

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი  
ხელნაწერის უფლებით

ეკატერინე ბარაბაძე

**BRAF მუტაციის ექსპრესიის თავისებურებანი ფარისებრი  
ჯირკვლის სხვადასხვა ტიპის კვანძოვანი დაზიანებების  
დროს**

მედიცინის აკადემიური დოქტორის ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი  
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი პროფ. გიორგი ბურკაძე

თბილისი 2018

## სარჩევი

დისერტაციის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა-----	3
გამოყენებული გრაფიკების სია-----	4
გამოყენებული სქემების სია-----	5
გამოქვეყნებული ცხრილების სია-----	6
შესავალი-----	7
თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა-----	13
თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები-----	50
თავი III. საკუთარი გამოკვლევების შედეგები-----	56
თავი IV. გამოკვლევების შედეგების განხილვა-----	84
დასკვნები -----	92
პრაქტიკული რეკომენდაციები -----	94
გამოყენებული ლიტერატურა -----	96

## დისერტაციის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა

1. “ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიების განაწილების თავისებურებანი საქართველოში სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში. Distribution of thyroid pathologies in different age groups in Georgia“\_\_Georgian Medical News, N-9(246), სექტემბერი 2015, გვ 41-46.
2. “ფარისებრი ჯირკვლის წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალების დიაგნოსტიკური სირთულეების და დიაგნოსტიკების დახვეწილი პრინციპების მიმოხილვა“, „Accurate diagnosis of thyroid nodules:a review of diagnostic dilemmas on thyroid fine-needle aspiration biopsies“\_\_Georgian Medical News- N-3(252), მარტი 2016, გვ 89-95.
3. “BRAF ანტისხეულის ექსპრესიის თავისებურებები ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა ტიპის კვანძოვანი დაზიანებებისას“- „BRAF antibody expression in the different types of thyroid nodular lesions“\_\_Georgian Medical News\_N10(271) ოქტომბერი 2017, გვ. 107-113.
4. ფარისებრი ჯირკვლის ციტოპათოლოგიური დიაგნოსტიკა ბეტესდას სისტემის მიხედვით: საქართველოში წარმოებული ჰოსპიტალური კვლევა-სტუდენტებისა და ახალგაზრდა მკვლევარების მესამე საერთაშორისო კონფერენცია, თბილისი, საქართველო, 2015წ.
5. ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიების მორფომოლეკულური დიაგნოსტიკა-ციტოლოგთა ორმოცდამეერთე ვეროპული კონფერენცია-მადრიდი, ესპანეთი, 2018წ.

## გამოყენებული გრაფიკების სია

- გრაფიკი 1.** ურთიერთკავშირი ასაკობრივ ჯგუფებსა და წერილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსით მიღებული მასალების ბეტესდას კლასიფიკაციის კატეგორიებს შორის----- 56
- გრაფიკი 2.** ურთიერთკავშირი ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კლასიფიკაცია 1-ს შორის----- 57
- გრაფიკი 3.** კეთილთვისებიანი წარმონაქმნების თანაფარდობა ბეტესდა 2 კატეგორიაში-----59
- გრაფიკი 4.** ურთიერთკავშირები ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კლასიფიკაციით მეორე კლასს(BN)-კეთილთვისებიან დაზიანებებს შორის--- 60
- გრაფიკი 5.** ბეტესდა 3 კატეგორიის ჰისტოლოგიური შეფასების შემდგომი მონაცემები-----64
- გრაფიკი 6.** ურთიერთკავშირები ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კლასიფიკაციით მესამე კლასს-AUS განუსაზღვრელი ატიპიის მქონე დაზიანებებს შორის----- 65
- გრაფიკი 7.** ურთიერთკავშირი ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კლასიფიკაციით მეოთხე კლასს-ფოლიკულურ ნეოპლაზიებს შორის----- 67
- გრაფიკი 8.** ურთიერთკავშირი ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კლასიფიკაციით მესამე კლასს-საეჭვო ავთვისებიანობაზე დაზიანებებს შორის-----70
- გრაფიკი 9.** ბეტესდა 6 კატეგორიის ჰისტოლოგიური შეფასების შემდგომი მონაცემები-----72
- გრაფიკი 10.** ურთიერთკავშირი ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კლასიფიკაციით მეექვსე კლასს-ავთვისებიან დაზიანებებს შორის----- 73
- გრაფიკი 11.** BRAF ანტისხეულის ექსპრესიასა და ფარისებრი ჯირკვლის ჰისტოტიპებს შორის არსებული ურთიერთკავშირი----- 76

## გამოყენებული სქემა

სქემა 1. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ აღიარებული ფარისებრი ჯირკვლის არამედულარული კიბოს 2017 წლის მოდიფიცირებული ვერსია----- 25

გამოყენებული ცხრილების სია

ცხრილი 1. ანტისხეულთა ექსპრესიასა და ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა კვანძოვან დაზიანებებს შორის არსებული კორელაციები-----  
----- 74

ცხრილი 2. კორელაციები BRAF მუტაციის ექსპრესიასა და HBME-1, CK-19, KI-67 CD-56, TTF-1 ექსპრესიას შორის-----75

## შესავალი

ფარისებრი ჯირკვლის კიბო ყველაზე ხშირი ენდოკრინული სიმსივნეა(1). მსოფლიოს მასშტაბით აღინიშნება ახალი შემთხვევების ყოველწლიური ზრდა და ამავე დროს, მატულობს ახლადდიაგნოსტირებული შემთხვევების პროცენტული მაჩვენებელიც(2). დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრის(NCDC) მონაცემებზე დაყრდნობით, საქართველოში კიბოს პოპულაციური რეგისტრის 2015 წლის მონაცემების მიხედვით ფარისებრი ჯირკვლის კიბომ მე-2 ადგილი დაიკავა ქალებში რეგისტრირებული ყველა ლოკალიზაციის კიბოს ახალ შემთხვევებში. ამავე მონაცემებზე დაყრდნობით, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ახალი შემთხვევების რაოდენობა, მოზარდ გოგონებში პირველ ადგილს, ხოლო მოზარდ ბიჭებში მეორე ადგილს იკავებს(3). მსოფლიო სტატისტიკით ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს განსაკუთრებული ზრდა აღინიშნა, ხოლო მათი ძირითადი უმეტესობა კლასიკურ პაპილარულ კარცინომაზე მოდის(1). კიბოს სტატისტიკისთვის ძალიან მნიშვნელოვანია ის ფაქტიც, თუ რომელ ასაკობრივ ჯგუფში ხდება მისი გამოვლენა, ვინაიდან ცალკეული სიმსივნური შემთხვევებისთვის ჩამოყალიბდა მოდელი, რომლითაც განისაზღვრება კიბოს ლატენტურობა (4). ასაკი, ისევე როგორც, სიმსივნის ზომა, მნიშვნელოვანი ფაქტორია რისკის განსაზღვრისთვის, მაგალითად, 1 სმ ზომის კვანძი ახალგაზრდა ასაკში ატარებს განხვავებულ რისკს ამავე ზომის კვანძისაგან 70 წლის ასაკში, ლატენტური პერიოდი მოკლეა ახალგაზრდა ასაკში, შესაბამისად ზრდის სიხშირე მაღალია, მაღალია მეტასტაზირების კოეფიციენტიც. საკმაოდ ვრცელმა კვლევამ (5) გვიჩვენა, რომ მიკროკარცინომების შემთხვევაში, მეტასტაზირების რისკი უფრო მაღალია ახალგაზრდა ასაკობრივ ჯგუფებში, ვიდრე ხანდაზმულ ასაკში.

მიუხედავად იმისა, რომ წინა წლებთან შედარებით სამედიცინო მომსახურებაზე ხელმისაწვდომობა გაიზარდა, გაუმჯობესდა დიაგნოსტიკის მეთოდები, შესაძლებელი გახდა მაღალტექნოლოგიური აპარატურით კიბოს ადრეული

გამოვლენა და ამავე დროს, გაუმჯობესდა მკურნალობის ტაქტიკა, შემუშავდა ახლებური მიდგომები, აღნიშნული დაავადებით სიკვდილიანობის მაჩვენებელმა მაინც იმატა(0,8-1,5%)(6,7).

თანამედროვე შეხედულებებზე დაყრდნობით, მცირე ზომის სიმსივნეთა უმრავლესობა საშიშროებას არ წარმოადგენს შემდგომი პროგრესიის მხრივ(8), თუმცა უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ასეთი სიმსივნეების ნაწილი მაინც პროგრესირებს, და მიუხედავად იმისა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, სხვა სიმსივნეებთან მიმართებაში, უფრო კეთილსაიმედო პროგნოზით ხასიათდება, პაციენტების 10-15% აღნიშნებათ დაავადების აგრესიული ფორმა, რაც შესაბამისად სიკვდილიანობის რიცხვის მატებასთან ასოცირდება(9).

გენეტიკური და გარემო ფაქტორები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს განვითარებაში, მაგრამ განსაკუთრებით დიდი მნიშვნელობა ენიჭება იოდის დეფიციტს, როგორც დაავადების ძირითად რისკ ფაქტორს, განსაკუთრებით კი ისეთ ენდემურ ზონებში, როგორც საქართველოა. ზემოთ ხსენებული კიბოს რიცხვის განსაკუთრებული მატება აღინიშნა ახალგაზრდა ასაკში, კერძოდ, ახალგაზრდა გოგონებში. ამასთან მიმართებაში გასათვალისწინებელი ხდება მაიონიზირებელი რადიაცია, როგორც ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს გამომწვევი ძირითადი რისკ ფაქტორი, ვინაიდან ახალგაზრდა ასაკში ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილი განსაკუთრებით მგრძობიარეა მაიონიზირებელი რადიაციის მიმართ. აღნიშნულ ფაქტზე დაყრდნობით, მნიშვნელოვანია განისაზღვროს სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში კვანძოვანი დაზიანების არსებობის ალბათობა, შეძლებისდაგვარად გაიმიჯნოს ერთმანეთისგან ქირურგიული და თერაპიული პათოლოგიები, აგრეთვე, აღნიშნულ კვანძოვან დაზიანებებში შეფასდეს ავთვისებიანობის რისკი და შესაბამისად, სწორად განისაზღვროს შემდგომი მკურნალობა.

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებების არსებობისას წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალის ციტოლოგიური კვლევა პრინციპულად რეკომენდირებული დიაგნოსტიკის მეთოდია(10) და აღნიშნული დაზიანებების სწორი მართვისთვის “ ოქროს სტანდარტადაც” კი იწოდება(11). წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალის ციტოლოგიური კვლევა შესაძლებელია



წარმართოთ მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ აღიარებულ კლასიფიკაცია - ბეტესდას კლასიფიკაციაზე დაყრდნობით(The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology(TBCRTC), რომელიც ექვსი ძირითადი ქვეკატეგორიისაგან შედგება და ერთგვარ ხიდს წარმოადგენს ციტოპათოლოგს, კლინიცისტს, რადიოლოგსა და ქირურგს შორის ურთიერთობისთვის. აღნიშნული სისტემა ავთვისებიანობის რისკის განსაზღვრის იდეალურ სტრატეგიციერების საშუალებას იძლევა, მაგრამ, მიუხედავად იმისა, რომ უმეტეს შემთხვევებში ამ სისტემაზე დაფუძნებული ციტოპათოლოგიური შეფასება ნატიფი და დახვეწილია, ციტოპათოლოგიური დიაგნოზების ერთი მესამედი მაინც ხდება გაურკვეველ, როგორებიცაა განუსაზღვრელი მნიშვნელობის ატიპია(AUS-Atypia Undetermined Significance) ან განუსაზღვრელი მნიშვნელობის ფოლიკულური დაზიანებები(FLUS-Follicular Lesions of Undetermined Significance) კატეგორიაში(12). აღნიშნული კატეგორიების მენეჯმენტი კლინიკურ დილემას წარმოადგენს(13). ბევრი მათგანის მიმართ მიდგომა ქირურგიულია, ითვალისწინებს რა ავთვისებიანობის რისკს აღნიშნულ კატეგორიებში, რომელიც არც თუ ისე დაბალია თანამედროვე კვლევებზე დაყრდნობით (14,15). განუსაზღვრელი ატიპიის მქონე კატეგორიებში(AUS/FLUS) მოლეკულური ტესტები მნიშვნელოვან დიაგნოსტიკურ ბერკეტს წარმოადგენენ(16).

მაგრამ ისმის მნიშვნელოვანი კითხვა, თუ რა ფაქტორი განაპირობებს სწორედ დაბალ ასაკობრივ ჯგუფში კიბოს და კერძოდ, პაპილური კიბოს განვითარებას, ხომ არ არსებობს განსაკუთრებული გენეტიკური მუტაციები, რომლებიც ზრდის სწორედ ამ ტიპის კიბოს განვითარების ალბათობას. ცალკეული კვლევები ჩატარდა ჩერნობილის ცნობილ აფეთქებასთან დაკავშირებით, 4-10 წლიანი ინტერვალის შემდგომ აღინიშნა პაპილური კარცინომების რისკის მატება ახალგაზრდა ასაკობრივ ჯგუფში (18). სპორადული პაპილური კარცინომის შემთხვევებში აღინიშნა ერთერთი ძირითადი ანტიგენის Ret ან BRAF ანტიგენის მუტაცია. რადიაციულ კარცინოგენეზთან უფრო შეჭიდულად გვევლინება Ret გენი (19,20,21) თუმცა კვლევებმა ცხადყო, რომ ჩერნობილის აფეთქების შემდგომ მოხდა უმეტესწილად BRAF ანტიგენის გააქტიურება(17). სწორედ ამ ფაქტზე დაყრდნობით, ძალიან მნიშვნელოვან საფუძვლად გვევლინება ამ კუთხით დამატებითი კვლევების

წარმოება. ვინაიდან BRAF მუტაცია პაპილური კიბოს ტუმოროგენზში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს, მისაღები ხდება ის აზრი, რომ ეს მუტაცია განსაზღვრავს ამ ტიპის კიბოს კლინიკურ და პათოლოგიურ ქცევას და თამამად შეგვიძლია მივიჩნიოთ ნოვატორულ პროგნოზულ მარკერად(23,24).

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებებისას მოლეკულური ტესტების გამოყენების მიმართ მზარდი ინტერესი ითვალისწინებს BRAF მუტაციას, როგორც პაპილური კარცინომის გენეტიკური პროფილის ძირითად მახასიათებელს(22,25). BRAF ანტისხეულის პოზიტიურობის გამოვლენა შესაძლებელია წარმატებით იქნეს გამოყენებული პაპილური კარცინომის არა მხოლოდ სადავო შემთხვევების დიაგნოსტიკაში, არამედ, როგორც პროგნოზული მარკერი, რადგანაც სწორედ ამ მუტაციის არსებობა პაპილური კარცინომების შემთხვევაში შეესაბამება არაკეთილსაიმედო პროგნოზულ მახასიათებლებს, როგორებიცაა მულტიცენტრულობა, ექსტრათირეოიდული გავრცელება და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირება(26,27,28).

სხვადასხვა რისკის მქონე პაპილური კიბოთი დაავადებულთა რისკის სწორად შეფასებამ პრეოპერაციულად შესაძლებელია სრულად განსაზღვროს თირეოიდექტომიის ფართობი და ლიმფური კვანძების დისექციის მასშტაბი(29). პაპილური მიკროკარცინომების შემთხვევაში BRAF ანტიგენი ნაკლებად ვლინდება, თუმცა გამოვლენის შემთხვევაში, აღნიშნული კიბო აგრესიული მიმდინარეობით ხასიათდება. შესაბამისად იმ პაციენტებთან მიმართებაში, რომლებსაც მიკროკარცინომების შემთხვევაში აღენიშნათ BRAF ანტისხეულის ექსპრესია აუცილებელი ხდება აღუვანტური მკურნალობის, რადიაქტიული იოდით აბლაციის, ტოტალური თირეოიდექტომიის და ლიმფოდისექციის ჩატარება (30). აღნიშნული საკითხი კი განსაკუთრებით აქტუალურია დღესდღეობით, ვინაიდან მიკროკარცინომების მენეჯმენტი საყოველთაო დავის და აზრთა სხვადასხვაობის მიზეზს წარმოადგენს (31).

2016 წელს განხორციელებული რეკლასიფიცირების საფუძველზე პაპილური კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტის ინვაზიური ფორმა (IFVPTC-Inlarvasive Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma) გაიმიჯნა არაინვაზიური ფორმისგან და

ეს უკანასკნელი იწოდა, როგორც არაინვაზიური ფოლიკულური ნეოპლაზია პაპილური კარცინომის მსგავსი ბირთვული ცვლილებებით (NIFTP-noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features)(149). შესაბამისად BRAF მუტაციის სტატუსის განსაზღვრა ამ ტიპის დაზიანებების სადიფერენციაციოდ განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ხდება პაციენტის შემდგომი მენეჯმენტისთვის.

მნიშვნელოვანია განისაზღვროს BRAF ანტისხეულის გამოვლენა ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებებისთვის დამახასიათებელ უკვე კარგად აღაპტირებულ ანტისხეულებთან მიმართებაშიც. კერძოდ, HBME\_1, CK-19, CD-56, TTF-1 და KI-67-თან მიმართებაში. აუცილებელია შეფასდეს მათი თანაექსპრესიის ალბათობა და სიხშირე, განისაზღვროს თუ როგორ შეიძლება იცვლებოდეს მათი თანაექსპრესია კეთილთვისებიან, მოსაზღვრე და ავთვისებიან ფორმებს შორის, ასევე შეფასდეს, თუ როგორ იცვლება მათი თანაექსპრესია კიბოს აგრესიულობის ზრდასთან ერთად.

ზემოთხსენებული მიზნის მისაღწევად დაესახეთ შემდეგი ამოცანები:

-წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიის დიაგნოსტიკა ბეტესდას კლასიფიკაციის მიხედვით, ბეტესდას კლასიფიკაციის თითოეული კატეგორიის გამოვლენის ალბათობა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში.

-ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებების ციტოპათოლოგიური და ჰისტოპათოლოგიური კორელაციების გამოვლენა.

-ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიების ფენოტიპური მახასიათებლების გამოვლენა

-ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებების შემთხვევაში ბეტესდას კლასიფიკაციით ავთვისებიანობის რისკის გამოვლენა

-BRAF მუტაციის ექსპრესიის გამოვლენა ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა პათოლოგიების დროს.

აღნიშნული კვლევა საშუალებას მოგვცემს ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანება შეფასდეს მრავალწახნაგოვან ჭრილში, განისაზღვროს ასაკობრივი თავისებურებები და ავთვისებიანობის რისკი თითოეულ ასაკობრივ ჯგუფში, გამოვლინდეს ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიათა ფენოტიპური

მასასიათებლები და BRAF მუტაციის გადანაწილების თავისებურებები სხვადასხვა პათოლოგიების დროს. ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებების ერთიან ჭრილში გაანალიზება საშუალებას მოგვცემს დღესდღეობით მეტად აქტუალური პრობლემის კლინიკური მართვისა და დაგეგმარებისთვის.

## თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა

### 1.1. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს გავრცელება და მისი განვითარების რისკ-ფაქტორები

ფარისებრი ჯირკვლის კიბო ყველაზე ხშირი ენდოკრინული სიმსივნეა(32). აღსანიშნავია, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს რაოდენობრივი ზრდა სხვა ორგანოთა ავთვისებიან სიმსივნეთა მიმართებაშიც(33). დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრის(NCDC) მონაცემებზე დაყრდნობით, საქართველოში კიბოს პოპულაციური რეგისტრის 2015 წლის მონაცემების მიხედვით ფარისებრი ჯირკვლის კიბომ მე-20 ადგილიდან(200-წელს) მე-2 ადგილი დაიკავა ქალებში რეგისტრირებული ყველა ლოკალიზაციის კიბოს ახალ შემთხვევებში. 2015 წელს ქალებში რეგისტრირებულია ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს 591 ახალი შემთხვევა, ინციდენტობის მაჩვენებელი 100000 ქალზე -30,5. ქალებში ფარისებრი ჯირკვლის კიბო რეგისტრირებულია თითქმის ყველა ასაკობრივ ჯგუფში. ამავე მონაცემებზე დაყრდნობით, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ახალი შემთხვევების რაოდენობა, მოზარდ გოგონებში პირველ ადგილს, ხოლო მოზარდ ბიჭებში მეორე ადგილს იკავებს.

ამერიკის კიბოს ასოციაციის 2013 წლის მონაცემებზე დაყრდნობით(34), კიბოს 60220 ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა და აღნიშნული დაავადებით 1850 ადამიანი გარდაიცვალა. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ახალი შემთხვევების ზრდა განსაკუთრებით აღსანიშნავი გახდა ქალებში, მაგალითად, თუ შევადარებთ 1935 წლის მონაცემებს, რომელიც იმ დროისთვის, ყოველ 100000 ქალზე 1,3% შეადგენდა, 2013 წლის მონაცემებით ეს მაჩვენებელი 16,3%-მდე გაიზარდა. ბოლო მონაცემებზე დაყრდნობით, ფარისებრი ჯირკვლის კიბო ქალებში სიკვდილიანობის მიხედვით მეხუთე ადგილზეა მსოფლიოს მაშტაბით, ხოლო იტალიაში კი 45 წლამდე ასაკის ქალებში მესამე ადგილს იკავებს(35).

გენეტიკური და გარემო ფაქტორების გავლენა ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს განვითარებაზე ადვილად ხსნის ახალი შემთხვევების არსებობის ალბათობას

გეოგრაფიული მდებარეობის და ეთნიკური ჯგუფების მიხედვით. განსვავება კი ათჯერ აღემატება გარკვეულ გეოგრაფიულ არეში და ეთნიკურ ჯგუფში (36). გენეტიკური დარღვევები, მაგალითად, როგორცაა ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი, გარდნერის დაავადება, კაუდენის დაავადება და კორნეი კომპლექსი I ტიპი პაპილარული და ფოლიკულური კარცინომის განვითარების რისკ ფაქტორებად გვევლინებიან. გარდნერის სინდრომი PTEN გენის მუტაციით განისაზღვრება, ხოლო კორნეი კომპლექსი I ტიპი კი უკავშირდება PRKR1A გენის დეფექტს. თუ გენეტიკური კვლევებით გენეტიკური დარღვევის იდენტიფიცირება ვერ ხერხდება, პირველი რიგის ნათესავებში, როგორებიცაა და-ძმები და დედ-მამა ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს არსებობა რისკის მნიშვნელოვან ფაქტორად შეიძლება მივიჩნიოთ. მედულური კარცინომა კი RET გენის თანდაყოლილ მუტაციას უკავშირდება(37).

ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს განვითარების კარგად ცნობილ რისკ ფაქტორად მაიონიზირებელი რადიაცია გვევლინება(38). აღნიშნული ორგანო განსაკუთრებით რადიოსენსიტიურია ახალგაზრდა ასაკში, შესაბამისად, ეს ასაკობრივი ჯგუფი დაავადების ახალი შემთხვევების გამოვლენის სამიზნედ ითვლება. ამ მხრივ დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ბავშვთა ასაკში თავ-კისრის მიდამოს დასხივებას, როგორც წესი, რისკი იზრდება რადიაციის მაღალი დოზების და დაბალი ასაკის მიხედვით. აღსანიშნავია ისიც, რომ გასულ წლებში ბავშვთა ასაკის ზოგიერთ დაავადებას, როგორცაა სოკოვანი დაავადება, აკნე, გადიდებულ ტონზილებს და ადენოიდებს დასხივებით მკურნალობდნენ, რა თქმა უნდა რისკი ამ შემთხვევაში იზრდებოდა. რისკის ზრდა აღინიშნება იმ ბავშვებშიც, რომლებმაც ჩაიტარეს სხივური თერაპია ლიმფომების, ვილმსის სიმსივნის და ნეირობლასტომის გამო. რენდგენოლოგიური და CT კვლევებიც, გარკვეულ რისკ-ფაქტორად შეგვიძლია მივიჩნიოთ. რადიაქტიული აფეთქებები მნიშვნელოვნად ზრდის რისკს, მაგალითად, 1986 წელს ჩერნობილის ატომური სადგურის აფეთქებამ გამოიწვია ახალი შემთხვევების მატება არა მარტო აღნიშნულ რეგიონში, არამედ, მიმდებარე რეგიონებშიც(38).

იოდის დეფიციტი ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს განვითარების ერთერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორია. ის იწვევს სისხლში მომატებულ თირეოიდ მასტიმულირებელი ჰორმონის(TSH)-ის დონეს, რომელიც თავის მხრივ ფარისებრი

ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედების ზრდის ძირითად ფაქტორად გვევლინება. დღესდღეობით კვებისმიერი იოდდეფიციტი მსოფლიო მაშტაბით 2 მილიარდ ადამიანზე მეტს აღენიშნება, რაც საყოველთაო ჯანდაცვის პრობლემადაც კი გვევლინება. თუმცა უნდა აღინიშნოს ის ფაქტიც, რომ მას შემდეგ, რაც ხელოვნურად განხორციელდა იოდის ჩანაცვლება, იმატა ჰიპერთირეოზით დაავადებულთა რაოდენობამაც, რაც შემდგომ იოდინდუცირებული თირეოტოქსიკოზის და აუტოიმუნური მრავალკვანძოვანი ჩიყვის განვითარების მიზეზი გახდა. ამ ფაქტზე დაყრდნობით, მნიშვნელოვანია მოხდეს იოდის დაბალი და მაღალი დონეების მონიტორინგი. იოდის ეფექტი დაკავშირებულია თირეოგლობულინის შინაგან მახასიათებლებთან, კონკრეტულად კი, მისი მოდიფიკაცია ინდუცირდება პოსტტრანსლაციური იოდინაციით. გენეტიკური მზაობის შემთხვევაში კი იოდი ინდუცირებას უკეთებს აუტოიმუნურ პროცესს, რადგანაც იწვევს თირეოგლობულინის კრიპტული ეპიტოპის ანმასკირებას. თავის მხრივ, აუტოიმუნური პროცესი ასოცირდება პაპილარული კარცინომის მომატებულ რისკთან, ანუ ანთებითი პროცესი საფუძველს უდებს მალიგნანტურ ტრანსფორმაციას, რაც აღსანიშნავია სხვა ორგანოთა სიმსივნეთა ჩამოყალიბების დროსაც. ჰისტოლოგიურ მონაცემებზე დაყრდნობით, ლიმფოციტური ინფილტრაციის არსებობაჰაშიმოტოს თირეოიდიტის ძირითადი მახასიათებელია, თუმცა პაპილარულ კარცინომას, აუტოიმუნური პროცესის გარეშეც, შეიძლება თან ახლდეს ლიმფოციტური ინფილტრაციების არსებობა, რაც თავის მხრივ სიმსივნურ პროცესზე იმუნური პასუხით არის განპირობებული(39).

## **1.2. წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსია(FNA-ბიოფსია)-წამყვანი მეთოდი ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებების ციტოლოგიური კვლევისთვის**

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებების ციტოლოგიური შეფასების მიზნით წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიის(FNA-ბიოფსიის) წარმოება უპირველეს დიაგნოსტიკურ მეთოდად გვევლინება(40). პირველად ეს მეთოდი

გამოყენებულ იქნა 1930 წელს მარტინ და ელის მიერ ნიუ იორკის მემორიალურ ჰოსპიტალში, თუმცა მომდევნო წლებში მიიჩნეეს, რომ მეთოდი შეზღუდული დიაგნოსტიკური შესაძლებლობებით ხასიათდებოდა, რის გამოც ზემოთ აღნიშნულ ჰოსპიტალში მისი წარმოება შეწყდა. აღნიშნული ფაქტის გამო მეთოდმა შეწვიტა ამერიკაში შემდგომი განვითარება და მომდევნო 50 წელი არც ჩატარებულა. თუმცა 1980 წელს, მაშინ როცა სკანდინავიელმა მეკლევარებმა კვლავ აღიარეს მეთოდის მაღალდიაგნოსტიკური ღირებულებები, ამერიკაში ახალ კვლევებს ჩაეყარა საფუძველი, რომლებიც მილერის და ჰამბურგერის მიერ იქნა წარმოებული. დღესდღეობით ეს მეთოდი ფართოდ არის დანერგილი მსოფლიოს მასშტაბით და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებების მართვის ძირითად დიაგნოსტიკურ საშუალებად გვევლინება(41).

ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებების მართვა, პირველ რიგში, ხორციელდება სათანადო კლინიკური შეფასებით (ბიოქიმიური, იმუნოლოგიური, რადიოიზოტოპური და ულტრასონოგრაფიული მანაცემების მოპოვებით)(42). შემდგომი FNA-ბიოფსიის წარმოება იგეგმება სწორედ ამ მონაცემებზე დაყრდნობით. ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებების ციტოლოგიური კვლევა ხშირ შემთხვევებში ავთვისებიანი დაზიანების გადაჭრით დიაგნოსტიკის საშუალებას იძლევა. მისი საშუალებით შესაძლებელია ერთმანეთისაგან გაემიჯნოს თერაპიური და ქირურგიული პათოლოგიები, პროცედურა ამცირებს კეთილთვისებიანი წარმონაქმნების შემთხვევაში არასათანადო ქირურგიული ჩარევების რიცხვს და დღესდღეობით უპირველეს პრეოპერაციულ სკრინინგ ტესტად გვევლინება(43). წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსია ხორციელდება ულტრაბგერითი კონტროლით, რაც ამცირებს არაადეკვატური მასალების რაოდენობას და დიაგნოსტიკას უფრო სრულფასოვანს ხდის(44).

წვრილნემსიან ასპირაციული ბიოფსიის წარმოებას ულტრასონოგრაფიული კონტროლით დღესდღეობით დიდი დიაგნოსტიკური ღირებულება აქვს, რათა შევარჩიოთ პაციენტები ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი დაზიანებით(სენსიტიურობა), გამოვრიცხოთ პაციენტები, რომლებსაც არ აღენიშნებათ ავთვისებიანი დაზიანება(სპეციფიურობა), წინასწარ განვსაზღვროთ კიბოს არსებობა/ არარსებობა(დადებითი და უარყოფითი სავარაუდო მაჩვენებელი).



აღნიშნული მეთოდის მგრძობელობა 65-98% შეადგენს, ხოლო სპეციფიურობა 72-100% -ით განისაზღვრება, კიბოს აღმოჩენის ცრუ დადებითი შემთხვევების რიცხვი 0-7%-ია, ცრუ უარყოფითი შემთხვევების სიხშირე კი 1%- დან 11%-მდეა(45,46).

FNA-ბიოფსიის უპირატესობები:

1. მეთოდი მარტივი, სწრაფი, დაბალი ღირებულებისაა და მოკლებულია მნიშვნელოვან პროცედურის შემდგომ გართულებებს(40).
2. საშუალებას იძლევა უფრო სწრაფად და სრულფასოვნად მოხდეს კვანძოვანი დაზიანებების დიაგნოსტიკა, ვიდრე ეს მიიღწევა რომელიმე სხვა კლინიკური და ლაბორატორიული ტესტით ან მათი კომბინაციით(42).

უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ წვრილნემსიან ასპირაციული ბიოფსიური მასალის ციტოლოგიურ კვლევას გააჩნია შეზღუდვებიც, კერძოდ, არასაკმარისი/ არაადექვატური მასალის არსებობა შემდგომი ციტოლოგიური კვლევისვის. პროცედურის მთავარ გართულებად კი შეიძლება ჩაითვალოს სისხლენის განვითარება ცალკეულ შემთხვევებში, რომელიც შემდგომში დიდი ჰემატომის ჩამოყალიბებას იწვევს, რაც თავის მხრივ ტრაქეის კომპრესიას და რესპირატორულ დისტრესს განაპირობებს(44).

### 13. ბეტესდას კლასიფიკაცია

დღესდღეობით წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალის ციტოლოგიური კვლევა სრულად ექვემდებარება მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ აღიარებულ კლასიფიკაციის სამ სისტემას: ამერიკის შეერთებულ შტატებში აღიარებულ ბეტესდას კლასიფიკაციას(The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology)-(TBCRTC), ინგლისურ და იტალიურ კლასიფიკაციებს(SIAPEC-AIT)(47). წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიით მიღებული ციტოლოგიური მასალების შესაფასებლად, ტერმინოლოგიებისა და კრიტერიუმების შესათანხმებლად 2007 წელს მარილენდში კიბოს ნაციონალურმა ინსტიტუტმა(NCI) უმასპინძლა შეხვედრას, სადაც ბეტესდას

ცნობილი სისტემის ძირითადი მონახაზი ჩამოყალიბდა. ბეტესდას კლასიფიკაციამ განსაკუთრებით დიდი აღიარება ჰპოვა, რის გამოც მრავალი ქვეყანა დიაგნოსტიკებს ამ სისტემის მიხედვით აწარმოებს. ბეტესდას სისტემის წარმოდგენის შემდგომ შემუშავდა ციტოლოგიური დიაგნოსტიკების სტანდარტული სქემა. დღესდღეობით ბეტესდა არა მარტო კლასიფიკაციის სისტემაა, არამედ გვაძლევს საშუალებას შევიმუშაოთ მკვეთრი კრიტერიუმები ციტოლოგიურ დიაგნოსტიკაში, თითოეულ დიაგნოსტიკურ კატეგორიაში განსაზღვრავს ავთვისებიანობის რისკს, იძლევა რეკომენდაციებს პაციენტის შემდგომი მენეჯმენტისთვის. ბეტესდას სისტემა საუკეთესო და ადვილად გასაგებია, რის გამოც ის ერთგვარ ხიდს წარმოადგენს ციტოპათოლოგსა და კლინიციტს შორის ურთიერთობისთვის(48).

ბეტესდას სისტემა შედგება ექვსი ძირითადი კატეგორიისაგან:

1. **არაადექვატური/არადიაგნოსტიკებადი** მასალები. ეს კატეგორია განსაზღვრავს, რომ ბიოფსიით მიღებული მასალა არაადექვატურია ციტოპათოლოგიური შეფასებისთვის, ვინაიდან შეიცავს დიდი რაოდენობით ერთროციტებს, არასათანადოდ არის ფიქსირებული, გამომშრალია(ფიქსაციასთან დაკავშირებული პრობლემები), ნაცხი სქელია ან ფოლიკულური უჯრედების რაოდენობა არ შეესაბამება დიაგნოსტიკებისთვის აუცილებელ რაოდენობას(თითოეული პაციენტის მასალა უნდა შეიცავდეს 5-10 უჯრედისგან შემდგარ არანაკლებ 5-6 ჯგუფს). ულტრაბერითი კონტროლით წარმოებული განმეორებითი ბიოფსიური კვლევა 50-80% შემთხვევაში იძლევა დიაგნოსტიკური ღირებულების მქონე ციტოლოგიურ მასალას(49).

ეს კატეგორია დიაგნოსტიკურ კატეგორიათა 2-20%-ს შეადგენს, მალიგნანტობის რისკი კი ასეთ მასალებში 1-8%-ია. დამატებით ამ მონაცემებზე, კვლევა(50), რომელიც წარმოებულ იქნა Akgül et al.-ის მიერ გვამცნობს, რომ არანაირი კავშირი ავთვისებიანობას, კვანძის დიამეტრს და კლინიკურ მონაცემებს(ასაკი, სქესი, ჯირკვლის ჰორმონალურ სტატუსი) შორის არ არსებობს, ხოლო არაადექვატურ მასალებში მალიგნანტობის სიხშირე 12, 6% წარმოადგენს. Ali et.al.-ის მიერ წარმოებული კვლევა (51)

გვაუწყებს, რომ წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიით მიღებული მასალათა რიცხვი, რომლებიც შეფასდა არაადექვატური დიაგნოსტიკური კატეგორიის მიხედვით, 10%-ს არ უნდა აღემატებოდეს. ბეტესდას კლასიფიკაცია არ ითვალისწინებს ამ კატეგორიაში მალიგნანტობის რისკის განსაზღვრას, თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ეს კატეგორიაც არის გარკვეული რისკის მტარებელი, კვლევის მიხედვით Payal Mahra et.al (52) ის დაახლოებით 8,9% შეადგენს.

2. ბეტესდას სისტემის მეორე კატეგორია **კეთილთვისებიან დაზიანებებს** აერთიანებს. ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებებისას კეთილთვისებიანი პროცესები 60-75%-ში ფიქსირდება. კატეგორია აერთიანებს: კოლოიდურ კვანძებს, აუტოიმუნურ (ჰაშიმოტოს) და გრანულომატოზურ (ანუ ქვემწვავე ან დე ქუარვეინის თირეოიდიტებს), კვანძოვან ჩიყვს კისტოზური დევენერაციებით, რიდელის თირეოიდიტს. აღნიშნული კატეგორია პაციენტს იცავს არასასურველი ქირურგიული ჩარევისაგან და მას შემდგომი დაკვირვებისა და მონიტორინგის ჯგუფში ათავსებს. ვინაიდან ამ კატეგორიაში მოხვედრილ დიაგნოზებს შორის ცრუ უარყოფითი შემთხვევების რისკი დაბალია (დაახლოებით 1-3%), რეკომენდირებულია მხოლოდ ულტრაბერითი კონტროლი 6-8 თვიანი ინტერვალით(53). კვლევაში (54), წარმოებული Mondal et.al.-ის მიერ აღმოჩნდა, რომ კვანძოვანი დაზიანებების 87,5% კეთილთვისებიანია, შეფასდა რა ბეტესდას კლასიფიკაციაზე დაყრდნობით. თუმცა კვლევებმა (91) წარმოებული Park et.al.-ის მიერ აჩვენა, რომ მხოლოდ 40, 6% წარმონაქმნებისა შეიძლება შეფასდეს კეთილთვისებიანად.
3. **განუსაზღვრელი მნიშვნელობის ატიპია ან ფოლიკულური დაზიანებები განუსაზღვრელი მნიშვნელობის ატიპიით.** ამ კატეგორიაში ციტომორფოლოგიური დიაგნოზების არსებობის ალბათობა 3,2%-დან 29%-მდე მერყეობს(91). ბეტესდას კატეგორიზაციით, ამ კატეგორიაში განთავსებულ მასალათა რაოდენობა, სასურველია არ სცდებოდეს შემთხვევათა 7%-ს, თუმცა ლიტერატურაში არ იძებნება არანაირი დამადასტურებელი ინფორმაცია იმის შესახებ, რომ ეს კატეგორია 7%-ს არ

უნდა აღმატებოდეს(56). Shi et al (57) თავის კვლევებით ასაბუთებს, რომ დიაგნოსტიკური კატეგორია 3 (ატიპია განუსაზღვრელი) -ის გამორიცხვა ბეტესდას კლასიფიკაციიდან, შეამცირებს წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიის, როგორც დიაგნოსტიკური ტესტის მგრძობელობას, გაზრდის ცრუ უარყოფით და ცრუ დადებითი შემთხვევების ალბათობას.

მასალები, რომლებიც აღნიშნულ კატეგორიას განეკუთვნებიან შეიცავს დიდი რაოდენობით უჯრედებს და მცირე რაოდენობით კოლოიდს, აგრეთვე, ატიპიურ ლიმფოციტურ ინფილტრაციებს, უჯრედთა კონტურები არათანაბარია, აღინიშნება მსუბუქი ანიზოკარიოზი და ჰიპერქრომია, ერთეულ უჯრედებში ვლინდება ქრომატინის არათანაბარი სტრუქტურა, თუმცა შემდგომი ჰისტომორფოლოგიური კვლევით, ამ ჯგუფში მოხვედრილი მასალების 80% კეთილთვისებიანია და მხოლოდ 20% შემთხვევებში ვლინდება ავთვისებიანი დაზიანება, ეს ჯგუფი ავთვისებიანობის მაღალი რისკის მტარებლად გვევლინება. აღნიშნულ ჯგუფში მოხვედრილი შემთხვევების მენჯმენტი ეფუძნება შემდგომ ხშირ მონიტორინგს(3-6 თვიანი ინტერვალებით) ან ქირურგიულ ჩარევას ლობექტომიით, კლინიკური, გენეტიკური, ულტრასონოგრაფიული მონაცემების გათვალისწინებით(58).

თანამედროვე კვლევები ბეტესდა 3 კატეგორიაში ავთვისებიანობის მაღალ მაჩვენებლებზე მიგვითითებენ. კვლევაში წარმოდებული Kim et.al-ის მიერ ბეტესდას 3 კატეგორია (AUS) დააჯგუფეს ქვეკატეგორიებად: 1. AUS- ბირთვული ატიპიით 2. AUS-არქიტექტონიკული ატიპიით 3. AUS- გამოკვეთილი ონკოციტური ცვლილებებით. 4. AUS- ბირთვული და არქიტექტონიკული ატიპიით. აღნიშნული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით გამოვლინდა ავთვისებიანობის რისკის საკმაოდ მაღალი მაჩვენებელი(36%). ქვეკატეგორიებიდან კი ყველაზე მაღალი რისკი აღინიშნა AUS- ბირთვული ატიპიით ქვეკატეგორიაში (65,8%).

ვინაიდან ავთვისებიანობის ხარისხი ზემოთ აღნიშნულ კატეგორიაში საკმაოდ მაღალია, ეს კატეგორია კლინიკური დილემის წინაშე გვაყენებს, ხშირად საკითხი დგება ქირურგიული ჩარევისთვის, თუმცა ამ კატეგორიაში მოხვედრილი კვანძების დიდი ნაწილი კეთილთვისებიან დაზიანებებს შეესაბამება. მოლეკულური დიაგნოსტიკა, კერძოდ კი BRAF მუტაციის განსაზღვრა, ამ შემთხვევაში იდეალურ

საშუალებად გვევლინება. თანამედროვე კვლევაზე დაყრდობით(59), რომელიც 227 ისეთ ციტოლოგიურ მასალაზე, რომლებიც AUS კატეგორიად იყო შეფასებული, აღმოჩნდა, რომ გენეტიკური ტესტირების შემდგომ ციტოლოგიური მასალები, რომლებშიც მხოლოდ არქიტექტონიკული ატიპია აღინიშნებოდა, ავთვისებიანობის არსებობის უფრო დაბალი რისკი ჰქონდათ(19%), ვიდრე იმ ციტოლოგიურ მასალებს, რომლებშიდაც ციტოლოგიური ატიპია(57%), ან ციტოლოგიური და არქიტექტონიკული ატიპია(45%) ერთად აღინიშნებოდა. აღნიშნულ მონაცემებზე დაყრდობით AUS კატეგორიის არსებობისას გათვალისწინებული უნდა იქნეს ციტოლოგიური ატიპია, ოპერაციული დაგეგმვის დროს სწორედ ასეთ პაციენტებს მიეცეთ უპირატესობა, ციტომორფოლოგიურ მონაცემებთან ერთობლიობაში სასურველია შეფასდეს გენეტიკური დაზიანებების არსებობა.

4. **ბეტესდას სისტემით მეოთხე კატეგორია ფოლიკულური ნეოპლაზია ან საეჭვო ფოლიკულურ ნეოპლაზიაზე.** თუმცა წერილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალის ციტოლოგიური კვლევა უმეტეს შემთხვევებში სრულფასოვნად გამიჯნავს ავთვისებიან და კეთილთვისებიან დაზიანებებს, ამ მეთოდს ბოლომდე არ ძალუძს გაავლოს მკვეთრი დიაგნოსტიკური ზღვარი ფოლიკულურ კარცინომას, პაპილარული კარცინომის ფოლიკულურ ვარიანტს, ფოლიკულურ ადენომასა და სოლიდურ ჰიპერპლაზიას(ადენომატოზურ) კვანძებს შორის(60,61). ამ ფაქტზე დაყრდობით, ბიოფსიური მასალის ციტომორფოლოგიური ინტერპრეტაცია უმჯობესია მოხდეს, როგორც საეჭვო ფოლიკულური ნეოპლაზიაზე, ხოლო ამ ტიპის დაზიანებების მართვა განხორციელდეს ქირურგიულად, დიაგნოსტიკური ლობექტომიით. ქირურგიული ჩარევის შემდგომ ასეთი კვანძების ჰისტომორფოლოგიური დიაგნოზი შეესაბამება ფოლიკულურ ადენომას ან ადენომატოზურ ჰიპერპლაზიას და მხოლოდ 15-30% შემთხვევებისა წარმოადგენს ავთვისებიან დაზიანებებს, რომელთა უმეტესობა ჰისტომორფოლოგიურად შეფასდება, როგორც, ფოლიკულური კარცინომა, ან პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტი(54,62). კვლევა (62) ჩატარებული Bonzanin et.al-ის მიერ გვიჩვენებს მალიგნანტობის

დაბალ რისკს ამ კატეგორიაში. ავთვისებიანი დაზიანებები, რომლებიც ჰისტოლოგიური კვლევის შემდგომ აღმოჩნდა ამ დიაგნოსტიკური კატეგორიით შეფასებულ წვრილნემსიან ასპირაციულ ბიოფსიურ მასალებში, ძირითადად პაპილარული კარცინომის ფოლიკულურ ტიპს წარმოადგენდნენ, ხოლო ნამდვილი ფოლიკულური კარცინომა ან ჰურტლის უჯრედული კარცინომა შედარებით იშვიათ ნოზოლოგიად გვევლინება. თანამედროვე კვლევა(63), რომლის შედეგებიც ადასტურებს, რომ ციტოლოგიური კვლევა წარმოადგენს პრეოპერაციული დაგეგმარების ძირითად ბერკეტს, საჭიროებს პაპილარული კარცინომის ფოლიკულურ ვარიანტის შემთხვევაში ციტოლოგიური დიაგნოსტიკის გაუმჯობესებას და გვამცნობს, რომ მათ კვლევაზე დაყრდობით ინკაფსულირებული დაზიანებები ციტოლოგიურად უფრო დიდი ალბათობით ფასდება, როგორც ბეტესდას 4 კატეგორია, ხოლო ინვაზიური ან ინფილტრირებული სიმსივნეები ბეტესდას კლასიფიკაციით 5 ან 6 კატეგორიებს მიეკუთვნებიან (40,54% წინააღმდეგ 8,33%-ისა და წინააღმდეგ 22,73%).

**ბეტესდას სისტემით მესამე კატეგორია აერთიანებს ავთვისებიანობაზე საეჭვო წარმონაქმნებს. თუმცა უმეტესი კვანძებისა სრულფასოვნად დიაგნოსტიკურად ციტომორფოლოგიურად, არასაკმარისი უჯრედული არქიტექტონიკული ცვლილებები, არ იძლევა სრულფასოვან ინფორმაციას გადაჭრით ავთვისებიანი პროცესის არსებობის შესახებ. ყველაზე დიდ დიაგნოსტიკურ დილემად გვევლინება პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ტიპისა და კეთილთვისებიანი ფოლიკულური შენების კვანძის დიფერენციაცია. აღსანიშნავია ისიც, რომ დიდი სიფრთხილით უნდა განხორციელდეს ონკოციტური ცვლილებების შეფასება, სწორად შეფასდეს ონკოციტური აღენობა და ის შეცდომით არ მივაკუთვნოთ პაპილარულ კარცინომას. ამ კატეგორიაში მოხვედრილი კვანძები ქირურგიულ მკურნალობას**

ექვემდებარებიან და შემთხვევათა 60-75%-ში შემდგომ ჰისტომორფოლოგიურ კვლევაზე ავთვისებიან დაზიანებად ინტერპრეტირდებიან(64,65).

3. **ბეტესდას კლასიფიკაციით მეექვსე კატეგორია-ავთვისებიანი დაზიანებები.** ამ კატეგორიას 97-99% შემთხვევებში განეკუთვნებიან ისეთი დაზიანებები, რომლებსაც ავთვისებიანობის მკვეთრი ციტომორფოლოგიური თავისებურებები აღენიშნებათ, კერძოდ, ბირთვების გადიდება, ზედდება, დაგრძელება, არათანაბარი კონტურები, ბირთვული ჩანართები და ღარები, სქვამოზური ციტოპლაზმა. ვლინდება ჭეშმარიტი პაპილები, ფსასამომური სხეულაკები და ავთვისებიანობის სხვა ძირითადი მახასიათებლები. ამ კატეგორიაში მოხვედრილ შემთხვევათა უმეტესი ნაწილი ჰისტომორფოლოგიური დიაგნოსტიკისას შეფასდება, როგორც პაპილარული კარცინომა, თუმცა ბეტესდას კლასიფიკაცია ითვალისწინებს იმასაც, რომ ამ კატეგორიას მივაკუთვნოთ ფარისებრი ჯირკვლის მედულარული კიბო, დაბალდიფერენცირებული, ანაპლაზიური კარცინომა, ლიმფომა ან მეტასტაზური დაზიანებები. მენეჯმენტი მხოლოდ ქირურგიულია და ლობექტომიით ან ტოტალური თირეოიდექტომიით შემოიფარგლება (51,53).

#### **14. ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებების ციტომორფოლოგიური მახასიათებლები**

კოლოიდური კვანძი: ასპირატი შეიცავს დიდი რაოდენობით კოლოიდს და ზომიერი რაოდენობით ფოლიკულურ უჯრედებს, რომლებიც შეიძლება დაჯგუფდნენ მცირე ზომის ფოლიკულურ სტრუქტურებად, ერთშრიანი ჯგუფების სახით. უჯრედები მცირე ზომისაა, ერთგვაროვანი ქრომატინით და ცენტრალურად განთავსებული ბირთვით, ციტოპლაზმა მკრთალია და შეიცავს პერივაკუოლურ გრანულებს. ასეთი კვანძი შეიძლება შეიცავდეს მცირე რაოდენობით ჰურტლის უჯრედებსაც(66).

მწვავე თირეოიდიტი: აღინიშნება დიდი რაოდენობით ნეიტროფილური ლეიკოციტები და დეგენერაციული ცვლილებები. ფოლიკულური უჯრედები რეაქიულია, გამოკვეთილი ბირთვაკებით (72).

გრევისის დაავადება: ნაცხი ჰიპერპლაზიური კვანძის მსგავსად უხეუჯრედულია. შეიცავს ფოლიკულური უჯრედების მცირე ან დიდ ჯგუფებს და მცირე რაოდენობით კოლოიდს. შეიძლება აღინიშნებოდეს ბირთვული ატიპია: გადიდება, ზედდება, გადიდებული ბირთვაკები. აღსანიშნავია, ფსეუდოპაპილების ფორმირებაც და ფსამომური სხეულაკების არსებობა(67).

გრანულომატოზური (ქვემწვავე თირეოიდიტი): ადრეულ სტადიაზე აღსანიშნავია ნეიტროფილური ლეიკოციტების, რეაქტიული ფოლიკულური უჯრედების და გრანულომების ფორმირება. უფრო მოგვიანებით სტადიაზე კი გვევლინება გრანულომები, გიგანტური უჯრედები, მცირე რაოდენობით ნეიტროფილები, ფიბროზული ფრაგმენტები, ქრონიკული ანთებისთვის დამახასიათებელი სურათი. გიგანტური უჯრედები შეიცავს ფაგოციტურ კოლოიდს, ფოლიკულური ეპითელი მცირე რაოდენობით არის წარმოდგენილი, ბიოფსია აღიშნული კვანძის არსებობის შემთხვევაში მტკივნეულია, რაც ამოსავალია დიაგნოსტიკისათვის(48).

რიდელის თირეოიდიტი: ყოველთვის მცირედუჯრედულია, შეიცავს ფიბროზული ქსოვილის ფრაგმენტებს და ქრონიკული ანთების სურათს. გრანულომის წარმოქმნა არ ხდება(68).

ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი: ახასიათებს ჰეტეროგენული ლიმფოციტური პოპულაცია ჰიურტლის უჯრედების თანხლებით. ჰიურტლის უჯრედები შეიძლება ავლენდნენ დარღვეულ ბირთვ-ციტოპლზმურ ინდექსს, გამოხატულ ბირთვაკებს და ბირთვულ ანიზოკარიოზს. კოლოიდი მცირეა. აღსანიშნავია ბრტყელუჯრედული მეტაპლაზია, გიგანტური უჯრედების, ფიბროზული ქსოვილის და გრანულომების არსებობა(69).

დისჰორმონოგენულ ჩიყვს: ახასიათებს ჰიპერპლაზიური ცვლილებები პაპილარული სტრუქტურების ფორმირებით, შეიძლება მოგვევლინოს მკვეთრი ციტოლოგიური ატიპიით და ასეთ შემთხვევებში დიაგნოსტიკა კლინიკურ ნიშნებს ექვემდებარება(70).

ჰიპერპლაზიური კვანძი: შეიცავს სხვადასხვა რაოდენობით კოლოიდს, ფოლიკულური უჯრედები განლაგებულია მონოშრეების და ქსოვილოვანი ფრაგმენტების სახით. “ფიჭისებური” სტრუქტურა შენარჩუნებულია, თუმცა აღინიშნება ზედდება. შეიძლება შეგვხედეს ფსეუდოპაპილური სტრუქტურები,



თუმცა ბირთვული მახასიათებლები ერთგაროვანია. ხშირია მიკროფოლიკულების თანაარსებობაც, თუმცა, თუ ნაცხი ძირითადად მიკროფოლიკულური სტრუქტურებისაგან შედგება უნდა ვივარაუდოდ ფოლიკულური ნეოპლაზიის არსებობა(66).

ფოლიკულური ნეოპლაზია: მასალა მკვეთრად უხვუჯრედულია და კოლოიდი თითქმის არ აღინიშნება. ხშირია მიკროფოლიკულების არსებობა, რომლების თავის მხრივ შედგება 5-10 უჯრედისაგან და კარგად ჩამოყალიბებულ სანათურს ქმნიან. აღსანიშნავია როზეტების ფორმირებაც. ფოლიკულური უჯრედები შესაძლებელია განლაგებულნი იყვნენ ქსოვილურ ფრაგმენტებად, წარმოქმნიდნენ რა სამგანზომილებიან სტრუქტურებს. ფოლიკულური უჯრედები შეჯგუფებულნი და დეზორგანიზირებულნი არიან, თუმცა მონომორფული და მკრთალი ციტოპლაზმით. ბირთვი მომრგვალოა და გლუვი კონტურით. ქრომატინი გრანულარულია. ბირთვაკი მცირე და შეუმჩნეველი. მახასიათებლები, რომელიც უფრო გვაფიქრებინებენ ავთვისებიანი პროცესის არსებობაზე არის: უხვუჯრედოვნება, მოუწესრიგებელი ჯგუფების არსებობა, უხვი იზოლირებული უჯრედების არსებობა, გადიდებული ბირთვები, არათანაბრად გადანაწილებული ქრომატინი, გამოსატული ბირთვაკები(69).

ჰურტლის უჯრედული ნეოპლაზია: მსგავსია ფოლიკულური ნეოპლაზიისა, თუმცა ფოლიკულური უჯრედების ნაცვლად შეიცავს დიდი რაოდენობით ჰურტლის უჯრედებს, მიკროფოლიკულებისა და უხვი დისოცირებული ჯგუფებით. კოლოიდი ძალიან მცირეა, წარმოგება კლასტერების სახით. ცალკეულ უჯრედებს აღენიშნებათ ინტრანუკლეარული ჩანაჭდევეები და ფსეუდოჩანართები(67).

პაპილარული კარცინომა: ნაცხი უხვუჯრედულია, კოლოიდი არ აღინიშნება ან გვევლინება მყარი, მომრგვალებული ბურთების სახით, ე. წ. საღებო რეზინის მსგავსი წარმონაქმნის ფორმირებით. უჯრედები ლაგდებიან პაპილარული სტრუქტურების და დისოცირებული ჯგუფების სახით. ხშირია სამგანზომილებიანი პაპილების არსებობა. უჯრედები პოლიგონალურია, კარგად გამოკვეთილი კონტურებით და ცენტრალური ბირთვებით. ციტოპლაზმა უხვი და მყარია, სქვამოზური. უჯრედები შეიძლება შეიცავდეს ვაკუოლებს. ბირთვი ოვალურია და ზომიერად გადიდებული, ქრომატინი გრანულარულია, ქვიშისებური, ჰიპერქრომული,

შეიძლება გამოხატული იყოს ბირთვაკიცი. დამახასიათებელია ოპტიკურად სუფთა ბირთვევის არსებობა, რაც “ობოლი ანას თვალების” ფენომენადაა შეფასებული. ბირთვული ფსეუდოჩანართები და ღარები ხშირად ვლინდება, თუმცა ფსეუდოჩანართები უფრო სპეციფიური დიაგნოსტიკური მარკერია, ვიდრე ღარების არსებობა. 50% შემთხვევებში აღინიშნება მრავალბირთვიანი გიგანტური უჯრედები. ვლინდება ფსამომური სხეულაკებიც.

პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ტიპის შემთხვევაში ვლინდება სინციტიუმების მსგავსი ფრაგმენტები, მიკროფოლიკულური სტრუქტურები, აღსანიშნავია პაპილების არარსებობა, დამახასიათებელია ტიპური ბირთვული ჩანაჭდეგები, ქვიშისებრი, ჰიპერქრომული ქრომატინი, ბირთვშიდა ფსეუდოჩანართები, სქელი კოლოიდი კი ფონად გვევლინება(68).

ონკოციტური/ ოქსიფილური ვარიანტი: ფოლიკულური ზრდით ხასიათდება, უხვ, გრანულარულ ციტოპლაზმასთან ერთად ბირთვული მახასიათებლები კვლავ სახეზეა.

სოლიდურ/ ტრაბეკულური ვარიანტი: ხასიათდება სინციტიუმების წარმომქნელი ქსოვილოვანი ფრაგმენტებით და ტრაბეკულებით, პაპილების და ფოლიკულების გარეშე(71).

მაკროფოლიკულური ვარიანტი: მახასიათებლები ძალიან ჰგავს ჰიპერპლაზიური კვანძის მახასიათებლებს, აუცილებელი ხდება ბირთვული მახასიათებლების შეფასება. უხვადაა ქსოვილოვანი ფრაგმენტები და ფოლიკულები. აღინიშნება კოლოიდის სიჭარბეც(69).

დიფუზურ სკლეროზული ვარიანტი: ლიმფოციტური ინფილტრაციები დიფუზურად გვევლინება, აღინიშნება ბრტყელუჯრედული მეტაპლაზიური უჯრედების მონოშრეები, ფსამომის სხეულაკები, ფონად უხვი ფიბროზული ქსოვილი(68).

ფართეუჯრედული ვარიანტი: მაღალი უჯრედები, დარღვეული ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსით, უჯრედები, ორჯერ იმაზე მაღალია, ვიდრე ისინი სიგანეში არიან.

ჰიალინურ ტრაბეკულური აღენომა/კარცინომა: არსებობს შეხედულებები, რომ ის პაპილარული კარცინომის ართ-ერთი ტიპია, რადგან შეიძლება ვლინდებოდეს ფსამომური სხეულაკები, ბირთვული ღარები და ჩანაჭდევეები. პაპილარული სტრუქტურები და კოლოიდი არ აღინიშნება. უჯრედები ერთმანეთისაგან გამყოფილია მეტაქრომატული სტრომული სუბსტანციით, უჯრედები შეიძლება იყოს ცალკეულად ან ფოლიკულების სახით. ვლინდება თითისტარას ფორმის უჯრედები(66).

მედულური კარცინომა: ნაცხი უხეუჯრედულია, შეიცავს დიდი რაოდენობით სუსტად კოჰეზიურ უჯრედულ სინციტიუმებს ან როზეტებს. უჯრედული პოპულაცია ერთი ან რამოდენიმე ტიპისაა, პლაზმოციტოიდური, თითისტარას, პოლიგონური, სამკუთხა ან მრგვალია. ისინი ავლენენ ტიპურ ნეიროენდოკრინულ მახასიათებლებს: გრანულურ ქრომატინს, ბირთვაკები შეუმჩნეველია. დამახასიათებელია ორ- ან მრავალვირთვიანობა, აღინიშნება ბირთვული ფსეუდოჩანართებიც. ციტოპლაზმა უხეგრანულარულია და შეიცავს წითელ გრანულებს(ვლინდება 30% შემთხვევებში და მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური ღირებულებისაა). ამილოიდი ფონად არისწარმოგენილი(66).

ინსულარული კარცინომა: წარმოადგენს გზაჯვარედინს პაპილარულ და ფოლიკულურ კარცინომას შორის. აღინიშნება აგრეგატები, ტრაბეკულები, მიკროფოლიკულებისოლიდური სინციტიუმების სახით, კოლოიდის გარეშე. უჯრედები მონოტონურია, თუმცა აღინიშნება არასწორკიდებიანი ბირთვები, ბირთვული ჩანაჭდევეები, ფსეუდოჩანართები, ზედდება და ციტოპლაზმური ვაკუოლიზაცია. პაპილები არ ვლინდება, მეტაპლაზირებული ციტოპლაზმაც არ აღინიშნება, ხშირია ნეკროზების არსებობა(72).

ანაპლაზიური კარცინომა: ატიპიური უჯრედები უხვადაა და ჯგუფებს ნაკლებად ქმნიან, ფონი ძალიან ნეკროზული და სისხლიანია, ანთებითი კომპონენტი კი, ძირითადად, ნეიტროფილებით არის წარმოდგენილი. ხშირია მრავალბირთვიანი და თითისტარას ტიპის უჯრედების თანაარსებობა. ისინი მკვეთრად პლეომორფულია, აღინიშნება ორ- და მრავალბირთვიანობა, ბირთვები არანორმალურად დიდი ზომისაა, არასწორი კიდევით და ჰიპერქრომაზიით. გამოხატულია ბირთვაკებიც. ციტოპლაზმა უხვია, ბაზოფილური, ვაკუოლიზირებული ან გრანულარული.

ცალკეული უჯრედები ბრტყელუჯრდული ან პლაზმოციტოიდური ტიპისაა, ხშირია გიგანტური უჯრედების არსებობა(71).

ლიმფომა: შედგება ატიპიური ლიმფოიდური უჯრედების მონოტონური პოპულაციით, უჯრედების სიდიდე ქვეტიპზეა დამოკიდებული. ფონი წარმოდგენილია ლიმფოგრანულური სხეულაკებით, ჰიურტლის და ფოლიკულური უჯრედები ცალკეული მცირე ჯგუფების სახით შეიძლება გვევლინებოდნენ(69).

**1.5.ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებების ჰისტომორფოლოგიური მახასიათებლები:**

ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეები იყოფიან კეთილთვისებიან და ავთვისებიან წარმონაქმნებად და მათი დიფერენციაცია მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის-WHO(World Health Organization)-ის მიერ მოწოდებულ2017 წლისკლასიფიკაციის ეფუძნება, რომელიც წარმოდგენილია სქემატური გამოსახულების სახით:

ეპითელური გენეზის სიმსივნეები	სხვა ეპითელური სიმსივნეები
<p>ფოლიკულური უჯრედები განვითარებული</p> <p>- ფოლიკულური ადენომა</p> <p>-ჰიალინური ტრაბეკულური სიმსივნე</p> <p>-ჰურტლის უჯრედული ადენომა</p> <p>-მოსაზღვრე ფოლიკულური სიმსივნე/ინკაფსულირებული.კარგად შემოსაზღვრული ფოლუკური ზრდი</p> <p>პაპილარულ კარცინომაზე საეჭვო ბირთვულ მახასიათებლებით</p> <p>-FT-UMP(Follicular Tumor Uncertain Malignant Potential)</p> <p>-WDT-UMP (Well Differentiated Tumor Uncertain Malignant Potential)</p> <p>-NIFTP</p>	<p>-სანერწყვე ჯირკვლის მსგავსი კრცინომ</p> <p>-მუკოპიდერმოიდული კარცინომა</p> <p>-სკლეროზული მუკოპიდერმოიდულ კარცინომა ეოზინოფილიით</p> <p>-მუცინური კარცინომა</p> <p>-ფარისებრშიდა ეპითელური თიმომ CASTLE(Carcinoma showing thymus-like differentiation of the thyroid)</p> <p>-კარცინომა რომელიც გვიჩვენებს თიმუსისმაგვარ დიფერენცირებას</p> <p>-ექტოპიური თიმომა</p>

<p>-პაპილარული კარცინომა</p> <p>-ფოლიკულური კარცინომა</p> <p>-ჰურტლის უჯრედული კარცინომა</p> <p>-დაბალდიფერენცირებული კარცინომა</p> <p>-ანაპლაზიური კარცინომა</p> <p>-ბრტყელუჯრედული კარცინომა</p>	
--	--

სქემა 1. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ აღიარებული ფარისებრი ჯირკვლის არამედულარული კიბოს 2017 წლის მოდიფიცირებული ვერსია

**ფოლიკულური უჯრედებიდან განვითარებული სიმსივნეები.**

**ფოლიკულური ადენომა**-ფოლიკულური ადენომა განიხილება, როგორც კეთილთვისებიანი ინკაფსულირებული სიმსივნე ფოლიკულურუჯრედული დიფერენციაციით და შესაბამისად კვანძის ერთგვაროვანი უჯრედული შენებით. ფიბროზული კაფსულის ზომა ვარირებს სისქეში, მაგრამ ის თითქმის ყოველთვის თხელი და ინტაქტურია, როგორც მიკროსკოპულად ასევე მაკროსკოპულადაც. ფოლიკულური ადენომა მრავალკვანძოვანი ზრდით არ ხასიათდება და ყოველთვის ერთია, სოლიდურია, განაკვეთზე ჰომოგენურია, მაგრამ ხშირად გვხვდება ჰემორაგიები, კალციფიკაციები და ცისტური დეგენერაციები. სხვადასხვა ზომისაა და მისი ზომა შეიძლება მერყეობდეს 1სმ-დან 10სმ-მდე. მიკროსკოპულ მონაცემებზე დაყრდნობით აღინიშნება ფოლიკულური ადენომის რამოდენიმე ვარიანტი, ესენია: ჰიურტლის უჯრედული ადენომა ანუ ონკოციტური ადენომა, ადენომა ნათელუჯრედოვანი ცვლილებებით, ატიპიური ადენომა, ჰიალინურ-ტრაბეკულური ადენომა, აგრეთვე, იშვიათი ტიპის ადენომები, როგორებიცაა ადენოლიპომა და ადენოქონდრომა. თანამედროვე კვლევებით,

ჰიალინურტრაბეკულური ადენომა, ხშირად მოიხსენიება, როგორც ჰიალინურტრაბეკულური სიმსივნე და მოლეკულურ საფუძვლებზე დაყრდობით შეგვიძლია განვიხილოთ, როგორც პაპილარული კარცინომა, თუმცა ზოგიერთი მკვლევარი მიიჩნევს პლურიპონტური პრიმიტიული უჯრედებიდან მათ მულტიმიმართულებით დიფერენციაციას(73,150).

ტოქსიური ადენომა კლინიკური ნოზოლოგიაა და არა პათოლოგიური და აღნიშნავს ჰიპერმოფუნქციონირე დაზიანებას და არა ე.წ. “ცხელ” ადენომას, მიტოზური ფიგურები იშვიათია, არქიტექტურული და ციტოლოგიური მახასიათებლები განსხვავდებიან დანარჩენი ქსოვილისაგან, რომელიც თავის მხრივ კომპრესიას განიცდის. ზრდის მიხედვით ადენომები იყოფიან მიკროფოლიკულურ, მაკროფოლიკულურ და ტრაბეკულურ ფორმებად(74).

ფოლიკულური კარცინომა- ფოლიკულური სიმსივნეები, რომლებსაც აღენიშნებათ ვასკულური და კაფსულური ინვაზია შეგვიძლია განვიხილოთ ფოლიკულურ კარცინომებად. დამოკიდებულია რა ინვაზიის ხარისხზე ფოლიკულური სიმსივნეები შეგვიძლია დავეყოთ ორ ძირითად ჯგუფად: მინიმალურ ინვაზიურ ანუ ინკაფსულირებულ და ფართოდ ინვაზიურად. მიკროსკოპულად ხშირად ძალიან ძნელია ერთმანეთისაგან განვასხვაოთ ფოლიკულური ადენომა ფოლიკულური კარცინომისაგან. კარცინომის შემთხვევაში, ის ფიბროზული კაფსულა, რაც სიმსივნეს გარს აკრავს უფრო სქელი და არათანაბარია, ვიდრე ადენომების არსებობისას (75).

მინიმალურად ინვაზირებული ფოლიკულური კარცინომა კარგად ინკაფსულირებული სიმსივნეა, რომელიც მხოლოდ მიკროსკოპულ დონეზე ავლენს კაფსულურ და ვასკულურ ინვაზიას, მაშინ როცა ფართოდ ინვაზიური სიმსივნეები ხასიათდებიან სრული ინკაფსულაციის ნაკლებობით და სისლპარღვოვანი ინფილტრაციით. დღესდღეობით მალიგნანტობის კრიტერიუმები სრული კაფსულური და ვასკულური ინვაზიის ჰისტომორფოლოგიური შეფასებით განისაზღვრება. ციტოლოგიურად, ისევე როგორც გამყინავი მიკროტომით მომზადებულ პრეპარატებზე, შეუძლებელია მინიმალურად ინკაფსულირებული კარცინომის დიაგნოსტიკა. ავთვისებიანი სიმსივნეები, რომლებიც უპირატესად ონკოციტებისაგან შედგება(75%) და მსგავსებას განიცდიან ფოლიკულურ

კარცინომასთან, ინვაზიური ხარისხის გათვალისწინებით შეგვიძლია მივიჩნიოთ ფოლიკულური კარცინომის ერთერთ ტიპად(73).

პაპილარული კარცინომა- ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეებს შორის ყველაზე ხშირია და დაახლოებით 80% შეადგენს. კლასიკური პაპილარული კარცინომა განაკვეთზე მორუხო- მოთეთრო შეფერილობისაა. მისი ზომები მერყეობს ძალიან მცირედი, მიკროსკოპულიდან გიგანტურამდე. კლინიკურად ახასიათებს შემუხნეველი მიმდინარეობა, კარგად შემოსაზღვრულია და ფარისებრშიდა ზრდით ხასითდება, თუმცა მოგვიანებით მოსაზღვრე ლიმფური კვანძებიც ზიანდება. შორეული მეტატაზები მხოლოდ შორსწასულ შემთხვევებში აღინიშნება, ცენტრალური ნაწიბურითა და ინფილტრირებული კიდეებით, ხშირად აღინიშნება კალციფიკაციები და ცისტური ცვლილებები, პაპილების ფორმირება ზოგჯერ შეუიარაღებელი თვალითაც არის შესაძლებელი. მიკროსკოპულად ხასიათდება პაპილარული სტრუქტურების ფორმირებით და კარგად ცნობილი ბირთვული მახასიათებლებით (ოპტიკურად ნათელი ბირთვები, ფსეუდოჩანართები და ჩანაჭდევეები). პაპილები ყოველთვის კომპლექსურია, დატოტვილი და შეიცავს ფიბროვასკულარულ ღერძს. ბირთვული მახასიათებლებია: 1. ოპტიკურად ნათელი ბირთვები. 2. ბირთვული ფსეუდოჩანართები 3. ბირთვული ჩანაჭდევეები 4. ბირთვული ფსეუდოფილამენტები. მიტოზური ფიგურები იშვიათია. დაახლოებით შემთხვევების ნახევარში ვლინდება ფსამომური სხეულაკები, ისინი ლოკალიზდებიან პაპილარულ ღერძზე, ფიბროზულ სტრომაში ან სიმსივნურ უჯრედებს შორის. შემთხვევების 20%-ში ვლინდება სოლიდურ/ტრაბეკულური ზრდა და იმავე რაოდენობაში აღინიშნება ბრტყელუჯრდული მეტაპლაზია. ზოგიერთი ავტორის აზრით ეს ნიშნები სიმსივნის დაბალდიფერენცირებულობაზე მიუთითებს. მეოთხედ შემთხვევებში აღინიშნება ლიმფოციტური ინფილტრაცია, რაც მიუთითებს სიმსივნის საწინააღმდეგო საპასუხო რეაქციაზე ან სიმსივნისწინანდელ თირეოიდიტზე(76).

პაპილარული კარცინომის რამოდენიმე ქვეტიპი არსებობს, რომლებიც შემდგომ პროგნოზს მიზანმიმართულად უკავშირდებიან:

1. პაპილარული მიკროკარცინომა- მიკროკარცინომად შეფასდებიან ის პაპილარული კარცინომები, რომელთა დიამეტრიც ერთ სანტიმეტრამდეა, მათი

ნაწილი შეიძლება შევაფასოთ არაინკაფსულირებულ სკლეროზულ სიმსივნედ, ნაწილი კი ავლენს სრულ ან სუბტოტალურ ინკაფსულაციას. ეს ფორმა საუკეთესო პროგნოზით ხასიათდება, თუმცა ცალკეულ შემთხვევებში აღინიშნება რეგიონალურ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირება, შორეული მეტასტაზების არსებობა არ ვლინდება(77).

2. პაპილარული კარცინომის ინკაფსულირებული ტიპი- ამ ტიპს შეიძლება განვაკუთვნოთ ის პაპილარული კარცინომა, რომელიც სრულად ინკაფსულირებულია. ციტოარქიტექტონიკული მახასიათებლები მსგავსია კლასიკური ტიპისა, შორეული მეტასტაზები არ ახასიათებს. მნიშვნელოვანია სწორად მოხდეს დიფერენცირება ჰიპერპლაზიურ კვანძთან, რომელიც პაპილების ან ფსევდოპაპილების ფორმირებით ხასიათდება. ამ დროს, ძირითადად, ბირთვულ მახასიათებლებს ვეყრდნობით(78).

3. პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტი-ეს არის პაპილარული კარცინომის ის ტიპი, რომელიც ძირითადად შედგება ფოლიკულებისაგან. დიაგნოსტიკაში გვეხმარება კლასიკური ბირთვული მახასიათებლები, ისევე როგორც ზრდის ინვაზიური ტიპის არსებობა, ფსამომური სხეულაკები, მკვეთრად ეოზინოფილური კოლოიდის არსებობა და ფიბროზული ტრამბეკულაცია(79).

4. ინკაფსულირებული ფოლიკულური ტიპი- ეს ტიპი ზემოთ აღწერილი ქვეტიპის ნიშანთვისებებს იმეორებს, მიუხედავად იმისა, რომ კაპსულით არის შემოსაზღვრული, ხასიათდება პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტის ციტოარქიტექტონიკული მახასიათებლებით. აღინიშნება სისხლძარღვოვანი ინვაზია. თუმცა ის მაღალდიფერენცირებულ სიმსივნეთა რიცხვს განეკუთვნება.

5. დიფუზურ სკლეროზული ტიპი- ეს ქვეტიპი მოიცავს ფარისებრი ჯირკვლის ორივე წილის დაზიანებას, დიფუზურ სკლეროზულ ცვლილებების, ბრტყელუჯრედულ მეტაპლაზიას, ფსამომური სხეულაკების სიუხვეს და მკვეთრად გამოხატულ ლიმფოპლაზმოციტურ ინფილტრაციას. ხშირია შორეული მეტასტაზების არსებობა, რის გამოც ცუდი პროგნოზით ხასიათდება(76).

6. ოქსიფილური ვარიანტი- პაპილარული კარცინომაა, რომელიც უპირატესად ჰურტლის უჯრედებისაგან შედგება. სიმსივნე ხანდაზმულ ასაკობრივ ჯგუფში



ვითარდება და სოლიდურ/ ტრაბეკულური ზრდით ხასიათდება. აღსანიშნავია, რომ უჯრედები კარცინომის შემთხვევაში უფრო პატარა ზომისაა ვიდრე ადენომის არსებობისას. ძირითად, დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმად კი ვასკულური ან კაფსულური ინვაზია გვევლინება(79).

7. მაღალუჯრედული ვარიანტი- პაპილარული კარცინომის ქვეტიპია, რომელიც შედგება პაპილებისგან, რომლებიც ამოფენილია მაღალი უჯრედების ერთი შრით და დიდი ზომის, აციდოფილური, ონკოციტების მსგავსი ციტოპლაზმით. სიმსივნური ზრდა ძირითადად პაპილარულია. არა კეთილსაიმედო პროგნოზით ხასიათდება(80).

ჰურტლის უჯრედული კარცინომა- ანუ ოქსიფილური კარცინომა შეიძლება ფოლიკულური კარცინომის ქვეტიპად განვიხილოთ, მხოლოდ უფრო ცუდი პროგნოზული მახვენებლებით, თუმცა ბევრი მკვლევარი ამ აზრს არ იზიარებს და მას ფარისებრის ნეოპლაზიებს შორის ცალკე ნოზოლოგიად მოიხსენიებს. ოქსიფილური უჯრედები ხასიათდებიან მათი პოლიგონური კიდევებით, ეოზინოფილური გრანულარული ციტოპლაზმით, ჰიპერქრომული ან ვეზიკულური ბირთვებით, დიდი ბირთვაკებით და უხვი მიტოქონდრიებით(81).

დაბალდიფერენცირებული კარცინომა- ფოლიკულური უჯრედებისაგან განვითარებული დაბალდიფერენცირებული სიმსივნეა, მაშინ როცა ფოლიკულური და პაპილარული კარცინომა მაღალდიფერენცირებული კიბოებია. მას ინსულარულ კარცინომასაც უწოდებენ, რადგანაც დამახასიათებელია ინსულარული ანუ ბუდობრივი ზრდა, რის გამოც მისი დიფერენცირება მედულურ კარცინომასთან ხშირად უჭირთ. ციტოლოგიურად ნაცხი უხვუჯრედულია, ნეკროზული ფონით, ატიპიით, ტრაბეკულებისა და მიკროფოლიკულების ფორმირებით, ციტოპლაზმური ვაკუოლიზაციით. ანაპლაზიური კარცინომისაგან განსხვავებით ეს სიმსივნეები ირთავენ რადიოაქტიურ იოდს. ხასიათდებიან მაღალი აგრესიულობით, სისხლძარღვოვანი ინვაზიითა და შორეული მეტასტაზირებით(82).

ანაპლაზიური კარცინომა- ასევე იწოდება სარკომისმაგვარ კარცინომად, ხანდაზმულ ასაკში ვითარდება, სრავად მზარდი სიმსივნეა და დისფაგიით და დისპნეით ხასიათდება. განაკვეთზე ფარისებრი ჯირკვლის დიდი ნაწილი

ჩანაცვლებულია სისხლჩაქცევებითა და ნეკროზული ქსოვილით. მიკროსკოპულად სამი ძირითადი ქვეტიპი გამოირჩევა, რომლებიც შეიძლება კომბინაციაშიც შეგვხვდნენ. პირველი, სქვამოზური, როცა უჯრედები არადიფერენცირებულია, მაგრამ ინარჩუნებენ ეპითელიოიდურ სახეს. დანარჩენი ორი ტიპი იწოდება თითისტარაუჯრედულ და გიგანტურუჯრედულ ქვეტიპებად, ხასიათდებიან გამოსატული ნეიტროფილური ინფილტრაციით, გამოსატული ვასკულარიზაციით, ძვლოვან/ ხრტილოვანი მეტაპლაზიით. ასეთმა გამოსატულებამ შესაძლოა გვაფიქრებინოს სარკომის არსებობაზე, განსაკუთრებით კი საფიქრებელია ავთვისებიანი ფიბროზული ჰისტოციტომის, ანგიოსარკომის, ფიბროსარკომის ან ავთვისებიანი ჰემანგიოპერიციტომის არსებობა. შეიძლება აღინიშნებოდეს ოსტეოკლასტებისმაგვარი მრავალბირვიანი უჯრედები, რომელიც ძვლის გიგანტურუჯრედულ სიმსივნეზე ეჭვის გაჩენის საფუძველს იძლევა, თუმცა თავის მხრივ, ოსტეოკლასტებისმაგვარი გიგანტურ უჯრედული სიმსივნე არ წარმოადგენს ავთვისებიან პათოლოგიას, არამედ შედგება მონოციტ/ ჰისტოციტური ხაზის რეატიული უჯრედებისაგან, რომლებიც თავის მხრივ მონონუკლეარული უჯრედების შერწყმით წარმოიქმნება. პროგნოზულად ძალიან სწრაფად მზარდი სიმსივნეა, რომელიც ზეწოლას ახორციელებს ტრაქეასა და საყლაპავზე, ამავე დროს, სწრაფად ვითარდება შორეული მეტასტაზებიც(82).

მედულური კარცინომა-ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების 5% შემთხვევებში ვითარდება. ნეიროენდოკრინული სიმსივნეების რიცხვს განეკუთვნება და ნევრალური კრესტის ულტიმობრაქიალური სხეულაკიდან აღმოცენდება. ასეკრეტირებს კალციტონინს. 70% შემთხვევებისა სპორადულია, 20-30% კი ოჯახურ ანამნეზს ატარებს. ოჯახური ანამნეზის მქონე სიმსივნეები აუტოსომურ დომინანტურია და ret მუტაციით არიან გამოწვეულნი. მედულური კარცინომა სამ ჯგუფად იყოფა: მრავლობითი ენდოკრინული ნეოპლაზია 2ა(MEN 2a), მრავლობითი ენდოკრინული ნეოპლაზია 2ბ(MEN 2b) და ოჯახური მედულური კარცინომა. ასაკობრივი პიკი მიიღწევა 35 წლის ასაკში, მაშინ როცა სპორადული შემთხვევებისას ეს 40-60 წელია. დაბალ პროგნოზულ მაჩვენებლებს განეკუთვნებიან: ხანდაზმული ასაკი, დიაგნოსტირებისას ლიმფურ კვანძებში არსებული მეტასტაზების არსებობა, სომატური ret მუტაციის გამოვლენა.

სპორადული შემთხვევებისას დაზიანება ყოველთვის ერთეულია, მაშინ როდესაც ოჯახური შემთხვევები ყოველთვის მულტიცენტრულობას ავლენენ და დაზიანებას ბილატერალურად იწვევენ.

მედულური კარცინომა სოლიდური სიმსივნეა, მორუხო შეფერილობისაა, არ გააჩნია კარგად შემოსაზღვრული კაფსულა. უჯრედები მრგვალი ან ოვალურია, თითისტარას, პლაზმოციტოიდური ან სქვამოზური ფორმისაა, ზოგჯერ გიგანტურ ზომებსაც კი აღწევენ. ფართო ფიბროვასკულური ღერძები სიმსივნეს კვანძებად ყოფს. ხასიათდება მკვეთრი ნეიტროფილური ინფილტაციით. ბირთვები მომრგვალო ან ოვალურია, ქვიშისებრი ქრომატინით. სტრომა ინფილტრირებულია კალციტონინისგან მიღებული ამილოიდის დეპოზიტებით. ძნელია დიფერენცირება ფოლიკულური გენეზის ონკოციტურ სიმსივნეებთან, თუმცა დიფერენცირებისთვის გვეხმარება ამფოფილური და არა მკვეთრად ეოზინოფილური უჯრედების არსებობა, ამავე დროს, ვლინდება სიმსივნის დაყოფა ბუდეებად და ფიბროზული ქსოვილით გამოყოფა(83).

## 1.6. სირთულეები პაპილარული კარცინომების ციტომორფოლოგიურ დიაგნოსტიკაში

განუსაზღვრელი მნიშვნელობის ატიპია/ განუსაზღვრელი მნიშვნელობის ფოლიკულური დაზიანებები(AUS/FLUS) ბეტესდას სისტემის ყველაზე ჰეტეროგენული ჯგუფია(51). ის მოიცავს იმ შემთხვევებს, რომლებიც ციტოლოგიური კრიტერიუმებით, უჯრედული თუ არქიტექტონიკული მახასიათებლებებით ვერ მივაკუთვნებთ ვერც კეთილთვისებინ და ვერც ავთვისებიან ან საექვო ავთვისებიანობაზე პროცესებს. ეს კატეგორია მოიცავს შემთხვევებს, რომლებიც უპირატესად წარმოდგენილია მიკროფოლიკულებით, ონკოციტებით, ცალკეული უჯრედები ავლენენ პაპილარული კარცინომისთვის დამახასიათებელ ბირთვულ ცვლილებებს, ფოლიკულურ ან ლიმფოიდურ ინფილტრაციებში ფოკალურ ბირთვულ ატიპიას. ვინაიდან აღნიშნული

ნიშანთვისებები დამოკიდებულია მკვლევარების ცალკეულ შეხედულებებზე, ისინი დიდ აზრთასხვადასხვაობას იწვევენ. ასეთი დიაგნოზების მენეჯმენტი ექვემდებარება გარკვეული ინტერვალის შემდეგ(3-6 თვე) განმეორებით ბიოფსიურ კვლევას. AUS/FLUS შემთხვევების რიცხვი ბეტესდას კლასიფიკაციის დამკვიდრების შემდეგ 5-15%-ია, ცალკეული მკვლევარების აზრით კი 20-30% აღწევს (84).

გამომშრალი, არაფიქსირებული პრეპარატები იწვევს ბირთვების გადიდებს და ჰიპერქრომაზიას, ცვლილებები ქრომატინის სტრუქტურაში, რომელიც ასეთ პრეპარატებში აღინიშნება ემსგავსება პაპილარული კარცინომისათვის დამახასიათებელ უჯრედულ ცვლილებებს. ფიქსაციის დეფიციტი ძალიან ხშირად ნაცხში დიდი რაოდენობით ერითროციტების შემცველობას უკავშირდება. ბიოფსიის წარმოებისას უფრო დაბალი გაულის შპრიცების გამოყენება თავიდან აგვაცილებს ამ პრობლემას(85).

კალცინატების არსებობა ფარისებრ ჯირკვალში ძალიან ხშირია. ისინი თან ახლავს, როგორც კეთილთვისებიან ასევე ავთვისებიან პროცესებს(26-54%ავთვისებიან და 8-32% კეთილთვისებიან პროცესებს)(86). ჰისტოლოგიურად ისინი იყოფიან ფსამომატოზურ და დისტროფიულ კალციფიკაციებად. ზოგჯერ, როცა ეს პროცესი მკვეთრად არის გამოხატულიდეკალციფიკაციას მიმართავენ, რაც შემდგომში ჰიპერქრომაზიის და ბირთვული სიცარიელეების გაჩენის მიზეზი ხდება.

თანამედროვე დაკვირვებებით ძალიან ნათლად შესამჩნევი გახდა პაპილარული კარცინომისა და აუტოიმუნური თირეოიდიტის თანაარსებობა(87). ეს დღესაც საყოველთაო დავის საგანია, მეცნიერების ნაწილი ამ ფაქტს ალტერნატიულ თანაარსებობას მიაკუთვნებს, ცალკეული მეცნიერები კი მათ ერთიან ბიოლოგიურ ჭრილში განიხილავენ. კვებებმა ცხადყვეს რომ ცალკეულ შემთხვევებში მათ მსგავსი გენეტიკური დარღვევები ახასიათებთ. ასეთია, მაგალითად ცვლილებები RET გენთან მიმართებაში, თუმცა პაპილარული კარცინომისთვის დღესდღეობით აქტუალური BRAF ონკოგენი არ ვლინდება თირეოიდიტების შემთხვევაში.

ყოველდღიურ პრაქტიკაში აუტოიმუნური თირეოიდიტისთვის დამახასიათებელი რეაქტიული ცვლილებები და პაპილარული კარცინომის დროს არსებული ცვლილებები სადავო საკითხს წარმოადგენს, ისევე როგორც ციტომორფოლოგიაში, ასევე ჰისტომორფოლოგიაში. ლიმფოიდური აგრეგატების მიღმა არსებული ფოლიკულური უჯრედები ავლენენ პაპილარული კარცინომის მსგავს უჯრედულ ცვლილებებს, ასეთებია, ბირთვული მემბრანის გასქელება, ღარებისა და ჩანაჭდეების არსებობა და იშვიათ შემთხვევაში, ბირთვული ფსევდოჩანართების გაჩენა (87).

ასეთ შემთხვევებში უნდა ვიხელმძღვანელოთ იმით, რომ თირეოიდიტის დროს უჯრედები მრგვალია, არ აღინიშნება ზედდება და გამოკვეთილი ფსევდოჩანართები, უხვადაა წარმოდგენილი ლიმფოციტური ინფილტრაციები(50).

პაპილარული კარცინომის ის შემთხვევები, რომლებიც ქრონიკული თირეოიდიტის თანაარსებობით ხასიათდებიან ავლენენ სიმსივნური უჯრედებისაგან შემდგარი ფრაგმენტების არსებობას, რომლებიც ლიმფოციტური ინფილტრაციებისაგან დამოუკიდებლად ვლინდებიან და შეიცავენ პაპილარული კარცინომის ყველა ბირთვულ მახასიათებელს(87).

ცალკეულ შემთხვევებში, მაგალითად, Worthin'stumor-ვორთინის სიმსივნე, რომელიც სანერწყვე ჯირკვის სიმსივნეს წარმოადგენს, იძლევა რა დიდი რაოდენობით პაპილარული სტრუქტურების ფორმირებას, პაპილარულ კარცინომასთან სადიფერენციაციო ნოზოლოგიად გვევლინება(88).

პაპილარული კარცინომის ფართეუჯრედულიტიპი და ონკოციტური კარცინომა შესაძლოა კეთილთვისებიანი ჰურტლის უჯრედული დაზიანებებისასშეცდომის წყარო გახდეს(81).

გრეივისის დაავადებას, ხაგრძლივი მიმდინარეობისას ახასიათებს პაპილარული ჰიპერპლაზია და სხვადასვა სიმძიმის სკლეროზული ცვლილებები. აღსანიშნავია ზომიერი ბირთვული ცვლილებებიც, თუმცა ამოსავალი მაინც პაპილარული კარცინომის ძირითადი ბირთვული მახასიათებლებია(86).

დისჰორმონოგენული ჩიყვის არსებობისას დიდდება ბირთვები, ვლინდება პაპილარული ან ფოლიკულური ზრდა. კოლოიდის არსებობა ფონის სახით,

არაკვანძოვანი ჯირკვალი, დიფუზური ჰიპერპლაზიის არსებობა საშუალებას იძლევა სწორი დიაგნოზის გამოსავლენად(89).

ჰიალინურ ტრაბეკულურ აღენომა ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეა, რომელსაც ახასიათებს წაგრძელებული სიმსივნური უჯრედები, რომლებიც ტრაბეკულური სახით ლაგდებიან, გახვეულნი არიან ჰიალინურ ნივთიერებაში და კალცინატებში, რითაც ძალიან ემსგავსებიან ფსამომურ სხეულაკებს. ციტოლოგიურად სწორედეს სიმსივნე ყველაზე ხშირად შეცდომით დიაგნოსტირდება პაპილარულ კარცინომად, რადგანაც უჯრედული მახასიათებლებითაც მისგან ძნელად განირჩევა(86).

### **1.7.ძირითადი სირთულეები ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ჰისტომორფოლოგიურ დიაგნოსტიკაში**

პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ტიპი აერთიანებს იმ დაზიანებებს, რომელთაც აღენიშნებათ ფოლიკულური სტრუქტურების წარმოქმნა პაპილარული კარცინომებისთვის დამახასიათებელი უჯრედული ცვლილებებით(60). შესაბამისად, ის საჭიროებს დიფერენცირებას ფოლიკულურ დაზიანებებთან, როგორცაა ფოლიკულური აღენომა და კარცინომა. როდესაც პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტი ინკაფსულირებული არ არის და ფარისებრი ჯირკვლის მიმდებარე ქსოვილი ინფილტრირებულია სიმსივნური უჯრედებით, დაიგნოსტირება სირთულეების გარეშე არის შესაძლებელი. ხოლო ინკაფსულირებულ შემთხვევებში დიაგნოსტირება სრულად ეფუძნება პაპილარული კარცინომის ბირთვულ მახასიათებლებს, რაც აზრთასხვადასხვაობის და სირთულეების გამომწვევად გვევლინება, რადგან გასათვალისწინებელი ხდება ფოლიკულური დაზიანებების არსებობაც. ხშირად დიაგნოსტიკური დილემის წინაშე ვდგებით, რადგანაც თუ პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტი 1-1,5 სანტიმეტრს აღმატება ტოტალური თირეოიდექტომიის საკითხი დგება, რასაც შემდგომ რადიაქტიული იოდით თერაპია მოსდევს. დღესდღეობით, თანამედროვე კვლევებზე დაყრდნობით პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ტიპი, რომელიც ინკაფსულირებულია, მიიჩნევა არაინვაზიურად და იწოდება, როგორც "არაინვაზიური ფოლიკულური

ნეოპლაზია, პაპილარული კარცინომისთვის დამახასიათებელი უჯრედული ცვლილებებით” და ფასდება ძალიან დაბალი რისკის მატარებლად. შესაბამისად, ეს ფაქტი ამცირებს იმ ფსიქოლოგიურ სტრესსა და კლინიკურ მიმდინარეობას, რომელიც თავის მხრივ კიბოს დიაგნოზს უკავშირდება.

ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური კარცინომა, მოიცავს რა მის ონკოციტურ ფორმასაც, იყოფა მინიმალურ ინვაზიურად და ფართოდ ინვაზიურად. მინიმალურ ინვაზიური სიმსივნე სრულადაა ინკაფსულირებული კაფსულით, მაგრამ ახასიათებს ვასკულური და კაფსულური ინვაზია. განაკვეთზე ინვაზიის შემჩნევა შეუძლებელია. მაშინ, როცა ფართოდ ინვაზიური ფოლიკულური კარცინომების შემთხვევაში ინვაზია მიკროსკოპულად და მაკროსკოპულად ადვილად შესამჩნევია.

მინიმალურ ინვაზიურ სიმსივნეებს, ამავე დროს, საუკეთესო პროგნოზული მაჩვენებლები გააჩნიათ, თუმცა ცალკეული შემთხვევები იძლევიან მეტასტაზებსაც.

მინიმალურ ინვაზიური სიმსივნის სწორად დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვანია ქირურგიული კუთხით, რადგანაც მინიმალურ ინვაზიური სიმსივნე, ჰიურტლის უჯრედული ქვეტიპის ჩათვლით, ლობექტომიას ექვემდებარება. თუმცა ეს მიდგომა ექვემდებარება მაშინ, როცა მინიმალურინვაზიური კარცინომა მეტასტაზირების პოტენციალით და ცუდი პროგნოზით ხასიათდება.

მკვლევართა დიდი რიცხვი უპირატესობას ანიჭებს უწოდოს მას ინკაფსულირებული ფოლიკულური კარცინომა ინტენსიური ვასკულური ინვაზიით. ტერმინი “მინიმალურ ინვაზიური” არ უნდა იქნეს გამოყენებული, არამედ დათვლილი და შეფასებული უნდა იქნეს ვასკულური ინვაზიის ფოკუსები და თუ მათი რიცხვი 4 აღემატება, ასეთი შემთხვევები უნდა ჩაითვალოს მაღალი რისკის მატარებლად(90).

დღესდღეობით კარგად ცნობილი ფაქტია, რომ ის ტრავმა, რომელიც წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიისას ადგება ქსოვილს, იწვევს სირთულეებს შემდგომ კვანძის ჰისტომორფოლოგიური შეფასებისას. ტერმინი “რეაქტიული უჯრედული ან ბირთვული ატიპია” გამოიყენება იმ რეპარაციულ/ანთებითი პროცესის აღსაწერად, რომელიც ამ დროს მიმდინარეობს. თუმცა ცალკეულ შემთხვევებში ამ პროცესის გარჩევა ნეოპლაზიური პროცესისგან გარკვეულ სირთულეებს უკავშირდება, რადგანაც ვლინდება ბირთვების გადიდება,

გამოსატული ბირთვაკები, ქრომატინის გაიშვიათება. ივოლსიმ და მერინომ პოსტ-FNA ცვლილებები დაყვეს მწვავე და ქრონიკულად. მწვავე პროცესში ერთიანდება ჰემორაგია, გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნა, ბირთვული ატიპია, ხოლო ქრონიკულ პროცესს უკავშირდება კაფსულის გაჯირჯება, ფსეუდონევაზიები სიმსივნის კაფსულასა და სისხლძარღვებში, პაპილარული ენდოთელური ჰიპერპლაზია. რეაქტიულ/რეპარაციული ატიპია და ჰიალინური სტრომა შესაძლებელია ცალკეულ შემთხვევებში პაპილარული კარცინომის იმიტაციას იძლეოდეს, თუმცა გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ეს ბირთვული ცვლილებები მხოლოდ ბიოფსიური არის მიმდებარედ ვლინდება. ამავე დროს პაპილარული კარცინომის დიაგნოზი საჭიროებს ყველა ბირთვული მახასიათებლის ერთობლიობის არსებობას(84).

მიკროკარცინომად დიგნოსტირდება 1 სანტიმეტრზე დაბალი ზომის სიმსივნეები. ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის შემთხვევათა 43% მიკროკარცინომებია, ხოლო მათგან 50%-ზე მეტი პაპილარული მიკროკარცინომებია. დღესდღეობით დიაგნოსტირებაში გაუმჯობესებულმა ტექნოლოგიებმა, ისინი უფრო ადვილად აღმოსაჩენი გახადა. ცალკეული ავტორები, მათ კეთილთვისებიან მიმდინარეობაზე საუბრობენ, თუმცა ბევრი ავტორი თვლის, რომ ისინი ნამდვილი ავთვისებიანი სიმსივნეებია, თავისი ავთვისებიანი მიმდინარეობით. ცალკეული მკვლევარები საუბრობენ რა მათ კეთილთვისებიან მიმდინარეობაზე, ამტკიცებენ, რომ მათ მინიმალური მკურნალობა ესაჭიროებათ, მაშინ როცა ცალკეული ავტორები, აგრესიული მკურნალობის ჩატარებას ემხრობიან. ამერიკის ფარისებრის კიბოს ასოციაციის თანახმად, ის პაციენტები, რომლებსაც აღმოაჩნდათ მიკროკარცინომა და დაბალი რისკის მტარებელნი არიან, შემოიფარგლებიან მხოლოდ ლობექტომიით, ხოლო მაღალი რისკის მქონე პირები(ირადიაციით ანამნეზში, ოჯახური ანამნეზით) ტოტალურ თირეოიდექტომიას ექვემდებარებიან(91).

4-16% პაციენტებისა აღინიშნება დაავადების თავიდან აღმოცენება და შორეული მეტასტაზების განვითარება. ცალკეულ შემთხვევებში კი პაპილარული მიკროკარცინომები მულტიფოკალურია(15,5-40% ქირურგიული ჩარევის შემდგომ



გამოვლენილი და 80%-მეტ შემთხვევებში აუტოფსიაზე გამოვლენილი), ეს ფაქტორი კი სიმსივნის თავიდან განვითარების რისკზე მიუთითებს(81).

ჰისტომორფოლოგიურად მიკროკარცინომების სწორად იდენტიფიცირება და შეფასება შემდგომი თერაპიული მართვისთვისდიდი მნიშვნელობისაა(92). ვინაიდან კლასიკური პაპილარული კარცინომის მიმართ ჩატარებული მკურნალობა ტოტალურ თირეოიდექტომიას და რადიაქტიული იოდით მკურნალობას მოიცავს, მაღალი რისკის მქონე მიკროკარცინომები შეიძლება კლასიკური მკურნალობით წარიმართოს, თუმცა დღესდღეობით არ არის კვლევები იმის შესახებ თუ რამდენად ეფექტურია რადიაქტიული იოდი მიკროკარცინომების შემდგომი პროგნოზის ჩამოყალიბებისთვის(91).

#### **1.8. პაპილარული კარცინომის ძირითადი იმუნოფენოტიპური მახასიათებლები:**

1. HBME-1 მონოკლონური ანტისხეულია, რომელიც შეიცნობს ნორმალური ტრაქეის ეპითელიუმის, პანკრეასის, ფილტვის და ძუძუს მეზოთელურ უჯრედებს(93). ცნობილი კვლევებით HBME-1 ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანობის მნიშვნელოვანი მარკერია. ფარისებრ ჯირკვალში HBME-1 ექსპრესირებს მხოლოდ ფოლიკულური ეპითელიდან განვითარებულ სიმსივნურ უჯრედებზე, როგორც მაღალდიფერენცირებულ, ასევე დაბალდიფერენცირებულ ვარიანტებს, და სხვადასხვა სენსიტიურობით და სპეციფიურობით ხასიათდება. მისი ექსპრესია ნოლს უტოლდება ნორმალურ ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილში. საინტერესო ფაქტია, ისიც, რომ მას ახასიათებს მხოლოდ მემრანული ექსპრესია. პაპილარული კარცინომების უმეტესობა HBME-1-ზე (55-100%, საშუალოდ, 88%)დიფუზურად პოზიტიურად იღებება. მხოლოდ ფოლიკულური კარცინომებისმცირერიცხოვანი შემთხვები და პაპილარული კარცინომის ონკოციტური ვარიანტი ავლენს პოზიტიურობას შემთხვევათა 13%-66%-ში. აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ ჰიალინურ ტრაბეკულური სიმსივნის არსებობისას ის არ ვლინდება, რაც საუკეთესო ფაქტად გვევლინება ამ სიმსივნის პაპილარულ კარცინომასთან დიფერენცირებაში. დაბალდიფერენცირებული და ანაპლაზიური კარცინომა

ასევე ავლენს დადებით ექსპრესიას შემთხვევათა 61%-91% და 0%-50%-ში. ცალკეულმა კვლევებმა 29%-66%-ში აჩვენეს HBME-1-ის დადებითი ექსპრესია ისეთ ფოლიკულურ სიმსივნეებში, რომელთაც სადავო კაფსულური ან ვასკულური ინვაზია აღნიშნებოდათ. მრავლობითმა კვლევებმა, რომლებიც აღნიშნული მარკერის ექსპრესიის გამოსავლენად ჩატარდა ნორმალურ ან ჰიპერპლაზიურ კვანძებში, გამოავლინეს აღნიშნულ შემთხვევებში ამ მარკერის არაექსპრესიულობა(93,94,95). თუმცა HBME-1 მაინც აღინიშნა ადენომატოზური კვანძები 3-12%-ში და ფოლიკულური ადენომების 0%-27%-ში. სენსიტიურობა, სპეციფიურობა, დადებითი პრედიქტორული მაჩვენებელი და დიაგნოსტიკური სიზუსტე HBME-1-ის, როგორც დამოუკიდებელი მარკერის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი პროცესების გასამიჯნად შეფასებულ იქნა 80%, 96%, 96,7% და 86,4%. ბევრი ავტორი აღნიშნავს ამ მარკერის დიდ დიაგნოსტიკურ ღირებულებას სხვა მარკერებთან კომბინაციაში(90,93).

2. TTF-1- პირველად აღმოჩენილ იქნა 1989 წელს, როგორც ბირთვ-სპეციფიური მემბრანული ანტიგენი, დნმ-თან შეკავშირების უნარით, რომელიც TG გენტან ურთიერქმედებდა ვირთხებში(96). TTF-1 არეგულირებს ფარისებრი ჯირკვლის, ფილტვების და ემბრიონალური განვითარების დროს დიენცეფალონის გენების ექსპრესიას. მნიშვნელოვანია, რომ TTF-1 PAX8 – თან ერთად ნორმალურ ფარისებრ ჯირკვალში აკონტროლებს TG, TPO, თირეოტროპულ რეცეპტორს, კალციტონინის და ძირითადი ჰისტოშეთავსებულობის კომპლექსის კლასი-1 გენების ექსპრესიას. ვინაიდან, TTF-1 ფარისებრი ჯირკვლისთვის მეტად სპეციფიური მარკერია, ის წარმატებით გამოიყენება პირველადი სიმსივნისა და მეტასტაზური სიმსივნის სადიფერენციაციოდ. ფარისებრ ჯირკვალში TTF-1 -ის ბირთვული ექსპრესია ვლინდება ფოლიკულური უჯრედებიდან განვითარებულ კეთილთვისებიან და ავთვისებიან სიმსივნეებში, აგრეთვე, მედულარული კიბოს დროს. დაბალდიფერენცირებული კარცინომა ავლენს დაქვეითებულ ან ფოკალურ ექსპრესიას, ხოლო ანაპლაზიური სიმსივნეები არ ავლენენ მას. TTF-1-ზე

იმუნორეაქტიულობა სრულად გამორიცხავს პარათირეოიდული გენეზის, პარაგანგლიომების და მეტასტაზური სიმსივნეების არსებობას(94).

3. CK 19 – ფარისებრი ჯირკვალის ორგანოა, რომელიც განსაკუთრებით იქნა შესწავლილი ციტოკერატინების მგრძობელობაზე(97). შეფასდა ციტოკერატინების ექსპრესია ნორმალური პარენქიმის, კეთილთვისებიანი წარმონაქმნების და ავთვისებიანი დაზიანებაების შემთხვევებში. აღმოჩნდა, რომ პაპილარული კარცინომის არსებობისას შემთხვევათა 80%-ში ვლინდება ძლიერი იმუნორეაქტიულობა ციტოკერატინ-7-ის, 18-ის და 19-ის. ამავე ციტოკერატინების ექსპრესია შედარებით დაბალია დაბალდიფერენცირებული კიბოს შემთხვევაში (40-60%). ანაპლაზიური კარცინომის დროს ძალიან იშვიათია ციტოკერატინ 19-ის ექსპრესია. ვინაიდან, ფოლიკულური ადენომებისა და ფოლიკულური კარცინომების შემთხვევაში მისი ექსპრესია დაბალია და მხოლოდ ფოკალურია, ეს ციტოკერატინი ძალიან აქტიურად გამოიყენება ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნური პროცესების სადიფერენციაციოდ. ბევრი ავტორი მიიჩნევს, რომ ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების სრულფასოვანი დიაგნოსტიკებისთვის CK-19-ის, როგორც დიაგნოსტიკური მარკერის გამოყენება ძალიან მნიშვნელოვანია, განსაკუთრებით პაპილარული კარცინომების სადიფერენციაციოდ. ნორმალური ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილი უმეტესად იმუნონეგატიურია CK-19-ის მიმართ, თუმცა თირეოიდიტების დროს აღინიშნება მისი ფოკალური ექსპრესია, მაგრამ ეს სრულიად განსხვავდება იმ ექსპრესიისაგან, რაც პაპილარული კარცინომის შემთხვევაში აღინიშნება. მიუხედავად იმისა, რომ პაპილარული კარცინომის არსებობისას შედეგად დიფუზურად ვრცელდება მთელ დაზიანებულ უბანზე, CK-19-ით ფოკალური შედეგად ყოველთვის არ გამორიცხავს პაპილარული კარცინომის არსებობას. ჰიალინურ-ტრაბეკულური სიმსივნეებისას CK19-ის სხვადასხვა ინტენსივობით ექსპრესია (50%დან-100%მდე) ცალკეულ ავტორს იმის საშუალებას აძლევს, რომ ეს სიმსივნე კეთილთვისებიან დაზიანებას ან პირიქით ავთვისებიან პროცესს მიაკუთვნოს (98). მედულარული კარცინომა CK 19-ზე მხოლოდ ფოკალურ შედეგას ავლენს. ბევრი მკვლევარის მიერ

დადასტურებულია, რომ CK19 შესაძლებელია წარმატებით გამოვიყენოთ ციტოლოგიურ მასალაზეც, განსაკუთრებით სადავო შემთხვევებში. აღსანიშნავია, ამ მარკერის მაღალი სენსიტიურობა და სპეციფიურობა, როგორც დამოუკიდებელი მარკერისა 92%-97%. მისი მგრძობელობა მაღალია პაპილარული კარცინომის ციტომორფოლოგიური შეფასებისას(99).

4. KI-67. უჯრედის პროლიფერაციული აქტივობა კიბოს ბიოლოგიური ქცევის ძირითადი განმსაზღვრელია. დღესდღეობით KI-67 ითვლება უჯრედის პროლიფერაციული აქტივობის ყველაზე აქტუალურ მარკერად, ის ექსპრესირდება ყველა უჯრედის მიერ, უჯრედის ყველა ფაზაში, გარდა G0 ფაზისა. KI-67 მნიშვნელოვანია კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი პროცესების დიფერენცირებისას(100). მრავალი მკვლევარი იკვლევდა KI-67-ის აქტივობას ფარისებრ ჯირკვალში, თუმცა მათი მოსაზრებები მეტად განსხვავებულია ერთმანეთისგან (96). ცალკეული მკვლევარი მიუთითებს მის მკვეთრ ექსპრესიაზე ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი პროცესების დროს, თუმცა სხვა მკვლევარები ამტკიცებენ, რომ KI-67-ის ექსპრესია არ განსხვავდება ფარისებრი ჯირკვლის ადენომებისა და კარცინომების შემთხვევაში(95).
5. CD56-წარმოადგენს იმუნოგლობულინების სუპეროჯახში ჰომოფილურ დამაკავშირებელ გლიკოპროტეინს, რომელიც ნორმაში ექსპრესირდება ბუნებრივი კილერების, აქტივირებული T უჯრედების, დიდი გრანულარული ლიმფოციტების, სპეციფიური ენდოკრინული და ტვინის ქსოვილების მიერ. მიიჩნევა, რომ ცილა აწესრიგებს უჯრედულ მოძრაობას, ნეირონებს შორის ჰომოფილურ დაკავშირებას. აღმოჩენილ იქნა, რომ ის ექსპრესირდება ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედების მიერ(101,102,103).

ერთ-ერთი ძირითადი პრობლემა ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნური პროცესების დიფერენციაციაში არის პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ტიპისა და ფოლიკულური ადენომებს შორის დიფერენციალური დიაგნოზის წარმოება(90). დიფერენცირება მათ შორის კლინიკური მნიშვნელობისაა, რაც მოიცავს პაციენტის მკურნალობას და ხანგრძლივ მონიტორინგს. ვერ ჩამოყალიბდა მინიმალური

ჰისტოლოგიური მახასიათებლებიც კი, რომელიც სრულად გადაჭრიდა ამ პრობლემას.

CD-56-ის დაქვეითებული ექსპრესია მიუთითებს სიმსივნური პროცესის პროგრესიაზე. მარკერის ექსპრესია დაქვეითებულია და თითქმის დაკარგულია პაპილარული კარცინომების, ფოლიკულური კარცინომებისას და ანაპლაზიური კარცინომების არსებობისას(104).

აღნიშნული მარკერის ექსპრესიის დეფიციტი განსაკუთრებით პაპილარული კარცინომის დროს შეიმჩნევა, ეს ფაქტი ეთანხმება ადრეულ კვლევებს(93). ახალი კვლევების თანახმად კი საგრძნობია CD-56-ის ექსპრესიის შემცირება, არა მარტო პაპილარული კარცინომების, არამედ ფოლიკულური კარცინომების დროსაც, რაც ნაჩვენებია იქნა მონაცემების მკვეთრი სხვაობით ფოლიკულურ კარცინომებსა და ადენომებს შორის(105).

სხვადასხვა კვლევები განსხვავებულ მგრძობელობას გვიჩვენებს ამ მარკერის მიმართ. სენსიტიურობა კარცინომებთან მიმართებაში 58%-დან 100%-მდე განისაზღვრება, ხოლო სპეციფიურობა 46%-დან 100%-მდე(105). აღნიშნული მარკერის უმაღლესი სენსიტიურობა აღინიშნება პაპილარული კარცინომების შემთხვევაში, ხოლო ყველაზე დაბალი სენსიტიურობა ფოლიკულური კარცინომების შემთხვევაში(106,107).

BRAF ონკოგენი- კვლევებით კარგად აღიარებული ფაქტია ის, რომ პაპილარული კარცინომის განვითარება ეფუძნება მიტოგენ-აქტივირებული პროტეინ კინაზას (მაპკ) აქტივაციას, რომელიც შემდგომში შუამდგომლობას უწევს უჯრედულ პასუხს და ზრდის სხვადასხვა სიგნალებს(108). ამ რგოლის დარღვევა იწვევს არაკონტროლირებად უჯრედულ პროლიფერაციასა და მცდარ აპოპტოზს. BRAF ონკოგენი ამ სასიგნალო გზას ააქტიურებს, რაც შემდგომში სხვადასხვა კიბოს გამომწვევი მიზეზი ხდება, ესენია: ავთვისებიანი მელანომა, კოლორექტალური სიმსივნე და სარკომები. BRAF გენი ლოკალიზდება ქრომოსომა 7q24-ზე და კოდირებას უკეთებს სერინ-თირონინ კინაზას. RAS-ის აქტივაციის შემდეგ, BRAF-ის ფოსფორირება განაპირობებს მაპკ კასკადის აქტივაციას. BRAF მუტაცია ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს არსებობისას ყველაზე ხშირი გენეტიკური

ალტერაციას და კვლევების თანახმად პაპილარული კარცინომების 45%-80% შემთხვევებში აღინიშნება(108,109).

ჰისტოლოგიურ ქვეტიპებს შორის BRAF მუტაცია ყველაზე ხშირად პაპილარული კარცინომის კლასიკური შემთხვევების და ფართოფუნდული ვარიანტის არსებობისას ვლინდება(67%-და 68% მდე და 80-83%)(110). აღნიშნული ანტიგენი თითქმის არ ვლინდება ინკაფსულირებული პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტის შემთხვევებში. თანამედროვე კვლევა(111) ირწმუნება, რომ სწორედ ის ფაქტი, რომ BRAFმუტაცია არ აღინიშნებაზემოთხსენებული დაავადების დროს, შესაძლებელს ხდის განვასხვაოთ არაინვაზიური ფოლიკულური ნეოპლაზია პაპილარული კარცინომის მსგავსი ბირთვული ცვლილებებით (NIFTP), როგორც ეს ახლახანს მომხდარი რეკლასიფიცირებისას იწოდა(149), პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტის ინვაზიური ფორმისგან (IFVPTC). შესაბამისად ამ ფაქტისა, სწორად დაიგეგმოს შემდგომი ქირურგიული მკურნალობა.

BRAF მუტაცია შეიძლება გამოვლინდეს ლიმფომების, ანაპლაზიური და დაბალდიფერენცირებული კიბოს დროს, ძალიან იშვიათად კი ჰიპერპლაზიურ კვანძებში. BRAF ანტისხეულის პოზიტიურობის დეტექცია შესაძლებელია წარმატებით იქნეს გამოყენებული პაპილარული კარცინომის სადავო შემთხვევების დიაგნოსტიკაში. მნიშვნელოვანია პაპილარული კარცინომის რისკის განსაზღვრა, ვინაიდან მათი შემდგომი მართვისთვის მიღალი რისკის მქონე პაციენტებმა უნდა იმკურნალონ ადუვანტური, უფრო აგრესიული თერაპიით და შემდგომი შემოწმება უნდა გაიარონ უფრო ინტენსიურად, ვიდრე დაბალი რისკის მქონე პაციენტებმა. პროპერაციულად სხვადასხვა რისკის მქონე პაპილარული კიბოთი დაავადებულ რისკის ალბათობის სწორად შეფასებამ შესაძლებელია სრულად განსაზღვროს თირეოიდექტომიის ფართობი და ლიმფური კვანძების დისექციის მასშტაბი(112). პაპილარული მიკროკარცინომების შემთხვევაში BRAF ანტიგენის გამოვლენის შემთხვევაში, აღნიშნული კიბო აგრესიული მიმდინარეობით ხასიათდება. შესაბამისად იმ პაციენტებთან მიმართებაში, რომლებსაც მიკროკარცინომების შემთხვევაში აღინიშნათ BRAF ანტისხეულის ექსპრესია აუცილებელი ხდება

აღუვანტური მკურნალობის, რადიოაქტიული იოდით აბლაციის, ტოტალური თირეოიდექტომიის და ლიმფოდისექციის ჩატარება(30). ეს საკითხი კი განსაკუთრებით აქტუალურია დღესდღეობით, ვინაიდან მიკროკარცინომების მენეჯმენტი საყოველთაო დავის და აზრთა სხვადასხვაობის მიზეზია(31). Matthias Preusser at. Al (113) მიერ წარმოდგენილი კვლევა ცხადყო რომ პაპილარული მიკროკარცინომის შემთხვევებში განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს BRAF ონკოგენის ექსპრესიას, რაც იმუნოჰისტოქიმიური კვლევების შედეგებზე დაყრდნობით, მის სარწმუნოებას 95% მდე ზრდის, და ამავე დროს დიდ თერაპიულ დატვირთვას ატარებს. მასშტაბური კვლევის მიხედვით(114), სადაც გამოკვლეულ იქნა 4000 პაპილარული მიკროკარცინომის შემთხვევა, აღსანიშნავია, რომ 28% შემთხვევებში პაპილარულ მიკროკარცინომას ახასიათებს მეტასტაზირება, 0,6%-ში შორეული მეტასტაზების არსებობა და 3,3%-ში ხელმეორედ განვითარების რისკი. Park et.al-ის(115) მიხედვით, რომელიც 1500 შემთხვევაზე იქნა განხილული, პაპილარული მიკროკარცინომების შემთხვევებში BRAF ანტისხეულის გამოვლენა მოხდა 67%-ში, რაც ამავე დროს უტოლდებოდა კლასიკური პაპილარული კარცინომების შემთხვევებში ამ ანტისხეულის გამოვლენას და ასეთი შემთხვევები 67% წარმოადგენდა. დამატებით, მათ აწარმოეს შედარებითი პრევალენტობის განსაზღვრა კლასიკურ და მიკროპაპილარულ კარცინომებს შორის ექსტრათირეოიდული გავრცელებით(72,4% საპირისპიროდ 52,2%-ისა) და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირების მიხედვით(51,8% საპირისპიროდ 34,9%-ისა) 53 თვიანი და 84 თვიანი დაკვირვების მიხედვით. მიკროკარცინომების მენეჯმენტი და შემდგომი მართვა აზრთა სხვადასხვაობის საგანს წარმოადგენს, მაგრამ სავარაუდოდ, იმ პაციენტებში, ვისაც BRAF დადებითი პაპილარული მიკროკარცინომები აღმოაჩნდებათ, უნდა დადგეს საკითხი სრული თირეოიდექტომიის, ლიმფადენექტომიის და რადიოაქტიული იოდით მკურნალობის შესახებ.

კვლევებმა აჩვენეს, რომ BRAF მუტაცია უფრო მეტი სიხშირით აღინიშნება კლასიკური ფორმის პაპილარული კიბოს შემთხვევებში, აგრეთვე, მაღალუჯრედული ქვეტიპის არსებობისას. კვლევის დროს, თუ არ მოხდება პაპილარული კიბოს სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ქვეტიპების გამოყოფა, და თითოეულ მათგანში BRAF მუტაციის და შესაბამისად, მაღალი რისკის

აღბათობის განსაზღვრა, მაშინ ძნელი წარმოსადგენი გახდება BRAF მუტაციის გავლენა პროგნოზულ მაჩვენებლებზე. ამ თემაზე დაყრდნობით კორეულმა კვლევამ(116), სადაც მხოლოდ პაპილარული კიბოს კლასიკური შემთხვევები განიხილებოდა შესაძლებლობა მოგვცა დაგვეჩვენა უშუალოდ კლასიკური პაპილარული კიბოს დროს BRAF მუტაციის გავლენა პროგნოზულ მაჩვენებლებზე.(117) იაპონურ კვლევაში 126 პაპილარული კიბოს შემთხვევაზე აჩვენა ურთიერთკავშირი BRAF მუტაციის არსებობასა და კიბოს მაღალ სტადიის შორის, აგრეთვე, შორეული მეტასტაზების არსებობასთან [(7/38 (18%) BRAF მუტაცია დადებით წინააღმდეგ BRAF მუტაცია უარყოფით შემთხვევებში 5/88 (6%),  $P=0.033$ ].

კორეული კვლევა (118) კი გვიჩვენებს BRAF მუტაციის არსებობის მაღალ აღბათობას იმ შემთხვევებში, რომლებშიც კისრის ლიმფური კვანძების დაზიანება ვლინდებოდა [(39/58 (67%) BRAF მუტაციით წინააღმდეგ შემთხვევებისა BRAF მუტაციის გარეშე 4/12 (33%),  $P=0.048$ ] (119). უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ იტალიელი მკვლევარების მიერ წარმოებულ ორ კვლევაზე დაყრდნობით (120,121) BRAF მუტაციასა და მაღალი რისკის მქონე პათოლოგიურ მახასიათებლებს შორის მნიშვნელოვანი ურთიერთდამოკიდებულება არ არსებობდა. ეს ფაქტი კი მკვლევარების აზრით ძირითადად უკავშირდებოდა მცირე რაოდენობით საკვლევი მასალის არსებობას (50-60 შემთხვევა). ცალკეულმა კვლევებმა კი აჩვენა რომ პაპილარული კარცინომის განმეორებით აღმოცენება უშუალოდ BRAF მუტაციის არსებობას უკავშირდებოდა (122,123,124). კვლევამ M Xing *et al.*-ის (125) მიერ გამოავლინა მნიშვნელოვანი ურთიერთდამოკიდებულება BRAF მუტაციის არსებობასა და პაპილარული კიბოს ექსტრატიროიდულ გავრცელებს შორის, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირების მეტი აღბათობა, კიბოს ხელახალი აღმოცენების მეტი აღბათობა, კიბოს მაღალი სტადიის არსებობა. ამავე კვლევაზე დაყრდნობით, კიბოს ხელმეორედ აღმოცენების რისკი 25% წამოადგენს BRAF დადებით პაციენტებში, ხოლო მხოლოდ 9% BRAF უარყოფით პაციენტებში ( $p=0,004$ ).

კვლევის მიხედვით, კისრის ლიმფური კვანძებში მეტასტაზების არსებობა კორელაციაშია პრეოპერაციულ კლინიკურ პარამეტრებთან: სიმივნის ზომასთან, ასაკთან და BRAF მუტაციის სტატუსთან (122). აღმოჩნდა, რომ BRAF დადებითობა კისრის ლიმფური კვანძების დაზიანებისას მნიშვნელოვან პროგნოზულ მარკერს



წარმოადგენდა, ისევე როგორც უნივარიანბელური ანალიზით(OR 8,4; p=0,01), ასევე მულტივარიანბელური ანალიზით(OR=9,7; p=0,02). აღინიშნა კავშირი საწყისი ქირურგიული ჩარევისას პირველადი კიბოს არსებობისას მუტაციასა და უფრო მაღალი დაზიანების სტადიასთან[(სტადია III, 10/38 (26%) BRAF მუტაცია დადებით წინააღმდეგ 2/66 (3%) BRAF - შემთხვევებისა, P =0.006; სტადია IV, 7/38 (18%) BRAF მუტაცია დადებითი წინააღმდეგ 3/66 (4%) BRAF მუტაცია უარყოფით შემთხვევებში, P =0.03)]. მუტაციასა და კლინიკოპათოლოგიურ გამოსავალს შორის ურთიერთდამოკიდებულება გამოკვლეულ იქნა შემდეგ კვლევებში(126,127).

დღესდღეობით არსებულმა არცერთმა კვლევამ არ აჩვენა BRAF მუტაციის არსებობის ურთიერთკავშირი პირველადი კიბოს დიდ ზომებთან, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ BRAF მუტაციის არსებობა უკავშირდება არა პირველადი კიბოს ზრდას, არამედ აგრესიულობის ზრდას, რაც გამოიხატება, კიბოს თავდაპირველად განვითარებაში, ლიმფური კვანძების დაზიანებასა და შორეული მეტასტაზირების არსებობაში(128).

BRAF ანტიგენის ექსპრესია იდეალური სამიზნეა მოლეკულური თერაპიისთვის(30). ცნობილია, რომ პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებათ პაპილარული კარცინომა BRAF დადებითი მუტაციით ცუდი პროგნოზით ხასიათდებიან, რადგანაც თვით მუტაცია განაპირობებს ადვანტური თერაპიის მიმართ მდგრადობას. რადიოაქტიური იოდით აბლაციის ეფექტურობა პაპილარული კარცინომებისას მთლიანად დამოკიდებულია თირეოციტების იმ უნარზე, რომ ნატრიუმ-იოდის სიმპორტერით ჩაირთოს იოდი. In vitro კვლევებმა კი აჩვენეს, რომ ნატრიუმ-იოდის სიმპორტერის ექსპრესია ძალიან დაბალია BRAF მუტაცია დადებით პაპილარულ კარცინომებში. აქედან გამომდინარე, ასეთ პაციენტებში BRAF ინჰიბიტორის გამოყენება მიზანმიმართულ და ეფექტურ თერაპიულ არჩევანს წარმოადგენს(129).

ამავე დროს აღმოჩნდა, რომ ის პაციენტები, რომლებსაც BRAF მუტაცია აღენიშნებოდათ რადიოაქტიური იოდის მიმართ რეზისტენტული იყვნენ, ეს ფაქტი კი სარწმუნოს ხდის აზრს იმის შესახებ, რომ BRAF მუტაციის არსებობა, არამარტო იწვევს კიბოს განმეორებით აღმოცენების რისკის გაზრდას, არამედ იწვევს

რადიაქტიული იოდით მკურნალობის მიმართ მკვეთრ რეზისტენტობას, რაც თავის მხრივ უფრო ცუდ პროგნოზთან ასოცირდება(130).

## თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები:

### 2.1. წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიით მიღებული მასკლები(FNA-ბიოფსიური მასკლები):

ერთი წლის განმავლობაში 2013-1014 შეგროვილი იქნა 600 პაციენტიდან მიღებული წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალა. მასალის შეგროვებაში ჩართული იყო სამი კლინიკური დაწესებულება (New Hospitals-ნიუ ჰოსპიტალი, თბილისის ონკოლოგიური ცენტრი და ეროვნული სკრინინგ ცენტრი). შეგროვდა აღნიშნული შემთხვევების ყველა კლინიკოდიაგნოსტიკური მონაცემი. ციტოპათოლოგიური შემთხვევების მოძიება არქივის კომპიუტერული მოძიების შედეგად განხორციელდა.

ყველა წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსია ჩატარდა ულტრაბგერითი კონტროლის ქვეშ, ასეპტიკის და ანტისეპტიკის ძირითადი ნორმების გათვალისწინებით. მეთოდისთვის გამოყენებული იქნა 23-25G გაუდიანი შპრიცები. პროცედურის შესრულებისთანავე მომზადდა რამოდენიმე ნაცხი და სწრაფადვე დაფიქსირდა 95%-იანი ეთილის სპირტით. ყველა მათგანი შეიღება პაპანიკოლაუს უკვე კარგად ადაპტირებული მეთოდით. იმ შემთხვევებში, როდესაც მივიღეთ სითხე, აღნიშნული სითხე დავაცენტრიფუგეთ და ნალექი გავნაცხეთ რამოდენიმე სასაგნე მინაზე, რომლებიც ასევე შეიღება რუტინული პაპანიკოლაუს მეთოდით. მასალის ინტერპრეტაცია განხორციელდა მიკროსკოპის ქვეშ გამოცდილი ციტოპათოლოგის მიერ, ასევე განხორციელდა საკვლევ მასალათა უმეტესი ნაწილის განმეორებითი შეფასება სხვა ციტოპათოლოგის მიერ. შეფასება სრულიად ემყარებოდა ციტომორფოლოგიაში არსებულ დღევანდელ სტანდარტებს და ინტერპრეტაციებს, შესაბამისად ის განხორციელდა ბეტესდას კლასიფიკაციის მიხედვით. თითოეული შემთხვევის კლასიფიკაციის გარკვეულ ჯგუფში განთავსება მოხდა მასალის ადექვატურობასთან დაკავშირებულ გაილაინებზე დაყრდნობით. ადექვატურად და დიაგნოსტიკისთვის გამოსადეგად ჩაითვა იხეთი ციტოლოგიური მასალა(91,3%), რომელიც შეიცავდა კარგად შენახულ ფოლიკულური უჯრედებისაგან შემდგარ ხუთ-ექვს ჯგუფს, რომელთაგანაც

თითოეულ ჯგუფში აღინიშნებოდა არანაკლებ ათი უჯრედი. შეირჩა მხოლოდ ისეთი მასალები, რომლებიც ტექნიკურად იდეალურად იყო მომზადებული, შესაბამისად ასპირატების განაცხვაც მოხდა სწრაფად, მათი სწრაფადვე დაფიქსირებით, რათა თავიდან აგვეცილებინა, ის უჯრედული ცვლილებები, რომლებიც სირთულეებს ქმნის ციტომორფოლოგიურ დიაგნოსტიკაში და უმეტეს შემთხვევებში ფიქსაციის დეფექტებს უკავშირდება. დიაგნოსტიკისას გათვალისწინებულ იქნა ყველა კლინიკური და რადიოლოგიური მონაცემი, რაც კი თითოეულ შემთხვევას უკავშირდებოდა. ასპირატები, რომლებიც არაადექვატურად შეფასდნენ, დაექვემდებარნენ განმეორებით ასპირაციას, რადგანაც მრავალ კვლევაზე დაყრდნობით არაადექვატურ მასალებში კიბოს არსებობის რისკი დაახლოებით 5-15%-ია. განმეორებითი წვრილნემსიანი ასპირაციული კვლევა ჩატარდა 52 შემთხვევიდან მხოლოდ 24 შემთხვევაში. პაციენტთა ნაწილმა უარი განაცხადა განმეორებით კვლევაზე.

ჰისტომორფოლოგიურ ბაზაზე დაყრდნობით შევარჩიეთ ისეთი პაციენტები, რომლებსაც უკვე ჩაუტარდათ ქირურგიული მკურნალობა. ავთვისებიანობის რისკი ბეტესდას სისტემის თითოეულ კატეგორიაში განისაზღვრა ციტოპათოლოგიური და ჰისტოპათოლოგიური მონაცემების გათვალისწინებით.

ყველა პაციენტი, რომელიც ჩართული იყო ამ კვლევაში დაიყო ასაკის და სქესის მიხედვით, აგრეთვე, კლინიკური და რადიოლოგიური მონაცემების გათვალისწინებით. პაციენტების ასაკი მერყეობდა 20-დან 80 წლამდე. ჩვენ ისინი პირობითად დავაჯგუფეთ ოთხ ასაკობრივ ჯგუფად: I- 20-დან 35 წლამდე, II- 36-დან 50 წლამდე, III- 51 წლიდან 65 წლამდე და IV- 66 წლიდან 80 წლამდე. განისაზღვრა, თუ ბეტასდას კლასიფიკაციის რომელი კლასი, რა უპირატესობით ვლინდებოდა თითოეულ ასაკობრივ ჯგუფში, შეფასდა თითოეულ ჯგუფში ბეტესდას კატეგორიათა პროცენტული მაჩვენებელიც. შემდეგ ჩვენ განვსაზღვრეთ როგორ თანხვედრაში იყო თითოეული ციტომორფოლოგიური დიაგნოზი მოძიებულ ჰისტომორფოლოგიურ დიაგნოზებთან, თითოეულ ასეთ შემთხვევაში ჩამოვაყალიბეთ ავთვისებიანობის რისკი.

## 2.2. მასალები ჰისტომორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევისთვის:

ერთი წლის განმავლობაში 2014 წლიდან 2015 წლამდე ჰისტოლოგიური მასალების შეგროვება განხორციელდა შპს პათოლოგთა და ციტოლოგთა გაერთიანება- პათჯეო -ს (თბილისი, საქართველო) და ენდოკრინოლოგია-მეტაბოლოგია-დიეტოლოგიის ცენტრ- ენმედიცი-ის (თბილისი, საქართველო) ბაზაზე, ჰისტომორფოლოგიურ არქივებში. კვლევაში ჩართულობის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა: დიფერენცირებული ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეები, რომლებიც ფოლიკულური ეპითელიდან წარმოდგებოდნენ, მოიცავდნენ რა ადენომატოზურ კვანძებს, პაპილარული კარცინომის ფორმებს: პაპილარული კარცინომის კლასიკურ ვარიანტს, პაპილარულ მიკროკარცინომებს, პაპილარული კარცინომის ფოლიკულურ ვარიანტს(ინკაპსულირებულს), ფართეუჯრედულვარიანტს, პაპილარულ კარცინომას მულტიცენტრული ზრდით და ექსტრათირეოიდული გაერცვლებით, ფოლიკულურ ადენომას, ფოლიკულურ კარცინომას, ჰურტლის უჯრედულ დაზიანებებთან ერთად. კვლევაში გამოყენებულ იქნა ნორმალური ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილისგან შემდგარი მასალებიც. საერთო ჯამში კვლევა განხორციელდა 54 შემთხვევაზე, სადაც 4 შემთხვევა შეიცავდა მხოლოდ ნორმალური ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილს. პარაფინში ჩაყალიბებული მასალა კარგად დამუშავებული და შენარჩუნებული არქიტექტონიკული მახასიათებლებით უნდა ყოფილიყო.

ჰისტომორფოლოგიური ინტერპრეტაცია განხორციელდა განმეორებით ორი დამოუკიდებელი ჰისტოპათოლოგის მიერ. დიაგნოსტიკა, გრეიდინგი მთლიანად დაეყრდნო მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) მიერ ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნური პროცესების დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმებს.

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევისთვის, ფორმალინში დაფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული მასალებისგან ანათლების დამზადება განხორციელდა 3-4 მიკრონზე მიკროტომის საშუალებით. მასალების განთავსება მოხდა ადჰეზივით დამუშავებულ სასაგნე მინებზე. სასაგნე მინები მოთავსდა DAKO-ს PT Link-ში კოდი: PT10126). PT Link-ში, რომელშიც წინასწარ ჩასხმული იყო ბუფერი-Target

retrieval solution high ph 50X, რომელიც თავის მხრივ წარმოადგენს, როგორც ანტიგენის აღმდგენს, ასევე დეპარაფინიზაციის ბუფერს. აღნიშნულ აპარატში ანტიგენის აღდგენა განხორციელდა 20 წუთის განმავლობაში, 97°C-ზე.

აღდგენის პროცესის დამთავრებისთანავე სასაგნე მინები გადავიდა WASH BUFFER(20X)-ში, ამავე ფირმის კოდით: K8000,DM831.

შემდეგი ეტაპი იყო Envision Flex Peroxidase-blocking reagent -5წთ.(კოდით: K8000,SM801)

კვლევაში გამოყენებული იქნა შემდეგი პირველადი მონოკლონური ანტისხეულები:

1.HBME-1 monoclonal mouse , კოდით :M3505, კონცენტრირებული ანტისხეული განზ:1:100.

2. TTF1 Monoclonal mouse , კოდით:M3575 კონცენტრირებული ანტისხეული განზ: 1:100.

3. CD56 Monoclonal mouse , კოდით: M 7304. კონცენტრირებული ანტისხეული განზ: 1:100.

4. CK19 Monoclonal mouse , კოდით: M 0888 , კონცენტრირებული ანტისხეული განზ: 1:75.

5. Anti-BRAF antibody produced in rabbit , კოდით (SIGMA-[HPA001328](#)) განზ: 1:75

შემდეგ ეტაპი განხორციელდა მეორადი ანტისხეულით- Envision Flex/HRP, კოდით:K 8000,SM802

ინკუბაციის პერიოდი წარმოადგენდა 20წუთს.

ქრომოგენის ეტაპი:Envision Flex substrate buffer , DAB + Chromogen (სუბსტრატი და კონცენტრატი)განზავებით: 1:50.

ინკუბაციის დრო: 5-25წთ.

შემდეგ პრეპარატები რამდენიმე წამით შეიღება GILL 3 HEMATOXILIN -ში.

დეჰიდრატაცია, გამჭვირვალობა და საფარი მინის დაფარება Moutant synthetic .

იმუნოჰისტოქიმიური შეფასება განხორციელდა და შეჯამდა ცხრილის სახით. მოცემული მასალები განთავსდა აღნიშნული ცხრილის ოთხ გრაფაში:

1. მასალები, რომლებიც არ ავლენენ მოცემული ანტისხეულების ექსპრესიას.
2. მასალები, რომლებშიც აღინიშნება სუსტი ექსპრესია(ნაკლებია 10%-ზე)
3. მასალები, რომლებიც ავლენენ ზომიერ ექსპრესიას(11%-დან 50% მდე)
4. მასალები, რომლებიც ავლენენ მკვეთრ ექსპრესიას(მეტია 51%-ზე)

ჩვენს მიერ წარმოებული კვლევის სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა სტატისტიკური ანალიზის მეთოდის ANOVA,SPSS (Version 21) საშუალებით. სტატისტიკურად სარწმუნოდ და მნიშვნელოვნად ჩაითვალა კვლევის ის შედეგები, რომელთა P -value ნაკლები აღმოჩნდა 0,05(<5%)-ზე.

ჰისტომორფოლოგიური კვლევის შემდგომ, როგორც უკვე აღინიშნა, მასალები დაჯგუფდა რვა ძირითად ჰისტომორფოლოგიურ ჯგუფად, რომელთა გრადაცია იზრდებოდა აღნიშნული ჰისტომორფოლოგიური ჯგუფის აგრესიულობის ხარისხის მიხედვით. თითოეულ ჯგუფში განისაზღვრა მათი სიხშირე და პროცენტული მაჩვენებელი, აგრეთვე, ვალიდური და კუმულაციური პროცენტი:

- 0--- ნორმალური ფარისებრის ქსოვილი- 4 (7,4%)
- 1--- ადენომატოზური ჰიპერპლაზია - 6 (11,1%)
- 2--- ფოლიკულური ადენომა- 5 (9,3%).
- 3--- პაპილარული კარცინომა ინკაფსულირებული- 3 (5,6%)
- 4--- პაპილარული მიკროკარცინომა- 9 (16,7%)
- 5--- პაპილარული კარცინომა-17 (31,5%)
- 6--- პაპილარული კარცინომა მულტიცენტული – 4 (7,4%).
- 7--- პაპილარული კარცინომა ექსტრათიროიდული გაერცელებით – 3 (5,6%)
- 8--- ფოლიკულური კარცინომა – 3 (5,6%).

ჩატარდა უნივარიანბელური ანალიზი, სადაც დამოკიდებულ ანუ გამოსავლის ცვლადად (Dependent Variable) ჩაითვალა anti-BRAF ანტისხეულის ექსპრესია, ხოლო მუდმივ ანუ პრედიქტორულ ცვლადად (Predictors: Constant) დანარჩენი ხუთი ანტისხეულის ექსპრესია. თუ არასტანდარტული კოეფიციენტი შეფასდა დადებით რიცხვად, მიხნეულ იქნა, რომ თითოეული პრედიქტორული ცვლადის ექსპრესია განაპირობებს დამოკიდებული ცვლადის ექსპრესიასაც, ხოლო სტატისტიკურად კი ეს მნიშვნელოვანია, როდესაც  $P < 0,05$ .

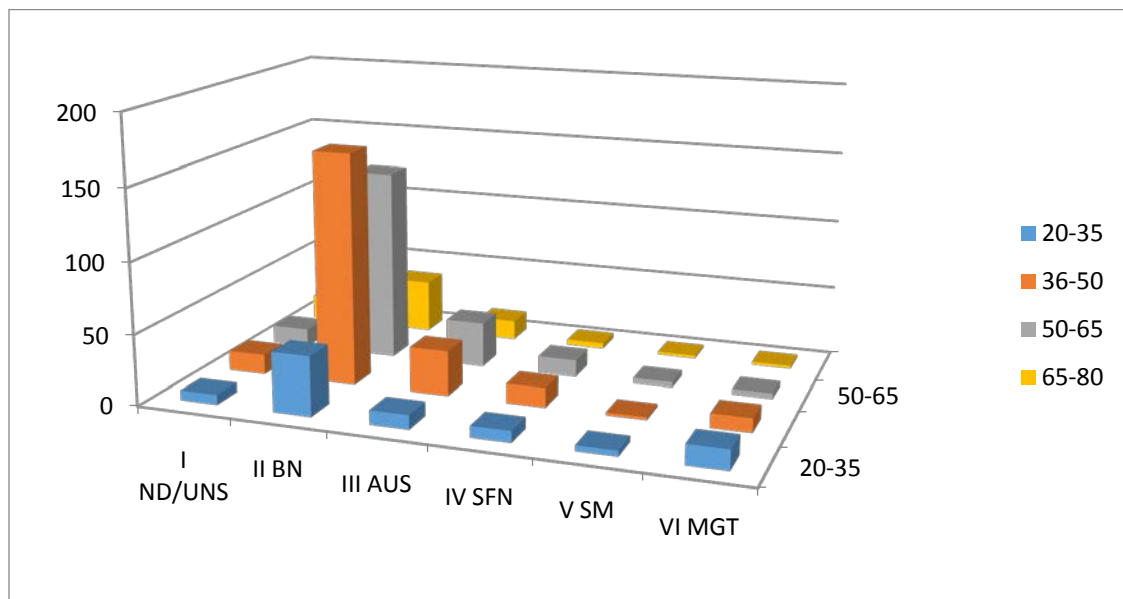
ჩვენს მიერ გამოკვლეულ 54 შემთხვევაში შესრულდა მრავალცვლადიანი სტატისტიკური ანალიზი. განისაზღვრა შანსთა თანაფარდობა(OR). ნორმად შეფასდა გამოკვლეულ ანტისხეულთა სუსტი ექსპრესია ან უარყოფითი ექსპრესია, ხოლო 1-ით აღინიშნა საშუალო ან მკვეთრი ექსპრესია.



### თავი III კვლევის შედეგები

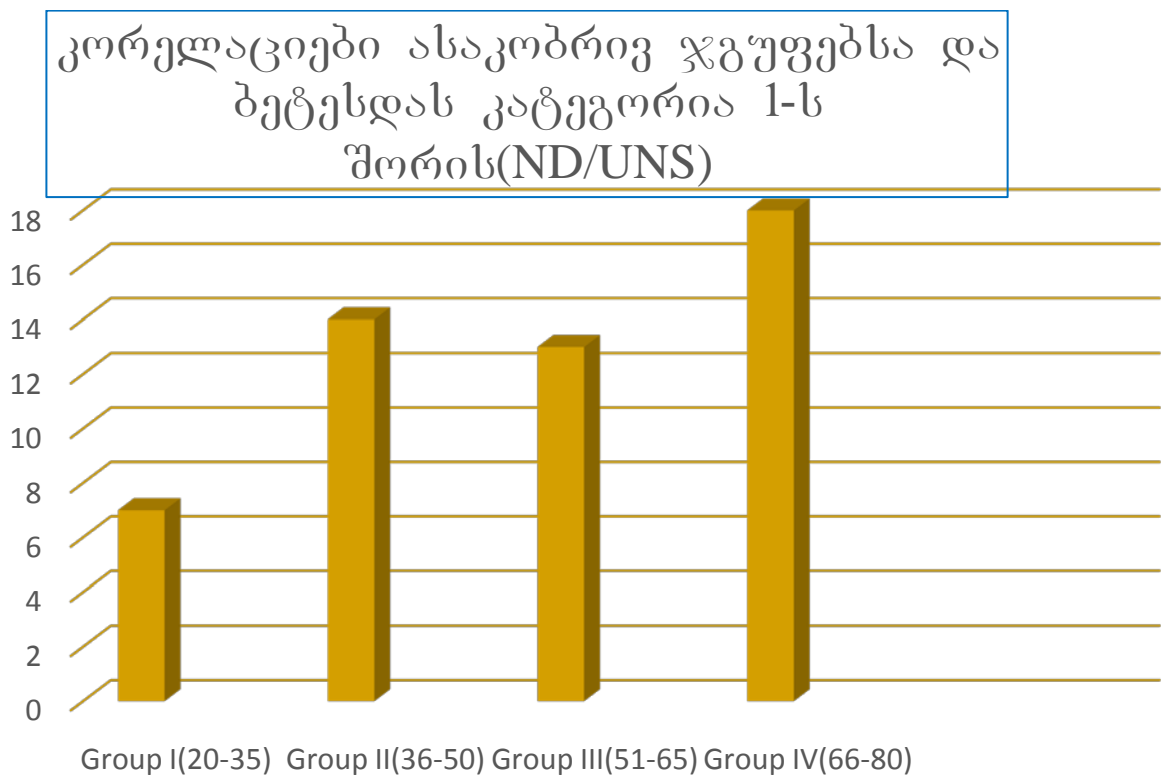
#### 3.1. ციტოლოგიური და ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები

წერილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალის მიღება ულტრასონოგრაფიული კონტროლის ქვეშ განხორციელდა 600 პაციენტში, დიაგნოსტიკა და FNA-ბიოფსიური მასალების ინტერპრეტაცია მოხდა ბეტესდას კლასიფიკაციის მიხედვით. კაცებსა და ქალებს შორის თანაფარდობა განისაზღვრა და აღმოჩნდა, რომ ის წარმოადგენდა 1:9, რამაც გვიჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაავადება ჩვენს მიერ გამოყენებულ საკვლევ მასალში დომინირებს ქალებში. განისაზღვრა დამოკიდებულება ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას სისტემის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმებით შეფასებულ საკვლევ მასალებს შორის. ეს კორელაციები წარმოდგენილია შემდეგი გრაფიკული გამოსახულები სახით:



გრაფიკი 1. ურთიერთკავშირი ასაკობრივ ჯგუფებსა და წერილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიით მიღებული მასალებისბეტესდას კლასიფიკაციის კატეგორიებს შორის (ND-დიაგნოსტიკისთვის არასაკმარისი, BN-კეთილთვისებიანი კვანძი, AUS-ატიპია განუსაზღვრელი მნიშვნელობის, SFN-საექვო ფოლიკულურ ნეოპლაზიაზე, SM-საექვო ავთვისებიანი პროცესის არსებობაზე, MGT-ავთვისებიანი).

ჩვენ კვლევაზე დაყრდნობით, 600 ჩატარებული ბიოფსიდან 52 პაციენტის შემთხვევაში(8,7%) ასპირაციული ბიოფსიური მასალა შეფასდა არაადექვატურად, ეს ფაქტი კი უკავშირდებოდა ცისტური წარმონაქმნების ან მაკროკალცინატების არსებობას. მოცემულ პაციენტთაგან 24 შემთხვევაში განხორციელდა განმეორებითი ასპირაციული ბიოფსიის წარმოება, რომლის შემდეგ მასალების გადანაწილება განხორციელდა შესაბამის კატეგორიებში, მადგან 1 აღმოჩნდა ავთვისებიანი პროცესი, ხოლო 6 შემთხვევა შეფასდა კვლავ არაადექვატურად. მიღებული შედეგები წარმოდგება შემდეგი გრაფიკული გამოსახულების სახით:



გრაფიკი 2. ურთიერთკავშირი ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კლასიფიკაცია 1-ს (ND/ UNS-არადიაგნოსტირებადი, არაადექვატური დიაგნოსტირებისთვის) შორის. I ასაკობრივი ჯგუფი(n=7), II ჯგუფი(n=13), IIIჯგუფი(n=12), IV ჯგუფი(n=20).

ბეტესდას კატეგორია 2- ანუ კეთილთვისებიანი წარმონაქმნებიზოგადად, წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიით მიღებულ მასალათა 60-70% წარმოადგენს. ჩვენს მიერ წარმოებულ კვლევაში ბეტესდას კატეგორია 2-ად ანუ

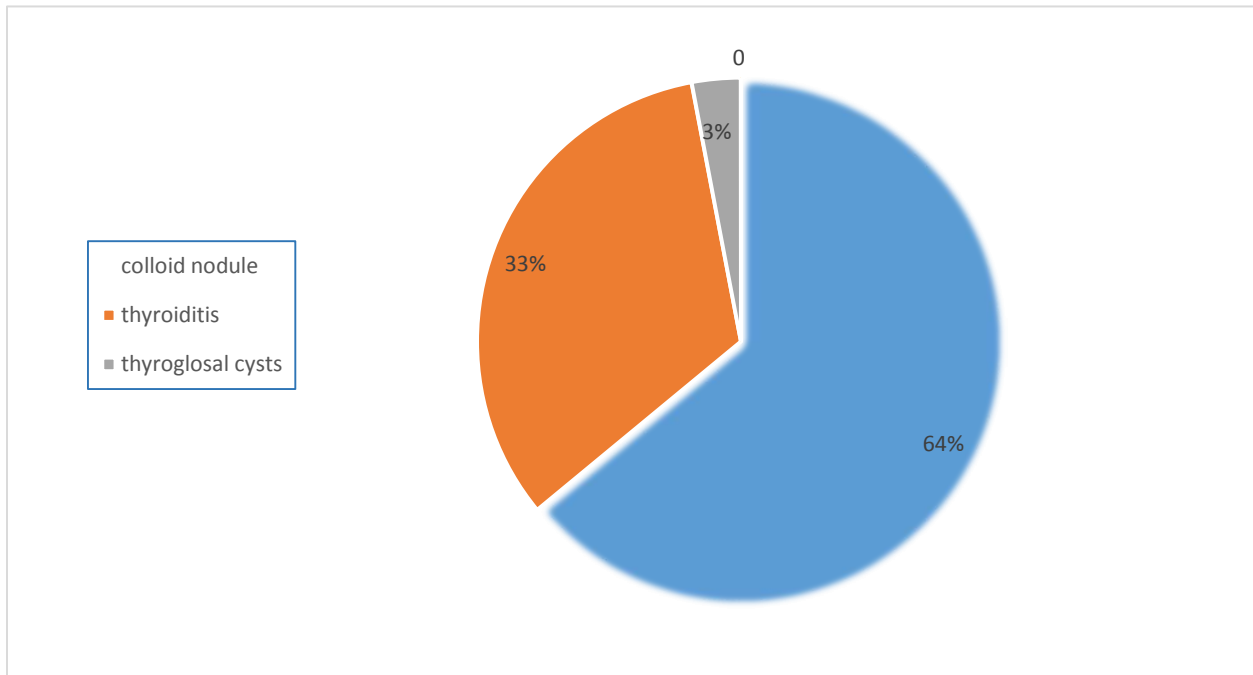
კეთილთვიებიან წარმონაქმნებად შეფასდა საკვლევე შემთხვევათა 63% და მათი უმრავლესობა განთავსდა II(n=164), III(n=132) ასაკობრივ ჯგუფში. ციტოპათოლოგიური დიაგნოსტიკისას ყველაზე ხშირად აღინიშნებოდა კოლოიდური კვანძების არსებობა(64%), მოიცავდა რა კოლოიდურ კვანძებს ჰემორაგიებით, ცისტური დეგენერაციით ან ადენომატოიდური ზრდით. კეთილთვისებიან დიაგნოზებს შორის აღინიშნებოდა ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი(28%), დე ქუერვეინის თირეოიდიტი(5%) და ფარ-ინის ცისტები(3%).კეთილთვიებიან წარმონაქმნებში ფოლიკულური უჯრედები განლაგებული იყო ერთშირიანი პლასტების სახით, ცალკეულ შემთხვევებში კი ქმნიდა ძალზედ მოწესრიგებულ სამგანზომილებიან სტრუქტურებს, რომლებიც სრულიად ინტაქტური იყო, ქმნიდა რა უჯრედულ სფეროებს. თუმცა ანიზონუკლეოზი აღინიშნებოდა ცალკეულ შემთხვევებში, მაგრამ გამოკვეთილი პლეომორფიზმი და ბირთვული ატიპია არ გამოვლინდა. აღინიშნა ერთეული მიკროფოლიკულური სტრუქტურაც. უხვუჯრედოვნება არ აღინიშნა, ძირითადად, საკვლევი ნაცხები ავლენდნენ მცირეუჯრედოვნებას და ეს ვლინდებოდა მასალათა 52,2%-ში, ან ზომიერუჯრედოვნებას და ეს აღინიშნებოდა 47,8% შემთხვევებში. პლეომორფიზმი აღინიშნა მხოლოდ შემთხვევათა 2,9%-ში, ერთეული ჰურტლის უჯრედი გამოვლინდა შემთხვევათა 2,2%-ში, მაკროფაგები(ღრუბლისებური უჯრედები) აღინიშნა შემთხვევათა 39%-ში. რაც შეეხება ფონს, კოლოიდთან ნარევი ერთროციტებისაგან შემდგარი ფონი აღინიშნა შემთხვევათა 55,8%-ში, ხოლო მხოლოდ კოლოიდი შემთხვევათა 44,2%.

საკვლევი მასალების სუბკატეგორია ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი წარმოადგენდა კეთილთვისებიანი კატეგორიის შემთხვევათა 28%. ყველა ნაცხი ზომიერად უჯრედული იყო. ლიმფოიდური პოპულაცია ზომიერად ვლინდებოდა შემთხვევათა 89%-ში. ლიმფოიდური უჯრედები პოლიმორფიზმს ავლენდნენ. შესაძლებელი იქნა ინტაქტური ლიმფოციტოციტური აგრეგატების აღმოჩენაც. უმეტეს შემთხვევებში აღინიშნებოდა ჰურტლის უჯრედების არსებობა. მრავალბირთვიანი უჯრედები აღინიშნა შემთხვევათა 27,8%-ში, ხოლო ეპითელიოიდური უჯრედები 11,2%-ში. კეთილთვისებიან წარმონაქმნთა თანაფარდობა ბეტესდას მეორე კატეგორიაში

შეგვილია

გრაფიკულად

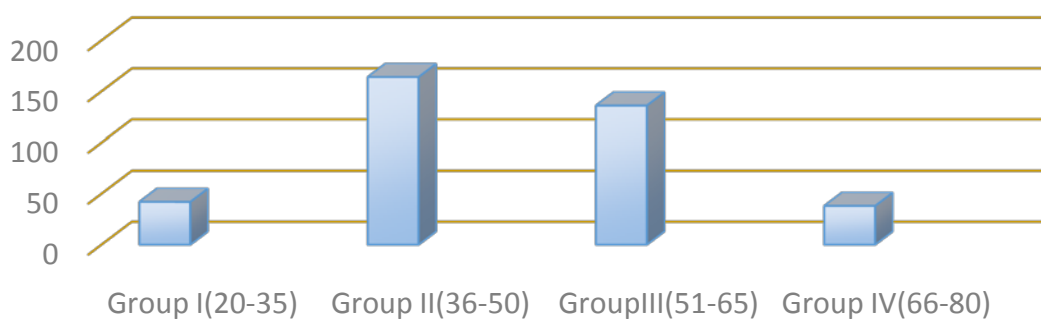
გამოვსახოთ:



გრაფიკი 3. კეთილთვისებიანი წარმონაქმნების თანაფარდობა ბეტესდა 2კატეგორიაში. ცისფერი-კოლოიდური კვანძები, წითელი-თირეოიდიტები, ნაცრიფერი-ფარ/ინის ცისტები.

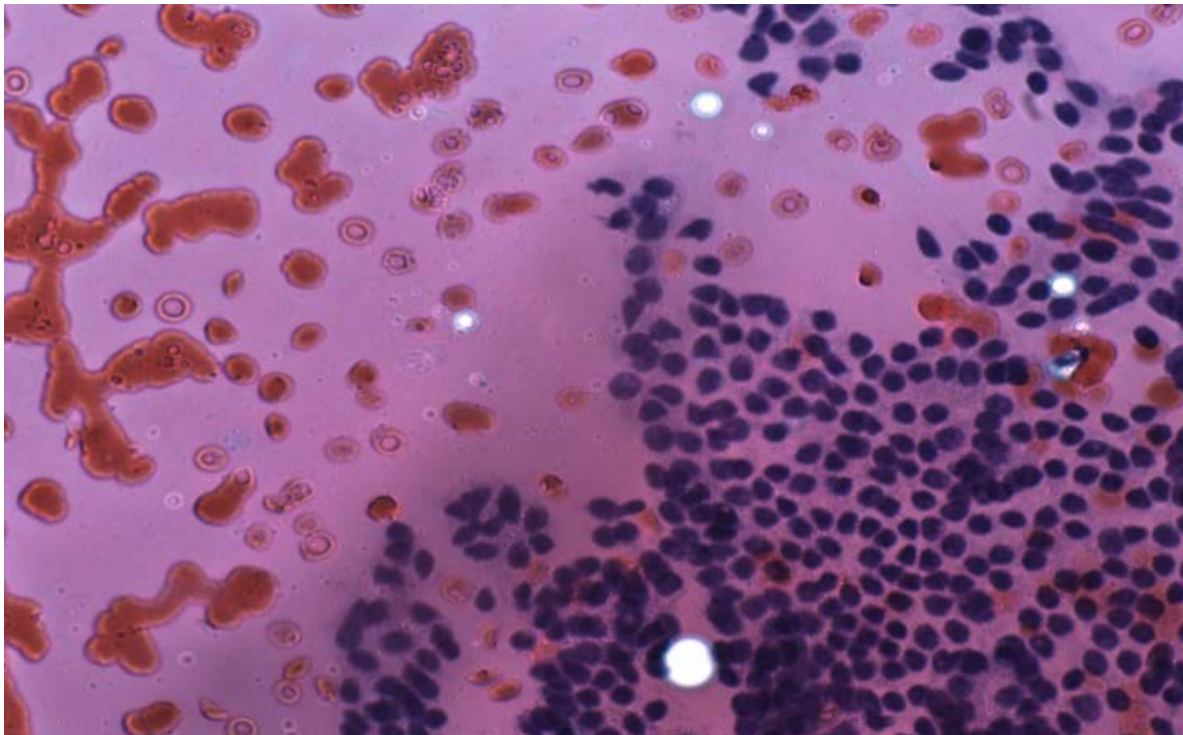
გრაფიკულად ჩვენი კვლევის მონაცემები შეგვიძლია შემდეგნაირად წარმოვადგინოთ, სადაც აღნიშნულია თანაფარდობები დიაგნოსტიკური კატეგორია 2-ს მიხედვით სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში:

ko r e l a c i e b i a s a k o b r i v j g u f e b s a d a  
b e t e s d a s k a t e g o r i a 2 - s S o r i s ( B N )



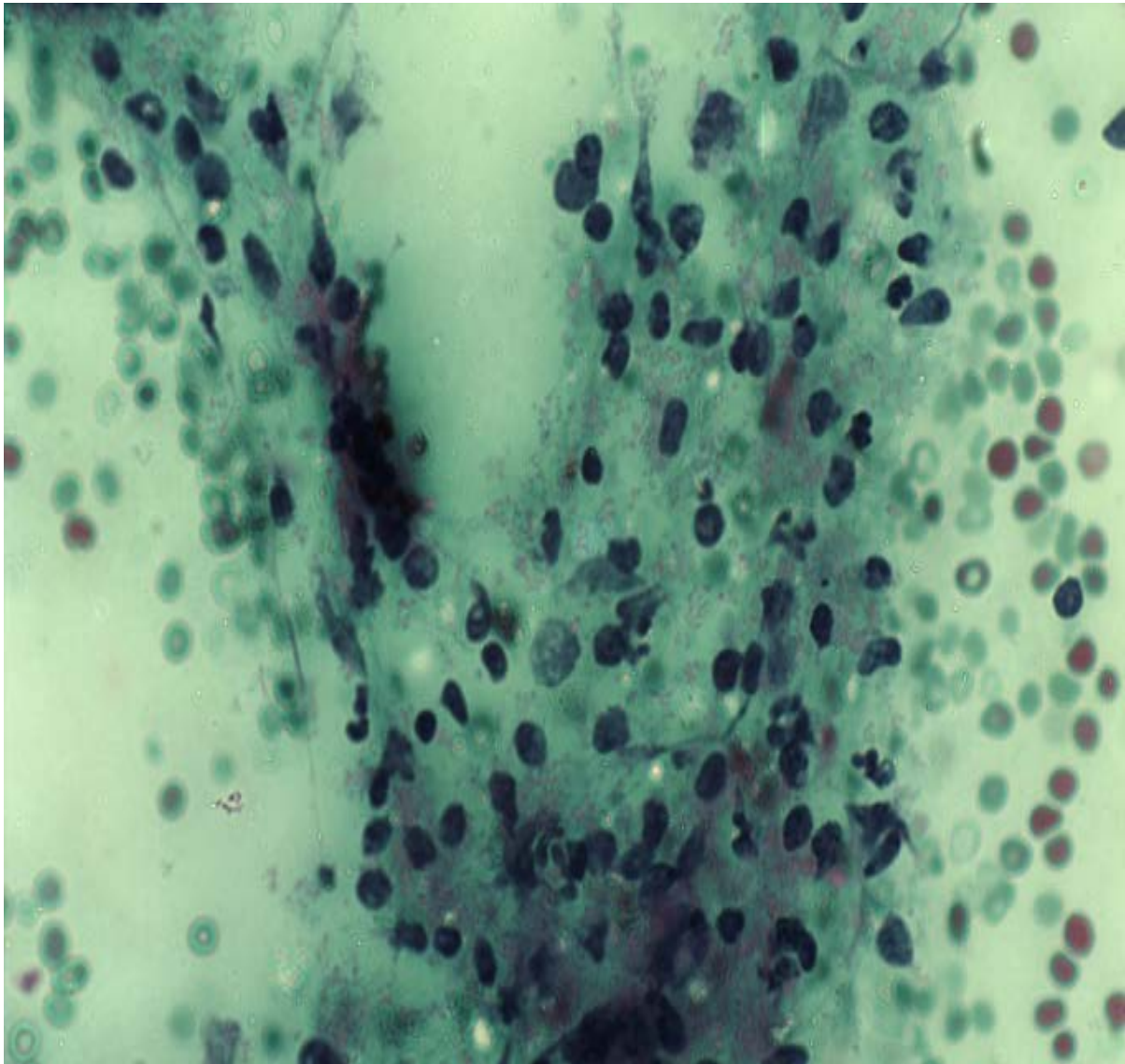
გრაფიკი 4. ურთიერთკავშირი ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კლასიფიკაციით მეორე კლასს(BN)-კეთილთვისებიან დაზიანებებს შორის. I ასაკობრივი ჯგუფი(n=44), II ჯგუფი(n=164), III ჯგუფი(n=132), IV ჯგუფი(n=38).

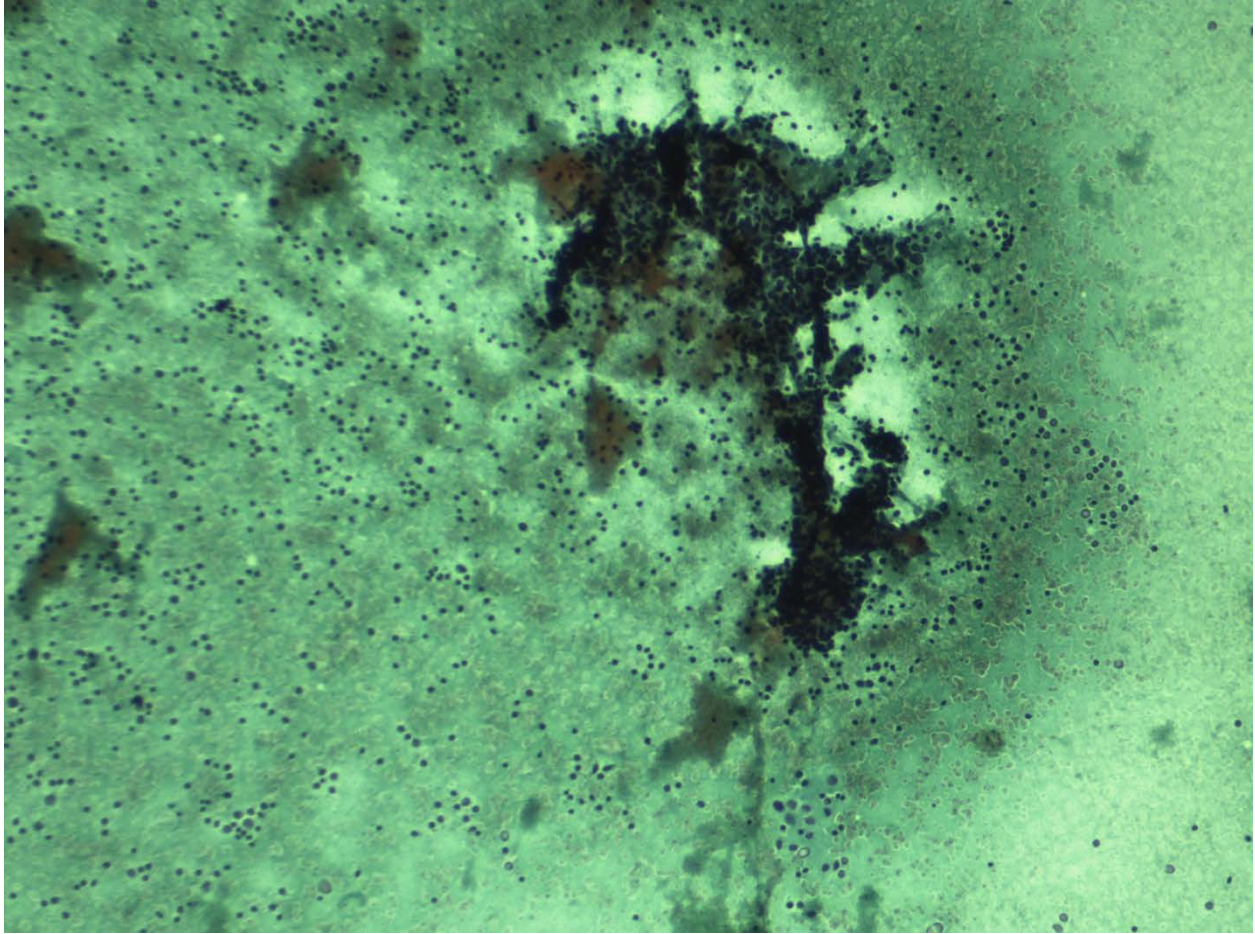
ასევე წარმოვადგენთ პაპანიკოლაუს მეთოდით შეღებილ რამოდენიმე შემთხვევის ფოტოსურათს, სადაც აღნიშნულია ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი წარმონაქმნები.



სურ 1. კოლოიდური კვანძი. წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალა 36წლისქალი.(პაპანიკოლაუს შეღებვა,40X)სურ. 2 კოლოიდური კვანძი.წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალა 47 წლის ქალი. პაპანიკოლაუს შეღებვა, 40X.

სურ 3. ლიმფოპლაზმაციური ინფილტრაცია კაშიმოტოს თირეოიდიტის დროს წერილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალა 51წ. ქალი (40X)



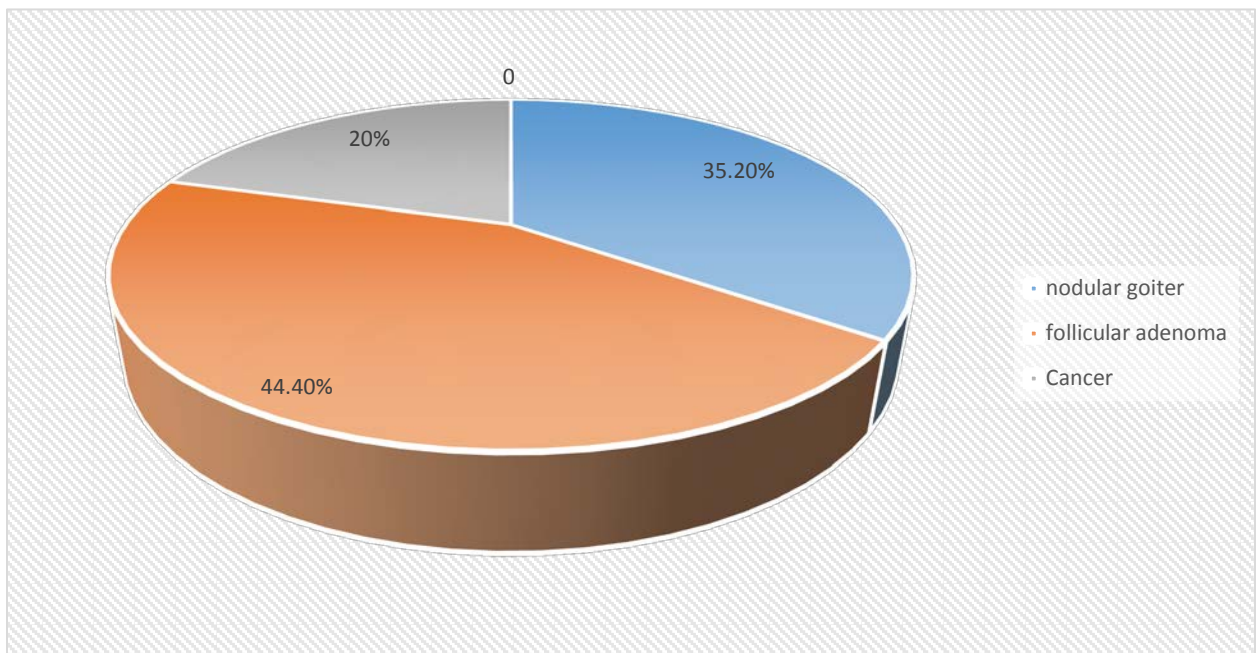


სურ. 4 ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი. წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალა 57წ. ქალი (პაპანიკოლაუს შედეგა, 10X).

ჩვენი კვლევის ფარგლებში ოპერციულ მასალათა 76 შემთხვევიდან, აღმოჩნდა, რომ 59(77,6%) შემთხვევა განეკუთვნებოდა კვანძოვან ჩიყვს, 12(15,7%) შემთხვევა დადიაგნოზდა, როგორც ფოლიკულური ადენომა, ხოლო 5(6,5%) შემთხვევა როგორც პაპილარული კარცინომა, თუმცა მათი ზომა 1 სმ-ზე ნაკლები აღმოჩნდა და მათი ასპირაცია არც განხორციელებულა, ისინი მხოლოდ თირეოიდექტომიის შედეგად აღმოჩენილ შემთხვევითობად შეგვიძლია მივიჩნიოთ, რადგან მრავალი კვლევის შედეგად შემთხვევით აღმოჩენილი კარცინომები, მხოლოდ აუტოფსიის შემდეგ თუ გამოვლინდება ხოლმე(131).

### ბეტესდას კატეგორია 3- AUS/FLUS

ბეტესდას კატეგორია 3-ს, რომელიც ყველაზე ჰეტეროგენულ დიაგნოსტიკურ კატეგორიას განეკუთვნება, ჩვენს მიერ გამოკვლეული 600 პაციენტიდან 88 პაციენტის წერილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალა(14.6%) მიეკუთვნა და მათი ძირითადი უმრავლესობა II(n=32) და III(n=32) ასაკობრივ ჯგუფს წარმოადგენდა. ჩვენი კვლევის ფარგლებში, ამ კატეგორიას მიეკუთვნეთ შემთხვევები, რომლებიც იყო უხვუჯრედული, ცალკეულ უბნებზე წარმოდგენილი იყო სამგანზომილებიანი, მოუწესრიგებელი სტრუქტურები, აღინიშნებოდა ზომიერი პლეომორფიზმი(84%), ცალკეულ შემხვევებში ვლინდებოდა ბირთვთა ღარები და ჩანაჭდევები(67%), ბირთვშიდა ციტოპლაზმური ფსეუდოჩანართები(58%), რომლებიც ვერ იქნა შეფასებული, როგორც სრულყოფილი ჩანართები. 88 პაციენტიდან 54 პაციენტმა ჩაიტარა ნაწილობრივი ან სრული თირეოიდექტომია. ჰისტოპათოლოგიური შეფასების შემდგომ 19(35.2%) შემთხვევა შეფასდა, როგორც კვანძოვანი ჩიყვი, 24(44.4%) შემთხვევა შეფასდა, როგორც ფოლიკულური აღენომა, ხოლო 11(20.3%), როგორც ავთვისებიანი დაზიანება. გრაფიკულად ეს მონაცემები შემდეგნაირად გამოვხატეთ:

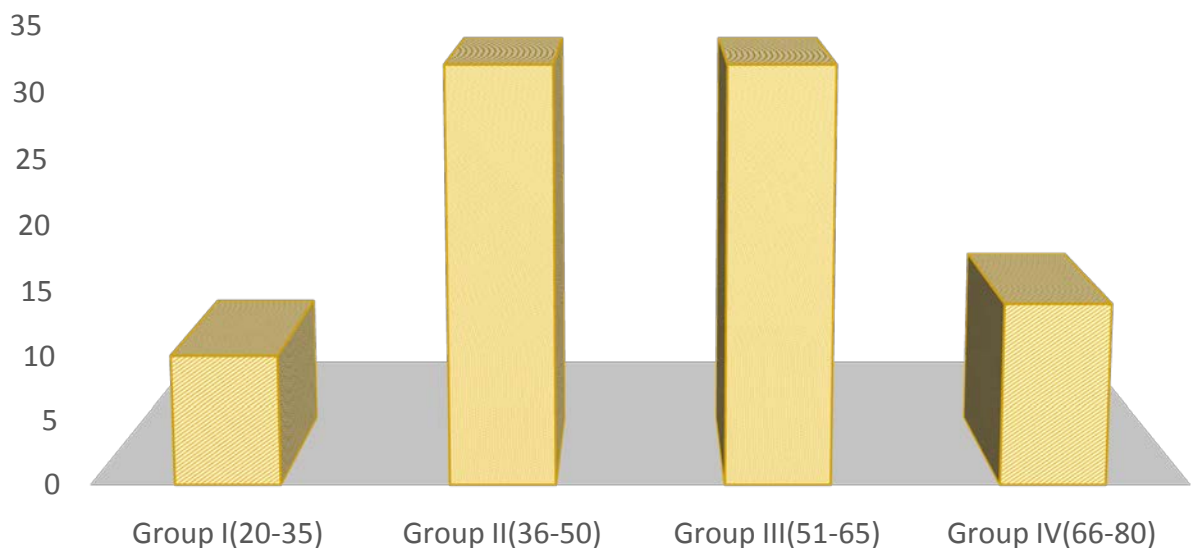




გრაფიკი 5. ბეტესდა 3 კატეგორიის ჰისტოლოგიური შეფასების შემდგომი მონაცემები. წითელი-კვანძოვანი ჩივი, ცისფერი-ფოლიკულური აღენომა, ნაცრისფერი-ავთვისებიანი დაზიანება.

ავთვისებიან შემთხვევათა 9 შემთხვევა(81,8%) აღმოჩნდა პაპილარული 65არიანტ65ა და 2(18,2% კი ფოლიკულური 65არიანტ65ა). პაპილარული კარცინომის 9 შემთხვევიდან 6(66,6%) განეკუთვნებოდა პაპილარული კარცინომის ფოლიკულურ ვარიანტს, ხოლო 3(33,4%) შემთხვევა კი კლასიკურ პაპილარულ კარცინომას წარმოადგენდა. განისაზღვრა ავთვისებიანობის რისკი, ჩვენს მიერ წარმოებულ კვლევაზე დაყრდნობით, ბეტესდას კატეგორია 3-ად დიაგნოსტირებულ შემთხვევებში ის 20,4% შეადგენდა.

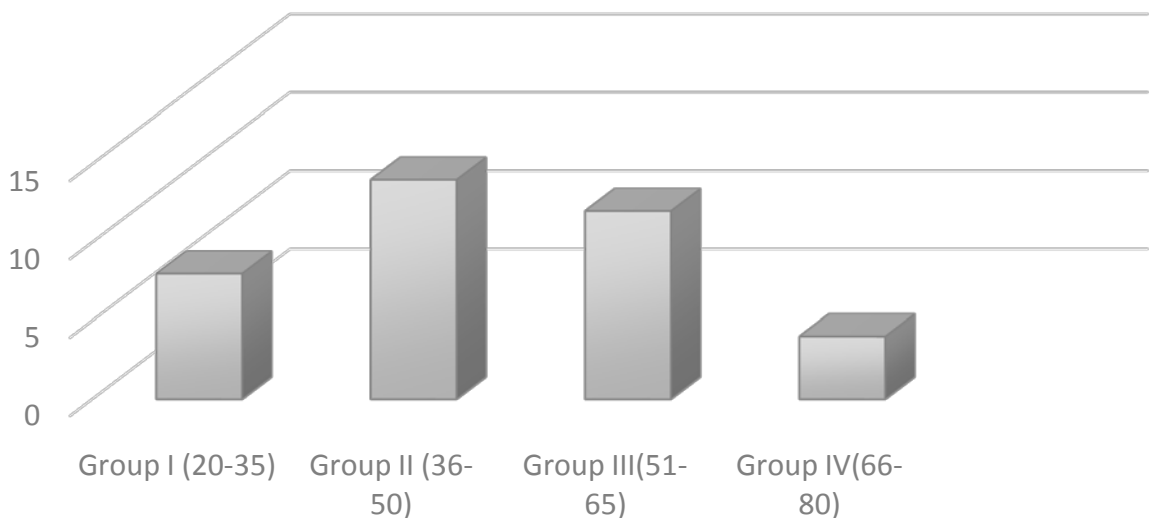
ჩვენი კვლევის შედეგები შეგვიძლია გრაფიკულად წარმოვადგინოთ:



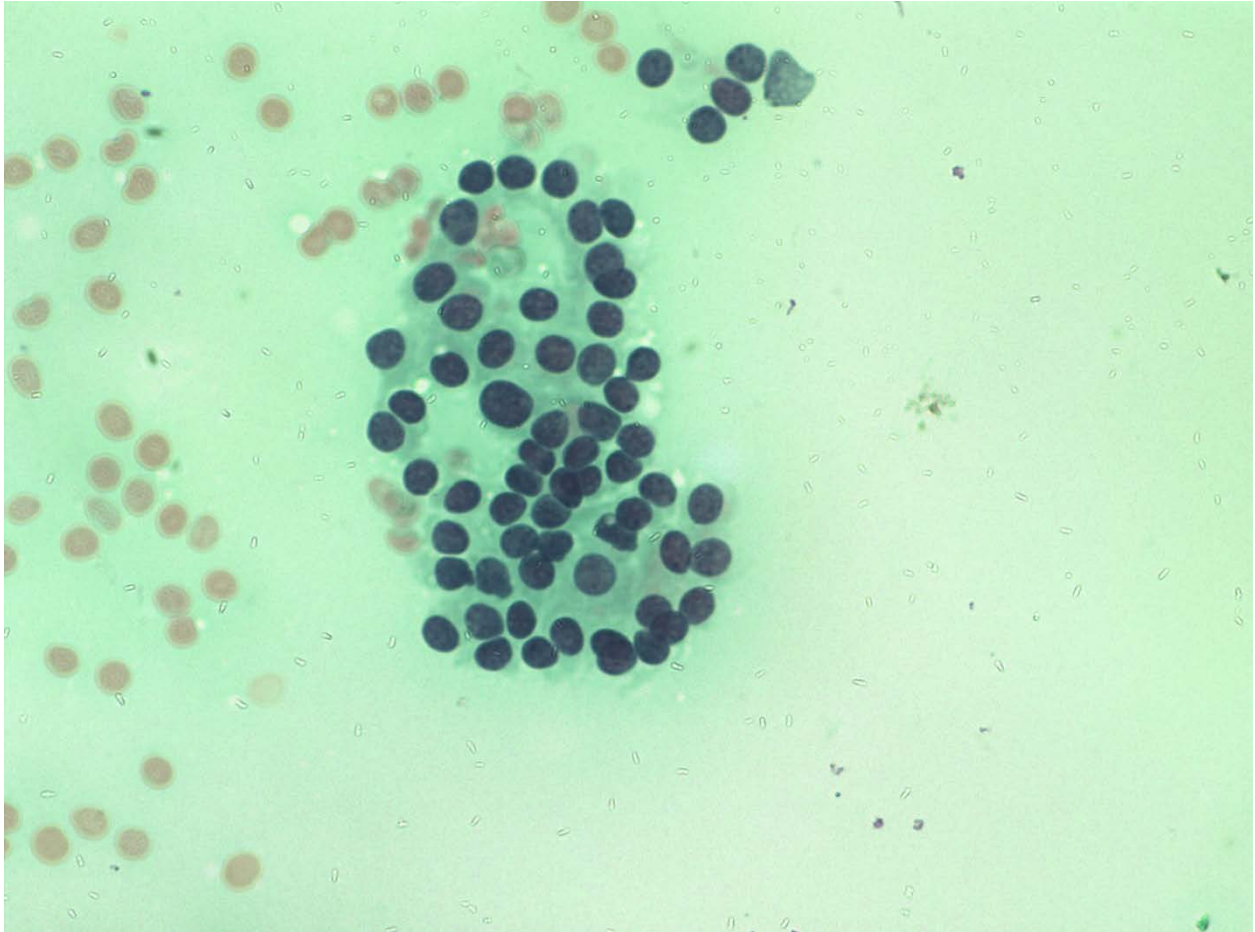
გრაფიკი 6. ურთიერთკავშირი ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კლასიფიკაციით მესამე კლასს-AUS/FLUS დაზიანებებს შორის.I ასაკობრივი ჯგუფი(n=11), II ჯგუფი(n=32), IIIჯგუფი(n=32), IV ჯგუფი(n=13).

ბეტესდას კლასიფიკაციით მეოთხე ჯგუფი- ფოლიკულური დაზიანებები, ფოლიკულური ნეოპლაზია, რომლის ქვეშ იგულისხმება, როგორც ფოლიკულური ადენომა, ასევე ფოლიკულური კარცინომა და ჰურტლის უჯრედული ნეოპლაზია. აღნიშნულ ჯგუფს მივაკუთვნეთ ის საკვლევი მასალები, რომლებშიც აღინიშნებოდა უხვუჯრედოვნება, მიკროფოლიკულური და სამგანზომილებიანი სტრუქტურების ფორმირება, ბირთვთა არათანაბარი კონტურების არსებობა, ქრომატინის არათანაბრად გადანაწილება. ჩვენს კვლევაში გამოყენებული მასალების 6,3%(38 შემთხვევა) შეფასდა, როგორც ფოლიკულური ნეოპლაზია. მათი ძირითადი უმეტესობა II(n=14) ან III(n=12) ასაკობრივ ჯგუფში განთავსდა. 26 პაციენტმა ჩაიტარა თირეოიდექტომია. ჰისტოლოგიური კვლევის შემდგომ 8(30,2%) შემთხვევა შეფასდა, როგორც ავთვისებიანი დაზიანება(ძირითადად, პაპილარული კარცინომის ფოლიკულურ ტიპად ან პაპილარულ კარცინომად), 18(69,8%) შემთხვევა კი შეფასდა, როგორც ფოლიკულური ადენომა ან ადენომატოზური ჰიპერპლაზია. მალიგნანტობის რისკი აღნიშნულ კატეგორიაში ჩვენი კვლევის ფარგლებში 30,2% შეადგინა.

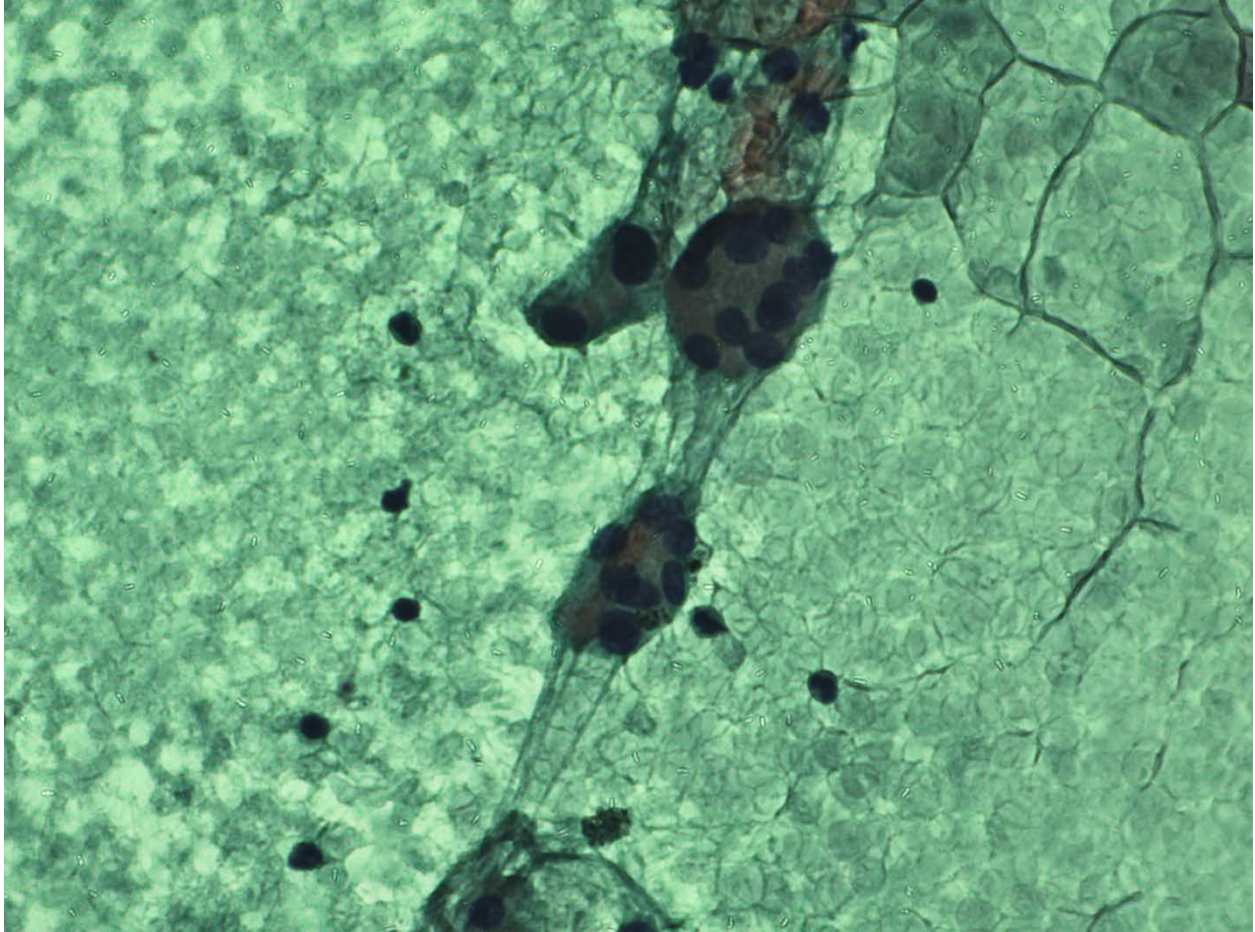
კორელაციები ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კატეგორიით 4-ს შორის



გრაფიკი 7. ურთიერთკავშირი ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კლასიფიკაციით მეოთხე კლასს-ფოლიკულურ ნეოპლაზიებს შორის. I ასაკობრივი ჯგუფი(n=8), II ჯგუფი(n=14), III ჯგუფი(n=12), IV ჯგუფი(n=4).



სურ.5 ფოლიკულური ნეოპლაზია. მიკროფოლიკულური სტრუქტურები. არათანაბარი ქრომატინი.წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალა 67წ. მამაკაცი. (პაპანიკოლაუს შედეგა, 40X).

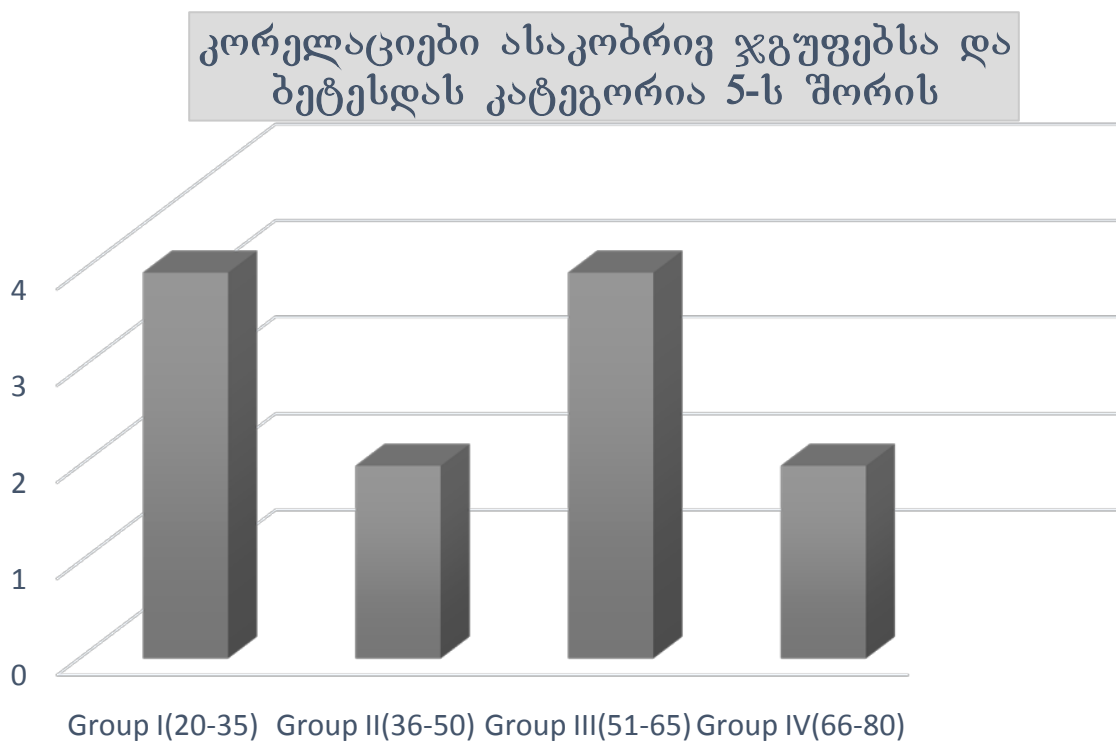


სურ.6 ფოლიკულური ნეოპლაზია. მიკროფოლიკულური სტრუქტურები. ჰიპერქრომია, კოლოიდის არარსებობა.წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალა 71წ. ქალი (პაპანიკოლაუს შეღებვა, 40X).

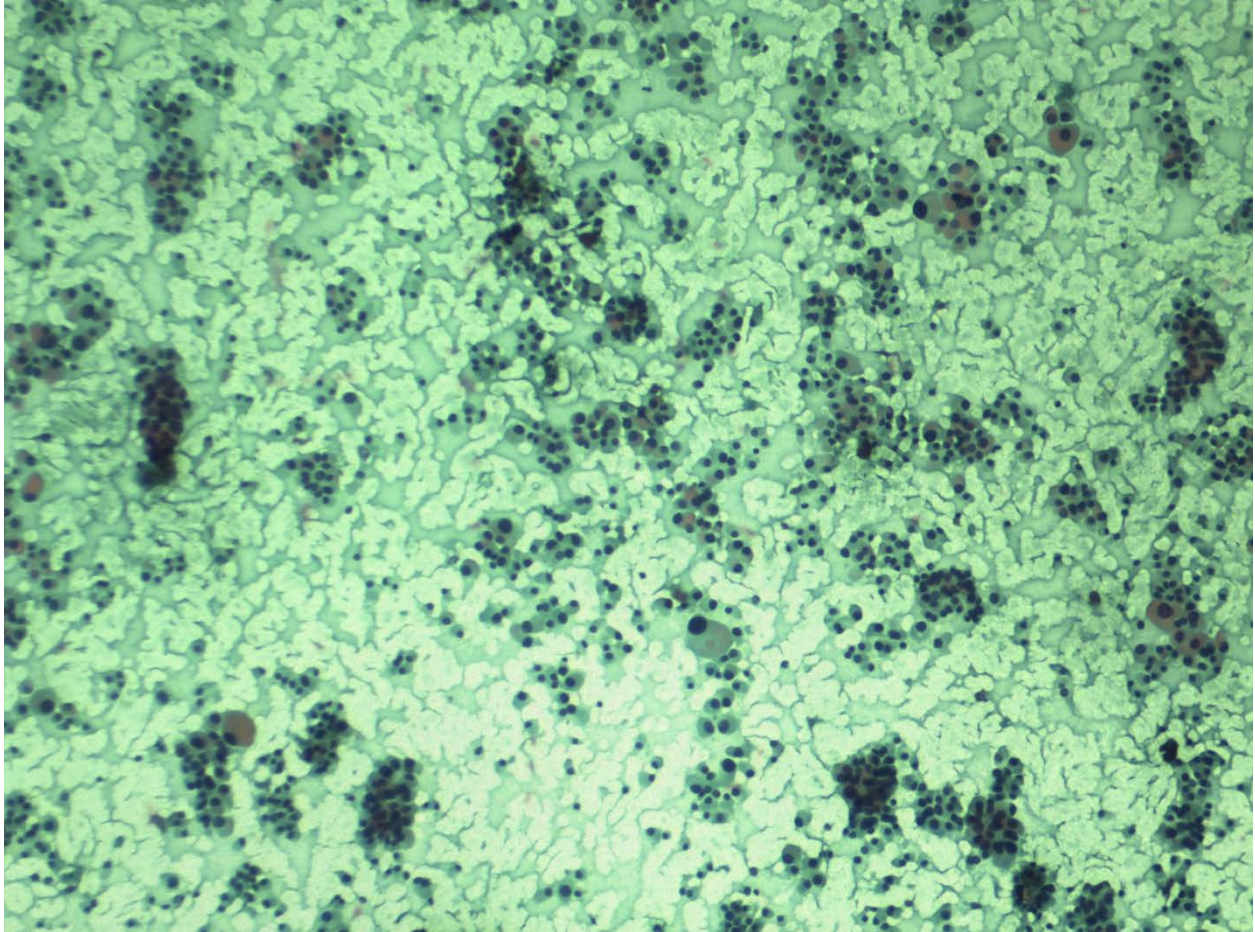
ბეტესდას კლასიფიკაციით მეხუთე დიაგნოსტიკური კატეგორია მაღალი მალიგნონტობის რისკის მტარებლად გვევლინება და თავის თავში მოისაზრებს იმ დაზიანებებს, რომელიც პაპილარულ კარცინომაზე დიდი ეჭვის არსებობას განსაზღვრავს. ამ კატეგორიაში მოვისაზრეთ შემთხვევები, რომლებიც ხასიათდებოდნენ პაპილარული კარცინომის უჯრედული მახასიათებლების არასრულფასოვანი არსებობით(მაგ, ბირთვული ფსეუდოქანართების არსებობა მხოლოდ ერთეულ უჯრედში).ჩვენი კვლევის ფარგლებში მასალათა 2% (12 შემხვევა) შეფასდა საეჭვო პაპილარული კარცინომის არსებობაზე. ველაზე ხშირად ეს დიაგნოსტიკური კატეგორია I (n=4) და III(n=4) ასაკობრივ ჯგუფში

განთავსდა. ისტოლოგიური კვლევის შემდგომ თერთმეტი შემთხვევა(91,6%) დადიაგნოზდა პაპილარულ კარცინომად, მათგან ექვსი შემთხვევა(54,5%) შეფასდა, როგორც პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ნარიანტი, წარმოდგენილი 12 შემთხვევიდან მხოლოდ ერთი შეფასდა, როგორც ჰურტლის უჯრედული ადენომა.

ეს მონაცემები შესაძლებელია გამოვსახოთ შემდეგი გრაფიკის სახით:



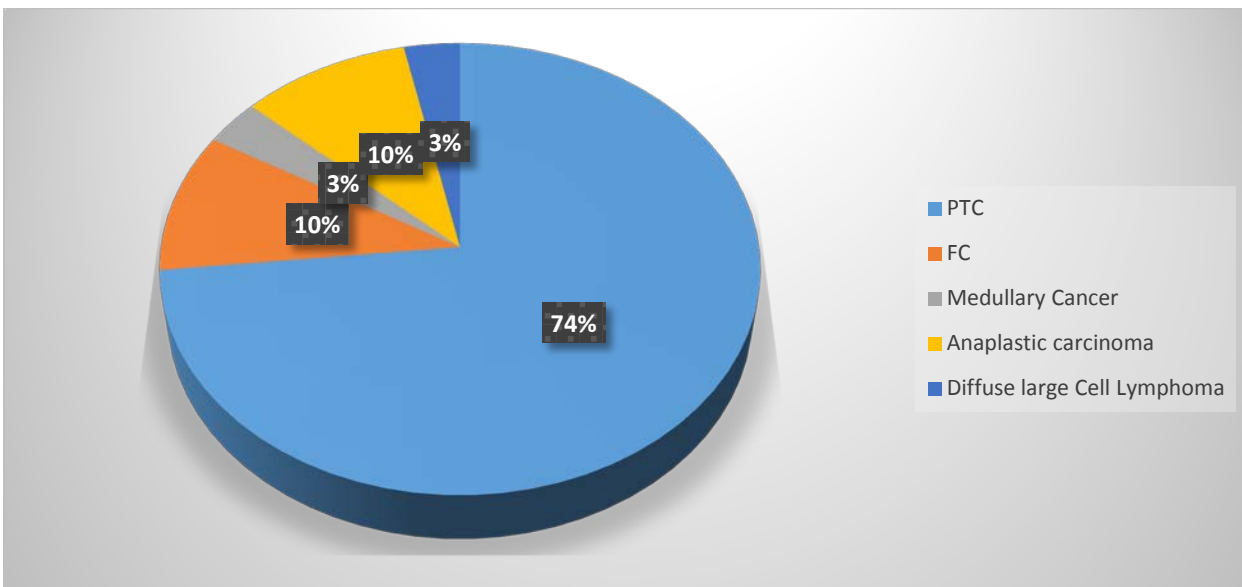
გრაფიკი 8. ურტიერთკავშირი ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კლასიფიკაციით მეხუთე კლასს-საექვსო ავთვისებიანობაზე დაზიანებებს შორის. I ასაკობრივი ჯგუფი(n=4), II ჯგუფი(n=2), III ჯგუფი(n=4), IV ჯგუფი(n=2).



სურ.7 ჰურტლის უჯრედული ნეოპლაზია საეჭვო ავთვისებიანობაზე.წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალა 42წ. ქალი. (პაპანიკოლაუს შედეგა, 10X)

**ბეტესდას მეექვსე კატეგორია-** ავთვისებიანი დაზიანებები თავის თავში მოისაზრებს არა მხოლოდ უშუალოდ ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეებს, არამედ, ფარისებრ ჯირკვალში აღმოცენებულ მეტასტაზებსა და ლიმფომებსაც. ბირთვების გადიდება, ზედღება, დაგრძელება, არათანაბარი კონტურები, ბირთვული ჩანართები და ღარები, სქვამოზური ციტოპლაზმა, ჭეშმარიტი პაპილების გამოვლენა, ფსამომური სხეულაკები ავთვისებიანობის ძირითად მახასიათებლებს წარმოადგენდა ჩვენს მიერ ციტოლოგიურად შეფასებულ ასპირაციულ ბიოფსიურ მასალებში. ჩვენი კვლევის ფარგლებში ჩართული 30 ავთვისებიანი შემთხვევიდან(5%), რომელთაგანაც ყველა დიაგნოზი დადასტურებულ იქნა ჰისტოლოგიურადაც, 14(46,6%) შემთხვევა გამოვლინდა I ასაკობრივ ჯგუფში. პაციენტები, რომელთა წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალა შეფასდა, როგორც ავთვისებიანი ანუ ბეტესდას კატეგორიით მეექვსე ჯგუფი: 22

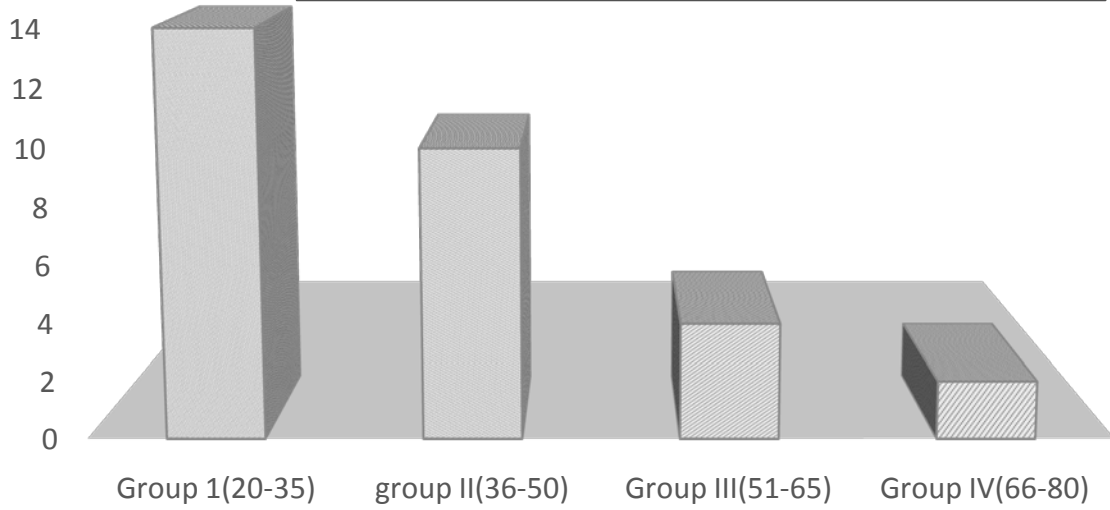
შემთხვევა(73,3%) წარმოადგენდა პაპილარული კარცინომის კლასიკურ ვარიანტს, 3(10%) ფოლიკულურ კარცინომას(ჰურტლის უჯრედულ ვარიანტს), 1(3,3%) მედულარულ კარცინომას, 3(10%) ანაპლაზიურ კარცინომას და ერთი(3,3%) ლიმფურ დიდუჯრედულ ლიმფომას. რაფიკულად ეს მონაცემები შემდეგნაირად შეგვიძლია გამოვსახოთ:



გრაფიკი 9. ბეტესდა 6 კატეგორიის ჰისტოლოგიური შეფასების შემდგომი მონაცემები. ცისტური-პაპილარული კარცინომა, წითელი-ფოლიკულური კარცინომა, ნაცრისფერი-მედულარული კარცინომა, ყვითელი-ანაპლაზიური კარცინომა, ლურჯი- ლიმფური დიდუჯრედული ლიმფომა.

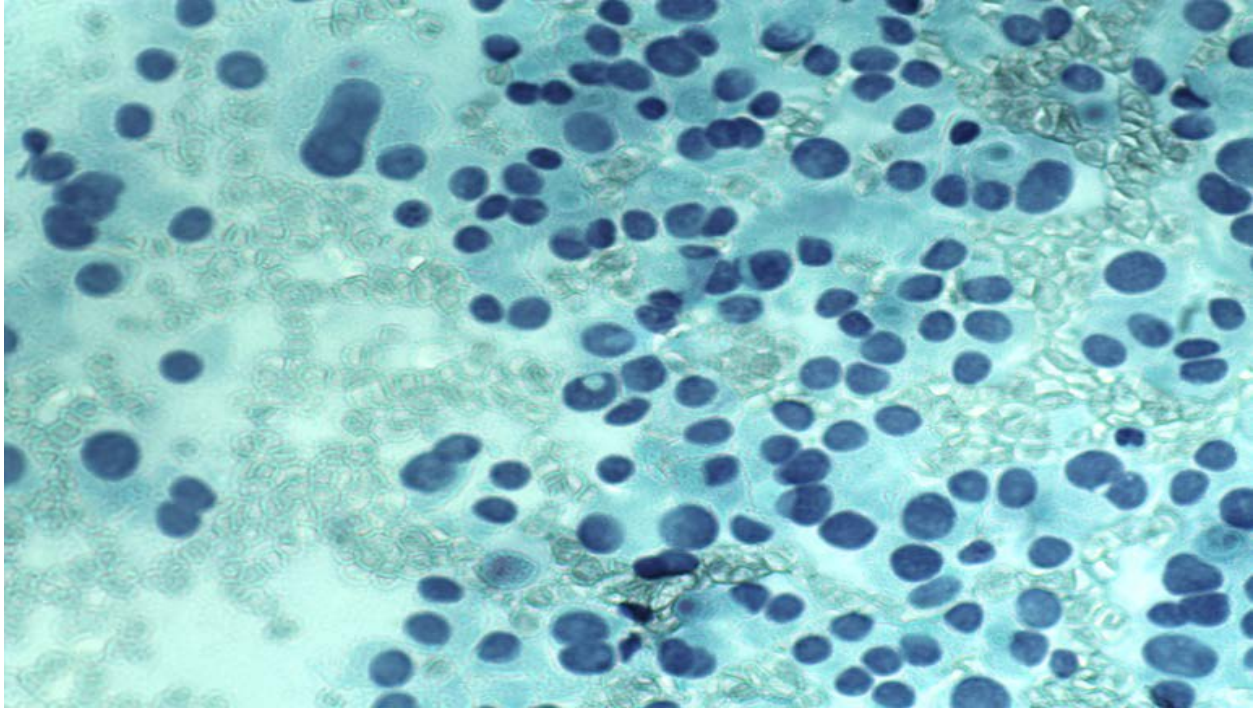
გრაფიკულად ასაკობრივ ჯგუფებში ბეტესდას მეექვსე კატეგორიად შეფასებული მასალების გადანაწილება გრაფიკულად შემდეგნაირად შეგვიძლია წარმოვიდგინოთ:

**კორექციები ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კატეგორია 6-ს შორის**

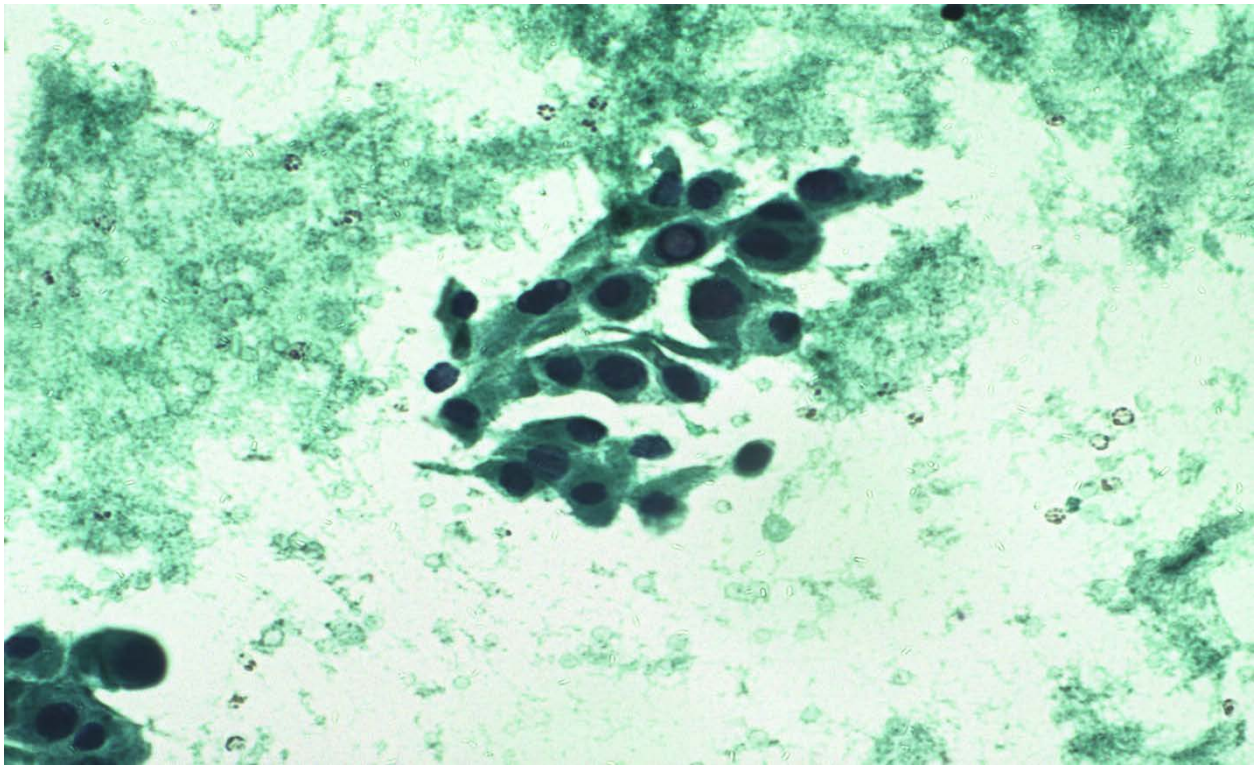


გრაფიკი 10. ურთიერთკავშირი ასაკობრივ ჯგუფებსა და ბეტესდას კლასიფიკაციით მეექვსე კლასს-ავთვისებიან დაზიანებებს შორის. I ასაკობრივი ჯგუფი(n=14), II ჯგუფი(n=10), III ჯგუფი(n=4), IV ჯგუფი(n=2).





სურ.გ.კაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტი.წვრილნემსიანიასპირაციული ბიოფსიური მასალა 22წ.ქალი.პაპანიკოლაუს შედეგა, 40X



სურ.9. პაპილარული კარცინომა. წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალა 29წ.ქალი. პაპანიკოლაუს შედეგა, 40X.

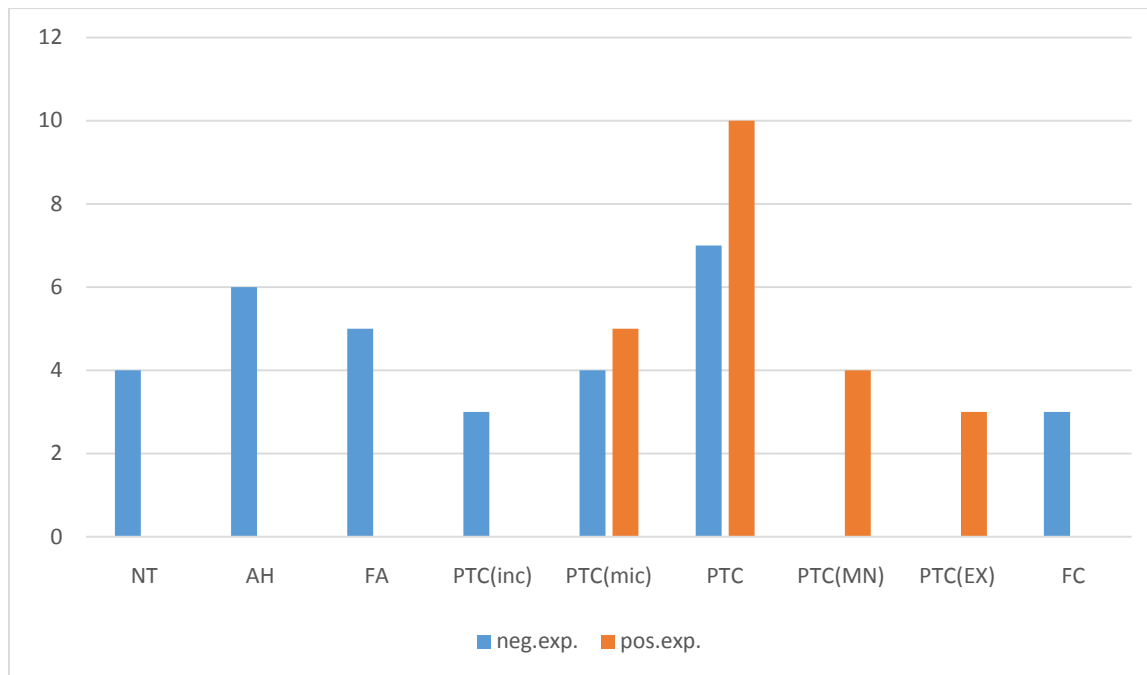
### 3.2. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები

ჩვენი კვლევის ფარგლებში იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა განხორციელდა 54 საკვლევ ჰისტოლოგიურ მასალაზე შემდეგი მონოკლონური ანტისხეულების ექსპრესიის გამოსვლენად: anti-BRAF, HBME-1, CD-56, CK-19, KI-67. ნორმალური ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილი არ ავლენდა BRAF ანტისხეულის მიმართ დადებით ექსპრესიას. ადენომატოზური ჰიპერპლაზიის და ფოლიკულური ადენომების ცალკეული შემთხვევები (33% და 40%) მხოლოდ სუსტად პოზიტიური აღმოჩნდნენ ამ ანტისხეულის მიმართ, თუმცა სუსტად პოზიტიურობა ჩვენი კვლევის ფარგლებში საერთო ჯამში არ შეფასდა დადებით ექსპრესიად. პაპილარული კარცინომების ინკაფსულირებულმა ფორმებმა გამოავლინეს სუსტი იმუნორეაქტიულობა აღნიშნული ანტისხეულის მიმართ(68%) ან სრულიად იმუნოუარყოფითები აღმოჩნდნენ, შესაბამისად ინკაფსულირებული ფორმების არცერთი შემთხვევა არ შეფასდა დადებით ექსპრესიად. პაპილარული მიკროკარცინომების შემთხვევებში, იმუნორეაქტიულობა აღნიშნული ანტისხეულის მიმართ შემდეგნაირად გადანაწილდა: 22% მიკროკარცინომებისა აღმოჩნდა უარყოფითი BRAF ანტისხეულის მიმართ, სუსტად იმუნორეაქტიული აღმოჩნდა შემთხვევათა 22%, ზომიერ ექსპრესიას ავლენდა შემთხვევათა 33,3%, ხოლო მკვეთრი ექსპრესია გამოვლინდა 22,2%. ზომიერი და მკვეთრი ექსპრესია შეფასებულ იქნა დადებით ექსპრესიად. BRAF ანტისხეულის მიმართ, პაპილარული კარცინომების კლასიკურ შემთხვევებში გამოვლინდა 47,1% მკვეთრი ექსპრესია და 11,8% ზომიერი ექსპრესია, საერთო ჯამში დადებით ექსპრესიად შეფასდა შემთხვევათა 58,8%. ხოლო უარყოფითითად ჩაითვალა 41,2%. პაპილარული კარცინომის ყველა შემთხვევამ ექსტრატირეოიდული გავრცელებით ან მულტიცენტრული ზრდით გვიჩვენა BRAF ანტისხეულის ზომიერი(49%) ან მკვეთრი იმუნორეაქტიულობა(51%). ფოლიკულური ადენომები, ისევე როგორც,

ფოლიკულური კარცინომები ჩვენს კვლევაში არ ავლენდნენ იმუნორეაქტიულობას აღნიშნული ანტისხეულის მიმართ.

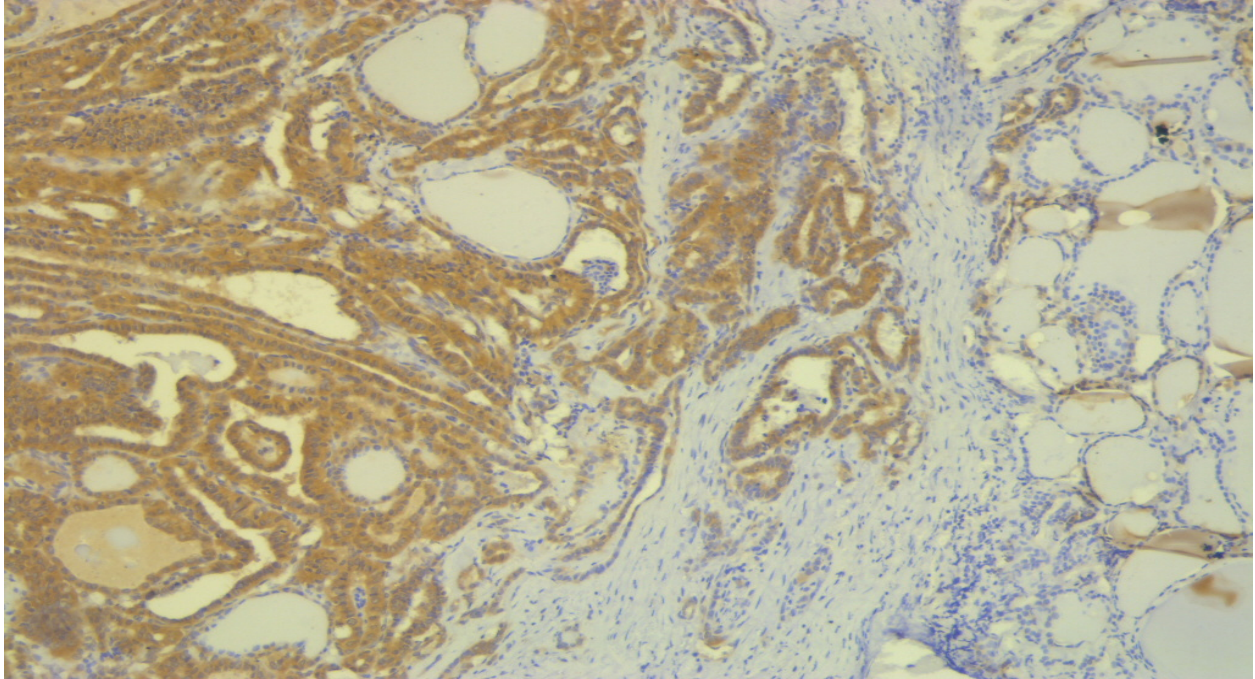
ჩვენ მიერ გამოკვლეულ მასალაში აღინიშნა, რომ იმ სიმსივნეებს, რომელშიც აღინიშნა BRAF მუტაციის ზომიერი ან მკვეთრი ექსპრესია, ახასიათებდათ ინფილტრაციული კიდები და არ გააჩნდათ ინტაქტური კაფსულა, აგრეთვე, აღინიშნა ისიც, რომ მუტაციის შემცველ სიმსივნეებს ახასიათებდათ სიმსივნესთან ასოცირებული სტრომული ცვლილებები, დესმოპლაზია, ფიბროზი და სკლეროზი.

ურთიერთდამოკიდებულება BRAF ანტისხეულის ექსპრესიისა და ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვან დაზიანებებს შორის გრაფიკულად შემდეგნაირად შეგვიძლია გამოვსახოთ:

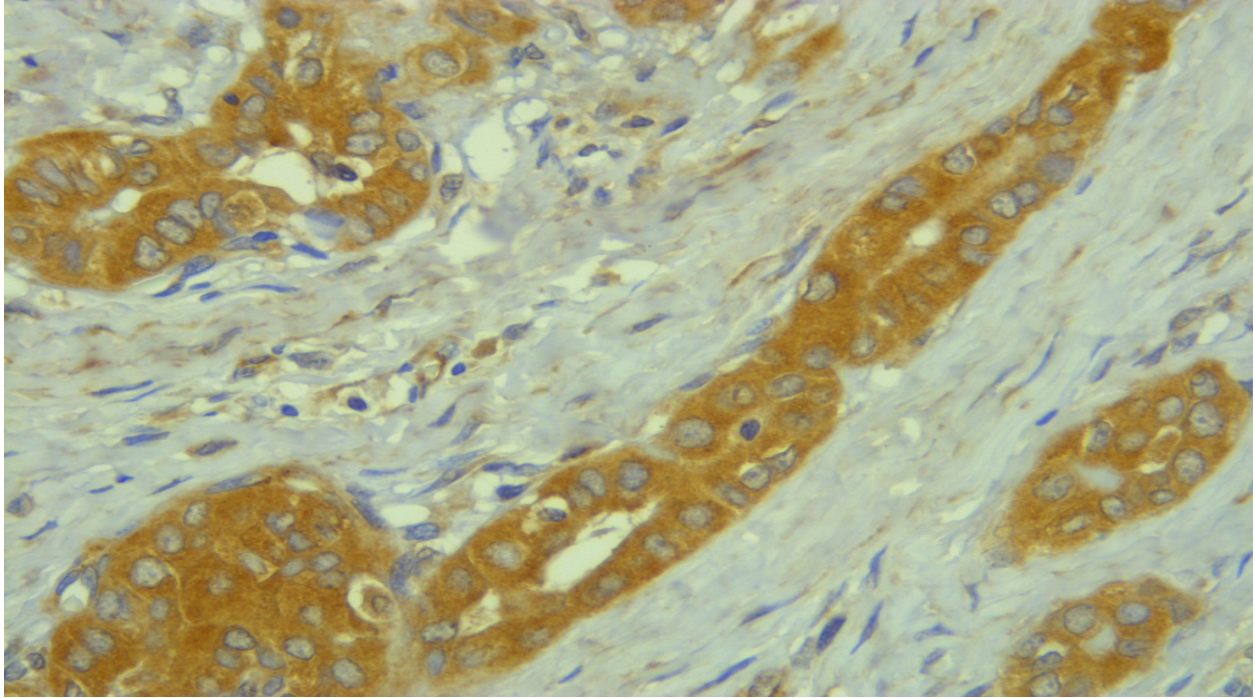


გრაფიკი 8: BRAF ანტისხეულის ექსპრესიასა და ფარისებრი ჯირკვლის ჰისტოტიპებს შორის არსებული ურთიერთკავშირი. NT( normal tissue-ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ქსოვილი, AH(adenomatous hyperplasia-ადენომატოზური ჰიპერპლაზია, FA(follicular adenoma- ფოლიკულური ადენომა, PTC(enc)(encapsulated papillary carcinoma)- ინკაფსულირებული პაპილარული კარცინომა, PTC(mic)(papillary microcarcinoma)- პაპილარული მიკროკარცინომა, PTC(Papillary carcinoma)- პაპილარული კარცინომა(კლასიკური ვარიანტი), PTC(MN)(multifocal Papillary

carcinoma)-მულტიცენტრული პაპილარული კარცინომა, PTC(ex)(papillary carcinoma with extrathyroid extention)-პაპილარული კარცინომა ექსტრატიროიდული გავრცელებით, FC(follicular carcinoma)- ფოლიკულური კარცინომა.

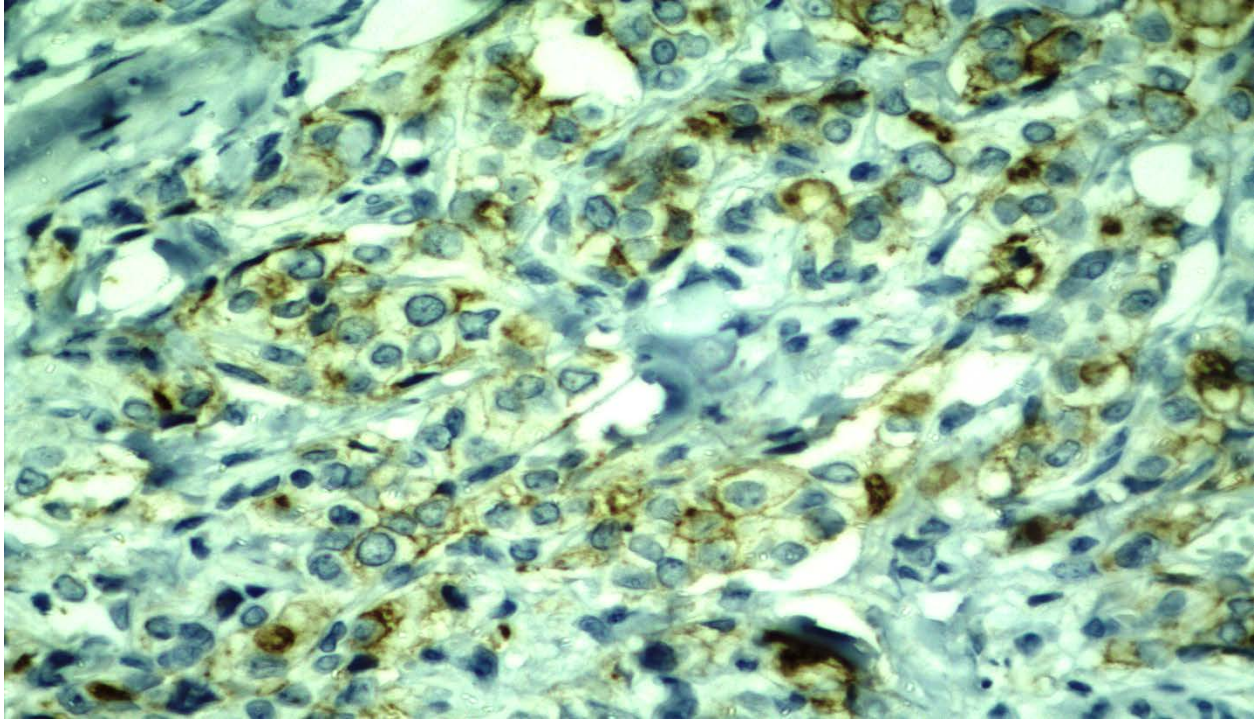


სურ. 10. პაპილარული კარცინომა, BRAF-ანტისხეულის მკვეთრი ექსპრესია, 10X.

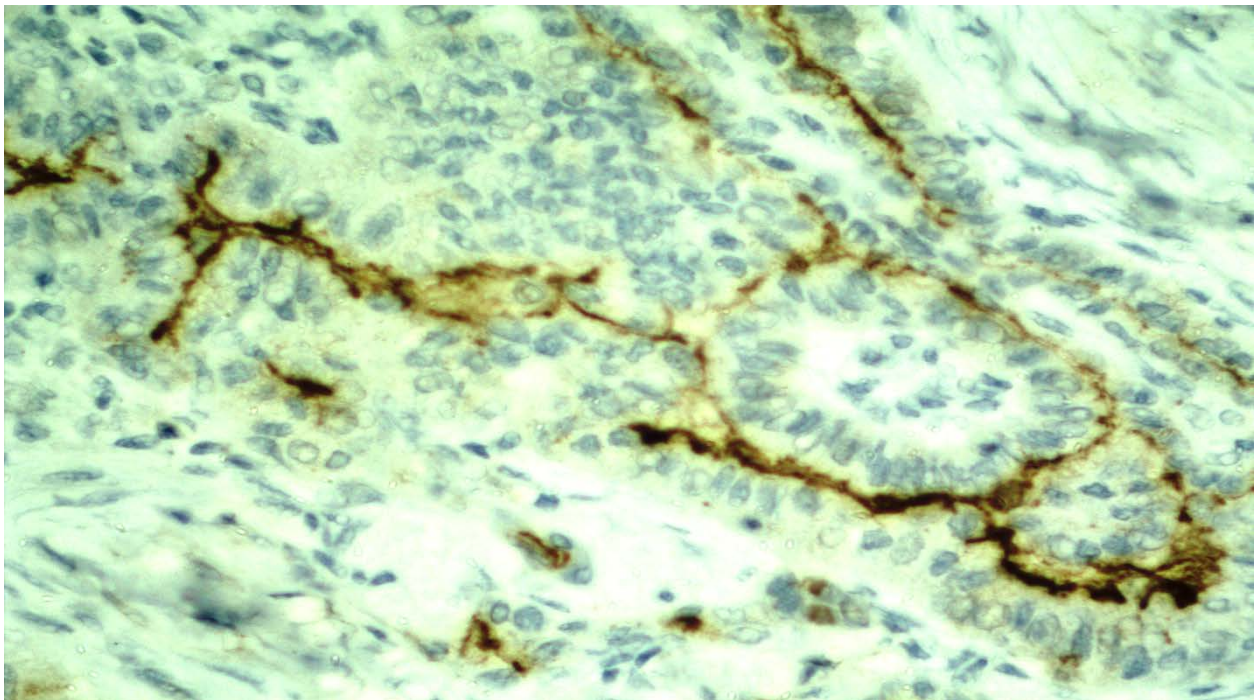


სურ. 11 პაპილარული კარცინომა, BRAF ანტისხეულის ექსპრესია, 40X

ჩვენი კვლევის მიხედვით, აღმოჩნდა, რომ HBME-1 ანტისხეული ავლენდა მკვეთრ მემბრნულ ექსპრესიას პაპილარული კიბოს კლასიკური ფორმის დროს, აგრეთვე, იმ შემთხვევებში, რომლებიც ხასიათდებოდნენ ექსტრატირეოიდული გავრცელებითა და მულტიცენტრული ზრდით. ინკაფსულირებული პაპილარული კიბოს შემთხვევებმა კი გვიჩვენეს სუსტი ან უარყოფითი ექსპრესია შემთხვევათა 66,7%-ში და ზომიერი ან ძლიერი ექსპრესია 33,3%-ში. ზემოთხსენებული მარკერი უარყოფითია ან მხოლოდ სუსტად ვლინდება ადენომატოიდური ჰიპერპლაზიის, ფოლიკულური ადენომების და ფოლიკულური კარცინომების შემთხვევებში. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული მიკროკარცინომები ავლენდნ უარყოფით ექსპრესიას 11,1%-ში და მკვეთრ ექსპრესიას 88,9% -ში.



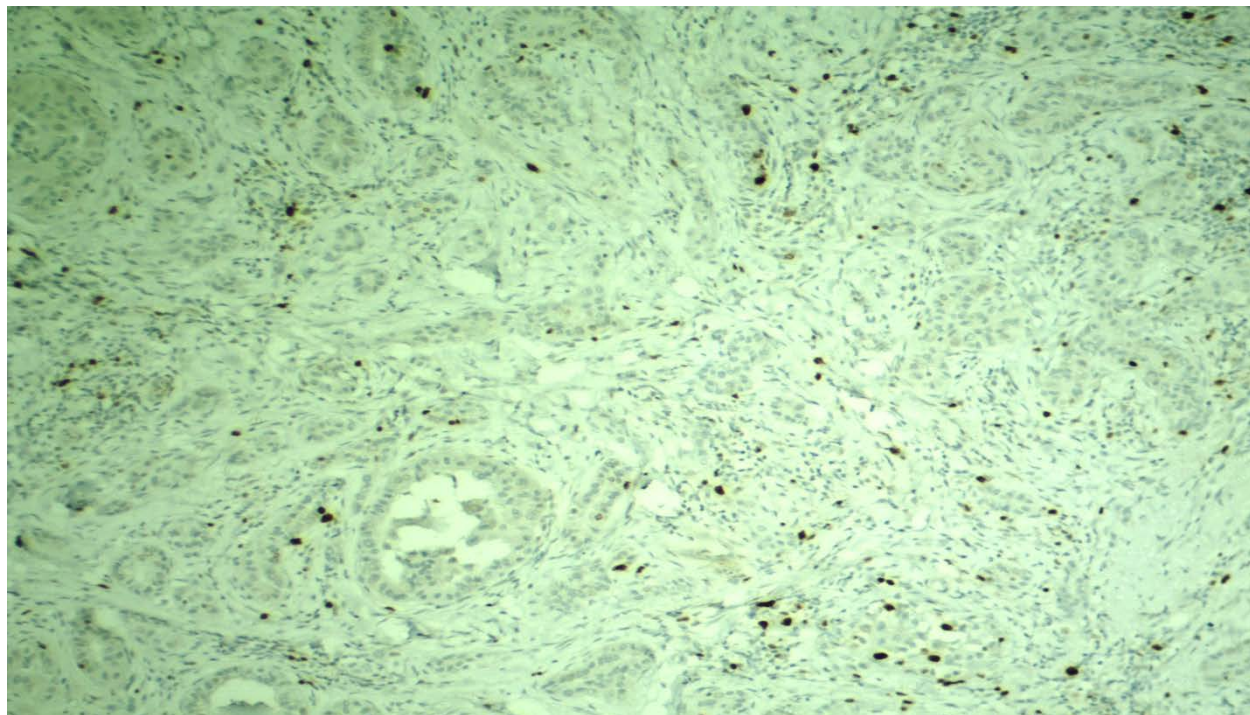
სურ. 12 პაპილარული მიკროკარცინომა, HBME-1 მკვეთრი ექსპრესია, 40X



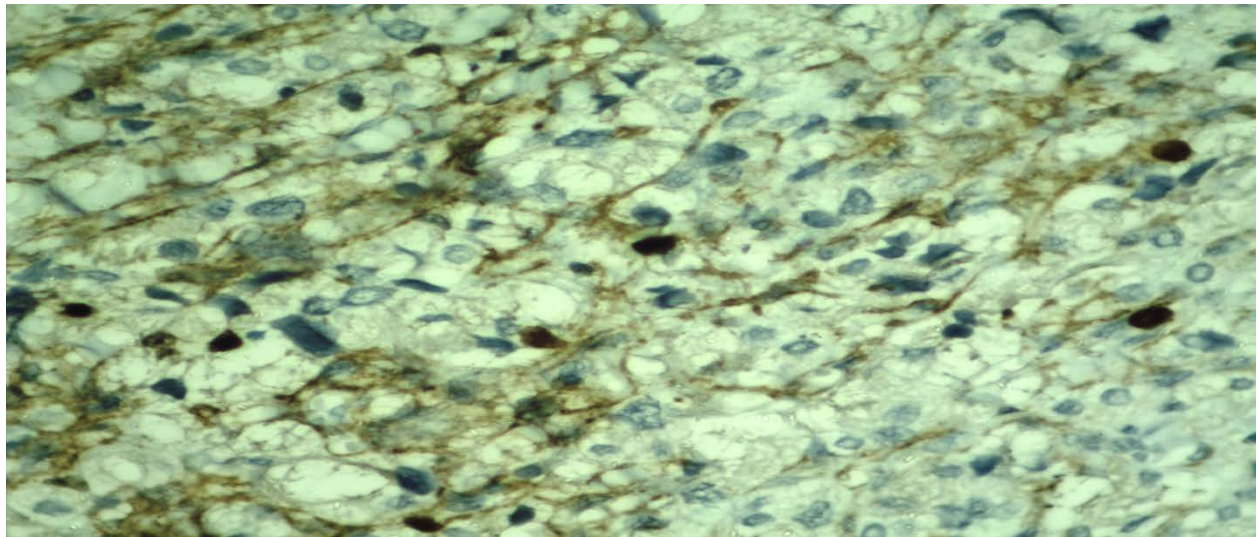
სურ. 13 პაპილარული კარცინომა(Tall cell type), HBME\_1-ის ექსპრესია, 40X

ჩვენი კვლევის ფარგლებში ასევე გამოვიკვლიეთ ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებებისას CK-19 ანტისხეულის ექსპრესიის თავისებურებანი, შესაბამისად გამოვავლინეთ, რომ ამ იმუნომარკერის ექსპრესია მსგავსია HBME-1 ანტისხეულის ექსპრესიისა პაპილარული კარცინომების სხვადასხვა ქვეტიპებში. CK-19 სუსტად ან სრულიად არ ვლინდება ფოლიკულური დაზიანებებისა და ადენომატოიდური კვანძების შემთხვევებში.

განსვავებით ამისა, ანტისხეული KI-67, რომელიც ყველასათვის ცნობილია, როგორც სიმსივნური ზრდისა და პროლიფერაციის მარკერი, ზომიერად ექსპრესირდებოდა ფოლიკულური კარცინომების, პაპილარული კარცინომების ექსტრატირეოიდული გავრცელებით და მულტიცენტრული ზრდით ფორმების დროს, მკვეთრი ექსპრესია არ გამოვლინდა არცერთ შემთხვევაში. აღნიშნული იმუნომარკერი სუსტად ან სრულიად არ ექსპრესირდა ადენომატოზური ჰიპერპლაზიებისა და პაპილარული კარცინომის ინკაფსულირებული ფორმების დროს. პაპილარული მიკროკარცინომების შემთხვევებმა გამოავლინეს ზომიერი პოზიტიურობა მხოლოდ 66,7%-ში, ხოლო 33,3%-ში ძალზედ სუსტი ექსპრესია. პაპილარული კარცინომის კლასიკური ფორმები მხოლოდ 70,59% შემთხვევაში ავლენდნენ ზომიერ და არა მკვეთრ პოზიტიურობას, 29,41%-ში კი სუსტად პოზიტიურობი იყვნენ.

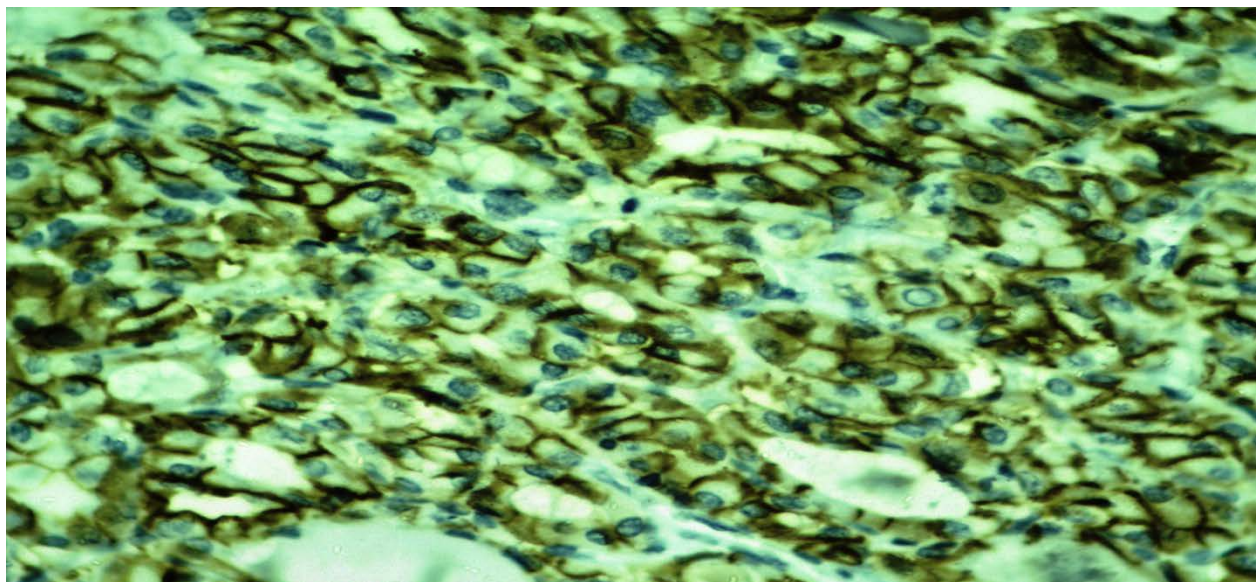


სურ. 14 პაპილარული კარცინომა KI-67 ექსპრესია, 10X.



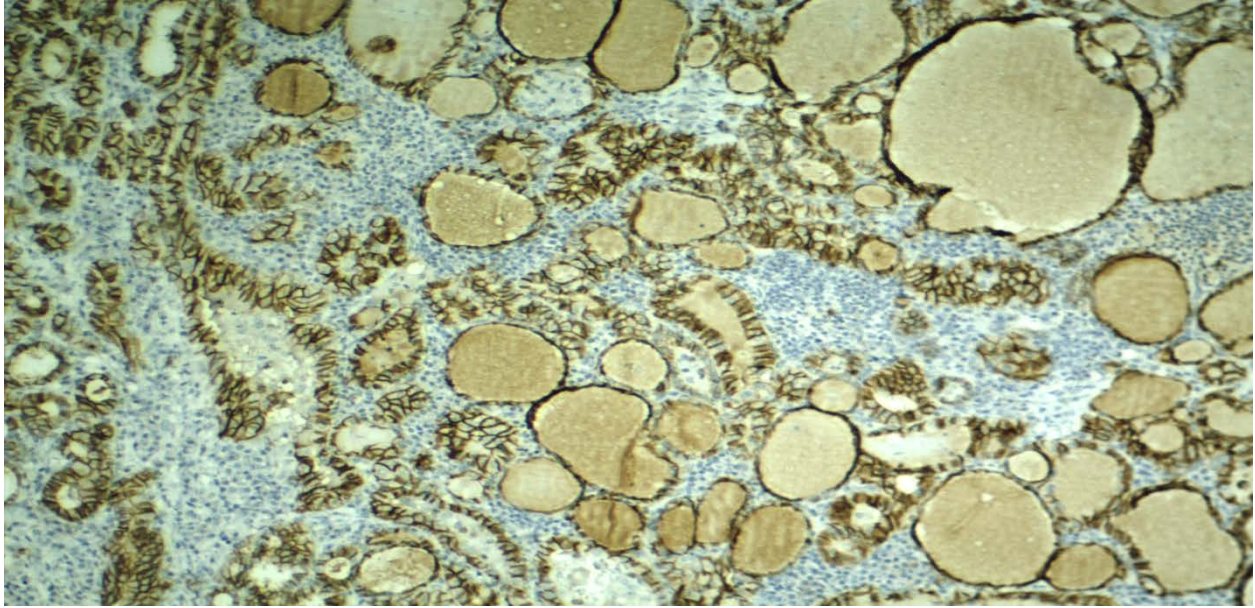
სურ. 15 პაპილარული მიკროკარცინომა, კვანძოვანი და პაპილარული ჰიპერპლაზია, ოქსიფილური მეტაპლაზია, KI-67-ის ექსპრესია, 40X.

CD-56, როგორც ფოლიკულური უჯრედების მარკერი, მკვეთრად დადებითი აღმოჩნდა ფოლიკულური დაზიანებების შემთხვევებში, როგორცაა ფოლიკულური ადენომა და კარცინომა. აღნიშნული ანტისხეული არ გამოვლინდა პაპილარული კარცინომების არცერთი ფორმის არსებობისას.

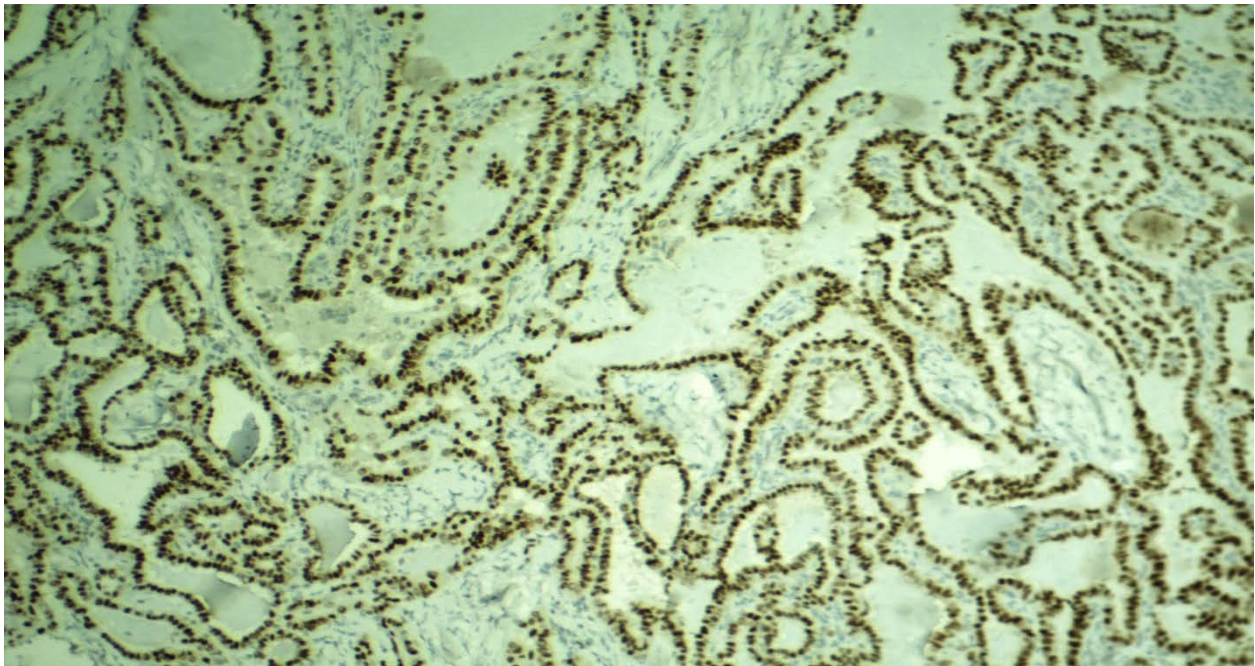


სურ. 16. ფოლიკულური ადენომა CD-56 მკვეთრად დადებითი. 40X.





სურ. 17 ფოლიკულური ადენომა ჰურტლის უჯრედული ტიპი, CD-56 მკვეთრად დადებითი, 10X.



სურ. 18 პაპილარული კარცინომა, TTF-1 მკვეთრი ექსპრესია, 10X.

ფოლიკულური უჯრედების მარკერი TTF-1 გამოყენებულ იქნა ყველა საკვლევ მასალაზე, იმის დასადასტურებლად, რომ ყველა მასალა ფოლიკულური გენეზის

გახლდათ. შესაბამისად, ეს მარკერი მკვეთრად ექსპრესირდა, როგორც კეთილთვისებიან დაზიანებებში, ასევე ავთვისებიან დაზიანებებში.

ანტისხეულების ექსპრესია ჩვენი კვლევის მიხედვით ცხრილის სახით შემდგენაირად გამოვხატეთ:

ცხრილი 1: ანტისხეულთა ექსპრესიასა და ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა კვანძოვან დაზიანებებს შორის არსებული ურთიერთკავშირი.

Histotype/ anti.exp		NT n=4	AH n=6	FA n=5	PTC(enc) n=3	PTC(mic) n=9	PTC n=17	PTC(MN) n=4	PTC(EX) n=3	FC n=3
BRAF	Neg	4 100%	6 100%	5 100%	3 100%	4 44,4%	7 41,2%	1 25%		3 100%
	Pos					5 55,5%	10 58,9%	3 75%	3 100%	
HBME1	Neg	4 100%	6 100%	5 100%	2 66,7%	1 11,1%	1 5,9%			3 100%
	pos				1 33,3%	8 88,9%	16 94,1%	4 100%	3 100%	
CK-19	Neg	4 100%	6 100%	5 100%	1 33,3%	1 11,1%	1 5,9%			3 100%
	Pos				2 66,6%	8 88,9%	16 94,1%	4 100%	3 100%	
CD 56	Neg				3	9	17	4	3	

					100%	100%	100%	100%	100%	
	Pos	4 100%	6 100%	5 100%						3 100%
KI 67	Neg	4 100%	6 100%	5 100%	3 100%	3 33,3%	5 29,41%	1 25%	1	1
	Pos					6 66,7%	12 70,59%	3 75%	2 100%	2 100%

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ 54 შემთხვევაში შესრულდა მრავალცვლადიანი სტატისტიკური ანალიზი. განისაზღვრა შანსთა თანაფარდობა(OR). ნორმად შეფასდა გამოკვლეულ ანტისხეულთა სუსტი ექსპრესია ან უარყოფითი ექსპრესია, ხოლო 1-ით აღინიშნა საშუალო ან მკვეთრი ექსპრესია. შანსთა თანაფარდობის განსაზღვრისას გამოვლინდა, რომ რაც უფრო იზრდება აგრესიულობის ხარისხი 3,677-ჯერ იზრდება anti-BRAF ანტისხეულის ექსპრესია, სხვა ანტისხეულებთან მიმართებაში, ხოლო CD-56-ის ექსპრესიისას შანსი მცირდება 8,6-ჯერ.

უნივარიანბელურ ანალიზზე დაყრდნობით, სადაც BRAF ანტისხეული დამოკიდებული ცვლადია, ხოლო დანარჩენი ანტისხეულები განმსაზღვრელი, მუდმივი ცვლადი, გამოვლინდა, რომ უმეტეს შემთხვევებში HBME-1 ანტისხეულის ექსპრესია ასოცირდება BRAF ანტისხეულის ექსპრესიასთან(P=0,001). ასევე CK-19 და KI-67 ანტისხეულების ექსპრესია ასოცირდება BRAF ანტისხეულის ექსპრესიასთან (p<0,05). CD-56 ანტისხეულის ექსპრესია არ უკავშირდება BRAF ანტისხეულის ექსპრესიას(p<0,05). ეს კორელაციები წრმოდგენილია შემდეგი ცხრილის სახით:

Antibody	Unstandardized	P-value
----------	----------------	---------

	Coefficients	ant
	BRAF	
HBME-1	0,569	0,000
CK-19	0,735	0,000
KI-67	0,641	0,000
CD 56	-0,615	0,000
TTF-1	0,479	0,382

ცხრილი 2: ურთიერთკავშირი BRAF მუტაციის ექსპრესიასა და HBME-1, CK-19, KI-67 CD-56, TTF-1 ექსპრესიას შორის. \*Dependent Variable (დამოკიდებული ცვლადი): anti-BRAF, Predictors: Constant (მუდმივი ცვლადი) – HBME-1, CK-19, KI-67 CD-56, TTF-1

თავი IV განხილვა/დისკუსია:

ჩვენს მიერ წარმოებული კვლევა პირველია საქართველოში, რომელშიც ციტოპათოლოგიური დიაგნოსტიკა განხორციელდა ბეტესდას კლასიფიკაციაზე დაყრდნობით.

ჩვენს კვლევაში არაადექვატური დიაგნოზების სიხშირე-ბეტესდას კატეგორიით პირველი ჯგუფი, აღინიშნა შემთხვევათა (8,7%)-ში. ასპირაციული ბიოფსიური მასალათა შეფასება, როგორც არაადექვატური, უკავშირდებოდა ცისტური წარმონაქმნების ან მაკროკალცინატების არსებობას, ამავე დროს, უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ მასალათა არაადექვატურობა არ უკავშირდებოდა გამომწვრალ ან არასწორად შეღებილ ან ფიქსირებულ პრეპარატებს, როგორც ეს ბევრი მკვლევარის მიერ არის მოწოდებული(132,133).ბეტესდას კლასიფიკაცია არ ითვალისწინებს ამ კატეგორიაში მალიგნანტობის რისკის განსაზღვრას, თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ეს კატეგორიაც არის გარკვეული რისკის მტარებელი, რადგანაც ჩვენი კვლევის ფარგლებში 1 შემთხვევა რეასპირაციის შემდგომ შეფასდა ავთვისებიან დაზიანებად.

ჩვენს მიერ წარმოებულ კვლევაში ბეტესდას კატეგორია 2- ანუ კეთილთვისებიან წარმონაქმნებად შეფასდა საკვლევ შემთხვევათა 63% და მათი უმრავლესობა განთავსდა II და III, ან საშუალო ასაკობრივ ჯგუფში. ზოგადად, კვლევათა უმრავლესობა(136,138), ირწმუნება, რომ ასპირაციული ბიოფსიით მიღებულ საკვლევ მასალათა 34%-დან 87,5%-მდე შესაძლებელია ბეტესდას კატეგორიზაციის მიხედვით მივაკუთვნოთ კეთილთვისებიან პროცესებს. ჩვენს კვლევაში წარმოდგენილი 378 კეთილთვისებიანი ანუ ბეტესდას კლასიფიკაციით მეორე კატეგორიად შეფასებული შემთხვევიდან (63%) შევეცადეთ, რომ განგვესაზღვრა ავთვისებიანობის რისკი, თუმცა მისი განსაზღვრა ჩვენი კვლევის მიხედვით საკმაოდ სადაო საკითხად შეგვიძლია მივიჩნიოთ, ვინაიდან კვლევაში ჩართული პაციენტების მხოლოდ მცირე ნაწილის ოპერაციული მასალების მოძიება გახდა შესაძლებელი, ეს ფაქტი კი შესაძლებელია უკავშირდებოდა იმას, რომ უმეტესი ნაწილი ამ პაციენტებისა,ბეტესდას კლასიფიკაციის მიხედვით წარმოდგენილი რეკომენდაციების შესაბამისად, იმყოფება კლინიკური დაკვირვების ქვეშ.

გამოკვლეული 600 პაციენტიდან ბეტესდას მესამე, ყველაზე ჰეტეროგენულ კატეგორიად, შეფასდა 88 პაციენტის წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსიური მასალა(14,6%) მივაკუთვნეთ განუსაზღვრელი მნიშვნელოს ატიპიის კატეგორიას, და

ამავე კვლევაზე დაყრდნობით ზემოთ აღნიშნულ კვლევაში გამოთქმულ აზრს სრულიად ვეთანხმებით, რადგანაც ციტოლოგიური დიაგნოსტიკა ვერ იძლევა ცალკეულ შემთხვევებში ზუსტი ინტერპრეტაციის საშუალებას, თუმცა ბეტესდას კატეგორიზაციით ინტერპრეტაცია პრეოპერციული რისკის განსაზღვრის მძლავრ ბერკეტს წარმოადგენს.

ჩვენს კვლევაში ჩართული 88 შემთხვევიდან 54(61.4%) პაციენტმა ჩაიტარა ნაწილობრივი ან სრული თირეოიდექტომია. ჰისტოპათოლოგიური და ციტოპათოლოგიური დიაგნოსტიკების საფუძველზე განისაზღვრა ავთვისებიანობის რისკი და აღინიშნა, რომ ის 20.3% შეადგენდა.

კვლევის მონაცემები(134) ჩატარებული HO.Allen.S et. Al-ის მიერ მსგავსია ჩვენი კვლევის შედეგების. მის საკვლევ ამოცანას წარმოადგენდა ავთვისებიანობის რისკის განსაზღვრა ბიოპტატებში, რომლებიც შეფასდა როგორც ატიპია განუსაზღვრელი, პაციენტებიდან, რომელთა დიაგნოზები განეკუთვნა ბეტესდას 3 კატეგორიას, 64,7%-ში ჩაიტარა ქირურგიული მკურნალობა, 17,7% განმეორებითი ბიოფსია, ხოლო 17,6% დარჩა მეთვალყურეობის ქვეშ. განმეორებითი ბიოფსიები შემთხვევათა 38,5% შეფასდა ისევე ატიპია განუსაზღვრელად, აქედან რეზექციის შემდგომ 26,3% მიეკუთვნა ავთვისებიან პროცესს.

ბეტესდას კლასიფიკაციით მეოთხე ჯგუფი- ჩვენს კვლევაში ჩართული მასალების 38 შემთხვევა(6,3%) შეფასდა როგორც ფოლიკულური ნეოპლაზია. მოცემულ შედეგებზე დაყრდნობით მალიგნანტობის რისკი ბეტესდას სისტემის მეოთხე კატეგორიაში ჩვენი კვლევის ფარგლებში მაღალია(30,2%). სხვადასხვა კვლევებზე დაყრდნობით ავთვისებიანობის რისკი ამ ჯგუფში დაახლოებით 2,2%-დან 36,1%-მდე მერყეობს(93,94). ვინაიდან ჩვენ კვლევაში განისაზღვრა ასაკობრივი დამოკიდებულება ბეტესდას სისტემით ასაკობრივ ჯგუფებში, უნდა აღინიშნოს, რომ ბეტესდას კლასიფიკაციით მესამე და მეოთხე ჯგუფში რომელიმე ასაკობრივი ჯგუფი არ გამოიკვეთა, მსუბუქი მატება აღინიშნა მეორე და მესამე ასაკობრივ ჯგუფებში, ანუ საშუალო ასაკში.

ბეტესდას კატეგორიით მეხუთე კლასი განეკუთვნა 12 შემთხვევა, ანუ საკვლევ მასალათა 2%. მსგავსი შედეგები იქნა წარმოდგენილი შემდეგ კვლევებში(136,137).

კვლევა(89,95), რომელიც წარმოებული იყო Theoharis et.al-ის მიერ 2468 პაციენტის ასპირაციულ ბიოფსიურ მასალაზე გამოავლინა, რომ მხოლოდ 43 პაციენტი(1,3%) მიეკუთვნება ამ დიაგნოსტიკურ კატეგორიას, ყველა მათგანი კი საეჭვო იყო პაპილარული კარცინომის არსებობაზე. ჰისტოლოგიური კვლევის შემდეგ შემთხვევათა 87% შეფასდა, როგორც პაპილარული კარცინომა. ჩვენი კვლევის ფარგლებში ავთვისებიან დაზიანებად შეფასდა 91,6%, რაც თანხვედრაშია ზემოთხსენებულ კვლევებთან. თუმცა გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც, რომ ამ დაზიანებათაგან მხოლოდ ნაწილი შეფასდა როგორც კლასიკური პაპილარული კარცინომა, ხოლო 54,5% შეფასდა როგორც პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ინკაფსულირებული ვარიანტი, ჩვენი კვლევის ეს მონაცემი კი თანხვედრაშია თანამედროვე კვლევის მონაცემებთან, რომელიც გვიდასტურებს, რომ პაპილარული კარცინომის სწორედ ესტიპი განთავსდება ბეტესდა 4 ან 5 კატეგორიაში. რაც შეეხება ასაკობრივ ჯგუფებში ამ კატეგორიის გადანაწილებას, ყველაზე მეტად ის პირველ და მესამე ასაკობრივ ჯგუფშია წარმოდგენილი.

Y.Jo. et.al (138)კვლევის შესაბამისად 7% კვანძოვანი დაზიანებებისა ავთვისებიან პროცესს განეკუთვნება, მალიგნანტობის სიხშირე კი ამ კატეგორიაში 98% წარმოადგენს. აღნიშნული კვლევის მონაცემები თითქმის თანხვედრაშია ჩვენი კვლევის მონაცემებთან, რომელშიდაც კვანძოვანი დაზიანებების 5% განეკუთვნა ავთვისებიან პროცესს. ყველა შემთხვევა დადასტურდა ჰისტოლოგიურად და შეფასდა როგორც კიბო. შედეგები, რომელიც Montal et.al (54)მიერ წარმოებულმა კვლევამ აჩვენა (4,7%) თითქმის იდენტურია ჩვენს მიერ წარმოებული კვლევის შედეგებისა(5%). ავთვისებიანობისრისკი ჩვენს კვლევაში ბეტესდას 6 კატეგორიაში98% უტოლდება.

30(5%) ავთვისებიანი შემთხვევიდან, რომელიც კვლევაში იყო ჩართული 14 შემთხვევა(46,6%) გამოვლინდა I ასაკობრივ ჯგუფში. აღსანიშნავია ის მეტად საყურადღებო ფაქტიც, რომ I ასაკობრივ ჯგუფში, ყველა ეს 14 შემთხვევა წარმოადგენდა ჰისტოპათოლოგიურად დადიაგნოზებულ პაპილარული კარცინომის კლასიკურ ვარიანტს. ეს შედეგი კიდევ უფრო ამყარებს ჩვენს ჰიპოთეზას იმის შესახებ, რომ პაპილარული კარცინომის კლასიკური ვარიანტი უმეტესად ახალგაზრდა ასაკში გვევლინება.

ჩვენს კვლევაში გამოყენებული მასალები, ჰისტოპათოლოგიური კვლევის შემდგომ დავაჯგუფეთ სიმსივნის აგრესიული გამოვლენის მიხედვით, განვსაზღვრეთ რა სიმსივნეები მულტიცენტრული, ექსტრათირეოიდული გავრცელებით ან ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირებით. ჩვენს კვლევაში მოხვედრილი მასალები, როგორებიცაა ადენომატოიდური ჰიპერპლაზია, აგრეთვე, ფოლიკულური ადენომები და კარცინომები არ ხასიათდებოდნენ ან სუსტად ავლენდნენ BRAF ანტისხეულის ექსპრესიას. ამ აზრს ეთანხმება ყველა კვლევა, რაც ამ მიმართულებით იქნა წარმოდგენილი (139,140).

ინტერნაციონალური და მულტიდისციპლინალური კვლევების მიხედვით ახლახანს გამოვლინდა, რომ ინკაფსულირებული პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტი სიმსივნის გამორჩეულ ტიპს განეკუთვნება და საუკეთესო პროგნოზული მაჩვენებლებით ხასიათდება(90).(141) კვლევის მიხედვით, სიმსივნის კაპსულის არარსებობა ერთადერთი ჰისტოლოგიური პარამეტრია, რომელიც მნიშვნელოვნად ასოცირდება BRAF მუტაციის არსებობასთან. ჩვენი კვლევის მიხედვითაც აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ BRAF მუტაციის მქონე სიმსივნეებს ახასიათებდათ ინფილტრაციული კიდეები და არ გააჩნდათ ინტაქტური კაფსულა. დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების მიხედვით ეს სიმსივნეები უნდა შეფასდეს, როგორც "ფარისებრი ჯირკვლის არაინვაზიური ფოლიკულური დაზიანებები პაპილარული კიბოს მსგავსი ბირთვული მახასიათებლებით". ამ მნიშვნელოვან რეკლასიფიცირებასთან მიმართებასა და თანხვედრაში ინკაფსულირებულმა პაპილარულმა კარცინომებმა, რომლებიც ჩვენს კვლევაში გამოვიკვლიეთ გამოავლინეს BRAF ანტისხეულის უარყოფითი ან ძალიან სუსტი ექსპრესია(68%), შესაბამისად, ჩვენმა კვლევამ გაამყარა ჰიპოთეზა იმის შესახებ, რომ პაპილარული კარცინომების ინკაფსულირებული ფორმები მსუბუქი მიმდინარეობით ხასიათდებიან და გენეტიკურად, სავარაუდოდ, განსხვავდებიან ინფილტრაციული სიმსივნეებისგან.

მიკროკარცინომები, რომლებიც BRAF დადებითია ხასიათდებოდნენ ექსტრათირეოიდული გავრცელებით, კიბოს ინფილტრირებული კიდეებით, სიმსივნესთან ასოცირებული ფიბროზითა და დესმოპლაზიით, კლასიკური პაპილარული კარცინომის ბირთვული მახასიათებლებით (140). კვლევით აღმოჩნდა რომ პაპილარული მიკროკარცინომების 70% არის BRAF დადებითი(142), ხოლო



სხვა მრავალმა კვლევამ აჩვენა, რომ ეს მაჩვენებელი ნაკლები იყო 50%-ზე(143,144,145). ჩვენს კვლევაში განხილულ იქნა პაპილარული მიკროკარცინომის ცხრა შემთხვევა, აქედან ოთხი შემთხვევა(44,4%) აღმოჩნდა სრულიად უარყოფითი BRAF ანტისხეულის მიმართ, ხოლო ხუთი შემთხვევა(55,5%) აღმოჩნდა BRAF დადებითი. ეს მაჩვენებლები მიუთითებს იმაზე, რომ ჩვენი კვლევა თავისი მონაცემების მიხედვით მსგავსია კორეული კვლევისა(144), რომლის მიხედვითაც მიკროკარცინომათა 65,5% დადებითია BRAF მუტაციის არსებობაზე.

კვლევა(146) აღნიშნავს, რომ დესმოპლაზია აღინიშნება მათ მიერ გამოკვლეულ მიკროკარცინომათა 74%-ში, და ეს აუცილებლად ასოცირდება ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირებასთან და სიმსივნის დიამეტრთან. ჩვენს მიერ გამოკვლეულ შემთხვევათა 55% აღინიშნება ზემოთხსენებული მორფოლოგიური ცვლილებები, რაც უდაოდ მიუთითებს აღნიშნულ სიმსივნეთა მეტასტაზურ პოტენციალზე.

ყველა ამ კვლევაზე დაყრდნობით და ჩვენი კვლევის მონაცემების გათვალისწინებით თამამად შეგვიძლია ვირწმუნოთ, რომ მიკროკარცინომები, ისევე როგორც კლასიკური პაპილარული კარცინომები, ხასიათდებიან ექსტრათირეოიდული გავრცელების პოტენციით და ეს სრულიად დამოკიდებულია BRAF ონკოგენის ექსპრესიაზე. Braf ანტისხეულის ექსპრესია მიკროკარცინომების არსებობის შემთხვევაში მნიშვნელოვან პროგნოზულ მარკერს წარმოადგენს.

ძალიან მნიშვნელოვან მორფოლოგიურ კრიტერიუმს წარმოადგენს ბირთვული ცვლილებების არსებობა. ჩვენ კვლევაშიც, ისევე როგორც მსგავს კვლევებში (144) აღსანიშნავი გახდა ის ფაქტი რომ პაპილარული კიბოსთვის დამახასიათებელი ბირთვული მახასიათებლები (ბირთვული ღარები და ჩანაჭდევეები, ციტოპლაზმური ფსეუდოჩანართები) უფრო გამოკვეთილი და თვალსაჩინოა BRAF მუტაცია დადებით შემთხვევებში. ჩვენი კვლევის ფარგლებში ასევე შეფასდა ციტოპლაზმური მახასიათებლებიც, კერძოდ უხვი, სქვამოზური, მკვრივი, ეოზინოფილური ციტოპლაზმის არსებობა BRAF დადებით შემთხვევათა უმრავლესობაში (78%). თანამედროვე კვლევა(147), რომლის კვლევის ამოცანას წარმოადგენდა ურთირთდამოკიდებულება ციტომორფოლოგიურ მახასიათებლებსა და BRAF მუტაცია დადებით შემთხვევებს შორის და გვაუწყებს დიდი, უხვ

ციტოპლაზმიანი უჯრედების თანაარსებობას BRAF მუტაცია დადებით შემთხვევათა ძირითად ნაწილში.

ფართო კოჰორტის მქონე კვლევაში აღმოჩნდა, რომ BRAF მუტაცია აღინიშნებოდა კლასიკური პაპილარული კარცინომების 48% შემთხვევაში, რაც ძალიან ახლოს დგას ჩვენი კვლევის მონაცემებთან. განსაკუთრებით დიდი მაჩვენებელი BRAF მუტაციის არსებობისა აღინიშნა დიდ ბრაზილიურ კვლევაში(148), როდესაც სიმსივნის დაყოფა განხორციელდა პისტოლოგიური ქვეტიპების მიხედვით, კერძოდ, კლასიკურ შემთხვევებში აღინიშნა 66% შემთხვევებში მისი ექსპრესია, შედარებით პაპილარული კარცინომის ფოლიკულურ ტიპთან 21%. ჩვენ კვლევაში პაპილარული კარცინომის ცალკეული ინკაფსულირებული ფორმები მხოლოდ სუსტ ექსპრესიას ავლენდნენ. ეს მონაცემები თანხვედრაშია შემდეგ კვლევებთან (108,109,110), სადაც აღნიშნავენ, რომ კლასიკური პაპილარული კარცინომების შემთხვევაში BRAF ექსპრესია მერყეობს 38%-დან 69%-მდე, ხოლო პაპილარული კიბოს ფოლიკულური ვარიანტის შემთხვევაში 0%-დან 32%-მდე.

კლინიკოპათოლოგიური მახასიათებლებს, რომლებიც არაკეთილსაიმედო პროგნოზზე მიუთითებენ, წარმოადგენს კიბო ექსტატირეოიდული გავრცელებით, მულტიცენტრულობა, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზირება და შორეული მეტასტაზების არსებობა. Lupi et.al(141) გამოიკვლია 500 პაპილარული კარცინომის შემთხვევა, აქედან 43% აღმოჩნდა BRAF დადებითი, კვლევაში მოხდა braf დადებითი პაციენტების შედარება პაციენტებთან BRAF ანტისხეულის უარყოფითი ექსპრესიით, აღმოჩნდა, რომ BRAF დადებით პაციენტებს უფრო ხშირად აღენიშნებოდათ ექსტრატირეოიდული მეტასტაზირება, მულტიცენტრულობა და დაავადების უფრო მკვეთრი და არასაიმედო გამოვლენის მახასიათებლები.

ჩვენი კვლევის მონაცემებზე დაყრდნობით კვლევაში არსებული ოთხი შემთხვევიდან ერთ შემთხვევაში (25%) არ გამოვლინდა BRAF მუტაციის არსებობა, სამი შემთხვევა(75%) კი BRAF დადებითი აღმოჩნდა. ეს მონაცემები ამყარებს სხვა განხილულ კვლევებში მიღებულ მონაცემების სარწმუნოებას.

ჩვენს კვლევაში სიმსივნის აგრესიულობის ზრდასთან ერთად BRAF ანტისხეულის ექსპრესიის მკვეთრ მომატებასთან გვქონდა საქმე. თითქმის ყველა შემთხვევა,

რომელიც ექსტატიროიდული გავრცელებით ხასიათდებოდა BRAF ანტისხეულის მიმართ დადებითი აღმოჩნდა ან გამოავლინა ამ ანტისხეულის ზომიერი ექსპრესია.

104 პაპილარული კიბოს კვლევისას, რომელიც ნიკიფოროვას მიერ იქნა წარმოებული (127) ამერიკელ პაციენტებზე აღმოჩნდა მკვეთრი ასოცირება BRAF მუტაციის არსებობასა და კიბოს ექსტრატიროიდულ გავრცელებას შორის [(16/38 (42%) *BRAF*+ წინააღმდეგ *BRAF*-13/66 (20%),  $P=0.03$ )] .

ჩვენი კვლევის მიხედვით, ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ კვლევაში გამოყენებული სხვა ანტისხეულებიც BRAF დადებითი შემთხვევების არსებობისას მკვეთრ კორელაციაში იმყოფებიან მის ექსპრესიასთან. HBME-1 ანტისხეულის ექსპრესია ფოლიკულური ადენომებისა და კარცინომების შემთხვევებში არ გამოვლინდა, მისი ზომიერი ექსპრესია აღინიშნა ინკაფსულირებული პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ტიპის დროს 33,3% შემთხვევებში, აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ ჩვენს მიერ წარმოდგენილი ინკაფსულირებული ფორმის ყველა შემთხვევა უარყოფითი აღმოჩნდა BRAF ანტისხეულის მიმართ. KI-67-მა, რომელიც საყოველთაოდ აღიარებულია როგორც პროლიფერაციის მარკერი, გამოავლინა უარყოფითი ექსპრესია ინკაფსულირებულ ფორმებში. აღნიშნული ფაქტი კიდევ უფრო ამყარებს აზრს იმის შესახებ, რომ ინკაფსულირებული პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური სიმსივნის ტიპი ავთვისებიანობის და აგრესიულობის დაბალი რისკის მტარებელია. კვლევაში გამოყენებული პაპილარული მიკროკარცინომების შემთხვევები, აგრეთვე, პაპილარული კარცინომის სხვა ფორმები უმეტეს წილად დადებითი აღმოჩნდნენ HBME-1 ანტისხეულის მიმართ. უნივარიბელურ ანალიზზე დაყრდნობით HBME-1 ანტისხეულის ექსპრესია ჩვენი კვლევის ფარგლებში ასოცირდება BRAF ანტისხეულის ექსპრესიასთან ( $P=0,001$ ). ასევე CK-19 და KI-67 ანტისხეულების ექსპრესია ასოცირდება BRAF ანტისხეულის ექსპრესიასთან ( $p<0,05$ ). CD-56 ანტისხეულის ექსპრესია არ უკავშირდება BRAF ანტისხეულის ექსპრესიას ( $p<0,05$ ).

## დასკვნები

1. ჩვენს მიერ წარმოებულ კვლევაზე დაყრდნობით, ბეტესდას კატეგორია 3-ად დიაგნოსტირებულ შემთხვევებში ავთვისებიანობის რისკი მაღალია და 20.3% შეადგენს.

2. ავთვისებიანი შემთხვევიდან, რომელიც კვლევაში იყო ჩართული (46,6%) შემთხვევებისა გამოვლინდა I ასაკობრივ ჯგუფში (20-დან 35 წლამდე). ეს ფაქტი ამყარებს ჩვენს ჰიპოთეზას იმის შესახებ, რომ ახალგაზრდა ასაკში ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკი მაღალია. ჩვენი კვლევის მიხედვით I ასაკობრივ ჯგუფში განთავსებული კიბოს ყველა შემთხვევა წარმოადგენდა ჰისტოპათოლოგიურად დადიაგნოზებულ პაპილარული კარცინომის კლასიკურ ვარიანტს. ეს შედეგი კიდევ უფრო ამყარებს ჩვენს ჰიპოთეზას იმის შესახებ, რომ პაპილარული კარცინომის კლასიკური ვარიანტი უმეტესად ახალგაზრდა ასაკში გვევლინება.

3. ჩვენმა კვლევამ გაამყარა ჰიპოთეზა იმის შესახებ, რომ პაპილარული კარცინომის ინკაფსულირებული ფორმები, კერძოდ, "ფარისებრი ჯირკვლის არაინვაზიური ფოლიკულური დაზიანებები პაპილარული კიბოს მსგავსი ბირთვული მახასიათებლებით", როგორც ეს ახლახანს განხორციელებული რეკლასიფიკაციის შედეგად იწოდა, მსუბუქი მიმდინარებით ხასიათდებიან. ინკაფსულირებულმა პაპილარული კარცინომებმა, რომლებიც ჩვენს კვლევაში გამოვიკვლიეთ გამოავლინეს BRAF ანტიგენის უარყოფითი ან ძალიან სუსტი ექსპრესია (68%).

4. სიმსივნის კაფსულის არარსებობა ერთადერთი ჰისტოლოგიური პარამეტრია, რომელიც მნიშვნელოვნად ასოცირდება BRAF მუტაციის არსებობასთან. ჩვენ მიერ გამოკვლეულ მასალაში შევნიშნეთ, რომ BRAF მუტაციის მქონე სიმსივნეებს ახასიათებდათ ინფილტრაციული კიდებები და არ გააჩნდათ ინტაქტური კაფსულა.

5. ჩვენს კვლევაზე დაყრდნობით, მიკროკარცინომები, ისევე როგორც კლასიკური პაპილარული კარცინომები, ხასიათდებიან ექსტრათირეოიდული გავრცელების პოტენციით და აღინიშნება BRAF მუტაციის მაღალი ექსპრესია. Braf ანტისხეულის ექსპრესია მიკროკარცინომების არსებობის შემთხვევაში მნიშვნელოვან პროგნოზულ მარკერს წარმოადგენს.

6. BRAF ანტისხეულის ექსპრესია იზრდება გამოკვლეულ ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებების აგრესიულობის ხარისხის მატებასთან ერთად ( $p < 0,005$ ).

BRAF ანტისხეულის მომატებული ექსპრესია იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული კარცინომების აგრესიულობის ზრდას 3,677-ჯერ.

**პრაქტიკული რეკომენდაციები**

ჩვენი კვლევის მონაცემებზე დაყრდნობით, ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, კერძოდ, პაპილარული კარცინომა, განსაკუთრებით დიდი სიხშირით აღინიშნა ახალგაზრდა ასაკში, სწორედ ეს ფაქტი საშუალებას გვაძლევს ამ ასაკობრივ ჯგუფში ფარისებრი ჯირკვლის განსაკუთრებით მაღალ მონიტორინგს გავუწიოთ რეკომენდაცია.

მნიშვნელოვანია, რომ წვრილნემსინი ასპირაციული ბიოფსიური მასალების ციტოპათოლოგიური დიაგნოსტიკა მთლიანად დაეფუძვნოს ბეტესდას კლასიფიკაციას, ვინაიდან ეს სისტემა შესაძლებლობას გვაძლევს გავმიჯნოთ თერაპიული და ქირურგიული პათოლოგიები, ვაწარმოთ სწორი მონიტორინგი და განვსაზღვროთ ამავე სისტემის თითოეულ კატეგორიაში ავთვისებიანობის რისკის ალბათობა.

ბეტესდას კლასიფიკაციით მესამე კატეგორიის არსებობა ბეტესდას სისტემაში, საშუალებს იძლევა, სწორად მივყვეთ ბეტესდას რეკომენდაციებს, ჩატარტეს უფრო აქტიური დაკვირვებაან განმეორებითი ასპირაციული ბიოფსიური მასალის ციტოლოგიური კვლევა, რაც თავის მხრივ საბოლოო სრულფასოვან ინტერპრეტაციამდე მიგვიყვანს. ბეტესდას მესამე კატეგორიის არსებობისას, ციტომორფოლოგიურ მონაცემებთან ერთობლიობაში, სასურველია შეფასდეს გენეტიკური დაზიანებების არსებობა.

BRAF მუტაცია თითქმის არ ვლინდება ინკაფსულირებული პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტის შემთხვევებში. ეს ფაქტი შესაძლებელს ხდის განვასხვაოთ არაინვაზიური ფოლიკულური ნეოპლაზია პაპილარული კარცინომის მსგავსი ბირთვული ცვლილებებით (NIFTP), პაპილარული კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტის ინვაზიური ფორმისგან (IFVPTC). შესაბამისად ამ ფაქტისა, სწორად დაიგეგმოს შემდგომი ქირურგიული მკურნალობა.

BRAF ანტისხეულის ექსპრესია მიკროკარცინომების არსებობის შემთხვევაში მნიშვნელოვან პროგნოზულ მარკერს წარმოადგენს, შესაბამისად, BRAF დადებითი შემთხვევების არსებობისას, უნდა დადგეს საკითხი სრული თირეოიდექტომიის, ლიმფადენექტომიის და რადიოაქტიური იოდით მკურნალობის შესახებ.

ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული კარცინომების შემდგომი მართვისთვის BRAF მუტაციის არსებობის განსაზღვრა მნიშვნელოვან ფაქტორად გვევლინება. BRAF მუტაციის არსებობა არაკეთილსაიმედო პროგნოზთან ასოცირდება და ჩვენს მიერ წარმოებული კვლევის მიხედვით, BRAF ანტისხეულის ექსპრესია იზრდება ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებების აგრესიულობის ხარისხის მატებასთან ერთად.

გამოყენებული ლიტერატურა



1. Gharib H, Papini E et al. Thyroid nodules: Clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:707–35.
2. L. S. Ward and H. Graf, et al. “Thyroid cancer: increased occurrence or simply its detection?” *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, vol. 52, no. 9, pp. 1515–1516, 2008.
3. M. P. Curado, B. Edwards, H. R. Shin et al. Cancer analysis (preliminary)\_Final\_cc72355e-f239-4f46-845c-cfb6e66b0996.pdf. *Cancer Incidence in Five Continents*, vol. 9 of IARC Scientific Publications, No. 160, IARC, Lyon, France, 2007.
4. Beerenwinkel N, Antal T, Dingli D, et al: Genetic progression and the waiting time to cancer. *PLoS Comput Biol* 2007; 3:e225.
5. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al: Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014; 24: 27–34.
6. Gabriella Pellegriti,<sup>1</sup> et al. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors *Journal of Cancer Epidemiology*. Volume 2013 (2013), Article ID 965212, 10 pages
7. Santarpia L, Sherman SI, Marabotti A, Clayman GL, El-Naggar AK et al. Detection and molecular characterization of a novel BRAF activated domain mutation in follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum. Pathol.* 2009;40:827–833.
9. N. Howlader, N. N. A, M. Krapcho et al., Eds., *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations)*. 2012. *Eur Thyroid J* 2015;4:164–173
10. Haugen BR et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26:1-133.
11. J. Yang, V. et al, “Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations,” *Cancer*, vol. 111, no. 5, pp. 306–315, 2007.
12. G. V. Teixeira, et al, “Incidence of malignancy in thyroid nodules determined to be follicular lesions of undetermined significance on fine-needle aspiration,” *World Journal of Surgery*, vol. 36, no. 1, pp. 69–74, 2012.

13. Alexander EK. *et al.*: Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *N Engl J Med* 2012.
14. Leina Zhao et al. Cytological, molecular, and Clinical Features of Noninvasive Follicular Thyroid neoplasm with Papillary-like Nuclear features Versus Invasive forms of follicular variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Cytopath.* Volume 125/issue 5, 2017, pp 323
15. S.J. Kim et al. Risk of malignancy according to sub-classification of atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS) category in Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cytopathology*, volume 28, 2017, pp-65-73.
16. Nishino m. et al. Molecular Cytopathology for Thyroid nodules: a review of methodology and test performance. *Cancer Cytopathology* 2016, 124:14-27.
17. Kazakov VS, et al: Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992; 359: 21.
18. Baverstock K, et al: Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992; 359: 21–22.
19. Cancer Genome Atlas Research Network: Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014; 159: 676–690.
20. Rabes HM, Demidchik EP, Siderov JD, et al: Pattern of radiation induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1093–1103.
21. Hamatani K, Eguchi H, Ito R, et al: RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose. *Cancer Res* 2008; 68: 7176–7182.
22. Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, et al: Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest* 2003; 115: 94–101.
23. Mingzhao Xing et al BRAF Mutation Testing of Thyroid Fine-Needle Aspiration Biopsy Specimens for Preoperative Risk Stratification in Papillary Thyroid Cancer Published online before print May 4, 2009, doi:10.1200/JCO.2008.20.1426 *JCO* June 20, 2009 vol. 27 no. 18 2977-2982
24. Adrienne L. Melck, et al. The Utility of BRAF Testing in the Management of Papillary Thyroid Cancer First published online in *THE ONCOLOGIST Express* on December 8, 2010.

25. Mesa C, Mirza M, Mitsutake N, *et al.* Conditional activation of RET/PTC3 and BRAFV600E in thyroid cells is associated with gene expression profiles that predict a preferential role of BRAF in extracellular matrix remodeling. *Cancer Res* 2006;**66**:6521–6529
26. Ming Gao *et al.* Progression of solitary and multifocal papillary thyroid carcinoma- a retrospective study of 368 patient. *Chinese medical journal* vol.225.dec 20,2012
27. Hillary Kimbrell *et al.* BRAF Testing in multifocal PTC. Hindawi Publishing Corporation. Vol 2015, ID 486391.
28. Seo ki kim, *et al.* BRAF mutation: Differential impact central lymph node metastasis by tumor size in PTC-Doi 10.1002/hed.24192, 2015, Wiley online library.
29. Espinosa A, Porchia L, Ringel M. *et al.* Targeting BRAF in thyroid cancer. *Br. J. Cancer*. 2007;96:16–20.
30. Sapio MR, *et al.* Combined analysis of galectin-3 and BRAFV600E improves the accuracy of fine-needle aspiration biopsy with cytological findings suspicious for papillary thyroid carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer*. 2007;14:1089–1097.
31. Kumagai A, *et al.* Clinical implications of pre-operative rapid BRAF analysis for papillary thyroid cancer. *Endocr. J.* 2007;54:399–405.
- Bonzanini
32. A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, and E. Ward, *et al.* “Cancer statistics, 2010,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 60, no. 5, pp. 277–300, 2010.
33. S.Y. Ito, A. Miyauchi, H. Inoue *et al.*, “An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients,” *World Journal of Surgery*, vol. 34, no. 1, pp. 28–35, 2010.
34. L. Davies and H. G. Welch, *et al.* “Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 295, no. 18, pp. 2164–2167, 2006.
35. Gabriella Pellegrini *et al.* Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology*. Volume 2013 (2013), Article ID 965212, 10 pages
36. E. Peterson, P. De, and R. Nuttall, *et al.* “BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review,” *PLoS One*, vol. 7, no. 1, Article ID e29177, 2012.

37. Dillwyn Williams et al. Thyroid Growth and Cancer Eur Thyroid J 2015;4:164–173 DOI: 10.1159/000437263
38. Bridget Sinnott et al. Exposing the Thyroid to Radiation: A Review of Its Current Extent, Risks, and Implications *Endocrine Reviews*, Volume 31, Issue 5, 1 October 2010, Pages 756–773
39. E. Fiore, T. Rago, M. A. Provenzale et al., “Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role,” *Endocrine-Related Cancer*, vol. 16, no. 4, pp. 1251–1260, 2009.
40. G. Nguyen et al. Fine-needle aspiration of the thyroid: an overview *Cytojournal*. 2005; 2: 12. Published online 2005 Jun 29.
41. Frederico F. R. Maia et al. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy *Clinics (Sao Paulo)*. 2012 Aug; 67(8): 945–954. doi: [10.6061/clinics/2012\(08\)15](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(08)15)
42. R. Bellantone et al. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Thyroid*, Vol. 14, 43–47, 2004.
43. Eng CY, Quraishi MS, Bradley PJ et al. Management of Thyroid nodules in adult patients. *Head & Neck Oncology*. 2010;2(11):1–5.
44. L. Hegedus, S. J. Bonnema, F. N. et al. Bennedbaeket al. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrine Reviews*, Vol. 24, 102–132, 2003.
45. Blair A Williamset al. Rates of thyroid malignancy by FNA diagnostic category *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2013, 42:61 doi:10.1186/1916-0216-42-61
46. Kihara M, Hirokawa M, Masuoka H, et al. Role of ultrasonography in patients with cytologically follicular thyroid tumor. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38(4):508–11.
47. G. Fadda et al. Cytological classification of thyroid nodules: Proposal of the SIAPEC-AIT Italian Consensus Working Group. *Pathologica* 2010;102:00-00.
48. Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ et al: Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2010, 134:450-456.
49. Deepak Joshiet al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Pathology and laboratory medicine*. Print ISSN 0975-3109

50. Akgul O et al. Risk of malignancy in non-diagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy in multinodular goitre patients. *Endocr Regul.* 2011;45(1):9–12.
51. Cibas ES, Ali SZ et al; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:658–665
52. Payal Mehra et.al. Thyroid Cytopathology Reporting by the Bethesda System: A Two-Year Prospective Study in an Academic Institution olume 2015 (2015), Article ID 240505, 11 pages
53. Theoharis CG, et al. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid.* 2009;19(11):1215–23.
54. Mondalet al, The Bethesda system for reporting thyroid fine needle aspirates: A cytologic study with histologic follow-up. *Cytol.* 2013 Apr-Jun; 30(2): 94–99.doi: [10.4103/0970-9371.112650](https://doi.org/10.4103/0970-9371.112650)
- 55.. P. G. Wasserman et al. “Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations.,” *Cancer*, vol. 111, no. 5, pp. 306–315, 2007
56. L. J. Layfield et al. “Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of follicular lesion of undetermined significance: a five-year multi-institutional analysis,” *Diagnostic Cytopathology*, vol. 37, no. 10, pp. 710–714, 2009.
- 57.Y. Shi et al., “Thyroid fine-needle aspiration with atypia of undetermined significance: a necessary or optional category?” *Cancer Cytopathology*, vol. 117, no. 5, pp. 298–304, 2009.
- 58.Ohori NP, Schoedel KE et al. Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations. *Acta Cytol* 2011; 55:492–498
- 59.Sylvan C.Baca,et.al. Qualifiers of Atiopia in Cytologic Diagnosis Of Thyroid Nodules Are Associated With Different Afirma Gene Expression Classifier Results and Clinical outcomes. *Cancer Cytopath.* Volume125/Issue 5. May 2017.
- 60.Ji Hye Park et al. incidence and Malignancy Rates of Diagnoses in the Bethesda System for Reporting Thyroid Aspiration Cytology: An Institutional Experience *Korean J Pathol.* 2014 Apr; 48(2): 133–139.Published online 2014 Apr doi: [10.4132/KoreanJPathol.2014.48.2.133](https://doi.org/10.4132/KoreanJPathol.2014.48.2.133)
61. Colleen M. Kernan et al. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology: A Single-center experience over 5 years. *Ann surg.oncol.*(2014)21,3522-3527.

62. Bonzanini et al. Subclassification of the “Grey Zone” of Thyroid Cytology; A Retrospective Descriptive Study with Clinical, Cytological, and Histological Correlation *Journal of Thyroid Research*, Volume 2011 (2011), Article ID 251680, 8 pages
63. Ryan Glass et al. Predicting histological subtypes of follicular variant of papillary thyroid carcinoma based on cytomorphology. Can Cytomorphology optimize use of molecular testing? *Journal of the American Society of Cytopathology* (2016) 5, 345-350.
64. Olson MT, et al. 'Suspicious for papillary thyroid carcinoma' before and after The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: impact of standardized terminology. [Journal Article, Meta-Analysis] *Acta Cytol* 2014; 58(1):15-22.
65. S. Z. Ali and E. S. Cibas, et al. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes*, Springer, New York, NY, USA, 2010.
66. Bibbo M, Wilbur DC et al. *Comprehensive Cytopathology Thyroid*. 3<sup>rd</sup> ed. 2013 Saunders: Elsevier. p. 650.
67. Kumar S, Singh N, Siddaraju Net al. Cellular swirls and similar structures on fine needle aspiration cytology as diagnostic clues to papillary thyroid carcinoma: A report of 4 cases. *Acta Cytol* 2010;54:939-42.
68. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer, *World Journal of Surgery* January 1981, Volume 5, Issue 1, pp 61–70
69. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI, Smith MJ et al. Cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1980;24:511-21.
70. Ho, Allen Set al. Malignancy Rate in Thyroid Nodules Classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS). *Thyroid*; May 2014, Vol. 24 Issue 5, p832
71. Diana Set al. Fine needle aspiration biopsy of thyroid gland, updated in 2015.
72. Duskova J, Tretinik P et al. Papillary thyroid carcinoma: An easy fine needle aspiration biopsy diagnosis? *Acta Cytol* 2011;55:120-30.
73. Baloch ZW, LiVolsi VA et al (2007) Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol* 60(3):244–250

74. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M et al (2006) Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 30(2):216–222
75. Suster S et al (2006) Thyroid tumors with a follicular growth pattern: problems in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 130(7): 984–988
76. Escofet X, Khan AZ, Mazarani W, Woods W Get al (2007) Lessons to be learned: a case study approach. Lateral aberrant thyroid tissue: is it always malignant? *J R Soc Health* 127(1):45–46
77. Baloch ZW, Livolsi V et al (2002) Pathology of thyroid gland. In: Livolsi V, Asa SL (eds) *Endocrine pathology*. Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 61–88
78. Classification and General Considerations of Thyroid Cancer, Hiroshi Katoh\* et al. *Annals of Clinical Pathology*, march 2015.
79. elfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S (2001) Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 55(6): 711–718
80. Deshpande AH, Bobhate SK et al (2005) Cytological features of dys hormonogenetic goiter: case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 33(4):252–254
81. Rago T, Di Coscio G, et al. Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hürthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(1):13–20.
82. Update on Anaplastic Thyroid Carcinoma: Morphological, Molecular, and Genetic Features of the Most Aggressive Thyroid Cancer *International Journal of Endocrinology* Volume 2014 (2014), Article ID 790834, 13 pages
83. The pathology of preclinical medullary thyroid carcinoma September 2004, Volume 15, Issue 3, pp 227–231
84. Deveci MS, Deveci G, LiVolsi VA, Baloch ZW et al. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid: diagnosis and follow-up. *Cytojournal* 2006; 3:9
85. W. C. Faquin and Z. W. Baloch, et al. “Fine-Needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: diagnosis, management, and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) recommendations,” *Diagnostic Cytopathology*, vol. 38, pp. 731–739, 2010.

86. Cibas, C. B. Benson et al., "Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation," *Cancer*, vol. 111, no. 6, pp. 508–516, 2007.
87. Emilio Fiore et al. Iodine, Thyroid Autoimmunity and Cancer. *European Thyroid Journal*, 2015;4:26-35.
88. Szporn AH, Yuan S, Wu M, Burstein DE et al. Cellular swirls in fine needle aspirates of papillary thyroid carcinoma: A new diagnostic criterion. *Mod Pathol* 2006;19:1470-3.
89. Harshan M, et al. Papillary thyroid carcinoma with atypical histiocytoid cells on fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2009;37:244-50.
90. Nikiforov et al. Nomenclature Revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1023-1029.
91. Chung-Yau Lo et al. Papillary Microcarcinoma: Is There Any Difference between Clinically Overt and Occult Tumors? *World Journal of Surgery*, May 2006, Volume 30, Issue 5, pp 759–766
92. R. Gonzalez-Gonzalez, R. Bologna-Molina, R. G. Carreon-Burciaga, et al., "Papillary thyroid carcinoma: differential diagnosis and prognostic values of its different variants: review of the literature," *ISRN Oncology*, vol. 2011, Article ID 915925, 2011.
93. Barroeta JE et al: Diagnostic value of differential expression of CK19, Galectin-3, HBME-1, ERK, RET, and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis. *Endocr Pathol* 2006, 17:225-234.
94. De Matos PS et al. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology*. 2005;47(4):391–401.
95. Nasr MR et al. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining. *Mod Pathol*. 2006;19(12):1631–163
96. Asa S et al. The role of immunohistochemical markers in the diagnosis of follicular-patterned lesions of the thyroid. *Endocr Pathol*. 2005;16(4):295–309.
97. Baloch ZW et al. Differential expression of cytokeratins in follicular variant of papillary carcinoma: an immunohistochemical study and its diagnostic utility. *Hum Pathol*. 1999;30(10):1166–1171
98. Lenggenhager D, et al. HBME-1 expression in "hyalinizing trabecular tumours of the thyroid gland. *Histopathology*. 2013;62(7): 1092–1097.



99. Murphy KM, Chen F, Clark DP et al. Identification of immunohistochemical biomarkers for papillary thyroid carcinoma using gene expression profiling. *Hum Pathol*. 2008;39(3):420–426.
100. Barroeta JE et al. Diagnostic value of differential expression of CK19, Galectin-3, HBME-1, ERK, RET, and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis. *Endocr Pathol*. 2006;17(3):225–234.
101. Prag S et al. NCAM regulates cell motility. *Journal of Cell Science* 2002, 115:283-292.
102. Zeromski J et al. Expression of CD56/N-CAM antigen and some other adhesion molecules in various human endocrine glands. *Folia Histo Cytobiol* 1998, 36:119-125.
103. Scarpino S et al. Papillary carcinoma of the thyroid: low expression of NCAM (CD56) is associated with down regulation of VEGF-D production by tumor cells. *J Pathol* 2007, 212(4):411-419.
104. El Demellawy D et al. Diagnostic utility of CD56 immunohistochemistry in papillary carcinoma of the thyroid. *Pathol Res Pract*. 2009;205:303–9.
105. Ozolins A et al. Diagnostic utility of immunohistochemical panel in various thyroid pathologies. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:885–91.
106. Park WY et al. Diagnostic value of decreased expression of CD56 protein in papillary carcinoma of the thyroid gland. *Basic Appl Pathol*. 2009;2:63–8
107. Abd El Atti RM, Shash L et al. Potential diagnostic utility of CD56 and claudin-1 in papillary thyroid carcinoma and solitary follicular thyroid nodules. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2012;24:175–84.
108. Adrienne L. Melck. The Utility of BRAF Testing in the Management of Papillary Thyroid Cancer. *Oncologist*. 2010 Dec;15(12):1285–1293. Published online 2010 Dec 8.
109. Chiosea S, et al . A novel complex BRAF mutation detected in a solid variant of papillary thyroid carcinoma. *Endocr. Pathol*. 2009;20:122–126.
110. Classification and General Considerations of Thyroid Cancer , Hiroshi Katoh\* et al. *Annals of Clinical Pathology*, march 2015.
111. Leina Zhao et al. Cytological, molecular, and Clinical Features of Noninvasive Follicular Thyroid neoplasm with Papillary-like Nuclear features Versus Invasive forms of follicular variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Cytopath*. Volume 125/issue 5, 2017, pp 3
112. elfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S (2001) Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 55(6): 711–718

113. Matthias Preusser et.al. Immunohistochemical detection of the BRAF V600E-mutated protein in papillary thyroid carcinoma. American Journal of Surgical Pathology 2012, 844-850.
114. Lee X, Gao M, Ji Y, *et al.* Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in high aggressive papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; **16**:240–245.
115. Park YJ, Kim YA, Lee YJ, *et al.* Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF(V600E) mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings. *Head Neck* 2010; **32**:38–45.
116. Zhai J, Hui P. BRAF mutation testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn* 2012; **12**:127–138
117. Ying C et.al. High Rate of BRAF and RET/PTC Dual Mutations Associated with Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0933 Published January 2009
118. Jin Young Kwak et al, Association of BRAF<sup>V600E</sup> Mutation with Poor Clinical Prognostic Factors and US Features in Korean Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma. December 2009 Volume 253, Issue 3
119. Kim et al. The association of BRAF mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer. *Cancer* 2012; **118**:1764-1773.
120. Zampi G, et.al. Papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer*. 1985; **55**:805–828.
121. Mazzaferri EL et al. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2007; **13**:498-512
122. Huang FJ<sup>1</sup> et.al , BRAF mutation correlates with recurrent papillary thyroid carcinoma in Chinese patients. Curr Oncol. 2014 Dec; **21**(6):e740-7. doi: 10.3747/co.21.2029.
123. Multicentric Papillary Thyroid Carcinoma: stratification for Treatment- Di-cano et.al *J cytol histol*. 2014; **5**:4.
124. Gina M. Hoell, et.al. BRAF mutation independently predict central compartment lymph node metastasis with PTC. *Annals of Surgical oncology*. January 2013, Volume 20, Issue 1, pp 47–52

125. M Xing, AS Alzahrani, KA Carson , etal: Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer JAMA 309: 1493– 1501,2013
- 126.L. S. Ward and R. T. Kloos,et al. “Molecular markers in the diagnosis of thyroid nodules,” *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, vol. 57, no. 2, pp. 89–97, 2013.
- 127.Nikiforova MN, Nikiforov YE et al. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid*.2009;19:1351–1361.
128. Riesco-Eizaguirre G, et al. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> targeting to the membrane. *Endocr. Relat. Cancer*. 2006;13:257–269.
- 129.Zatelli MC, et al. BRAF V600E mutation analysis increases diagnostic accuracy for papillary thyroid carcinoma in fine needle aspiration biopsies. *Eur. J. Endocrinol*. 2009;161:467–473.
- 130.Basolo F, et al. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010;95:4197–205.
- 131.R. Harach et.al, “Occult papillary carcinoma of the thyroid. A ‘normal’ finding in Finland. A systematic autopsy study,” *Cancer*, vol. 56, no. 3, pp. 531–538, 1985.
- 132.Castro-Gomez L, et al. Cytologic criteria of cystic papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 2003;47:590-4.
- 133.M. D. Smith, et al. Fine needle aspiration in the management of benign thyroid cysts. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. Vol. 73, 477–479, 2003.
- 134.Ho, Allen Set al. Malignancy Rate in Thyroid Nodules Classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS).*Thyroid*;May2014, Vol. 24 Issue 5, p832
- 135.Ryan Glass et.al. Predicting histological subtypes of follicular variant of papillary thyroid carcinoma based on cytomorphology. Can Cytomorphology optimize use of molecular testing? *Journal of the American Society of Cytopathology*(2016) 5, 345-350.
- 136.J. T. Broome et.al. “The impact of atypia/follicular lesion of undetermined significance on the rate of malignancy in thyroid fine-needle aspiration: evaluation of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology,” *Surgery*, vol. 150, no. 6, pp. 1234–1241, 2011.010.

- 137.M. M. Al-Shraim, O. M. Kaood, M. R. Hussein et al., “Assessment of malignancy rate in thyroid nodules according to the Bethesda system of fine-needle aspiration: report from a tertiary center in the Southwestern region of Saudi Arabia,” *Saudi Medical Journal*, vol. 33, no. 2, pp. 167–171, 2012
- 138.Y. Joet al. Malignancy Risk for Fine-needle Aspiration of Thyroid Lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology  
*Am J Clin Pathol*. 2010;134(3):450-456.
139. Kim KH, Kang DW, Kim SH, Seong IO & Kang DY 2004 Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma in a Korean population. *Yonsei Medical Journal* **45** 818–821.
- 140.Rossi ED, et al. Braf mutation analysis on LBC-processed aspiration biopsies predict bilaterality and nodal involvement in Papillary Thyroid microcarcinoma. *Cancer Cyt*. 2013;121;291-297
- 141.Lupi C. et.al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007;92:4085–4090.
- 142.Finkelstein A, Levy GH, Hui P, *et al*. Papillary thyroid carcinomas with and without BRAF V600E mutations are morphologically distinct. *Histopathology*2012;60:1052–1059.
- 143.Cohen Y, Xing M, Mambo E, *et al*. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:625–627.
- 144.Kwak JY, Kim EK, Chung WY, *et al*. Association of BRAFV600E mutation with poor clinical prognostic factors and US features in Korean patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Radiology* 2009;**253**:854–860.[ArticlePubMedISI](#)
145. Ugolini C, Giannini R, Lupi C, *et al*. Presence of BRAF V600E in very early stages of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2007;**17**:381–388
- 146.Koperek O, Asari R, Niederle B, *et al*. Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma. *Histopathology* 2011;**58**:919–924.
147. G.Fadda et al. Morphological Features that can predict BRAF-mutated carcinoma in pediatric thyroid cytology. *Cytopathology*. Volume 28, Issue1, February 2017.

148. Gisele Oler MSc, Janete M. Cerutti et al. High prevalence of *BRAF* mutation in a Brazilian cohort of patients with sporadic papillary thyroid carcinomas<sup>†</sup> 17 January 2009. DOI: 10.1002/cncr.24118

149. Nikiforov et al. Nomenclature Revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *JAMA oncol.* 2016;2(8):1023-1029.

150. Lee S, Hong S, Koo J et al. Immunohistochemical subclassification of thyroid tumors with prominent hyalinizing trabecular pattern. *APMIS.* 2011;119:529–36.