91:P.4295–4301
101. IOANNIS V., BOUTZIOS G., CHARITOU DIS G., KOUKOULIOTI E., KARATZAS T., Anticorpul tiroglobulinici ar putea fi un potențial marker predictive pentru carcinomul tiroidian papilar.
102. www.ghid-cancer.ro
103. BACALÎM L. Rolul ovarectomiei în tratamentul complex al cancerului glandei mamare. Tz de doct. în medicină, 2020.
104. LAURENȚIU M., CARMEN P., CLAUDIA G., Ghid de tehnici de histologie, citologie, imunohistochimie. Ediția a II-a. Craiova, 2007.

ANEXA 1 Certificat de inovator nr.5792 din 28.10.2021




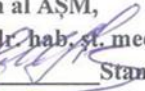




ANEXA 2 Act nr.66 de implementare a inovației

	<p>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</p>	Pag. 5 / 5
<p style="text-align: right;">"APROB"</p> <p style="text-align: center;">Prorector pentru activitate: de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.  Stanislav GROPPA 2020</p> <p style="text-align: center;"> ACTUL nr. 66 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)</p> <p>1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE PUNȚIE ECHOGHIDATĂ A NODULILOR GLANDEI TIROIDE "</p> <p>2. Autori: SCLIFOS Ina, medic, doctoranda</p> <p>3. Numărul inovației Nr. 5792 din 28 octombrie 2020.</p> <p>4. Unde și când a fost implementată: CCD IMSP IOM</p> <p>5. Eficacitatea implementării: În premieră în cadrul IMSP IOM a fost introdusă metoda de punție echoghidată a formațiunilor localizate în glanda tiroidă. Rezultatele investigației citologice obținute prin punție echoghidată a nodulilor localizați în glanda tiroidă au permis optimizarea tratamentului acestei categorii de pacienți prin personalizarea intervențiilor chirurgicale. Utilizarea metodei implimentate de autor permite depistarea precoce a carcinomului tiroidian în cazul formațiunilor mici, supravegherea în dinamică a pacienților cu formațiuni benigne cu scop de depistare precoce a procesului de malignizare, confirmarea sau infirmarea preoperatorie a elementului oncologic ceea ce duce la aprecierea tacticii corecte de tratament, ameliorând astfel, rata de supraviețuire și calitatea vieții pacienților</p> <p>6. Rezultatele: Rezultatul inovației constă în optimizarea diagnosticului și a tratamentului pacienților cu noduli tiroidieni. Scopul propunerii constă în utilizarea punției echoghidate a nodulilor tiroidieni preoperator în scopul aprecierii volumului intervenției chirurgicale. Avantajul metodei propuse constă în confirmarea carcinomului tiroidian preoperator și stabilirea tacticii ulterioare de tratament. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IOM.</p> <p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i></p> <p>Director IMSP IOM  Larisa CATRINICI</p> <p>Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med.  Elena RAEVSCHI</p> <p></p> <p style="text-align: right;">5</p>		

ANEXA 3 Certificat de inovator nr.5850 din 07.06.2021



ANEXA 4 Act nr. 34 de implementare a inovației

	<p>Instituție Publică USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</p>	<p>Pag. 2 / 2</p>
<p style="text-align: right;">“APROB”</p> <p style="text-align: center;">Prorector pentru activitatea de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.  Stanislav GROPPA 2021</p> <p style="text-align: center;"> ACTUE DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Denumirea ofertei pentru implementare: “ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL CANCERULUI GLANDEI TIROIDE ASOCIAT CU TIROIDITA AUTOIMUNĂ”2. Autori: SCLIFOS Ina, medic, doctoranda, ȚĂBĂRNĂ Gheorghe, academician al AȘM, dr.hab.șt.med., prof.univ., MARTALOG Valentin, dr. șt. med., conf. univ.3. Numărul inovației Nr. 5850 din 07 iunie 2021.4. Unde și când a fost implementată: CCD IMSP IOM, 20215. Eficacitatea implementării: Eficacitatea algoritmului propus constă în optimizarea diagnosticului și tratamentului pacienților cu tiroidită autoimună forma nodulară cu suspjecție la cancer tiroidian prin reducerea numărului de tiroidectomii efectuate nemotivat, micșorarea riscului de lezare a nervului laringian intraoperator și o calitate a vieții bolnavilor mai bună.6. Rezultatele: Rezultatul inovației constă în optimizarea metodelor de diagnostic și aprecierea corectă a tacticii de tratament la pacienții cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună. Avantajul algoritmului propus constă în stabilirea carcinomului tiroidian preoperator și va determina conduita terapeutică necesară.7. Obiecții/Propuneri: Avantajele algoritmului propus constă în disponibilitatea metodelor relativ simple în executare, puțin costisitoare, care permit de a confirma elementul oncologic preoperator și a decide o tactica terapeutică-intervențională corectă. <p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i></p> <p>Vicedirector medical IMSP IOM, dr.șt.med.</p> <p>Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med.</p> <p style="text-align: right;"> Prepelită Corneliu</p> <p style="text-align: right;"> Elena RAEVSCHI</p> <p></p>		

DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnta, Sclifos Ina, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatele propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Sclifos Ina

Semnătura

Data



Informații personale

Nume / Prenume

Adresa

Telefoane

e-mail

Sex

Data nașterii

Naționalitatea

Experiența profesională

Perioada

Funcția și postul ocupat

Tipul activității

Educație și formare

Perioada

Calificarea/diploma obținută

Numele și tipul instituției de învățământ

Perioada

Calificarea/diploma obținută

Numele și tipul instituției de învățământ

Perioada

Calificarea/diploma obținută

Numele și tipul instituției de învățământ

Perioada

Calificarea/diploma obținută

Numele și tipul instituției de învățământ

Alte formări/instruiri

15.07. – 10.08.2012

01.07. -01.08.2009

25.01.-12.02.2016

11.02.-26.02.2019

Ina Scifos

Republica Moldova, mun. Chișinău, Acad. S. Rădăuțanu 9-234

Mobil: (+373) 68045395

sclifos.ina@yahoo.com

Feminin

07.02.1987

Republica Moldova

2014 – prezent

medic oncolog în secția Tumori regiunea cap și gât,
IMSP Institutul Oncologic
Medicină

2015-2021

Școala doctorală în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", specialitatea 321.20 Oncologie și Radioterapie

2010 - 2014

Rezidențiat. Diploma nr. 005987, din 15 iunie 2014
Catedra Oncologie, hematologie și radioterapie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

2004 - 2010

Student
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

1993 - 2004

Elev
Școala primară, s. Japca, r. Florești

◆ Educație profesională continuă:

- ✓ Stagiu practic în s. Ginecologie din HELIOS KLINICUM Berlin-Buch, Germania
 - ✓ Stagiu practic în s. Ginecologie Hopital du Nord, Marseille, Franța
 - ✓ Diagnosticul și tratamentul tumorilor sferei ORL.
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
 - ✓ Ultrasonografia glandei tiroide, glandei salivare și zonele regiunale de circulație limfatică.
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
1. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași, 21-23 noiembrie, 2013.
 2. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași, 27-30 noiembrie, 2014.
 3. Simpozion consacrat aniversării de 40 ani ai catedrei de Oncologie, Hematologie și Radioterapie cu participare internațională: Vigilența oncologică în activitatea medicală, depistare precoce și tratamentul

<p><i>Limba maternă</i> <i>Competențe și aptitudini PC</i> <i>Competențe organizaționale/ manageriale</i></p> <p>Informații suplimentare</p>	<p>tumorilor, 2016.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. IX СЪЕЗД ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ И ЕВРАЗИИ. 15-17 июня 2016 г. Минск. 5. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași, 23-26 noiembrie, 2017. 6. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași, 21-24 noiembrie, 2019. 7. Congresul Oncologilor din Republica Moldova cu participare internațională, ediția a v-a Prevenția și controlul cancerului – o continuă provocare, Chișinău, 8-9 octombrie, 2020. 8. VII Международной научно-практической конференции CHALLENGES IN SCIENCE OF NOWADAYS (26-28 ноября 2020 года в г. Вашингтон, США) online. 9. VIII Международной научно-практической конференции CHALLENGES IN SCIENCE OF NOWADAYS (4-5 апреля 2021 года в г. Вашингтон, США), online. 10. Внеочередной XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н., посвященный 25-летию АДИОР, 7-9 апреля 2021 в онлайн формате. 11. IV Международной научно-практической конференции SCIENTIFIC COMMUNITY: INTERDISCIPLINARY RESEARCH (18-19 мая 2021 года в г. Гамбург, Германия) в онлайн формате. 12. III Международной научно-практической конференции EXPERIMENTAL AND THEORETICAL RESEARCH IN MODERN SCIENCE (26-28 июля 2021 года в г. Кишинев, Молдова) <p>Aptitudini și competențe personale: Română Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point; Internet</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Punctualitate ◆ Spirit de echipă ◆ Planificare <p>Căsătorită, 2 copii Permis de conducere – Categoria A, B</p>
<p>Persoane de referință:</p>	<p>Martalog Valentin, dr. șt. med., conferențiar universitar</p>