

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი

სადოქტორო პროგრამა: „კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა“

თამუნა გვიანიშვილი

**ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა:
ჰისტოპათოლოგია, იმუნოჰისტოქიმია, პროგნოზი**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: პროფესორი ლიანა გოგიაშვილი

თბილისი

2022 წელი

აბსტრაქტი

უკანასკნელი ათწლეულის მანძილზე ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს (TC), განსაკუთრებით კი პაპილური მიკროკარცინომის (PTMC) დიაგნოსტიკური სიხშირე, ბევრ ქვეყანაში მკვეთრად გაიზარდა. ფარისებრი ჯირკვლის კვანძის დიაგნოსტიკის მიდგომების ცვლილებამ, კერძოდ, ულტრაბგერითი და ულტრაბგერის კონტროლით ასპირაციული ნემსით აღებული მასალის ციტოლოგიურმა კვლევამ შეიძლება ნაწილობრივ შეუწყოს ხელი მისი გამოვლენის სიხშირის კიდევ უფრო ზრდას.

ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა (PTC) არის ყველაზე გავრცელებული ტიპის TC, რომელსაც ახასიათებს კარგი პროგნოზი. იგი სისტემური ავთვისებიანი სიმსივნეების 1%-ს შეადგენს. ხასიათდება მაღალი კლინიკური სიხშირისა და დაბალი სიკვდილიანობის მაჩვენებლით.

ფარისებრი სტრუქტურის პათოლოგიური ტრანსფორმაციის სიძნელებმა გამოიწვია სადიაგნოსტიკო მეთოდების, შედეგების კლასიფიკაციისა და სისტემატიზაციის აუცილებლობა.

ჩვენი გამოკვლევის მონაცემთა ბაზას წარმოადგენს ორივე სქესის პაციენტებიდან მიღებული ოპერაციული მასალა ტოტალური თიროიდექტომიის, ფარისებრი ჯირკვლის ცალმხრივი ლობექტომიის და ნაწილობრივი რეზექციის შემდეგ (n=68). ასევე გამოყენებულია რეტროსპექტიული მასალა (n=48).

კვლევის პირველ ეტაპზე ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა უბნებიდან აღებული ქსოვილოვანი ნიმუშები შევისწავლეთ რუტინული ჰისტოლოგიური მეთოდებით.

შემდგომ ეტაპზე კვლევის მიზანი იყო p63, CD56, TTF-1, Cyclin D1 და S-100 ცილის ექსპრესიის აქტივობის კვლევა ფარისებრი ჯირკვლის ყველა შესწავლილი დაზიანების დროს (PTC; PTMC; Hashimoto Thyroiditis (HT); HT+PTC; Riedels Thyroiditis (RT); Graves disease).

კვლევის შედეგების საფუძველზე მიღებულია შემდეგი დასკვნები:

ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომისა (PTC) და მიკროკარცინომის (PTMC)

სიმსივნურ ქსოვილში წარმოდგენილია კლასიკური ვარიანტის დამახასიათებელი ნიშნები: კომპაქტური განშტოებული პაპილური სტრუქტურები ფიბროვასკულური გულგულით, ვრცელი ლიმფოციტური ინფილტრაციით; „ყურძნის მტევნის“ მსგავსი და უჯრედების ბუდობრივი აგრეგაციის არქიტექტონიკით.

PTMC-ის და PTC-ის აგრესიულ მიმდინარეობასთან ასოცირებული უჯრედების ციტოლოგიურ ტიპებს მიეკუთვნება: მაღალი უჯრედები (Tall cell), „ტრამვაის ლიანდაგი“ ("tram-track"), „მეწადის ლურსმნისებრი“ (Hobnail), ასევე სვეტისებრი (Columnar) უჯრედული ტიპი.

Cyclin D1-ის მიმართ ჰაშიმოტოს თიროიდიტისა და მის ფონზე განვითარებულ PTC და PTMC რეცეპტორული სტატუსის გაძლიერება მიუთითებს პროცესის აგრესიულ ბიოლოგიურ ქცევასა და მეტასტაზურ პოტენციალზე.

ჰაშიმოტოს თიროიდიტთან (HT) ასოცირებული PTC მასალაზე CD56 ცილის კლებადი იმუნოექსპრესია უკუკავშირშია p63 ცილის აქტივობასთან და მიუთითებს სიმსივნის პროგრესიაზე.

რიდელის თიროიდიტის (RT) ქსოვილში CD56-ის ზომიერი და TTF-1-ის მაღალი ექსპრესია მიუთითებს ფენოტიპის შენარჩუნებაზე და პრეკანცერული რისკის არ არსებობაზე.

Abstract

During the last decade, the diagnostic rate of thyroid cancer (TC), especially papillary microcarcinoma (PTMC), has increased dramatically in many countries. Changes in thyroid nodule diagnosis approaches, in particular, ultrasonography and Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, may partially contribute to the further increase in its detection rate.

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common type of TC with a good prognosis. It makes up 1% of systemic malignant tumors; characterized by high clinical incidence and low mortality rate.

The difficulties of the pathological transformation of the thyroid structure led to the need for diagnostic methods, classification and systematization of results.

The database of the study is the operative material obtained from patients of both gender after total thyroidectomy, lobectomy and partial resection (n=68). Retrospective material (n=48) was also used.

In the first step of the research, we were studied thyroid gland tissue samples by routine histological methods.

At the next step, the aim of the study was to study the expression activity of p63, CD56, TTF-1, Cyclin D1 and S-100 protein in all studied lesions of the thyroid gland (PTC; PTMC; Hashimoto Thyroiditis (HT); HT+PTC; Riedels Thyroiditis (RT); Graves disease).

Based on the results of the research, the following conclusions were made:

Tumor tissue of papillary thyroid carcinoma (PTC) and microcarcinoma (PTMC) exhibits features characteristic of the classic variant: compact branched papillary structures with fibrovascular core, extensive lymphocytic infiltration; with a "bunch of grapes"-like and nested aggregation architecture of cells.

Cytological types of cells associated with the aggressive behaviour of PTMC and PTC include: Tall cells, Tram-track, Hobnail, and Columnar cell type.

The enhancement of Cyclin D1 expression in Hashimoto's thyroiditis and the background of Hashimoto's thyroiditis developed PTC and PTMC indicates aggressive biological behavior and metastatic potential of the process.

Decreased immunoexpression of CD56 protein on PTC material associated with Hashimoto's thyroiditis is inversely related to p63 protein activity and indicates tumor progression.

Moderate and high expression of CD56 and high expression of TTF-1 in Riedel's thyroiditis (RT) tissue indicates maintenance of the phenotype and absence of precancerous risk.

სარჩევი

| | |
|--|-----|
| აბსტრაქტი | I |
| Abstract | III |
| სარჩევი | V |
| ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი | VII |
| ცხრილები | VII |
| სურათები | VII |
| დიაგრამები | XI |
| აბრევიატურების ჩამონათვალი | XII |
| 1. შესავალი | 1 |
| 2. ლიტერატურის მიმოხილვა..... | 7 |
| 2.1 საკითხის კვლევის აქტუალურობა | 7 |
| 2.2 ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებათა კლასიფიკაცია | 9 |
| 2.3 ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეები | 10 |
| 2.4 ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ქვეტიპები | 16 |
| 2.5 ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა (PTMC) | 25 |
| 2.6 ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები | 26 |
| 2.7 ჰაშიმოტოს თიროიდიტი (HT)..... | 27 |
| 2.8 რიდელის თიროიდიტი (RT) | 33 |
| 3. გამოკვლევის მასალა და მეთოდები | 36 |
| 3.1 ჰისტოლოგიური კვლევის მეთოდები | 36 |

| | |
|---|----|
| 3.2 Hashimoto-ს თიროიდიტის და PTC-ის კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების შეფასება | 37 |
| 3.3 იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მეთოდები | 37 |
| 4. საკუთარი გამოკვლევის შედეგები | 40 |
| 4.1 დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვის (დტჩ) ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები..... | 40 |
| 4.2 რიდელის თიროიდიტის (RT) ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები | 46 |
| 4.3 ჰაშიმოტოს თიროიდიტის (HT) ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები | 49 |
| 4.4 ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის (PTC) და მიკროკარცინომის (PTMC) ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები | 55 |
| 4.5 დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვის, რიდელის, ჰაშიმოტოს თიროიდიტის, პაპილური კარცინომისა და მიკროკარცინომის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები | 64 |
| 4.6 დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები | 66 |
| 4.7 რიდელის თიროიდიტი (RT) იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები | 67 |
| 4.8 ჰაშიმოტოს თიროიდიტი (HT) იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები | 69 |
| 4.9 ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის (PTC) და მიკროკარცინომის (PTMC) იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები | 75 |
| 5. კვლევის შედეგების განხილვა | 82 |
| 6. დასკვნები | 96 |
| 7. გამოყენებული ლიტერატურა | 98 |

ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

ცხრილები

ცხრილი N1. შემთხვევების რაოდენობა შესწავლილ ჯგუფებში.

ცხრილი N2. აუტოიმუნური თიროიდიტის სხვადასხვა კლინიკური ვარიანტის შედარებითი შეფასება იმუნომარკერების მიხედვით.

სურათები

სურათი N1. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვის ქსოვილის ფრაგმენტი: 1 - პლაზმური მემბრანის მოდიფიკაცია - მიკროხაოები, წანაზარდები, პაპილები. 2 - ფოლიკულის სანათურის გაფართოება. H&E. X200.

სურათი N2. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი, ფოლიკულურ უჯრედთა ბირთვების დისკარიოზი, პოლიმორფიზმი (1), ატიპია (2).H&E. X1000.

სურათი N3. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი. ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმაში გამოხატულია ფიბროპლასტიკური ცვლილებები ექსტრაფოლიკულურად ფიბროზული ქსოვილის კონების და კოლაგენის მსხვილი ბოჭკოების სახით. H&E. X100.

სურათი N4. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი. ლიპომატოზის კერები როგორც ინტერფოლიკულურ სივრცეში, ასევე სტრომაში. H&E. X100.

სურათი N5. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი. ლიმფოიდური ფოლიკულის ფორმირება ფარისებრი ჯირკვლის სტრომაში. H&E. X400.

სურათი N6. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი. ცისტური ტრანსფორმაციის მსხვილი კერა, მიკროფოლიკულების ჯგუფები, კოლოიდის „შეჭმუხვნა“. H&E. X100.

სურათი N7. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი. ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის ჰომოგენიზაცია, ფოლიკულების რედუქცია. H&E. X200.

სურათი N8. რიდელის თიროიდიტი. გიგანტური ფოლიკული მკვეთრად ფიბროზირებული კედლით. H&E, X40.

სურათი N9. რიდელის თიროიდიტი. ფარისებრი ჯირკვლის სტრომაში უხეშბოჭკოვანი ფიბროზული ქსოვილის ჩაზრდა. H&E, X400.

სურათი N10. რიდელის თიროიდიტი. ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულების ინვოლუცია, პარენქიმის ჩანაცვლება უხეშბოჭკოვანი ფიბროზული ქსოვილით. H&E, X100.

სურათი N11. რიდელის თიროიდიტი. ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულებს შორის სივრცეში ლიმფოიდური ინტენსიური ინფილტრაციის კერა ფოლიკულის კომპრესიით და დეფორმაციით. H&E, X200.

სურათი N12. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი. ლიმფოიდურუჯრედოვანი ინფილტრაციის მსხვილი კერა ფოლიკულებს შორის, სტრომის ფიბროზი ფოლიკულების ინვოლუციით და კომპრესიით. H&E, X200.

სურათი N13. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი. ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულების ინვოლუცია, ექსტენსიური ლიმფოიდური ინფილტრაცია ფოლიკულებისა და სისხლძარღვთა სანათურების ირგვლივ. H&E, X100.

სურათი N14. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი. ინტერფოლიკულური ფიბროზი პარენქიმული ელემენტების ზომისა და რაოდენობის შემცირებით, ატროფიით. მკვრივი ფიბროზული კონების მიერ მოსაზღვრე თიროიდული ფოლიკულების ჩანაცვლება. H&E, X400.

სურათი N15. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი. გერმინაციული ცენტრის მქონე ლიმფოიდური ფოლიკულის ირგვლივ თიროიდული პარენქიმის ატროფია. H&E, X200.

სურათი N16. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი. ლიმფოიდური ფოლიკულში გერმინაციული ცენტრი შეიცავს მსხვილ პლაზმურ უჯრედებს. (სურათი N15-ის ფრაგმენტი). H&E, X400.

სურათი N17. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი. მსხვილი და საშუალო ყალიბის სისხლძარღვთა (1) კედლის ფიბროზი ირგვლივ ლიმფოიდური ინფილტრაციით. H&E, X200.

სურათი N18. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა (კლასიკური ვარიანტი). გამჭვირვალე, მინისებრი ბირთვები (1) პაპილური ფორმის სტრუქტურებში. H&E, X200.

სურათი N19. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა. სიმსივნურ უჯრედებში ბირთვული ღარები და ბირთვული ფსევდოინკლუზიები (ციტოპლაზმური ინვაგინაციები). H&E, X400.

სურათი N20. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა. კომპლექსური,

განმტოებული და შემთხვევით ორიენტირებული პაპილები ფიბროვასკულური გულგულით (1); ვრცელი ლიმფოიდური ინფილტრაციის კერა (2). H&E, X200.

სურათი N21. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა. სიმსივნური ველი წარმოდგენილია მაკრო- და მიკროფოლიკულური „ყურძნის მტევნის“ მსგავსი არქიტექტონიკით, აქვე ტიპური ფიბროვასკულური ცენტრალური გულგული (1). H&E, X200.

სურათი N22. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა. სიმსივნურ ველში სიმსივნური უჯრედების ბუდობრივი აგრეგაცია („nest“). H&E, X400.

სურათი N23. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა. სიმსივნური პარენქიმის არქიტექტონიკა „ტრამვაის ლიანდაგის“ ("tram-track") მსგავსად. H&E, X400.

სურათი N24. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა. სიმსივნის მაღალუჯრედოვანი (Tall cell) ვარიანტი, სიმსივნური სტრომის ჰიალინიზაციის უბანი (1). H&E, X400.

სურათი N25. ჰაშიმოტოს თიროიდიტის ფონზე განვითარებული პაპილური კარცინომა. სიმსივნურ ველში აღინიშნება მალიგნიზაციის რისკისთვის დამახასიათებელი უჯრედები: მაღალი (1), თითისტარისებრი (2), „მეწადის ლურსმნისებრი“ (3) უჯრედები. H&E, X400.

სურათი N26. S100 ცილის დიფუზურ-შერეული ექსპრესია პარაფოლიკულურ დომენში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X200.

სურათი N27 ა, ბ. რიდელის თიროიდიტი, p63-ის უარყოფითი რეაქცია თირეოციტებში. ექსტენსიური ფიბროზის ცენტრში არის ნოდულური ჰიპერპლაზია p63-ის ფონური ექსპრესიით კოლოიდში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X100.

სურათი N28 ა, ბ. რიდელის თიროიდიტი, CD56-ის უარყოფითი რეაქცია ფჯ ქსოვილში, დიფუზური დადებითი ექსპრესია კოლოიდში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X200.

სურათი N29. რიდელის თიროიდიტი, ა. ფოლიკულურ უჯრედებში TTF-1-ის ძლიერი ექსპრესია. X200. ბ. TTF-1-ის ზომიერი დიფუზური რეაქცია სტრომაში. X100. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია.

სურათი N30. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, ცილა p63-ის სუსტი ზომიერამდე ექსპრესია ფოლიკულის კოლოიდში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X200.

სურათი N31. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, ცილა p63-ის რეაქცია უარყოფითი ფოლიკულურ უჯრედებში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.

სურათი N32 ა, ბ. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, p63-ის წერტილოვანი სუსტი დადებითი ექსპრესია ცალკეულ ფოლიკულში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X200.

სურათი N33. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, CD56-ის დიფუზური მაღალი ექსპრესია თირეოციტებში და ფოლიკულთა კოლოიდში, კეროვანი ნოდულური ჰიპერტროფიის ცენტრში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X200.

სურათი N34 ა, ბ. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, ფოლიკულურ უჯრედში CD56-ის სუსტი ზომიერამდე რეაქტიულობა პრემემბრანულ ზონებსა და კოლოიდში. სუსტი ზომიერამდე რეაქტიულობა. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X1000.

სურათი N35. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, ეპითელიუმის რეაქტიული ატიპიის შემთხვევა. Cyclin D1 დადებითი რეაქცია ციტოპლაზმაში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.

სურათი N36. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, FED კერებში Cyclin D1-ის ექსპრესია. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.

სურათი N37. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, Cyclin D1 დადებითი რეაქცია ფოლიკულურ უჯრედებში, ლიმფოციტური ინფილტრაციის ვრცელი უბნები, Cyclin D1 რეაქცია უარყოფითი. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.

სურათი N38. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, ეპითელიუმის რეაქტიული ატიპიის უბნებში მაღალი უჯრედები მკვეთრად Cyclin D1 დადებითი (ისრიტ). იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.

სურათი N39 ა, ბ. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა, p63-ის ზომიერად დადებითი ფოკალური ექსპრესია, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.

სურათი N40. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა, p63-ის ექსპრესია მკვეთრად დადებითი მსხვილი სიმსივნური უჯრედების ბირთვებში, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X1000.

სურათი N41. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა, p63 მკვეთრად დადებითი აპოპტოზურ ბირთვებში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X1000.

სურათი N42. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა, სიმსივნური უჯრედები გამსხვილებული, p63 მკვეთრად დადებითი. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X1000.

სურათი N43. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა, CD56-ის არეაქტიული უბნები; ა - მაღალი უჯრედები, X400; ბ „ტრამვას ლიანდაგი“, X100. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია.

სურათი N44. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა, CD56 ექსპრესია კოლოიდში, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X100.

სურათი N45. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა, Cyclin D1 დიფუზური მაღალი რეაქტიულობა ფოლიკულური უჯრედების ციტოპლაზმაში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.

სურათი N46. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა, Cyclin D1 განსხვავებული რეაქტიულობა: დადებითი - ფოლიკულურ ეპითელიუმში, უარყოფითი - სტრომის ელემენტებში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X200.

დიაგრამები

დიაგრამა N1. p63 ცილის აქტივობა ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა პათოლოგიის დროს.

დიაგრამა N2. Cyclin D1-ის აქტივობა ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა პათოლოგიის დროს.

დიაგრამა N3. HT-ის პარენქიმაში სხვადასხვა მარკერის იმუნორეაქტიულობა.

დიაგრამა N4. PTC-ის პარენქიმაში სხვადასხვა მარკერის იმუნორეაქტიულობა.

დიაგრამა N5. CD56-ის აქტივობა ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა პათოლოგიის დროს.

დიაგრამა N6. RT-ის პარენქიმაში სხვადასხვა მარკერის იმუნორეაქტიულობა.

აბრევიატურების ჩამონათვალი

ფჯ - ფარისებრი ჯირკვალი

დტბ - დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი

PTMC - ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა. Papillary thyroid microcarcinoma

PTC - ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა. Papillary thyroid carcinoma

FNA - წვრილნემსიანი ასპირაციულია. Fine needle aspiration

PTC-N - პაპილური თიროიდული კარცინომის უჯრედთა ბირთვის თვისებები. Papillary thyroid carcinoma (PTC) nuclear features

WDT-UMP - მაღალდიფერენცირებული სიმსივნე გაურკვეველი ავთვისებიანი პოტენციალით. Well-differentiated tumors of uncertain malignant potential

HT - ჰაშიმოტოს თიროიდიტი. Hashimoto's Thyroiditis

RT - რიდელის თიროიდიტი. Riedel's thyroiditis

FED - ფოლიკულური ეპითელიუმის დისპლაზია. Follicular epithelial dysplasia

TSH - თიროიდ მასტიმულირებელი ჰორმონი. Thyroid stimulating hormone

NIFTP - ფარისებრი ჯირკვლის არაინვაზიური ფოლიკულური ნეოპლაზია პაპილურის მსგავსი ბირთვული მახასიათებლებით. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillarylike nuclear features

TTF 1 - თიროიდული ტრანსკრიპციის ფაქტორი 1. Thyroid Transcription Factor 1

MMPs - მატრიქსული მეტალპროტეინაზები. Matrix metalloproteinases

VEGF - სისხლძარღვოვანი ენდოთელური ზრდის ფაქტორი. Vascular endothelial growth factor

H&E - ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Hematoxylin and Eosin

TG - თირეოგლობულინი

TPO - თიროიდული პეროქსიდაზა

1. შესავალი

ნაშრომის აქტუალობა დიაგნოსტიკისა და მოლეკულურ-ბიოლოგიური კვლევების თვალსაზრისით

ფარისებრი ჯირკვლის ავადობის მაჩვენებლები ბოლო წლებში საგრძნობლად იზრდება, რასაც იწვევს: ბიოსფეროს რადიაციული დაბინძურება და ტექნოლოგიური პროგრესი; იოდის დეფიციტი სასმელ წყალსა და საკვებში; მედიკამენტების, განსაკუთრებით იოდის შემცველი პრეპარატების უსაფუძვლო ფართო მოხმარება; რადიოთერაპია ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი პროცესების დროს; ავადობის მაჩვენებლების ზრდას, ასევე ხელს უწყობს სადიაგნოსტიკო ტექნოლოგიების დანერგვა, როგორცაა: სკრინინგის სახელმწიფო პროგრამები, წვრილნემსიანი ასპირაციული ბიოფსია (FNA), ულტრაბგერითი გამოკვლევა და სხვა არაინვაზიური მეთოდები (Kakudo 2013; Dikbas, Duman and Guvendi 2019).

ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეები, სხვა ორგანოების სიმსივნეებთან შედარებით, უფრო იშვიათია. სტატისტიკურად: ყველა ლოკალიზაციის კიბოს შორის დაფიქსირდა <1%, ლეტალობის მაჩვენებელი არ აღემატება 0,5%-ს. 100 000 მოსახლეზე ყოველწლიურად აღინიშნება 0,5-10 ახალი შემთხვევა. American Cancer Society-ის მონაცემებით აშშ-ში ყოველწლიურად დიაგნოსტირდება 18000 შემთხვევა, კვდება 1200 ადამიანი.

ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეები, ძირითადად, ვლინდება კვანძოვანი ჩიყვის მქონე პაციენტების გამოკვლევის დროს, ნოდულური წარმონაქმნების შემთხვევათა 1-4%-ში.

დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის საქართველოს ეროვნული ცენტრის სტატისტიკური ცნობარის თანახმად, 2020 წელს ენდოკრინული სისტემის ორგანოებზე ჩატარდა 2131 ოპერაცია, აქედან 2007 ჩარევა განხორციელდა ფარისებრი ჯირკვალზე. ქალებში რეგისტრირებული ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნებიდან ფჯ ნეოპლაზია მეორე ადგილს იკავებს ძუძუს კიბოს შემდეგ,

ხოლო 2015 წლიდან კი ფჯ კიბო სტაბილურად მეორე ადგილზეა კიბოს ახალი შემთხვევების ყოველწლიურ მონაცემებში. 2020 წელს კიბოს აღრიცხული 9435 ახალი შემთხვევიდან 821 შემთხვევა არის ფჯ კარცინომა ($\approx 8,7\%$) (დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი 2021).

ლიტერატურის მონაცემებით, პაპილურ კარცინომას (PTC) სიხშირით უჭირავს პირველი ადგილი ფარისებრი ჯირკვლის ყველა ავთვისებიან სიმსივნეთა შორის, ყველაზე ხშირია ორივე სქესის 20-50 წლის ასაკობრივ ჯგუფში, ხშირად წინ უძღვის როგორც ბუნებრივი, ასევე სამედიცინო რადიაციული კონტაქტი. PTC-ს ძირითად სტრუქტურულ ელემენტებს წარმოადგენს ატიპური ფოლიკულური უჯრედები და ცისტურად ტრანსფორმირებული დვრილისებრი (პაპილური) გამონაზარდები. ეს უკანასკნელი შეიძლება ჩაზრდილი იყოს ცისტის კედელში, სიმსივნის კაფსულაში, კისრის რბილ ქსოვილებში (Sturgis and Li 2009).

თანამედროვე კვლევების მიხედვით, ფარისებრი ჯირკვლის არასიმსივნური და ანთებითი დაავადებების პათომორფოზის საკითხები კლინიკური ენდოკრინოლოგიისა და პათოლოგიის აქტუალურ პრობლემად რჩება. მრავალრიცხოვან მიმოხილვით სტატიებში საკმარისად დაწვრილებით და სხვადასხვა პოზიციებიდან განხილულია კლინიკური თავისებურებანი, დიაგნოსტიკის საკითხები და მკურნალობა [86]. ინტენსიურია კვლევები ზრდის ფაქტორების (growth factors) როლის შესახებ ფარისებრი ჯირკვლის „კლასიკური“ და აუტოიმუნური კვანძოვანი პროცესების განვითარებაში (Zimmermann et al. 2004; McHenry and Phitayakorn 2011; Rurua, Gogiashvili and Tsagareli 2013; Eszlinger et al. 2001).

ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა (PTMC) არის მცირე ზომის პაპილური თიროიდული კარცინომა (PTC), რომლის დიამეტრიც 1 სმ. ან უფრო ნაკლებია. უკანასკნელი რამდენიმე ათწლეულის მანძილზე მკვეთრად გაიზარდა PTC-ის სიხშირე, ამასთან PTMC-ის გამოვლენაც ზრდის მაღალი მაჩვენებელით ხასიათდება. მკვლევარების უმრავლესობა ასახავს სუბკლინიკური ფორმების გამოვლენათა ზრდას, როგორცაა დაბალი რისკის კარცინომების ულტრაბგერითი და ასპირაციულ-ბიოფსიური მეთოდით (FNA) აღებული მასალის ციტოლოგიური დიაგნოსტიკა.

ამდენად, პაპილური მიკროკარცინომა (PTMC) განიხილება პაპილური თიროიდული კარცინომის (PTC) ყველაზე გავრცელებული კლინიკურ-მორფოლოგიური ვარიანტი და ქირურგიული გზით ნამკურნალები ყველა თიროიდული კარცინომის შემთხვევათა თითქმის 50% (Kakudo et al. 2013).

PTMC წარმოადგენს ავთვისებიან სიმსივნეს, რომლის დროსაც მეტასტაზები ლიმფურ კვანძში ვლინდება შემთხვევათა 50%-ში. წარმოადგენს რა მაღალდიფერენცირებულ სიმსივნეს, ლეტალობის მაჩვენებელი საკმაოდ დაბალია, დიაგნოზის დასმიდან მომდევნო 10 წლის განმავლობაში შეადგენს 1%-ზე ნაკლებს. ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომით დაავადებულ პაციენტებში კარცინომის მიკროკერები ხშირად გვხვდება, როგორც ინტრათიროიდული მეტასტაზების, ასევე მულტიფოკალური ექსტრათიროიდული კერების სახით, აღწერილია ასევე სიმსივნური ქსოვილის იმპლანტები ფარისებრი ჯირკვლის მოპირდაპირე წილში.

ინტრათიროიდული მეტასტაზებისა და ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენ ქსოვილში მულტიფოკალური PTMC-ის განვითარების მაღალი სიხშირე განაპირობებს ქირურგიულ ტაქტიკას - მიენიჭოს უპირატესობა ტოტალურ თიროიდექტომიას, ნაცვლად ლობექტომიისა (Kakudo et al. 2013).

ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების უმნიშვნელოვანესი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმია პაპილური თიროიდული კარცინომის უჯრედთა ბირთვის თვისებები (Papillary thyroid carcinoma (PTC) nuclear features (PTC-N)). PTC-N არის PTC-ის დიაგნოზის ოქროს სტანდარტი, მაშინაც კი, თუ კერის დიამეტრი 1მმ-ზე ნაკლებია. PTC-ს ბიოლოგიური მახასიათებლების და კლინიკური სტადიის დადგენა დიდწილად განსაზღვრავს სიმსივნის ბიოლოგიურ „ქცევას“. PTMC-ის უმრავლესობა შემოსაზღვრულია ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილით, ახასიათებს კეთილსაიმედო პროგნოზით (Kakudo et al. 2012; Kakudo et al. 2013; Pacini 2012; Liu et al. 2010; Noguchi et al. 2008).

მნიშვნელოვანია, რომ WHO-ს (World Health Organization) მიერ შემუშავებული კლასიფიკაციით, არ არსებობს პაპილური თიროიდული კარცინომის ცნობილი წინასწარი დაზიანება ე.წ. „პრეკანცერი“. ადრეული მცირე PTC შეიძლება წარმოიქმნას

ორ სხვადასხვა სიტუაციაში: ფარისებრი ჯირკვლის ნორმულ პარენქიმაში (de novo cancer) ან ფარისებრი ჯირკვლის კვანძში (cancer in adenoma). PTMC, ჩვეულებრივ, არის მცირე PTC, რომელიც ვითარდება ფარისებრი ჯირკვლის ნორმულ პარენქიმაში ან ფარისებრი ჯირკვლის არანეოპლაზიური დაზიანების დროს, როგორცაა ჰაშიმოტოს დაავადება. ფოკალური PTC-N ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებისას, ჩვეულებრივ, გამორიცხავს PTMC-ს, რადგან ყველა კვანძი, ტრადიციულად, დიაგნოსტირდება, როგორც კაფსულირებული პაპილური კარცინომა (როგორც ზოგადი ტიპი ან ფოლიკულური ვარიანტი) ან ე.წ. მაღალდიფერენცირებული სიმსივნე გაურკვეველი ავთვისებიანი პოტენციალით (well-differentiated tumors of uncertain malignant potential (WDT-UMP)). აქედან გამომდინარე, PTMC-ები, მცირე სიმსივნეები PTC-N-ით არაკვანძოვან ფარისებრ ჯირკვალში, შეიძლება განხილული იყოს როგორც PTC-ის ადრეული ფაზა ან PTC-ის წინამორბედი დაზიანება (პრეკანცერული, მოსაზღვრე დაზიანება ან grey zone lesion). ამგვარად, PTMC კონცეფცია წარმოდგება როგორც დაზიანება, რომელიც წინ უსწრებს PTC-ის კლასიკურ ვარიანტს ლეტალობის „ფიქსირებული“ (1-4%) მაჩვენებლებით (Liu et al. 2010; Kakudo et al. 2013).

ზოგიერთი მკვლევარი თვლის, რომ ჰაშიმოტოს თიროიდიტი (HT) არის პაპილური თიროიდული კარცინომის (PTC) შესაძლო რისკ-ფაქტორი, ასევე შეიძლება იყოს ავთვისებიანი ლიმფომის პრედიქტი. PTC-სა და ფოლიკულური ნეოპლაზიების დამახასიათებელი ციტოლოგიური ნიშნები ხშირად ვლინდება HT-ის დროს, სახელდობრ, ფარისებრი ჯირკვლის ასპირაციულ-ბიოფსიური (FNA) მასალის ციტოლოგიური ან პოსტოპერაციული ჰისტოლოგიური კვლევის დროს. თუმცა, მექანიზმები და თეორიული ბაზისი ასეთი ცვლილებებისა, უცნობია. ეს ეხება ატიპურ უჯრედებს HT-ის პარენქიმაში, ფოლიკულური ეპითელიუმის დისპლაზიის (FED) საკითხები და მოლეკულური მარკერები არ არის დასაბუთებული კონკრეტული კვლევების შედეგებით (Wakasa et al. 2013).

PTMC-ს კლინიკური დიაგნოზი ძირითადად დამოკიდებულია ჰისტოპათოლოგიურ სურათზე. თუმცა, ასეთი გამოკვლევის სპეციფიკა და სიზუსტე ჩვეულებრივ დაბალია PTMC-ს ინვაზიურობის გამო. ამდენად, აუცილებელია სენსიტიური და სპეციფიური

სიმსივნური მარკერებისა და პრედიქტორების გამოვლენა და დასაბუთება PTMC-ს დიაგნოსტიკისა და პრეოპერაციული შეფასების დროს.

კვლევის მიზანი

ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით, განისაზღვრა კვლევის მიზნები და ამოცანები:

1. ფარისებრი ჯირკვლის მიკროკარცინომის ჰისტოპათოლოგიური და მოლეკულურ-ბიოლოგიური პროფილის შესწავლა/სისტემატიზაცია ფარისებრი ჯირკვლის პირობით პრეკანცერული ფონური პროცესების სტრუქტურული დასაბუთებისა და პროგნოზირების მიზნით.
2. იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის შედარებითი შეფასების გზით ლიმფოციტური და აუტოიმუნური თიროიდიტების ფონზე განვითარებული PTMC-ის პროგნოზული კრიტერიუმების შერჩევა (ინვაზია, მეტასტაზი, რეციდივი).
3. გამოვლენა და დასაბუთება შესაძლო სტრუქტურული წინაპირობებისა, ასევე FED-ის შეფასება აუტოიმუნურ თიროიდიტსა და მის ფონზე განვითარებული პაპილური მიკროკარცინომის ქსოვილში.

დასაცავად გამოტანილი დებულებები

1. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომისა (PTC) და მიკროკარცინომის (PTMC) სიმსივნურ ქსოვილში წარმოდგენილი კლასიკური ვარიანტის დამახასიათებელი ნიშნებია: კომპაქტური განშტოებული პაპილური სტრუქტურები ფიბროვასკულური გულგულით, ვრცელი ლიმფოციტური ინფილტრაციით; „ყურძნის მტევნის“ მსგავსი და უჯრედების ბუდობრივი აგრეგაციის არქიტექტონიკით.
2. მიკრო- და კლასიკური პაპილური კარცინომის აგრესიულ მიმდინარეობასთან ასოცირებული უჯრედების ციტოლოგიური ტიპებია: მაღალი უჯრედები (Tall cell), „ტრამვაის ლიანდაგი“ ("tram-track"), „მეწადის ლურსმნისებრი“ (Hobnail), ასევე

სვეტისებრი (Columnar) უჯრედული ტიპი.

3. Cyclin D1-ის მიმართ ჰაშიმოტოს თიროიდიტისა და მის ფონზე განვითარებულ PTC და PTMC რეცეპტორული სტატუსის გაძლიერება მიუთითებს პროცესის აგრესიულ ბიოლოგიურ ქცევასა და მეტასტაზურ პოტენციალზე.
4. ჰაშიმოტოს თიროიდიტთან ასოცირებული PTC მასალაზე CD56 ცილის კლებადი იმუნოექსპრესია უკუკავშირშია p63 ცილის აქტივობასთან და მიუთითებს სიმსივნის პროგრესიაზე.
5. რიდელის თიროიდიტის ქსოვილში CD56-ის ზომიერი და TTF-1-ის მაღალ ექსპრესია მიუთითებს ფენოტიპის შენარჩუნებაზე და პრეკანცერული რისკის არ არსებობაზე.

2. ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1. საკითხის კვლევის აქტუალურობა

ბოლო წლებში ფარისებრი ჯირკვლის (ფჯ) დაავადების პრობლემა სულ უფრო აქტუალური ხდება, რაც განპირობებულია, უპირველეს ყოვლისა, ავადობის მაჩვენებლების ზრდით. ეს გარემოება აიხსნება ბოლო ათასწლეულისათვის დამახასიათებელი რამდენიმე ფაქტორით: ბიოსფეროს რადიაციული დაბინძურების გაძლიერებით, სასმელ წყალსა და საკვებში იოდის დეფიციტით, ნერვული სისტემის გადაძაბვით, ტექნოლოგიური პროგრესით (ფარისებრ ჯირკვალში თიროიდული ჰორმონოგენეზის მუდმივი ცვალებადობა, მონაწილეობა ორგანიზმის ადაპტაციურ რეაქციებში), მედიკამენტების უსაფუძვლო ფართო მოხმარებით, მათ რიცხვში იოდის პრეპარატებისა და, შესაძლებელია, დიაგნოსტიკის გაუმჯობესებით (FNA, ულტრაბგერითი გამოკვლევა და სხვა) (Kakudo 2013; Dikbas, Duman and Guvendi 2019).

ფარისებრი ჯირკვალი ერთადერთი ენდოკრინული ორგანოა, რომელიც სეკრეციულ პროდუქტს დიდი რაოდენობით აგროვებს. ასევე უჩვეულოა ჰორმონის დაგროვება უჯრედის გარეთ, კოლოიდში. ადამიანის ფარისებრ ჯირკვალში დაგროვებული ჰორმონის რაოდენობა ორგანიზმის 3 თვის მარაგს წარმოადგენს. ფოლიკულის ღრუში დაგროვებული კოლოიდი თირეოგლობულინს შეიცავს, რომელიც მაღალი მოლეკულური წონის (660 kDa) გლიკოპროტეინია (Gomes-Lima, Wartofsky and Burman 2019).

ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულურ უჯრედებში თირეოგლობულინი გარდაიქმნება თიროქსინად (T4) და მცირე რაოდენობით ტრიოდთირონინად (T3). T3 გამოთავისუფლდება სისტემურ ცირკულაციაში, უკავშირდება პლაზმის ცილებს (თიროქსინის დამაკავშირებელი გლობულინი, ტრანსთირეტინი) და ამ გზით ხვდება პერიფერიულ ქსოვილებში. სისხლში არსებობს თავისუფალი (ცილებთან დაუკავშირებელი) T4-ის და T3-ის გარკვეული კონცენტრაცია, პერიფერიულ ქსოვილებში კი თავისუფალი T4-ის უმრავლესობა განიცდის დეიოდიზაციას T3-ის წარმოქმნით. T3 უკავშირდება ბირთვულ რეცეპტორებს სამიზნე უჯრედებზე 10-ჯერ

მეტი აფინურობით, ვიდრე T4. შედეგად, წარმოქმნილი ცილებისა და რეცეპტორების კომპლექსი (TR - thyroid hormone receptor) უკავშირდება ე.წ. ფარისებრი ჯირკვლის მოპასუხე ელემენტებს (TRE – thyroid hormone response element) სამიზნე გენებში, რაც არეგულირებს ტრანსკრიპციას. საბოლოოდ ძლიერდება ნახშირწყლების და ლიპიდების კატაბოლიზმი და ცილის სინთეზი, ანუ იზრდება ბაზალური მეტაბოლიზმი. სისხლში ცირკულაციაში მყოფი ჰორმონის 90%-ს T4 შეადგენს, თუმცა T3 პოტენციურად უფრო ძლიერი და ბევრად უფრო სწრაფი მოქმედებით ხასიათდება (Gomes-Lima, Wartofsky and Burman 2019).

სისხლში მოხვედრისას T4 და T3 ნაწილდება ორგანიზმში, ძირითადად, პლაზმის ცილებთან (თიროქსინშემბოჭველი გლობულინი, პრეალბუმინი (ტრანსთირეტინი), ალბუმინი) შეკავშირებული სახით. სისხლში ნახევარსიცოცხლის პერიოდი T4-თვის არის 7-9 დღე, T3-თვის - 2 დღე.

თავისუფალი იოდთირონინები შედარებით ადვილად აღწევენ უჯრედის მემბრანაში. თიროიდული ჰორმონების უჯრედშიდა ეფექტი მჭიდროდ არის დაკავშირებული მათი მეტაბოლიზმის პროცესებთან (უპირველეს ყოვლისა, დეიოდირების მექანიზმებთან). ასეთი გარდაქმნილებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანია T4-ის კონვერსია უფრო აქტიურ T3-ად. იმის გამო, რომ თიროიდული ჰორმონების რეცეპტორებთან უშუალოდ ურთიერთქმედებს უპირატესად T3 და არა T4, ეს უკანასკნელი განიხილება როგორც პროჰორმონი, ხოლო T3 - როგორც ჭეშმარიტი ჰორმონი. T3 მოქმედებს სპეციფიკურ ბირთვულ რეცეპტორებზე, რომლებიც არიან უჯრედთა უმრავლესობაში და იწვევენ სხვადასხვა გენის ექსპრესიის ცვლილებას, რაც გამოვლინდება თიროიდული ჰორმონების ფიზიოლოგიური ეფექტებით, რომელთაგან უმთავრესია ძირითადი ცვლის რეგულაცია და შენარჩუნება. სისხლში მოცირკულირე T3-ის მხოლოდ 5-10% სინთეზდება უშუალოდ ფარისებრი ჯირკვალში; მისი დიდი ნაწილი წარმოიქმნება T4-ის დეიოდირების შედეგად პერიფერიულ ქსოვილებში. T4-ის T3-ად გარდაქმნა (კონვერსია) კატალიზდება სხვადასხვა დეიოდინაზებით, რომლებსაც აქვთ ქსოვილოვანი სპეციფიკურობა (Gomes-Lima, Wartofsky and Burman 2019; Osório 2014).

თიროიდული ჰორმონების მოქმედებით:

- აქტიურდება მიტოქონდრიული სუნთქვა და ჟანგვითი ფოსფორილირება.
- იზრდება, როგორც მიტოქონდრიების, ისე კრისტების რაოდენობა, ძლიერდება მიტოქონდრიული ცილების სინთეზი, ხოლო მათი დაშლის ინტენსივობა ქვეითდება.
- ძლიერდება ნახშირწყლების ათვისება წვრილ ნაწლავში.
- ენბრიონულ პერიოდში რეგულირდება სხეულის ნაწილების და სისტემების მორფოგენეზი, ცენტრალური ნერვული სისტემის განვითარება და ლიპიდების მეტაბოლიზმი (Gomes-Lima, Wartofsky and Burman 2019; Osório 2014).

2.2. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებათა კლასიფიკაცია

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების საერთო კლასიფიკაცია არ არსებობს. ყველაზე მარტივი პრინციპი, რომელიც შეიძლება საფუძვლად დაედოს ასეთ კლასიფიკაციას, არის ფუნქციური (სინდრომული) ანუ ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციაზე დამოკიდებული (ჰიპერთირეოზი, ჰიპოთირეოზი, ეუთირეოზი) (Monaco 2003).

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების კლასიფიკაციის სიმარტივისა და ლოგიკურობის მიუხედავად, მას აქვს ზოგიერთი ნაკლი. მათგან მთავარია ის, რომ უმრავლესი დაავადებების დროს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქცია არ არის სტაბილური. სახელდობრ, ფარისებრი ჯირკვლის ყველა დაავადება, რომელიც მიმდინარეობს დესტრუქციული თორეოტოქსიკოზით, სხვადასხვა ხანგრძლივობის ქრონიკული აუტოიმუნური თიროდიტის დროს ეუთიროიდული ფაზა შეიძლება დამთავრდეს სუბკლინიკური, შემდეგ კი აშკარა ჰიპოთირეოზით. იოდდეფიციტურ რეგიონებში მრავალკვანძოვანი ჩიყვის დროს თირეოციტების ფუნქციური ავტონომიის ზრდასთან ერთად, ეუთირეოზი თანდათან იცვლება თირეოტოქსიკოზით. ამის გამო, ამჟამად მიზანშეწონილია ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დაყოფა მათი ეტიოლოგიის მიხედვით.

პოპულაციაში საერთო გავრცელების მიხედვით პირველი ადგილი უჭირავს ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნურ პათოლოგიას. კიდევ უფრო ხშირად გვხვდება ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიური პროცესები, კოლოიდური პროლიფერაციული ჩიყვის სხვადასხვა ფორმა (Monaco 2003; Klein et al. 1971). ჩიყვის ჩამოყალიბებას მრავალფაქტორული მიზეზი აქვს, რომელთა შორისაც ყველაზე გავრცელებულია ორგანიზმსა და ფარისებრ ჯირკვალში იოდის მიწოდების დეფიციტი. აქ აღსანიშნავია ზოგადად თიროიდული პათოლოგიის უნიკალური უნარი: ფარისებრი ჯირკვლის უმრავლესი დაავადების სპექტრი, გავრცელება და პროგნოზი ბევრად იქნება დამოკიდებული, იოდის როგორი მოხმარების (მცირე, ნორმალური, ჭარბი) რეგიონში ცხოვრობს პაციენტი.

ინფექციური თირეოპათიები (ქვემწვავე თიროიდიტის გარდა, რომლის ეტიოლოგიაც ბოლომდე გარკვეული არ არის) შედარებით იშვიათად აღინიშნება, ისევე, როგორც ყველა ენდოკრინული ჯირკვლის ინფექციური დაავადებები. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების ცალკე კატეგორიებს მიეკუთვნება ნეოპლაზიები, რომლებიც მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან ჰისტოპათოლოგიური სურათით და პროგნოზით, და თანდაყოლილი (მემკვიდრული) დაავადებები, რომელთა ნაწილის განვითარების უშუალო მიზეზიც დღეს უკვე ცნობილია (Bartolazzi and Gasbarri 2000).

ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული გარემოს მდგომარეობაზე. ფარისებრი ჯირკვალი ნატიფად რეაგირებს ბუნებრივ და ტექნოგენურ ფაქტორებზე, ამიტომ იგი ხშირად განიხილება, როგორც რეგიონის ეკოლოგიური არაკეთილსაიმედოობის მაჩვენებელი (Monaco 2003; Klein et al. 1971; Bartolazzi and Gasbarri 2000).

2.3. ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეები

ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, სხვა ორგანოების სიმსივნეებთან შედარებით, იშვიათი დაავადებაა. მასზე მოდის ყველა ლოკალიზაციის კიბოს 1%-ზე ნაკლები, ხოლო სიკვდილიანობის 0,5%-ზე ნაკლები. ახალი შემთხვევების სიხშირეა 0,5-10 შემთხვევა

100000 მოსახლეზე წელიწადში. American Cancer Society-ის მონაცემებით აშშ-ში ყოველწლიურად დიაგნოსტირდება ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს 18000 შემთხვევა, კვდება 1200 ადამიანი. ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, ძირითადად, დიაგნოსტირდება კვანძოვანი ჩიყვის მქონე პაციენტების გამოკვლევის დროს. კვანძოვანი ჩიყვის ეტიოლოგიურ სტრუქტურაში ფარისებრი ჯირკვლის კიბოზე მოდის შემთხვევათა 1-4%.

პაპილური მიკროკარცინომების (დიამეტრი <1 სმ) გავრცელება, რომლებიც შემთხვევით აღმოჩნდება სხვა დაავადებების გამო ამოკვეთილი ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის გეგმიური ჰისტოლოგიური გამოკვლევის დრო, აღწევს 10-20%-ს, ამ დროს ასეთი სიმსივნეების კლინიკური მნიშვნელობა შეზღუდულია. ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, ძირითადად, გამოვლინდება 40-50 წლის ასაკში, იშვიათად ბავშვებსა და მოზარდებში. ქალებში უფრო ხშირია (2:1-3:1), მაგრამ ხანდაზმულ და მოხუცებულ ასაკში მამაკაცების ფარდობითი წილი რამდენადმე მაღალია (La Vecchia et al. 2014).

საქართველოს მონაცემები

საქართველოში მაღალია ფარისებრი ჯირკვალზე ჩატარებული ოპერაციების რიცხვი, 2020 წელს ენდოკრინულ სისტემაზე ჩატარებული 2131 ოპერაციიდან 2007 ოპერაცია განხორციელდა ფარისებრი ჯირკვალზე. ენდოკრინული სისტემის დარღვევების წილი საკმაოდ დიდია არაგადამდებ დაავადებათა შორის, განსაკუთრებით ეს ეხება შაქრიან დიაბეტსა და ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებს.

საქართველოში, 2020 წლის მონაცემებით, მაღალია ფჯ ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების სიხშირე. ქალებში რეგისტრირებული ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების 3 ყველაზე მაღალი ავადობის მქონე ლოკალიზაციიდან მეორე ადგილს იკავებს ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნები (სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების შემდეგ). ფჯ კიბო მეორე ადგილს იკავებს კიბოს ახალი შემთხვევების ყოველწლიურ მონაცემებში (2015-2020 წწ.), კერძოდ, 2020 წელს დაფიქსირებული კიბოს 9435 ახალი შემთხვევიდან 821 შემთხვევა არის ფჯ კიბო

(დაახლოებით 8,7%) (დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი 2021).

ჯანმო-ს ინფორმაციით, უკანასკნელი რამდენიმე ათწლეულის მანძილზე მკვეთრად გაიზარდა ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს, განსაკუთრებით კი პაპილური მიკროკარცინომის დადასტურებული შემთხვევების რაოდენობა. ფარისებრი ჯირკვლის კვანძის დიაგნოსტიკის მიდგომათა ცვლილებამ, კერძოდ, ულტრაბგერითი და ულტრაბგერის კონტროლით ასპირაციული ნემსით აღებული მასალის ციტოლოგიურმა კვლევამ ნაწილობრივ ხელი შეუწყო მისი გამოვლენის სიხშირის ზრდას (Miccoli et al. 2006; Zimmermann et al. 2004).

ფარისებრი ჯირკვლის ნეოპლაზია მოიცავს რამდენიმე სახეობას სიმსივნის უჯრედული ტიპის მიხედვით. სიმსივნე შეიძლება განვითარდეს ამ ორგანოს ყველა პარენქიმული უჯრედიდან (A, B და C). სიმსივნეები შეიძლება იყოს კეთილთვისებიანი (ადენომა) და ავთვისებიანი (კიბო)(Nix, Nicolaidis and Coatesworth 2005).

ფარისებრი ჯირკვლის ადენომა, უჯრედული რესურსის მიხედვით განსხვავებულია. ასე, მაგალითად, ფოლიკულური ადენომა ვითარდება A და B უჯრედებისგან, შენებით უახლოვდება ნორმული ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილს, წარმოდგენილია მცირე ზომის (მიკროფოლიკულური) და შედარებით დიდი (მაკროფოლიკულური) სტრუქტურებით. სოლიდური ადენომა ვითარდება კალციტონინის მასინთეზებელი „C“ უჯრედებისგან.

ფარისებრი ჯირკვლის კიბო წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების დაახლოებით 5-24%-ს და ყველა ავთვისებიანი სიმსივნეების \approx 1-2%-ს. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა (Papillary thyroid Carcinoma - PTC) შეადგენს ფარისებრი ჯირკვლის ყველა ავთვისებიანი სიმსივნეების დაახლოებით 80%-ს (Mokhtari, Eftekhari and Tahririan 2013; Wan Abdul Rahman et al. 2013). ფარისებრი ჯირკვლის კიბო ეს არის თიროიდული ეპითელიუმის (ფოლიკულური, პარაფოლიკულური) უჯრედებიდან განვითარებული ავთვისებიანი სიმსივნე, ძირითადად, მაღალდიფერენცირებული, რომლის კომპლექსური მკურნალობაც

შედარებით გვიან სტადიებზეც კი უზრუნველყოფს პაციენტთა დიდი რაოდენობის გადარჩენას და მათი ცხოვრების მისაღებ ხარისხს (Kakudo et al. 2012).

სიმსივნეები ხშირად ვლინდება პალპირებადი განცალკევებული კვანძების სახით. კვანძების სიმსივნური ბუნების ალბათობა უფრო მაღალია შემდეგი ფაქტორების დროს:

1. განცალკევებული კვანძი;
2. ახალგაზრდა ასაკი;
3. მამრობითი სქესი;
4. ანამნეზში კისრისა და თავის რეგიონის სხივური თერაპია;
5. „ცივი“ კვანძი (რადიაქტიური გამოკვლევისას რადიაქტიური იოდის შთანთქმა დაქვეითებულია) (Kakudo et al. 2012; Kakudo et al. 2013).

ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების ეტიოლოგია, ძირითადად, უცნობია. განსაკუთრებით განიხილება რადიაციული ფაქტორი. გარეგანი დასხივების დოზა, რომელიც იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნის განვითარებას, უცნობია. მტკიცებულებები იმის შესახებ, რომ ^{131}I დიაგნოსტიკურმა და თერაპიულმა დოზებმა შეიძლება გამოიწვიოს ფარისებრი ჯირკვლის კიბო, არ არსებობს. ყველაზე სავარაუდოა, რომ გარეგანმა დასხივებამ, ასევე შეიძლება გამოიწვიოს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს (ძირითადად, პაპილურის) განვითარება, უპირატესად ბავშვებსა და 20 წლამდე ახალგაზრდებში (Takamura et al. 2016). ჩერნობილის ატომურ სადგურზე ავარიის შემდეგ უკრაინაში ფარისებრი ჯირკვლის კიბოთი ავადობა ბავშვთა ასაკში 1985 წლიდან 1993 წლამდე გაიზარდა 34-ჯერ. ამავდროულად, პოლონეთის მოსაზღვრე რეგიონებში, სადაც ტარდებოდა მასობრივი იოდის პროფილაქტიკა, ეს არ მოხდა. აქედან გამომდინარე, რადიაქტიური იოდის გამოტყორცნას, სავარაუდოდ, აქვს კანცეროგენული მოქმედება უპირატესად იოდის დეფიციტის ფონზე იოდით გაღარიბებული ფარისებრი ჯირკვლის მიერ იზოტოპის აქტიური შთანთქმის გამო.

იოდის დეფიციტი ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს განვითარების ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორია. ის იწვევს სისხლში თიროიდ მასტიმულირებელი ჰორმონის - TSH-ის დონის მომატებას, რომელიც თავის მხრივ ფარისებრი ჯირკვლის

ფოლიკულური უჯრედების ზრდის ძირითად ფაქტორად გვევლინება. დღესდღეობით, კვებისმიერი იოდდეფიციტი მსოფლიო მასშტაბით 2 მილიარდ ადამიანზე მეტს აღნიშნება, 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 მასკირებას. თავის მხრივ, აუტოიმუნური პროცესი ასოცირდება პაპილური კარცინომის მომატებულ რისკთან, ანუ ანთებითი პროცესი საფუძველს უდებს მალიგნურ ტრანსფორმაციას, რაც აღსანიშნავია სხვა ორგანოთა სიმსივნის ჩამოყალიბების დროსაც.

ჰისტოლოგიურ მონაცემებზე დაყრდნობით, ლიმფოციტური ინფილტრაციის არსებობა ჰაშიმოტოს თიროიდიტის ძირითადი მახასიათებელია, თუმცა პაპილურ კარცინომას, აუტოიმუნური პროცესის გარეშე, შეიძლება თან ახლდეს ლიმფოციტური ინფილტრაციების არსებობა, რაც, თავის მხრივ, სიმსივნურ პროცესზე იმუნური პასუხით არის განპირობებული (Fiore et al. 2009).

ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებული კიბოს (პაპილური და ფოლიკულური) უჯრედები, ნორმული თირეოციტების მსგავსად, ხასიათდებიან იოდის მიტაცების უნარით. მისთვის დამახასიათებელია ნელი ზრდა და საკმაოდ გვიანი მეტასტაზირება. სიმსივნური პროგრესის შორეულ ეტაპზე მეტასტაზების უჯრედებმა შეიძლება დაკარგონ დიფერენცირების და იოდის მიტაცების უნარი. ფარისებრი ჯირკვლის მედულური კიბო, რომელიც იშვიათად გვხვდება, წარმოიქმნება C-უჯრედებისგან, რომლებიც გამოიმუშავენ კალციტონინს. ეს კიბო ხასიათდება ნაადრევი მეტასტაზირებით და არაკეთილსაიმედო პროგნოზით (Xing 2013).

ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომების პათოგენეზში მნიშვნელოვანია გენეტიკური და გარემო ფაქტორები.

გენეტიკური ფაქტორები განაპირობებს როგორც ოჯახურ, ისე არაოჯახურ (სპორადულ) კარცინომებს. ყველაზე ხშირი მემკვიდრული ხასიათი აქვს მედულურ კარცინომას. ფოლიკულური კარცინომის დროს ვლინდება RAS ოჯახის ონკოგენების (HRAS, NRAS, KRAS) მუტაცია, PAX8 და PPAR γ 1 გენების ტრანსლოკაცია t (2;3) (q13;p25), რომლის დროსაც წარმოიქმნება PAX8-PPAR γ 1 ჰიბრიდული გენი. პაპილური კარცინომის დროს აღინიშნება თიროზინკინაზური რეცეპტორების: RET (10q11) ან NTRK1 (neurotrophic tyrosine kinase receptor 1) (1q21) მაკოდირებელი გენების რეციპროკული ტრანსლოკაცია, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ჰიბრიდული ret/PTC (ret/papillary thyroid carcinoma) გენი. აღინიშნება, ასევე, RAS (10-20%) და BRAF (30%) მუტაციები. ოჯახური მედულური კარცინომა ვითარდება II ტიპის მრავლობითი ენდოკრინული ნეოპლაზიის სინდრომის დროს და ხასიათდება RET გენის გერმინოგენული მუტაციით (95%). ზოგჯერ ანალოგიური მუტაცია ვლინდება სპორადული მედულური კარცინომის დროსაც. ანაპლაზიური კარცინომის დროს აღინიშნება p53 სიმსივნის სუპრესორი გენის წერტილოვანი მუტაციები (Patel and Singh 2006).

გასული ათწლეულის განმავლობაში ფჯ კარცინოგენეზის მოლეკულური საფუძვლების შესწავლაში მნიშვნელოვანი წინსვლა განხორციელდა. RET და TRK ტრანსლოკაცია, რომელიც პაპილური კარცინომის მახასიათებელია, დაკავშირებულია დნმ-ის ორჯაჭვიანი სტრუქტურის, ძირითადად, რადიაციით გამოწვეულ რღვევასთან. ბოლოდროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ პაპილური კარცინომა, რომელსაც არ ახასიათებს RET და TRK ტრანსლოკაცია, შეიძლება დაკავშირებული იყოს BRAF მუტაციებთან, რაც წარმოადგენს ონკოგენეზის განსხვავებულ გზას, ან RET სასიგნალო გზებში მონაწილე სხვა გენების ტრანსლოკაციასთან. კვლევების უმეტესობით დადგინდა, რომ RET ტრანსლოკაცია და BRAF მუტაციები ურთიერთგამომრიცხავია პაპილურ კარცინოგენეზში, თუმცა ერთეული კვლევების მონაცემებით, ამ ორი პროცესის თანხვედრა შესაძლებელია.

Kepal N. Patel და თანაავტორების აზრით, ფოლიკულური ნეოპლაზიების დროს დამახასიათებელია RAS მუტაციები, ხოლო ფოლიკულური კარცინომებისთვის - PAX8/PPAR γ ტრანსლოკაცია (Patel and Singh 2006). ადენომების RET გენის გერმინოგენული მუტაციები პასუხისმგებელია გენეტიკური მედულური კარცინომის განვითარებაზე, ხოლო სომატური მუტაციები ჩართულია სპორადული მედულური კარცინომის განვითარებაში. მედულურ კარცინომასთან დაკავშირებული RET მუტაციები არის წერტილოვანი მუტაციები ან ადგილი აქვს გენის მცირე ნაწილის დაკარგვას, პაპილურ კარცინომაში გამოვლენილი RET ტრანსლოკაციისგან განსხვავებით TP53 მუტაციები ფჯ არადიფერენცირებული კარცინომის ყველაზე გავრცელებული მოლეკულური მახასიათებელია. BRAF მუტაციები შეიძლება გამოვლინდეს იმ არადიფერენცირებულ კარცინომებში, რომლებიც პაპილური კარცინომის ვარიანტებია.

გარემო ფაქტორებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანია თავისა და კისრის რეგიონზე მაიონიზებული გამოსხივების ზემოქმედება, განსაკუთრებით 20 წლამდე ასაკში (Gubetta and Costa 1978). ფოლიკულური კარცინომა შეიძლება განვითარდეს მრავალკვანძოვანი ჩიყვის ფონზე, ხოლო ფარისებრი ჯირკვლის ლიმფომა Hashimoto-ს თიროიდიტის ფონზე.

2.4. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ქვეტიპები

კარცინომა ხშირად ვითარდება ადენომიდან. უპირატესად ავადდებიან მოზრდილები, უფრო ხშირია ქალებში და მოიცავს შემდეგ ქვეტიპებს: პაპილური კარცინომა (75-80%); ფოლიკულური კარცინომა (10-20%); მედულური კარცინომა (5%); ანაპლაზიური კარცინომა (<5%) (La Vecchia et al. 2014).

ფოლიკულური კარცინომა ვითარდება ფოლიკულური ადენომისგან, წარმოდგენილია ატიპიური ფოლიკულური უჯრედებით, რომლებიც ჩაიზრდებიან კაფსულასა და სისხლძარღვებში. ფოლიკულური კიბო ხშირად იძლევა ჰემოგენურ მეტასტაზებს ძვლებში. ამ სიმსივნის ერთ-ერთი ვარიანტია ლანგჰანსის მოპროლიფერაციე სტრომა.

მასში არ ვლინდება უჯრედული ატიპიზმი, მაგრამ დამახასიათებელია ინფილტრირებული ზრდა და მეტასტაზები. „A“ უჯრედებისგან განვითარებულ ფოლიკულურ კიბოს ახასიათებს შედარებით კეთილსაიმედო მიმდინარეობა და პროგნოზი. მეტასტაზები ვითარდება ავადმყოფობის მოგვიანებით პერიოდში. „B“ უჯრედებისგან განვითარებული კიბოს პროგნოზი ნაკლებად კეთილსაიმედოა, რადგან ადრე იძლევა მეტასტაზებს ფილტვებსა და ძვლებში. ფოლიკულური კარცინომა შეადგენს ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების 10-20%-ს, უპირატესად ვითარდება 40-60 წლის ქალებში. მისი სიხშირე იზრდება იოდის დეფიციტის დროს (Phay and Ringel 2013).

მიელოიდური (მედულური) კარცინომის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მახასიათებელი - სიმსივნური სტრომის ამილოიდოზი, უკავშირდება „C“ უჯრედების დისპლაზიურ ცვლილებებს, შესაბამისად, სიმსივნის სტრომაში არსებული ამილოიდი წარმოადგენს „C“ უჯრედების მეტაბოლიზმის პროდუქტს (APUD-ამილოიდი, რომელიც ნეიროექტოდერმული გენეზისაა) (STAMATAKOS et al. 2010).

ანაპლაზიური კარცინომა ვითარდება უპირატესად ხანშიშესული ასაკის პირებში, ხშირია ქალებში. ჰისტოლოგიური სურათი წარმოდგენილია ჯგუფურად და უწყესრიგოდ დალაგებული სხვადასხვა ზომის სიმსივნური უჯრედებისგან, რომელთა ზომები მერყეობს ძალზე მცირედან (წვრილუჯრედოვანი კიბო) გიგანტურამდე (გიგანტურუჯრედოვანი კიბო) (Glaser et al. 2016).

პაპილურ კარცინომას (PTC) სიხშირით უჭირავს პირველი ადგილი ფარისებრი ჯირკვლის ყველა ავთვისებიან სიმსივნეთა შორის, ყველაზე ხშირია 20-50 წლის ასაკობრივ ჯგუფში, ხშირად წინ უძღვის რადიაციული კონტაქტი, როგორც ბუნებრივი, ასევე სამედიცინო. PTC შედგება სხვადასხვა ზომის ფოლიკულებისაგან, რომელთა სანათური ამოფენილია ატიპური ფოლიკულური უჯრედებით და ცისტურად ტრანსფორმირებული კედლის დვრილისებრი (პაპილური) გამონაზარდებით. ეს უკანასკნელი ალაგ ჩაზრდილია ცისტის კედელსა და სიმსივნის კაფსულაში. „A“ უჯრედებისგან განვითარებული პაპილური კიბოს ერთ-ერთი ნაირსახეობაა

მასკლეროზებელი მიკროკარცინომა, ანუ მიკროკარცინომა ნაწიბურში, რომელიც აღმოჩნდება შემთხვევით - მიკროსკოპული გამოკვლევის დროს (Sturgis and Li 2009).

მორფოლოგია. პაპილური კარცინომა შეიძლება წარმოდგენილი იყოს ერთეული ან მრავლობითი კვანძის სახით, ხშირად უსწორმასწორო კიდეებით ან კარგად შემოსაზღვრული კაფსულით. განაკვეთის ზედაპირზე აღინიშნება მარცვლოვანება, ფიბროზი, კალციფიკატები, ხშირად ცისტები და პაპილური კერები. მიკროსკოპულად დამახასიათებელია შემდეგი ნიშნები:

1. დატოტვილი პაპილური სტრუქტურები, რომლებიც შეიცავს ეპითელიური უჯრედების რამდენიმე შრით დაფარულ ფიბროვასკულურ გულგულს (core). ხშირად პაპილური სტრუქტურების მფარავი ეპითელიუმი მაღალდიფერენცირებულია, მონომორფული, კუბოიდური ფორმის, ზოგჯერ კი ძლიერ ანაპლაზიურია, დაკარგული აქვს პოლარობა, წარმოადგენს სქვამოზური მეტაპლაზიის ნიშნებს;
2. სიმსივნური უჯრედების ბირთვები შეიცავს ნაზგრანულურ ქრომატინს, რაც ქმნის ოპტიკურად გამჭვირვალე ან „მინისებურ“ შთაბეჭდილებას. ციტოპლაზმის ინვაგინაციები ზოგჯერ ქმნიან ბირთვშიდა ჩანართებს (ფსევდოჩანართები) ან ბირთვის ღარებს. ამ ეტაპზე პაპილური კარცინომის დიაგნოსტიკა ემყარება ბირთვების ზემოთ აღნიშნულ ცვლილებებს, პაპილური სტრუქტურების არარსებობის დროსაც კი;
3. კონცენტრულად კალციფიცირებული სტრუქტურები, ე.წ. ფსამომური სხეულები (Psammoma bodies) ვლინდება პაპილური სტრუქტურების ცენტრში და პათოგნომურია პაპილური კარცინომისათვის. არსებობს რეკომენდაცია, რომ ლიმფურ კვანძებში ან ფარისებრი ჯირკვლის მიმდებარე ქსოვილში ფსამომური სხეულების აღმოჩენისას უნდა ვივარაუდოთ ლატენტური პაპილური კარცინომის არსებობა;
4. ხშირია ლიმფურ ძარღვებში სიმსივნის ინვაზია, შემთხვევათა 50%-ში ვლინდება მეტასტაზი კისრის ლიმფურ კვანძებში (Pusztaszeri and Auger 2017; Mahmud Gauhar 2014).

აღწერილია პაპილური კარცინომის შემდეგი ვარიანტები:

1. ინკაფსულირებული ვარიანტი შეადგენს პაპილური სიმსივნეების 10%-ს, გააჩნია კაფსულა, მეტასტაზირება იშვიათია, პროგნოზი კარგია;
2. ფოლიკულური ვარიანტი წარმოდგენილია ფოლიკულური არქიტექტონიკით, მაგრამ პაპილური კარცინომისთვის დამახასიათებელი ბირთვებით, აქვს მცირე ან საშუალო ზომის ფოლიკულები, ხოლო მათი შიგთავსი - კოლოიდი, მკვეთრად ეოზინოფილურია. შეიძლება გააჩნდეს კაფსულა, ხშირად შეიცავს ფსამომურ სხეულებს;
3. ცილინდრულუჯრედოვანი ვარიანტის დროს პაპილური სტრუქტურები დაფარულია მაღალი ცილინდრული უჯრედებით, რომლებიც შეიცავს მკვეთრად ეოზინოფილურ ციტოპლაზმას. დამახასიათებელია ინვაზია სისხლძარღვებში, მეტასტაზირება კისრის ლიმფურ კვანძებსა და რბილ ქსოვილებში, ასევე დისტანციურად. მეტასტაზურ ვარიანტებს ახასიათებთ უარყოფითი p27 და დადებითი Cyclin D1 რეაქცია, ხოლო არამეტასტაზურ ფორმებში აღინიშნება დადებითი p27 და უარყოფითი Cyclin D1 რეაქცია (Lantsov et al. 2005). ხშირია RET/PTC ტრანსლოკაცია (სომატური გენეტიკური) (Patel and Singh 2006);
4. დიფუზური მასკლეროზებელი ვარიანტი უპირატესად ვითარდება ახალგაზრდა ასაკში, ორმხრივია, განაკვეთის ზედაპირზე შეიცავს ჭარბი რაოდენობით ფსამომურ სხეულებს. ჰისტოლოგიურად აღინიშნება პაპილური ზრდა, ბრტყელუჯრედოვანი მორულები (ბრტყელი უჯრედების ჯგუფები), დიფუზური ფიბროზი, ზოგჯერ ჭარბი ლიმფოციტური ინფილტრაცია, თითქმის ყველა შემთხვევაში ლიმფურ კვანძებში ვლინდება მეტასტაზი;
5. ჰიალინიზებული ტრაბეკულური სიმსივნეები მოიცავს როგორც ადენომას, ისე კარცინომას და ითვლება პაპილური კარცინომის ვარიანტად, რადგან შემთხვევათა 30-60%-ში ვლინდება RET/PTC ტრანსლოკაცია. ისინი ხასიათდება „ორგანოიდული“ ზრდით, ანუ წაგრძელებული ფორმის სიმსივნური უჯრედების ჯგუფები და ტრაბეკულები განლაგებულია ფიბროვასკულურ სტრომაში, პარაგამგლიომის მსგავსად. გამოხატულია როგორც უჯრედშიდა, ისე უჯრედგარე ჰიალინიზაცია, რაც

განაპირობებს მკვეთრ ეოზინოფილიას. აღინიშნება პაპილური კარცინომისთვის დამახასიათებელი ბირთვები და ფსამომური სხეულები. ადენომის ვარიანტში გააჩნია კაფსულა, კარცინომა კი ხასიათდება კაფსულაში და/ან სისხლძარღვში ინვაზიით (Lloyd, Buehler and Khanafshar 2011).

პაპილური კარცინომის პროგნოზი კარგია, 10-წლიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობა აღემატება 95%-ს. 5-20%-ში შეიძლება განვითარდეს ადგილობრივი ან რეგიონული რეციდივი, 10-15%-ში კი შორეული მეტასტაზი (He et al. 2017).

1960-იან წლებამდე, ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ და ფოლიკულურ კარცინომას შორის განსხვავება განპირობებული იყო ფოლიკულური ზრდის ნიმუშის პროცენტზე. 1960-იანი წლებიდან დაწყებული ბირთვული მახასიათებლები წინასწარმეტყველებდა ბიოლოგიურ ქცევას ფოლიკულური ნიმუშის ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეებში, წარმოიშვა პაპილური კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტის კონცეფცია. ასეთი ნეოპლაზიები ასახავს კლასიკური პაპილური კარცინომის ბიოლოგიურ ქცევას ფარისებრ ჯირკვალში „მულტიფოკალური“ დაზიანებით, ჯირკვალში ლიმფური ინვაზიით და ფარისებრი ჯირკვლის დამატებით რბილ ქსოვილში და რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების განვითარებით. შორეული მეტასტაზები საკმაოდ იშვიათი იყო (LiVolsi and Baloch 2017).

XX საუკუნის ბოლო მეოთხედში და XXI საუკუნის I ათწლეულში, დაზიანებები, რომლებიც იყო კაფსულირებული, ფოლიკულური ნიმუშით, მაგრამ პაპილური კიბოს ბირთვებით, აღიარებულ და დიაგნოსტირებულ იქნა როგორც "პაპილური კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტი". ინვაზიის შემთხვევაში, ასეთი დაზიანებები იმეორებდა ფოლიკულური კარცინომის მსგავს კლინიკას, ვინაიდან პათოლოგიური პროცესის სიმსივნის კაფსულაში ან სისხლძარღვებში ან მიმდებარე ფარისებრ პარენქიმაში შეჭრისას, ხშირი იყო ჰემატოგენური მეტასტაზები ძვლებში და ტვინში. თუმცა, როდესაც არ იყო ინვაზია, პაპილური სტრუქტურები ან ფსამომური სხეულები, ასეთი დაზიანებები საჭიროებდა შემდგომ დაკვირვებას, რათა მოქცეულიყო კეთილთვისებიანი, ფოლიკულური ადენომის კატეგორიაში. ევროპაში, აზიასა და

შეერთებული შტატებში გამოქვეყნებულმა კვლევებმა გამოავლინა ეს ინკაფსულირებული დაზიანებები ინვაზიის გარეშე (Williams 2000; Kakudo et al. 2012; Liu et al. 2006). აქედან ჩანს, რომ არსებობს პაპილური კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტის ორი ძირითადი კატეგორია - ინფილტრაციული და კაფსულირებული ტიპი.

პრობლემები წარმოიშვა ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ინკაფსულირებული ტიპის ფოლიკულური ვარიანტის დიაგნოზში, ვინაიდან ენდოკრინული პათოლოგიის „ექსპერტები“ ვერ შეთანხმდნენ პაპილური კარცინომის დიაგნოსტიკური ბირთვული მახასიათებლების განსაზღვრაში (Lloyd et al. 2004; Hirokawa et al. 2002; Renshaw and Gould 2002; Chan 2002; Baloch and LiVolsi 2002; Elsheikh et al. 2008). საინტერესოა, რომ ამერიკელი პათოლოგები უფრო ხშირად სვამდნენ ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტის დიაგნოზს იაპონელ პათოლოგებთან შედარებით (25% v. 4%) (Hirokawa et al. 2002).

ამრიგად, ექსპერტების უმეტესობა თანხმდება, რომ ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტის დიაგნოზში ეს ცვალებადობა განპირობებულია მინიმალურ სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებზე შეთანხმების არარსებობით (Lloyd et al. 2004; Elsheikh et al. 2008). როგორც უკვე აღვნიშნეთ, პაპილური კიბოს დიაგნოსტიკა ხდება სიმსივნური უჯრედის ბირთვების გამოკვლევით. ციტოპათოლოგთა უმეტესობა არ დასვამს პაპილური კარცინომის დიაგნოზს ფარისებრი ჯირკვლის წვრილნემსიან ასპირაციულ (FNA) ნიმუშებზე დაყრდნობით, ვიდრე ყველა ძირითადი დიაგნოსტიკური მახასიათებელი იდენტიფიცირებული არ იქნება. FNA ნიმუშების უმეტესობა, რომლებსაც აკლდათ ერთი ან მეტი ძირითადი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმი, კლასიფიცირებული იყო, როგორც ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის საეჭვო შემთხვევა (Logani et al. 2000; Zacks et al. 1998). მრავალრიცხოვანმა კვლევამ აჩვენა, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეების სიხშირე ასეთ დიაგნოსტიკურ შემთხვევებში არის 60-75% და საინტერესოა, რომ ჰისტოლოგიური გამოკვლევის დროს უმეტეს შემთხვევაში აღმოჩენილია ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტი (Zacks et al. 1998; Baloch et al. 2008).

ზემოხსენებული კვლევები მოწმობს, რომ არსებობს მნიშვნელოვანი განსხვავება მეცნიერთა შორის ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტის დიაგნოზში, რაც ხშირად ქმნიდა მკურნალობის დილემას კლინიცისტებს შორის, ე.ი. იმ შემთხვევებში, როდესაც საჭირო იყო ლობექტომია, (როგორც საწყისი პროცედურა) და/ან რადიაქტიური იოდით აბლაცია. ამ დიაგნოსტიკური დილემის შედეგი იყო ის, რომ ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ფოლიკულური ვარიანტის მრავალი შემთხვევა (განსაკუთრებით ინკაფსულირებული დაზიანებები) იგზავნებოდა ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის ექსპერტებთან დადასტურების მიზნით (Renshaw and Gould 2002; Baloch and LiVolsi 2006).

ტერმინოლოგიური დილემა

2015 წელს, ენდოკრინული პათოლოგიების, მოლეკულური პათოლოგიების და კლინიცისტების საერთაშორისო ჯგუფმა შეისწავლა პაპილური კარცინომისთვის დამახასიათებელი ბირთვების მქონე კაფსულირებული ნეოპლაზიების დიდი რაოდენობა და აჩვენა, რომ თუ არ იყო ინვაზია, ეს დაზიანებები პაციენტისთვის ძალიან დაბალ რისკს ატარებდა, კონსერვატიული მკურნალობის შემთხვევაშიც კი. თუმცა, ინვაზიის შემთხვევაში და, განსაკუთრებით, სისხლძარღვში ინვაზიის დროს, ეს სიმსივნეები ხასიათდებოდნენ აგრესიული ქცევით და ჰემატოგენური მეტასტაზების განვითარებით. იმ ფარისებრ ჯირკვალში, სადაც განვითარდა პაპილური კარცინომის არაინვაზიური ინკაფსულირებული ფოლიკულური ვარიანტი, ხშირად არსებობდა ცალკეული პაპილური მიკროკარცინომა ან მრავლობითი მიკროკარცინომა, რაც ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზებს წარმოადგენდა და არა კაფსულირებულ პრენეოპლაზიებს (LiVolsi and Baloch 2017).

ფარისებრ ჯირკვალში არსებული ერთადერთი კვანძის დროს არაინვაზიური ინკაფსულირებული ფოლიკულური სიმსივნის არსებობა იმდენად დაბალ რისკს წარმოადგენდა, რომ მიზანშეწონილი არ იყო ამ სიმსივნეებისთვის „კარცინომად“ შეფასება. მკვლევარების ჯგუფმა მიუთითა კვლევებზე, რომლებიც ხაზს უსვამდნენ პაციენტებსა და მათ ოჯახებში გამოწვეულ სტრესზე, როდესაც გამოიყენებოდა ეს

დიაგნოსტიკური ტერმინი (Hodak et al. 2016). ლიტერატურაში შემოთავაზებული იყო სხვადასხვა დიაგნოსტიკური ტერმინი ამ კაფსულირებული დაზიანებებისთვის: "ატოპიური ადენომა" (Fukunaga et al. 2008; Tzen, Huang and Fu 2003), "სასაზღვრო დაზიანება" (Kakudo et al. 2015) და გაურკვეველი ავთვისებიანი პოტენციალის სიმსივნეები (Williams 2000).

ამრიგად, სპეციალისტების ჯგუფმა, ხანგრძლივი დისკუსიისა და მრავალი შესაძლებელი სახელწოდების შემდეგ, შეიმუშავა დიაგნოსტიკური ტერმინი - „ფარისებრი ჯირკვლის არაინვაზიური ფოლიკულური ნეოპლაზია პაპილურის მსგავსი ბირთვული მახასიათებლებით (Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillarylike nuclear features (NIFTP)) (Nikiforov et al. 2016). ეს ტერმინი, თუმცა, სავარაუდოდ, გამართულად არ ჟღერს, თავიდან აიცილებს სიტყვებს: „კარცინომა“, „კიბო“, „ავთვისებიანი“ და „გაურკვეველი“. ხაზს უსვამს დაზიანების თავისებურებებს, ანუ „არაინვაზიურს“, „ფოლიკულურს“, „ნეოპლაზიას“. მნიშვნელოვანია NIFTP-ში „ბირთვული ციტოლოგიის“ ჩართვა, რადგან FNA-ის ზოგიერთ შემთხვევაში ვლინდება ატოპიური ბირთვული მახასიათებლები, რომლებიც მიუთითებენ ან საექვო ფარისებრი ჯირკვლის პაპილურ კარცინომაზე. კვლევებმა აჩვენა, რომ მათი უმრავლესობა FNA-ზე დიაგნოსტიკური იქნება როგორც გაურკვეველი სახის ატოპია/ფოლიკულური დაზიანება, ფოლიკულური ნეოპლაზია ან როგორც საექვო ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა (LiVolsi and Baloch 2017).

NIFTP-ის აღწერილობითი ტერმინები "შეესაბამება" შემდეგ დაზიანებას:

„არაინვაზიური“: ამ დაზიანებებიდან ბევრი ინკაფსულირებულია, ზოგიერთი მხოლოდ შემოსაზღვრულია. ჰისტოლოგიური თავისებურება ინვაზიის გარეშე გადამწყვეტია დიაგნოზისთვის. კაფსულის შეჭრა შეიძლება იყოს კეროვანი; არაინკაფსულირებული სიმსივნეების დროს შეიძლება შეგვხვდეს სიმსივნური ფოლიკულების გავრცელება ან ინფილტრაცია მიმდებარე ფარისებრ ჯირკვალში. ზოგიერთი კვლევა რეკომენდაციას უწევს იმუნოშეღებვას HBME-1-ით, როგორც მარკერი ამ ინვაზიური ფოლიკულებისთვის. არაინვაზიურობის დადგენა

მნიშვნელოვანია და, შესაბამისად, საჭიროებს ჰისტოლოგიურ გამოკვლევას ზუსტი დიაგნოზის უზრუნველსაყოფად (LiVolsi and Baloch 2017).

„ფოლიკულური“: დაზიანების ზრდა უპირატესად ან ერთმნიშვნელოვნად ფოლიკულურია. ლიტერატურაში აღწერილია დიფუზური ან მრავალფოკალური „მიკროფოლიკულური“ ზრდა. ზოგიერთ დაზიანებისას ასევე აღინიშნება მაკროფოლიკულები. ხშირად, მიკროფოლიკულები მაკროფოლიკულებს შორის გვხვდება გადანაწილებული და შეიცავს ატიპურ ბირთვებს. სოლიდური ზრდის უბნები დასაშვებია, მაგრამ არ უნდა აღემატებოდეს დაზიანების 30%-ს; ასეთ შემთხვევებში უნდა შეფასდეს ნეკროზისა და მიტოზური ცვლილებები, რათა გამოირიცხოს დაბალდიფერენცირებული კარცინომა, გარდა ამისა არ უნდა აღინიშნებოდეს ფსამომური სხეულები (Nikiforov et al. 2016).

„ნეოპლაზია“: მოლეკულური ანალიზის წინასწარი მონაცემები ვარაუდობს, რომ ეს არის კლონური ნეოპლაზიები, რომლებიც ხშირად შეიცავს მუტაციებს RAS გენში (Nikiforov et al. 2016; Kakarmath et al. 2016). ისინი არ წარმოადგენენ ჰიპერპლაზიურ ან ადენომატოზურ კვანძებს; ასევე, ხშირად კაფსულირებული, ჰიპერუჯრედული და ჰისტოლოგიურად ერთფეროვანია მათი უჯრედული შემადგენლობით.

„პაპილური ბირთვული მახასიათებლები“: ეს სიმსივნეები ფოლიკულური ადენომისგან განსხვავდება პაპილური კარცინომის ბირთვული მახასიათებლების არსებობით. ამ სიმსივნეების თავდაპირველი შეფასება მოიცავდა ცხრაპუნქტიან შეფასების სქემას (შემდგომში შემცირდა სამ პუნქტამდე), რომელიც აფასებდა შემდეგ ბირთვულ პარამეტრებს: ფორმა/ზომა, მემბრანის დარღვევები და ქრომატინის მახასიათებლები (Nikiforov et al. 2016).

ბირთვული ნიშნები შეიძლება იყოს დიფუზური ან მულტიფოკალური. ისევე როგორც ინვაზიური ინკაფსულირებული სიმსივნეების შემთხვევაში, ბირთვები ავლენენ კლასიკური პაპილური კარცინომის დამახასიათებელ ნიშნებს, გარდა იმისა, რომ ინტრანუკლეარული ჩანართები იშვიათია და ბირთვები ხშირად უფრო მომრგვალოა, ვიდრე ოვალური.

Nikiforov და თანაავტორები მიუთითებენ, რომ კვლევაში შესწავლილ დაზიანებებს შეიძლება ჰქონდეს მუტაციები RAS გენში - 30%, და PPARG ან THADA გენის შერწყმა - 44% და მხოლოდ ერთ შემთხვევაში ვლინდებოდა BRAF K601E მუტაცია. ინვაზიურ დაზიანებებთან შედარებით, განსაკუთრებით სისხლძარღვთა ინვაზიის მქონე დაზიანებებთან შედარებით, არც ერთი NIFTP შემთხვევა არ აჩვენებს TERT ან p53 მუტაციებს (Nikiforov et al. 2016).

2.5. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა (PTMC)

პაპილური მიკროკარცინომა (PTMC) არის მცირე ზომის პაპილური თიროიდული კარცინომა (PTC), რომლის დიამეტრიც 1 სმ. ან უფრო ნაკლებია. უკანასკნელი რამდენიმე ათწლეულის მანძილზე, PTC-ის სიხშირე ბევრ ქვეყანაში მკვეთრად გაიზარდა, PTMC-ის გამოვლენაც ზრდის ყველაზე მაღალი მაჩვენებელით ხასიათდება. მკვლევარების უმრავლესობამ დაასკვნა, რომ PTC-ს ეს გაზრდილი სიხშირე ასახავს სუბკლინიკური დაავადებების გამოვლენის ზრდას, როგორცაა მცირე და დაბალი რისკის კარცინომების ულტრაბგერით და ასპირაციული ნემსით (FNA) აღებული მასალის ციტოლოგიური დიაგნოსტიკა. ამდენად, პაპილური მიკროკარცინომა (PTMC) გახდა პაპილური თიროიდული კარცინომის (PTC) ყველაზე გავრცელებული კლინიკურ-მორფოლოგიური ვარიანტი და ქირურგიული გზით ნამკურნალები ყველა თიროიდული კარცინომის თითქმის ნახევარი (Kakudo et al. 2013).

PTMC არის ავთვისებიანი სიმსივნე, რომლის დროსაც ლიმფური კვანძის მეტასტაზები 50%-მდე შემთხვევაში ვლინდება, წარმოადგენს მაღალდიფერენცირებულ ვარიანტს, დაავადებულთა სიკვდილიანობის მაჩვენებელი დაავადებიდან 10 წლის შემდეგ 1%-ზე ნაკლებია. ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომით დაავადებულ პაციენტებში კარცინომის მიკრო კერები ხშირად გვხვდება, როგორც ინტრათიროიდული მეტასტაზები ან მულტიფოკალური PTMC ექსტრათიროიდულად, ასევე ფარისებრი ჯირკვლის საპირისპირო წილში.

ინტრათიროიდული მეტასტაზებისა და ფარისებრი ჯირკვლის ნარჩენ ქსოვილში მულტიფოკალური PTMC-ის მაღალი მაჩვენებელი ამართლებს ქირურგებს, რომლებიც

PTC-ს მქონე პაციენტების მკურნალობაში იყენებენ ტოტალურ თიროიდექტომიას, ნაცვლად ლობექტომიისა (Kakudo et al. 2013).

2.6. ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები

ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების უმნიშვნელოვანესი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმია პაპილური თიროიდული კარცინომის უჯრედთა ბირთვის თვისებები (Papillary thyroid carcinoma (PTC) nuclear features (PTC-N)). PTC-N არის PTC-ის დიაგნოზის ოქროს სტანდარტი, ისევე როგორც სიმსივნური ქსოვილის პაპილური სტრუქტურა და ინვაზიური ზრდა. PTC-N-ის შეფასება საშუალებას აძლევს პათოლოგებს მიკროსკოპულ კერებში გამოავლინონ PTMC, მაშინაც კი, თუ მათი დიამეტრი 1მმ-ზე ნაკლებია. PTC-ს ბიოლოგიური მახასიათებლები და კლინიკური სტადია დიაგნოსტიკისას დიდწილად განსაზღვრავს მის კლინიკურ მიმდინარეობას. შედეგად, PTMC-ის უმრავლესობა შემოფარგლულია ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილით და ხასიათდება კარგი პროგნოზით, როგორც კეთილთვისებიანი სიმსივნეები (Kakudo et al. 2012; Kakudo et al. 2013; Pacini 2012; Liu et al. 2010; Noguchi et al. 2008).

WHO (World Health Organization) ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების კლასიფიკაციის განმარტებითა და აღწერით, არ არსებობს პაპილური თიროიდული კარცინომის ცნობილი წინასწარი დაზიანება (პრეკანცერი). ადრეული მცირე PTC შეიძლება წარმოიქმნას ორ სხვადასხვა სიტუაციაში: ფარისებრი ჯირკვლის ნორმულ პარენქიმაში (de novo cancer) ან ფარისებრი ჯირკვლის კვანძში (cancer in adenoma). PTMC, ჩვეულებრივ, არის მცირე PTC, რომელიც ვითარდება ფარისებრი ჯირკვლის ნორმულ პარენქიმაში ან ფარისებრი ჯირკვლის არანეოპლაზიური დაზიანების დროს, როგორცაა ჰაშიმოტოს დაავადება. ფოკალური PTC-N ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაზიანებისას, ჩვეულებრივ, გამორიცხავს PTMC-ს, რადგან ყველა კვანძი, ტრადიციულად, დიაგნოსტიკდება, როგორც კაფსულირებული პაპილური კარცინომა (როგორც ზოგადი ტიპი ან ფოლიკულური ვარიანტი) ან ე.წ. მაღალდიფერენცირებული სიმსივნე გაურკვეველი ავთვისებიანი პოტენციალით (well-differentiated tumors of

uncertain malignant potential (WDT-UMP)). აქედან გამომდინარე, PTMC-ები, მცირე სიმსივნეები PTC-N-ით არაკვანძოვან ფარისებრ ჯირკვალში, შეიძლება იყოს PTC-ის ადრეული ფაზა ან PTC-ის წინარე დაზიანება (კიბოსწინარე, მოსაზღვრე დაზიანება ან grey zone lesion). ამგვარად, PTMC შეიძლება იყოს PTC-ის წინამორბედი დაზიანების ერთ-ერთი ვარიანტი და არა მაღალგანვითარებული კლინიკური კიბო ან ჭეშმარიტი კიბო სიკვდილიანობის მაღალი მაჩვენებლით (Kakudo et al. 2013; Liu et al. 2010).

2.7. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი (HT)

ჰაშიმოტოს თიროიდიტი (HT), ასევე ცნობილი, როგორც ქრონიკული აუტოიმუნური ლიმფოციტური თიროიდიტი, ანუ ლიმფომატოზური ჩიყვი, პირვალად აღწერა ჰაკარუ ჰაშიმოტომ 1912 წელს, ეს არის ფარისებრი ჯირკვლის ყველაზე გავრცელებული ანთებითი დაავადება და ჰიპოთირეოზის ყველაზე გავრცელებული მიზეზი მოზრდილებში. HT არის აუტოიმუნური ბუნების დაზიანება, რომელიც ხასიათდება შრატში თიროიდული აუტოანტისხეულების მომატებით, ფარისებრი ჯირკვლის უკმარისობის თანდათანობითი განვითარებით და ჩიყვის ჩამოყალიბებით. ტიპური ქსოვილოვანი ცვლილებები HT-ის დროს წარმოდგენილია ლიმფოპლაზმოციტური ინფილტრაციით და ლიმფოიდური ფოლიკულების ფორმირებით, კარგად განვითარებული გერმინაციული ცენტრებით. ამავდროულად, HT ჰისტოლოგიურად და ჰისტოპათოლოგიურად არ წარმოადგენს ერთგვაროვანი რიგის დაზიანებებს. რამდენიმე ქვეტიპი HT-ისა, შესაბამისი კლინიკურ-პათოლოგიური თავისებურებებით, საკმარისად განსხვავდება ტიპური HT-ის სურათისაგან, რაც უკანასკნელ წლებში იყო აღწერილი, როგორც ჯირკვლოვანი პარენქიმა, ჩანაცვლებული მკვეთრად გამოხატული ფიბროზით, შემომსაზღვრელ ქსოვილში HT-ისთვის დამახასიათებელი სურათით. რიდელის თიროიდიტისაგან (RT) განსხვავებით, HT-ის ფიბროზული ვარიანტის დროს არ არის გამოხატული ექსტრათიროიდული ფიბროზი (Kamisawa et al. 2003; Pearce, Farwell and Braverman 2003).

ზოგიერთი მკვლევარი აცხადებს, რომ HT არის პაპილური თიროიდული კარცინომის (PTC) და ავთვისებიანი ლიმფომის რისკ ფაქტორი. აქედან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია, რომ ექიმებმა HT-ის ფონზე გამოავლინონ PTC ან სხვა ტიპის თიროიდული ნეოპლაზიები, რათა უზრუნველყონ შესაბამისი მკურნალობა. PTC-სა და ფოლიკულური ნეოპლაზიების ციტოლოგიური თავისებურებანი ხშირად აღინიშნება HT-ის მქონე პაციენტებში ფარისებრი ჯირკვლიდან ასპირაციულ-ბიოფსიური მეთოდით (FNA) აღებული მასალის ციტოლოგიური კვლევისას. თუმცა, მექანიზმები ან განმარტებები, თუ რატომ აღინიშნება ხშირად ეს ატიპური უჯრედები HT-ს მქონე პაციენტებში, კარგად არ არის დასაბუთებული ფაქტებით (Wakasa et al. 2013).

HT-ის დიაგნოზი ისმევა კლინიკურად, კლინიკურ გაიდლაინებში მოცემული დიაგნოსტიკური კრიტერიუმებია: 1) დიფუზური და უმტკივნეულო (non-tender) ჩიყვი, 2) გრეივისის დაავადების გამორიცხვა და 3) აუტოანტისხეულების (TgAb, TPOAb) არსებობა შრატში. ზოგიერთი მკვლევარი აცხადებს, რომ PTC და ავთვისებიანი ლიმფომა უფრო მეტი სიხშირით გვხვდება HT-ით დაავადებულ პაციენტებში, ვიდრე პაციენტებში HT-ის გარეშე (Wakasa et al. 2013; Replinger et al. 2008).

HT-ის ფონზე განვითარებული კეთილთვისებიანი ფოლიკულური უჯრედების მორფოლოგიური ცვლილებები შეიძლება დაემსგავსოს პაპილური თიროიდული კარცინომის დროს განვითარებულ ცვლილებებს. კვლევებით დადგინდა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის ნიმუშებში გვხვდება ორი ტიპის ატიპური უჯრედი - 1. უმწიფარი ფოლიკულური უჯრედები ჭიმების მსგავს (cord-like) სტრუქტურებში და 2. სოლიდური ბაზალური უჯრედები. ორივე ტიპის უჯრედს გააჩნია ფოლიკულური უჯრედების ბუნება, შესაბამისად, ვლინდება პოზიტიური იმუნორეაქტიულობა თიროიდული ტრანსკრიპციის ფაქტორ 1-ზე (Thyroid Transcription Factor 1). p63-ზე პოზიტიურია სოლიდური ბაზალური უჯრედებიც, მაგრამ არა უმწიფარი ფოლიკულური უჯრედები cord-like სტრუქტურებში, რაც მიუთითებს, რომ სოლიდური ბაზალური უჯრედები ინარჩუნებენ ღეროვანი უჯრედების ბუნებას (Wakasa et al. 2013).

ამჟამად, PTMC-ს კლინიკური დიაგნოზი ძირითადად დამოკიდებულია კლინიკურ გამოვლინებებზე და ჰისტოპათოლოგიურ სურათზე. თუმცა, ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევის სპეციფიკა და სიზუსტე ჩვეულებრივ დაბალია PTMC-ს ინვაზიურობის გამო. ამდენად, აუცილებელია შესაბამისი სიმსივნური მარკერებისა და პრედიქტორების გამოვლენა PTMC-ს დიაგნოსტიკისა და პრეოპერაციული შეფასების დროს.

კიბოს კვლევებში ნაჩვენებია, რომ მატრიქსული მეტალპროტეინაზები (MMPs), ცინკდამოკიდებული ენდოპროტეაზების ოჯახი, ექსტრაცელულური მატრიქსის, პროტეინებისა და ბაზალური მემბრანის დეგრადაციის უნართ მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ კიბოსა და მეტასტაზირების მრავალ ეტაპზე. მატრიქსული მეტალპროტეინაზა-2 და 9 წარმოადგენს კოლაგენაზებს, რომლებიც შლიან ბაზალური მემბრანის IV ტიპის კოლაგენს და დიდი მნიშვნელობა აქვთ სიმსივნურ ქსოვილში - ანგიოგენეზს, ინვაზიასა და მეტასტაზირებაში, რადგან ზრდიან პროანგიოგენური ფაქტორების ბიოშელწევადობას. ამიტომ, MMP-2-ისა და MMP-9-ს გამოვლენა არის სიმსივნის ავთვისებიანობისა და პროგრესიის მარკერი. კვლევები გვიჩვენებს, რომ MMP-2-ისა და MMP-9-ს დონე PTMC-ს მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვნად მაღალია, ვიდრე ჯანმრთელ ადამიანებში ან პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი კვანძები (He et al. 2017; Marečko et al. 2014).

ჰაშიმოტოს თიროიდიტის მქონე პაციენტის ფარისებრი ჯირკვალის შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ ჯირკვალში ფიქსირდება უმწიფარი ფოლიკულური უჯრედების რაოდენობის ზრდა. საინტერესოა, რომ ზოგიერთი უმწიფარი უჯრედი ხასიათდება p63 ცილის ექსპრესიით და ვლინდება SCN-თან (solid cell nests) მსგავსება, ვარაუდობენ, რომ ეს უჯრედები შეიძლება იყოს ფარისებრი ჯირკვლის ღეროვანი/წინამორბედი უჯრედები. ამ დასკვნებმა შეიძლება დააზუსტოს განმარტება იმის შესახებ, თუ რატომ არის ჰაშიმოტოს დაავადების დროს გამოვლენილი ატიპური ფოლიკულური უჯრედები საექვო პაპილურ თიროიდულ კარცინომაზე, და რატომ შეიძლება გაკეთდეს ციტოლოგიური დიაგნოზის მცდარი ინტერპრეტაცია (Kakudo 2013; Kakudo et al. 2013; Wakasa et al. 2013).

სიმსივნის ცილა p63, ასევე ცნობილი, როგორც ტრანსფორმაციული ცილა 63, ადამიანებში კოდირებულია TP63 გენის მიერ. ეს გენი p53 ტრანსკრიპციული ფაქტორის ოჯახის წევრია. TP63 ჩართულია სხვადასხვა ფუნქციაში: კანის განვითარება, ზრდასრულებში ღეროვანი/წინამორბედი უჯრედების რეგულირება, აპოპტოზი (Como et al. 2002).

ბოლო წლებში სპეციალისტების ყურადღება ფოკუსირდება ანგიოგენეზის ფაქტორებზე, რადგან ანგიოგენეზი ითვლება ზრდის ხელშემწყობ გადამწყვეტ ფაქტორად; ასევე სიმსივნის მეტასტაზირების, de novo სისხლძარღვების წარმოქმნის მასტიმულირებელ ფაქტორად, როგორც ნორმაში, ასევე პათოლოგიის დროს. მკვლევარები ნეოანგიოგენეზს აფასებენ, როგორც მრავალსაფეხურიან პროცესს, დაკავშირებულს უჯრედშორისი მატრიქსის მოდელირებასთან (Ferrara, Gerber and LeCouter 2003; Rzeszutko, Rzeszutko and Dziegiel 2004; Jebreel et al. 2007). მსგავსი მიდგომა აღინიშნება ძუძუს, შარდის ბუშტის, კუჭის, საკვერცხის, საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეებში, სადაც გაძლიერებული ანგიოგენეზი ასოცირდება მეტასტაზების განვითარებასთან და ხასიათდება მძიმე პროგნოზით (Anan et al. 1996; Nagura et al. 2001; Viacava et al. 2007).

ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის ცვლილებათა ინდუქციაში დიდ როლს ასრულებს მისი სისხლის მიმოქცევის სისტემის ცვლილება, გაძლიერება ან რედუქცია, ანგიოგენეზის რაოდენობრივი ან თვისობრივი შეცვლა. ანგიოგენეზი წარმოადგენს მრავალსაფეხურიან პროცესს, ქსოვილის ბიოპოტენციალის შეფასების წამყვან ფაქტორს (Rzeszutko, Rzeszutko and Dziegiel 2004).

ანგიოგენეზის ფაქტორებიდან აღსანიშნავია სისხლძარღვოვანი ენდოთელური ზრდის ფაქტორი (VEGF), რომელიც თავის მხრივ ორი სახით არსებობს: VEGF-1 და VEGF-2. იგი არის მიკროსისხლძარღვების ამომფენი ენდოთელიოციტების ზრდის სტიმულატორი, შეუძლია გააძლიეროს მათი პროლიფერაცია, როგორც ფიზიოლოგიურ, ისე პათოლოგიურ პირობებში. VEGF-განპირობებული ზოგადი ეფექტი ვლინდება ენდოთელიოციტებში VEGF-2 ექსპრესიით, ამავე დროს, VEGF-1 ასრულებს ანგიოგენეზის რეგულატორის როლს პარაკრინული ეფექტის საშუალებით, ასევე

აუტოკრინული რეგულატორული რგოლის ინჰიბირებით და სხვ (Ferrara, Gerber and LeCouter 2003; Itoh et al. 2009; Saleh et al. 2010).

ნეოვასკულარიზაციასა და მიკროსისხლძარღვების სიმკვრივეს შორის დამტკიცებული კორელაციის მიუხედავად, ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურული ძვრები ამ პოზიციიდან არასაკმარისად არის შესწავლილი. უფრო მეტიც, არსებობს გამოკვლევები, რომლებიც მიუთითებენ დაავადების გამოვლინებასა და ზრდის ბიოლოგიურ პოტენციალს შორის დისბალანსზე (Sanders and Silverman 1998; Akslen and Livolsi 2000).

ანგიოგენეზი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ტრანსფორმირებული ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციაში, როდესაც ენდოთელური უჯრედების პროლიფერაცია უსწრებს თირეოციტების ჰიპერპლაზიას. რიგ ნაშრომებში ნაჩვენებია, რომ ანგიოგენეზის დათრგუნვა შესაძლებელია ზოგიერთი ზრდის ფაქტორით, კერძოდ, ენდოთელიოციტების აპოპტოზის სტიმულატორით, მაგალითად, ენდოსტატინით. ენდოსტატინს შეუძლია გამოიწვიოს ენდოთელიოციტებისა და მათი წინამორბედების ენდოსტატინდამოკიდებული აპოპტოზი (Saleh et al. 2010; Hoffmann et al. 2004; Klubo-Gwiedzinska et al. 2007).

ავტორები თანხმდებიან, რომ იმუნომარკერები CD34, CD31, p27 თიროიდული პარენქიმის ზრდის პოტენციალის ადექვატური ინდიკატორებია. VEGF პროდუქციას თვლიან თირეოტროპინ (TSH)-ინდუცირებულად, რადგან TSH ზრდის ქსოვილში VEGFmRNA ცილის შემცველობას. ანგიოგენეზი ხორციელდება უკვე არსებული ენდოთელიოციტებისაგან ახალი სისხლძარღვების ფორმირების სტიმულაციით. VEGF სისხლძარღვოვანი ენდოთელური ზრდის ფაქტორი სპეციალური მიტოგენია ენდოთელური უჯრედებისთვის. დადგენილია ფარისებრ ჯირკვალში მისი მთავარი ანგიოგენეზური მედიატორის ფუნქცია (Hoffmann et al. 2004; Klubo-Gwiedzinska et al. 2007).

ანგიოგენეზის ფუნდამენტური გამოკვლევები ერთეულია. აშშ-ს ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტი (NIH) აქვეყნებს სტატისტიკას 50 რელევანტური გამოკვლევის შესახებ, რომლებიც ადასტურებენ, რომ:

1. VEGF ექსპრესია ადენომატოზური ზრდის დროს უფრო მაღალია, ვიდრე ნორმულ ფარისებრ ჯირკვალში;
2. კარცინომების დროს არსებობს სისხლით მომარაგების განსაკუთრებული სახე - გლომერულური, რომლის წყარო არის ორგანოს ფიბროზული კაფსულა;
3. ახალი კვანძოვანი წარმონაქმნები ხასიათდება VEGF-ის დაბალი ექსპრესიით (Viacava et al. 2007; El Demellawy, Nasr and Alowami 2008).

ბევრი მკვლევარის დასკვნით (Saleh et al. 2010; McHenry and Phitayakorn 2011), ფარისებრ ჯირკვალში ანგიოგენეზის ვიზუალიზაციისთვის სხვადასხვა ანტისხეულების ექსპრესიამ და შეფასების მიზნით ცვლადი პარამეტრების გამოყენებამ შეიძლება მიგვიყვანოს განსხვავებულ შედეგებამდე და დასკვნებამდე. მიკროსისხლძარღვების რაოდენობა განსხვავდება სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის ნეოპლაზიაში. კეთილთვისებიან პროცესში სისხლძარღვების რაოდენობამ გადააჭარბა მათ რიცხვს ავთვისებიან სიმსივნეებში. ასე, მაგალითად, ავთვისებიან სიმსივნეებს შორის მიკროსისხლძარღვების მაქსიმუმი აღმოჩენილი იყო პაპილურ კარცინომაში, რაც შეიძლება აიხსნას სწორედ დაზიანების კონკრეტული ჰისტოლოგიური ტიპით. ამ მონაცემების საშუალებით შეიძლება გაკეთდეს დასკვნა, რომ ანგიოგენეზი, რომელიც თან ახლავს კეთილთვისებიან ჰიპერტროფულ ცვლილებებს, მათ შორის, დიფუზურ ტოქსიკურ ჩიყვს, რეალიზდება მცირე დიამეტრის მრავალრიცხოვანი სისხლძარღვების ფორმირებით, მაშინ, როდესაც ავთვისებიან სიმსივნეებში წარმოდგენილია დიდი დიამეტრის სისხლძარღვებით (Jebreel et al. 2007). სისხლძარღვებით დაკავებული ფართობი ფარისებრი ჯირკვლის ცალკეულ კვანძოვან წარმონაქმნებში იყო ანალოგიური, მიუხედავად სხვაობისა ახალწარმოქმნილ მიკროსისხლძარღვთა რაოდენობაში, ამიტომ ფარისებრ ჯირკვალში ანგიოგენეზის შესწავლისას გამოყოფენ ახალი წარმონაქმნების ორ სახეობას: ჰიპო- და ჰიპერვასკულარულს (Rzeszutko, Rzeszutko and Dziegiel 2004).

ცნობილია, რომ Hashimoto-ს თიროიდიტი და Greaves დაავადება წარმოადგენს აუტოიმუნური თიროიდიტის ყველაზე ცნობილ და გავრცელებულ ფორმებს. ორივეს ახასიათებს ლიმფოციტური ინფილტრატები და აუტოაქტიურობა თიროიდული

აუტოანტიგენების მიმართ. ქრონიკული ლიმფოიდური თიროიდიტი აუტოიმუნური დაავადებაა, რომელსაც ახასიათებს ფიბროზი, ლიმფოციტური ინფილტრაცია და პარენქიმის ატროფია. Hashimoto-ს თიროიდიტი გამოირჩევა თიროიდული პარენქიმის ინფილტრაციით იმუნოკომპეტენტური უჯრედებით, პარენქიმის დესტრუქციითა და ფიბროზული ქსოვილით ჩანაცვლებით, რასაც თან სდევს ჰიპოთიროიდიზმი. Riedel-ის თიროიდიტისაგან განსხვავებით, HT-ის ფიბროზული ვარიანტის დროს არ არის გამოხატული ექსტრათიროიდული ფიბროზი (Kamisawa et al. 2003; Pearce, Farwell and Braverman 2003).

2.8. რიდელის თიროიდიტი (RT)

რიდელის თიროიდიტი (RT) არის ფარისებრი ჯირკვლის იშვიათი ქრონიკული ანთებითი დაავადება, რომელსაც ახასიათებს ფჯ-ის ნორმული პარენქიმის ჩანაცვლება მკვრივი ფიბროზული ქსოვილით, ასევე ექსტრათიროიდული ფიბროზული პროცესების გააქტივება. სახელდობრ, ფიბროზი ვრცელდება კისრის მიმდებარე რბილ ქსოვილში და ფჯ-ის კაფსულაში. ფიბროზის გავრცელება ფჯ-ის გარეთ ასევე განასხვავებს რიდელის თიროიდიტს ჰაშიმოტოს თიროიდიტის ფიბროზული ვარიანტისგან. პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნება ეუთირეოზი, ან სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი (30%), იშვიათად შეიძლება განვითარდეს ჰიპერთირეოზი, რაც დამოკიდებულია ფჯ-ის პარენქიმის ფიბროზული ქსოვილით ჩანაცვლების ხარისხზე (Schwaegerle, Bauer and Esselstyn 1988).

მიუხედავად იმისა, რომ PTC არის ფარისებრი ჯირკვლის ძირითადი ავთვისებიანი დაზიანება და მოიცავს დიფერენცირებული ფარისებრი კარცინომის უმრავლესობას, ცოტა რამ არის ცნობილი PTC-ში კიბოს ღეროვანი უჯრედების არსებობის შესახებ. XIX საუკუნის ბოლოს, რუდოლფ ვირხოვმა პირველად აღწერა სიმსივნეში მცირე გლობულები, რომლებიც შეიძლება გაიზარდოს დამოუკიდებლად და მისი აღმოჩენა შეიძლება განიხილებოდეს, როგორც კიბოს ღეროვანი უჯრედის თეორია. ამ თეორიის როლი დადგენილია მწვავე მიელოციტური ლეიკოზების, სარძევე ჯირკვლის, მსხვილი

ნაწლავის და პანკრეასის სიმსივნეების წარმოშობაში. აღსანიშნავია, რომ პაციენტების PTC ნიმუშების მოპოვება რთულია, პაციენტებში PTC-ს შედარებით ნელი ზრდით, სიმსივნური უჯრედების ხაზის ნაკლებობით და კიბოს ღეროვანი უჯრედების იზოლაციის არაადექვატური მეთოდებით. კვლევებით დადგენილია, რომ კიბოს ღეროვანი უჯრედების პოპულაციები ვლინდება CD44-ითა და CD24-ით. მაგრამ უნდა აღინიშნოს, რომ კიბოს ღეროვანი უჯრედების პოპულაციის უმრავლესობას CD44-ის უფრო მაღალი ექსპრესია ახასიათებს, ვიდრე CD24-ის (Ahn et al. 2014).

უჯრედულ გაყოფას აკონტროლებს ჰომოლოგიური სერინ-თრეონინ კინაზას (ანუ Cyclin-დამოკიდებული კინაზების) ჯაჭვის შეთანხმებული მოქმედება (Cdk). აღწერილია 9 Cdk (Cdk1-Cdk9) და Cyclin-ის (A-დან T-მდე) 15 სხვადასხვა ტიპი, რომლებიც Cyclin-დამოკიდებულ კინაზებთან წარმოქმნიან აქტიურ კომპლექსებს. მიტოზური ციკლის ყოველი ფაზისათვის დამახასიათებელია განსაზღვრული ტიპის Cdk/Cyclin აქტივობა. სასიგნალო მოლეკულების 9 ურთიერთქმედება აკონტროლებს მიტოზური ციკლის მიმდინარეობას. G1-დან S ფაზაში უჯრედების გადასვლაში გადამწყვეტი როლი ენიჭება Cyclin D, E და მასთან დაკავშირებულ Cdk.

ზოგიერთი მონაცემებით Galectin-ის ოჯახის ცილები მონაწილეობენ ზრდის პროცესებში, უჯრედის ადჰეზიის და მიგრაციის პროცესებში, ჩართულები არიან ანთების საწინააღმდეგო პროცესებში. ასევე ცილა Galectin-3 მოქმედებს კიბოს პროგრესირების ყველა სტადიაზე.

კვლევები გვიჩვენებს, რომ Cyclin D1-სა და Galectin 3-ის ექსპრესია ჰაშიმოტო-ასოცირებულ PTMC-ის დროს მიუთითებს მიკროკარცინომის აგრესიულ ქცევასა და მეტასტაზურ პოტენციალზე (Lantsov et al. 2005; Cvejic et al. 2005).

ფჯ-ის დაავადებათა შორის პოტენციურად პრეკანცერული ფონური პროცესები, რომლებიც ხასიათდება უმწიფარი ფოლიკულური უჯრედების დიდი რიცხვით, ასევე p63 ცილის ექსპრესიით, გვაფიქრებინებს ღეროვანი პოტენციალის არსებობაზე ასეთ უჯრედებში. აქედან გამომდინარე, კვლევის სამუშაო ჰიპოთეზის სახით შეიძლება გამოვთქვათ შემდეგი მოსაზრება: ატიპური ფოლიკულური უჯრედების ბირთვთა „კარცინომა-ტიპური“ თავისებურებანი, ჩვენი დაშვებით, ასოცირებული უნდა იყოს

HT-ის დროს Cyclin D1-სა და Galectin 3-ის ექსპრესიასთან, ხოლო ეს უკანასკნელი კი 11q23 ქრომოსომის (Cyclin D1-ის გენის ლოკაცია) ამპლიფიკაციასთან, რაც განსაკუთრებით ხშირია აუტოიმუნური თიროიდიტების დროს.

ამჟამად არსებული მონაცემების მიხედვით, ფარისებრი ჯირკვლის არასიმსივნური და ანთებითი დაავადებების პათომორფოზის საკითხები კლინიკური ენდოკრინოლოგიისა და პათოლოგიის აქტუალურ პრობლემად რჩება. მრავალრიცხოვან მიმოხილვით სტატიებში საკმარისად დაწვრილებით და სხვადასხვა პოზიციებიდან განხილულია კლინიკური თავისებურებანი, დიაგნოსტიკის საკითხები და მკურნალობა (Dionigi 2018). განსაკუთრებით აქტიურია კვლევები ზრდის ფაქტორების (growth factors) როლის შესახებ ფარისებრი ჯირკვლის „კლასიკური“ და აუტოიმუნური კვანძოვანი პროცესების განვითარებაში (Zimmermann et al. 2004; McHenry and Phitayakorn 2011; Rurua, Gogiashvili and Tsagareli 2013; Eszlinger et al. 2001; McHenry and Phitayakorn 2011).

ყოველივე ზემოთქმულის გათვალისწინებით, განისაზღვრა კვლევის მიზნები და ამოცანები:

1. ფარისებრი ჯირკვლის მიკროკარცინომის ჰისტოპათოლოგიური და მოლეკულურ-ბიოლოგიური პროფილის შესწავლა/სისტემატიზაცია ფარისებრი ჯირკვლის პირობით პრეკანცერული ფონური პროცესების სტრუქტურული დასაბუთებისა და პროგნოზირების მიზნით.
2. იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის შედარებითი შეფასების გზით შერჩეულ იქნას ლიმფოციტური და აუტოიმუნური თიროიდიტების ფონზე განვითარებული PTMC-ის პროგნოზული კრიტერიუმები (ინვაზია, მეტასტაზი, რეციდივი).
3. დადგინდეს შესაძლო სტრუქტურული წინაპირობების არსებობა აუტოიმუნურ თიროიდიტსა და მის ფონზე განვითარებულ პაპილურ მიკროკარცინომას შორის.

3. გამოკვლევის მასალა და მეთოდები

გამოკვლევის მონაცემთა ბაზას წარმოადგენს ორივე სქესის პაციენტებიდან მიღებული ოპერაციული მასალა ტოტალური თიროიდექტომიის, ფჯ ცალმხრივი ლობექტომიის და ნაწილობრივი რეზექციის შემდეგ (n=68). ასევე გამოყენებულია რეტროსპექტიული მასალა (n=48). მასალა მიღებულია თბილისის კლინიკებიდან და დასავლეთ საქართველოს ინტერვენციული მედიცინის ეროვნული ცენტრიდან.

პაციენტებს ჩაუტარდათ ტოტალური თიროიდექტომია სხვადასხვა მიზეზით. მათ შორის: ფჯ ზომაში მომატება, ტრაქეის სტენოზი სუნთქვის გაძნელებით გადიდებული ფარისებრი ჯირკვლის გამო, ტკივილი, კვანძოვანი დაზიანება, პაპილური კარცინომა.

კლინიკური მონაცემები, ლაბორატორიული და ულტრასონოგრაფიული მაჩვენებლები, მკურნალობისა და ოპერაციული ჩარევის მეთოდები მიღებულია შესაბამისი კლინიკური დოკუმენტებიდან პაციენტის წერილობითი ინფორმირებული თანხმობით. ყველა დაკვირვება და მანიპულაცია ჩატარდა ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ბიოეთიკური კომისიის მოთხოვნების შესაბამისად ჰელსინკის ეთიკური პრინციპების დეკლარაციაზე დაყრდნობით (WMA 2013).

3.1. ჰისტოლოგიური კვლევის მეთოდები

ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა უბნებიდან აღებული ქსოვილოვანი ნიმუშები ფიქსირდებოდა 10% ფორმალინის ბუფერულ ხსნარში (pH=7.35). დეჰიდრატაციის შემდეგ მასალის ჩაყალიბება ხდებოდა პარაფინის ბლოკებში. სერიული ანათლები იღებებოდა ჰემატოქსილინითა და ეოზინით (H&E).

3.2. Hashimoto-ს თიროიდიტის და PTC-ის კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების შეფასება

ქირურგიული წესით ამოკვეთილი ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილოვანი ფრაგმენტები დაფიქსირდა ფორმალინის 10% ნეიტრალურ ბუფერულ ხსნარში და ჩაყალიბდა პარაფინში. სერიული ანათლები (4მკმ სისქის) ყველა გამოკვლეული ბლოკიდან იღებებოდა ჰემატოქსილინით და ეოზინით, ასევე იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებით. შესწავლილია თითოეული შემთხვევიდან ხუთზე მეტი ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებილი ანათალი. ერთი ბლოკის პრინციპით შერჩეული იყო მასალა იმუნოჰისტოქიმიური მარკერებისთვის. ყურადღებას ვაქცევდით შემდეგ ჰისტოლოგიურ თავისებურებებს: სტრომის ფიბროზი, ლიმფოპლაზმოციტური ინფილტრაცია, ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულების ზომა, ფოლიკულურ უჯრედთა დეგენერაცია, გიგანტურუჯრედოვანი და/ან ჰისტოციტური ინფილტრაცია, ასევე სოლიდურ უჯრედთა ბუდობრივი ჰიპერპლაზია და ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია. ამ კრიტერიუმების გამოყენება ხელს უწყობს სტრომის ფიბროზის ხარისხის შეფასებას: 3+, თუ თიროიდული პარენქიმის ნახევარი ჩანაცვლებულია ფიბროზული ქსოვილით, 2+, თუ 1/3 პარენქიმისა ჩანაცვლებულია ფიბროზული ქსოვილით; 1+, თუ 1/3-ზე ნაკლები თიროიდული პარენქიმა ჩანაცვლებულია ფიბროზული ქსოვილით და -, თუ ფიბროზი არ არის თვალსაჩინო.

3.3. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მეთოდები

კვლევის მიზანი იყო p63, CD56, TTF-1, Cyclin D1 და S-100 ცილის ექსპრესიის აქტივობის კვლევა ფარისებრი ჯირკვლის ყველა შესწავლილი დაზიანების დროს.

ცილა S-100 რეცეპტორული სტატუსის კვლევა Hurtle-ს თირეოციტებში, რომლებიც არ ექსპრესირებენ TSH-ს, გამოავლენს ამ უჯრედთა პროლიფერაციით მიმდინარე პროცესებს (გამოყენებულია პოლიკლონური ანტისხეულები RTU-S100p ნეიროენდოკრინული გენეზის სტრუქტურებისთვის).

ადამიანის TTF-1 არის 38 Kd ბირთვული პროტეინი (NK-2 ჯგუფის ტრანსკრიპციის ფაქტორი) ასრულებს რა სარეგულაციო ცილისა და ორგანოგენეზის მარეგულირებელი ფაქტორის როლს, მას ახასიათებს ფილტვის, ტვინის და ფარისებრი ჯირკვლის ნორმულ და ნეოპლაზიურ ქსოვილში მაღალი ექსპრესია, რის გამოც წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის ავთვისებიანი ზრდის მნიშვნელოვან მარკერს.

ცრუ დადებითი და ცრუ უარყოფითი შედეგების გამორიცხვის მიზნით იმუნოჰისტოქიმიური რეაქციები ჩატარდა განმეორებით რეჟიმში, ასევე სხვა თიროიდული პათოლოგიის დროს.

ჩვენს მასალაში ყველა შესწავლილი თიროიდული პათოლოგია დაყოფილია 6 ჯგუფად (ცხრილი N1).

ცხრილი N1. შემთხვევების რაოდენობა შესწავლილ ჯგუფებში.

| პათოლოგია | შემთხვევების რაოდენობა |
|-----------|------------------------|
| PTC | 14 |
| PTMC | 12 |
| HT | 32 |
| HT+PTC | 8 |
| RT | 5 |
| დტჩ | 45 |

ყველა ანათალი აღებულია poly-L-lysine-თ დაფარულ სასაგნე მინაზე. რეაქციის თანმიმდევრობა შემდეგია:

- 1) დეპარაფინიზაცია, რეჰიდრატაცია და ინკუბაცია 30 წთ 3% H₂O₂ ხსნარში;
- 2) 20 წთ. ფოსფატურ ბუფერში დაყოვნება (PBS);
- 3) ანტიგენის დემასკირება მიკროტალღური ღუმელის რეჟიმში (600W20 წთ.) ციტრატულ ბუფერში გაცივების ფაზებით (0.01μ;PH 6.0).

ანათლების ინკუბაცია ხდებოდა პირველად ანტისხეულებთან 1 საათით ოთახის ტემპერატურაზე, სამჯერადი გარეცხვით PBS ოთახის ტემპერატურაზე, მეორადი ანტისხეულებით ზემოქმედება და იმუნური კომპლექსების იდენტიფიკაცია სტრუქტავიდინპეროქსიდაზას საშუალებით. ინკუბაცია ხდებოდა:

- 1) p63 (clone 7JUL, Leica, UK)
- 2) CD56 (Bond RTU Leica, UK)
- 3) TTF-1 ანტისხეულები (clone SPT24, Novocastra, UK);
- 4) CyclinD1 (clone D-6, Dako, Denmark)
- 5) ცილა S-100 (clone RTU-S100p Polyclone Antibodies, Biogenex, USA).

შედგების ვიზუალიზაცია ტარდებოდა 0,05% 3,3 დიამინობენზიდინისა და წყალბადის ზეჟანგის გარემოში, ბირთვების დაღებვა ხდებოდა ჰემატოქსილინით, გამჭვირვალობის უზრუნველყოფა – DPX. იმუნოჰისტოქიმიური პროცედურები განხორციელდა ანტისხეულების მწარმოებლის პროტოკოლების დაცვით (BioGenex, USA; Novocastra, UK).

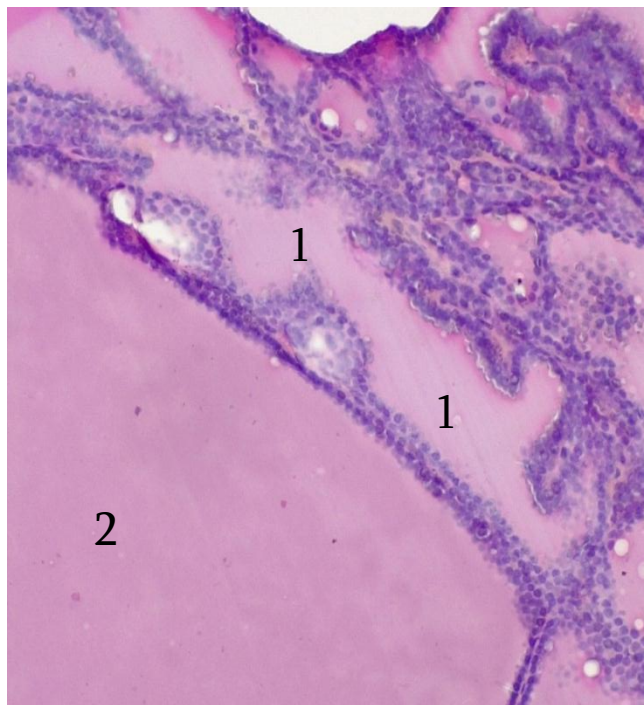
p63, CD56, TTF-1, CyclinD1 და ცილა S-100 ექსპრესიის ინტენსივობას ვითვლიდით ნახევრად რაოდენობრივი მეთოდით, შემდეგი სქემით: უარყოფითი (0), 1= \leq 10%; 2=11-50%; 3=51-80%; 4= \geq 80%

სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოიყენებოდა პროგრამა Microsoft Excel 7.0, ასევე SPSS/PS ვერსია 21.0 Windows-თვის, საჭიროების დროს ჩართული იყო X^2 კრიტერიუმი, Mann–Whitney U ტესტი. შესადარებელ ჯგუფებს შორის ზღვარი $P \leq 0.05$ ითვლებოდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

4. საკუთარი გამოკვლევის შედეგები

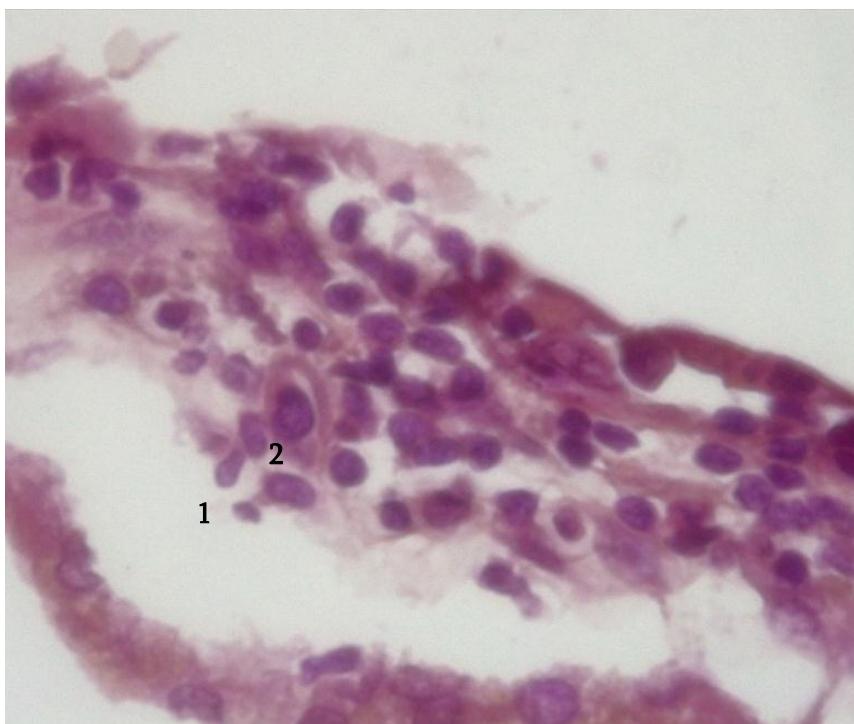
4.1. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვის (დტჩ) ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები

ჰემატოქსილინ-ეოზინით (H&E) შეღებილ მასალაში დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვის (დტჩ) დროს ფოლიკულების ზომების მკვეთრად გამოხატულ ჰეტეროგენობასთან ერთად აღსანიშნავია ფოლიკულების ამომწვენი A-ტიპის თირეოციტების ჰიპერპლაზია, მსხვილი ბირთვი, ბირთვაკები. დამახასიათებელ ნიშანს წარმოადგენს ფოლიკულის სანათურის გაფართოება, ფოლიკულების ბაზალური მემბრანის გასქელება და უჯრედის პლაზმური მემბრანის მოდიფიკაცია, რაც გულისხმობს ზედაპირული მიკროხაოების, წანაზარდების, პაპილებისა და დატოტვილი სტრუქტურების ფორმირებას (სურათი N1).



სურათი N1. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვის ქსოვილის ფრაგმენტი: 1 - პლაზმური მემბრანის მოდიფიკაცია - მიკროხაოები, წანაზარდები, პაპილები. 2 - ფოლიკულის სანათურის გაფართოება. H&E. X200.

არაიშვიათად წარმოდგენილი იყო პარენქიმის უბნები ფოლიკულურ უჯრედთა ბირთვების დისკარიოზით და პოლიმორფიზმით (სურათი N2).



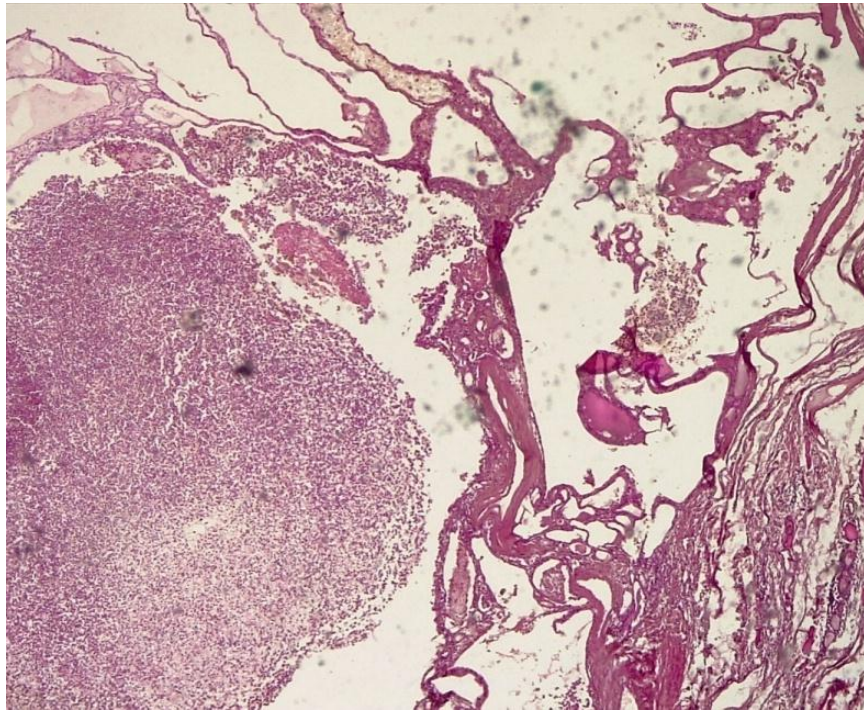
სურათი N2. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი, ფოლიკულურ უჯრედთა ბირთვების დისკარიოზი, პოლიმორფიზმი (1), ატიპია (2).H&E. X1000.

ჩვენს შემთხვევებში დტჩ-ს ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ნიშანი იყო არაერთ მხედველობის ველში აღმოჩენილი თირეოციტების ნეკროზი პიკნოზით. პარენქიმაში გამოხატულია აქტიური ფიბროპლასტიკურ ცვლილებათა ტენდენცია კაპილარების ბაზალური მემბრანების გასქელებით და ექსტრაფოლიკულური ფიბროზით (სურათი N3).

ჰიპერთირეოზის დროს არაიშვიათად ვნახულობთ მრავალშრიან ბაზალურ მემბრანას, მის ნაკეცებს, ნაოჭებს, რაც კაპილართან მისი საკონტაქტო ზედაპირის ზრდას ემსახურება.

დტჩ-ს დროს ჩიყვის ქსოვილში, გარდა პარენქიმულ ელემენტთა რეაქციისა, მნიშვნელოვნად იყო ტრანსფორმირებული ფოლიკულებს შორის სტრომის ელემენტები, დამახასიათებელი იყო ფიბროზული ქსოვილის გროვები რანდომიზებული ჭარბუჯრედოვანი კონების სახით, რაც მათ უმწიფარობაზე მეტყველებს. კოლაგენის ბოჭკოების შესივების, დეფიბრილიზაციისა და ფრაგმენტაციის პარალელურად ადგილი ჰქონდა მათ დესტრუქციას, მთელი კონის ჰომოგენიზაციას და ლიზისს. მუდმივად

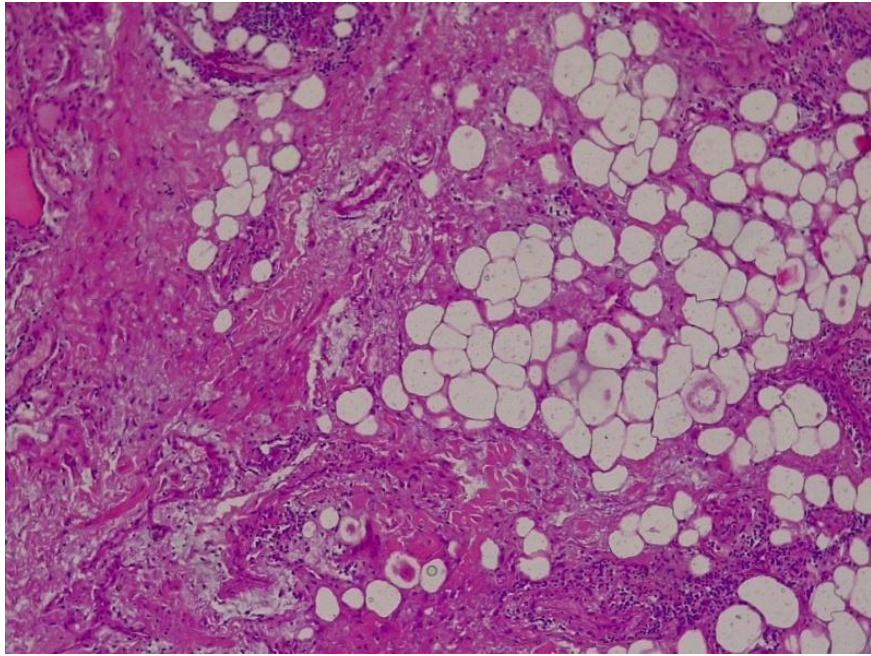
გვხვდებოდა ფიბროზი და ჰიალინოზი სტრომისა და მსხვილი სისხლძარღვების კედელში.



სურათი N3. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი. ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმაში გამოხატულია ფიბროპლასტიკური ცვლილებები ექსტრაფოლიკულურად ფიბროზული ქსოვილის კონების და კოლაგენის მსხვილი ბოჭკოების სახით. H&E. X100.

დასახელებულ ცვლილებათა პარალელურად, ჩვენს მასალაში მუდმივად გვხვდებოდა ლიპომატოზის კერები როგორც ინტერფოლიკულურ სივრცეში, ასევე სტრომაში (სურათი N4).

შემაერთებელქსოვილოვანი სტრომის ცვლილებებს თან სდევს მიკროცირკულაციური კალაპოტის გარდაქმნაც, განსაკუთრებით დამახასიათებელია კაპილარიზაციის მაღალი ხარისხი, რაც გამოიხატება არამარტო სანათურების გაგანიერებით და ჰიპერემიით, არამედ კაპილარების ჭარბი კლავნილობით, ფოლიკულების კედელთან მისი ზედმიწევნით ახლო დისპოზიციით.

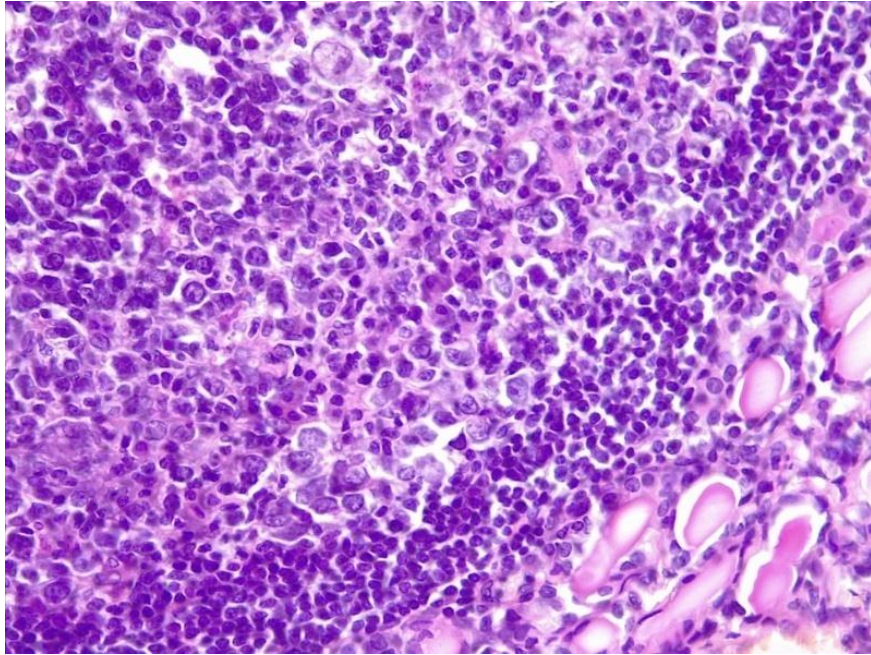


სურათი N4. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი. ლობომატოზის კერები როგორც ინტერფოლიკულურ სივრცეში, ასევე სტრომაში. H&E. X100.

როგორც ჩატარებული გამოკვლევების შედეგები მოწმობენ, ჰიპერთირეოიდული მდგომარეობისთვის ფჯ სტრუქტურაში დამახასიათებელია ფოლიკულების ამომფენი A-ტიპის ეპითელური უჯრედების ჰიპერპლაზიის სამი ვარიანტი:

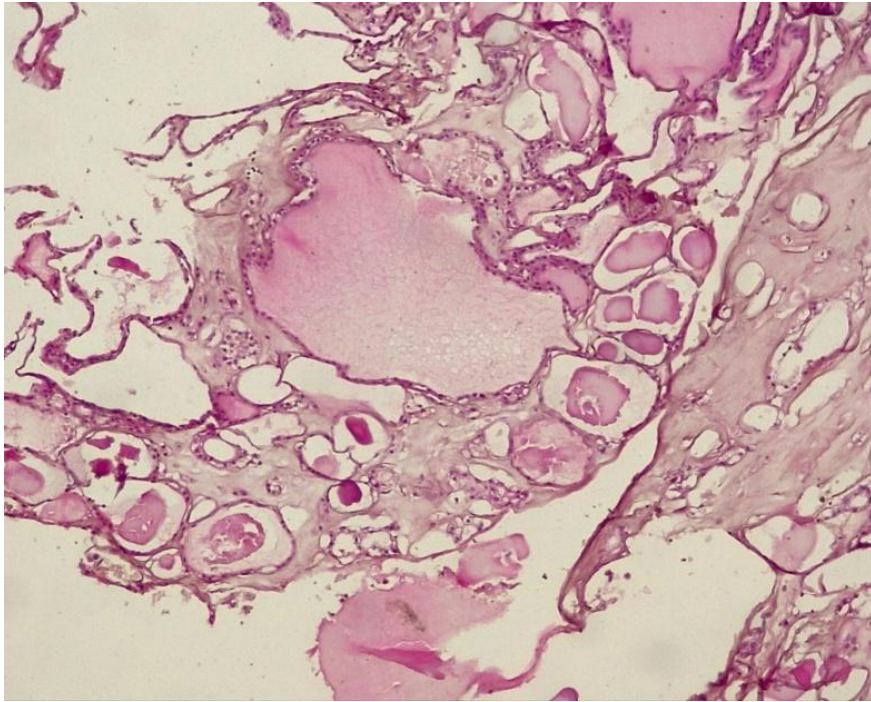
1. ნაკეცებისა და ნაოჭების წარმოქმნა ფოლიკულის კედელში;
2. დვრილისებრი გამონაზარდები – ე. წ. პაპილური ჰიპერპლაზია და ჰიპერტროფია;
3. მრავალშრიანი, “ბალიშისებრი” სტრუქტურების ფორმირება - თირეოციტების სტრატეფიკაციის ფენომენი.

შემთხვევათა 42%-ში ვნახეთ ლიმფოპლაზმოციტური ინფილტრაცია, რომელსაც აქვს ფოკალური ხასიათი და ხშირ შემთხვევაში არ იწვევს ლიმფოიდური ფოლიკულების ფორმირებას სტრომაში (სურათი N5). 30%-ში ადგილი აქვს ინტერფოლიკულური სტრომის გასქელებას, აქტიურ დესმოპლაზიურ რეაქციებს, მასიურ ლიმფოპლაზმოციტურ ინფილტრაციას, რაც მნიშვნელოვანია დიფუზური ტოქსიკური ჩიყვის ჰაშიმოტოს თიროიდიტთან შედარებისა და დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების შემუშავების თვალსაზრისით. ამავდროულად ადასტურებს აქტიურ იმუნურ სტატუსს, რაც დტჩ-ს აუტოიმუნურ პათოლოგიად განხილვის მნიშვნელოვანი არგუმენტია.



სურათი N5. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი. ლიმფოციტური ფოლიკულის ფორმირება ფარისებრი ჯირკვლის სტრომაში. H&E. X400.

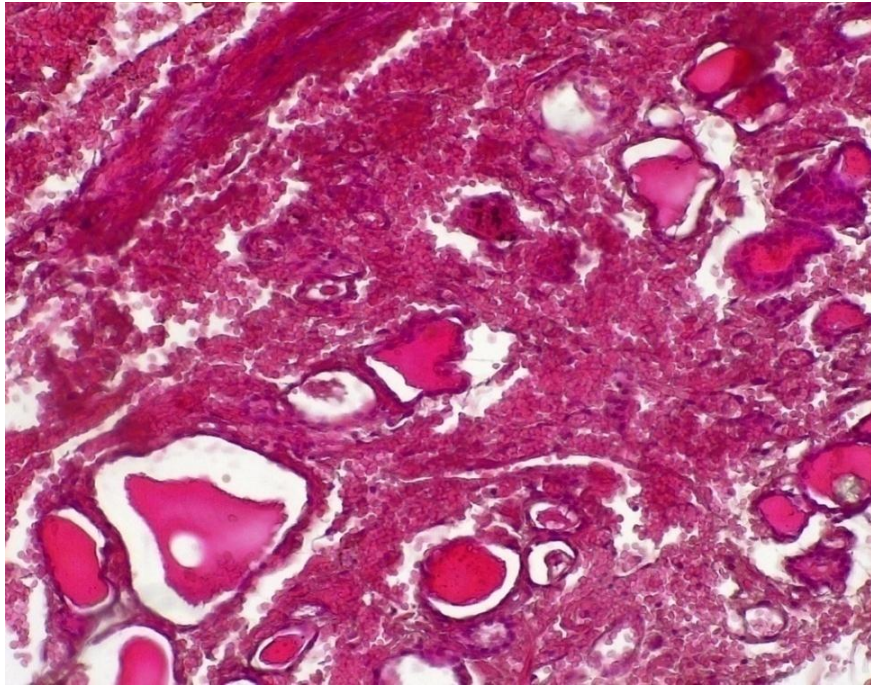
მაგრამ აქვე უნდა აღინიშნოს ძირითადი განმასხვავებელი ტენდენცია ლიმფოპლაზმოციტური ინფილტრაციის ფორმებს შორის ჰაშიმოტოს თიროიდიტსა და დტჩ-ს მასალაში, რაც ჩვენ დავაფიქსირეთ. სახელდობრ, აუტოიმუნური თიროიდიტი (Hashimoto), როგორც წესი, მიმდინარეობს ორგანოს პარენქიმის კომპრესიით, ფოლიკულების ატროფიით, რედუქციით, ამ ფონზე მიკროფოლიკულური სტრუქტურების რაოდენობის მატებითა და ცისტური ტრანსფორმაციის კერების გაჩენით, საყურადღებოა ჰორმონმაპროდუცირებელი „A“ ტიპის თირეოციტების განლევა და ჩანაცვლება ლიმფოპლაზმოციტური ინფილტრაციის მსხვილი უბნებით, რომელიც ხშირად გამოხატული ლიმფოეპითელური დაზიანების ნიშნებს ატარებს (სურათი N6).



სურათი N6. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი. ცისტური ტრანსფორმაციის მსხვილი კერა, მიკროფოლიკულების ჯგუფები, კოლოიდის „შეჭმუხვნა“. H&E. X100.

ასეთი უბნების გვერდით აღინიშნება პარენქიმის ჰომოგენიზაციის ნიშნები, შენარჩუნებული ფოლიკულები იყო მცირე ზომის, რედუცირებული, კოლოიდის შეჭმუხვნით (სურათი N7).

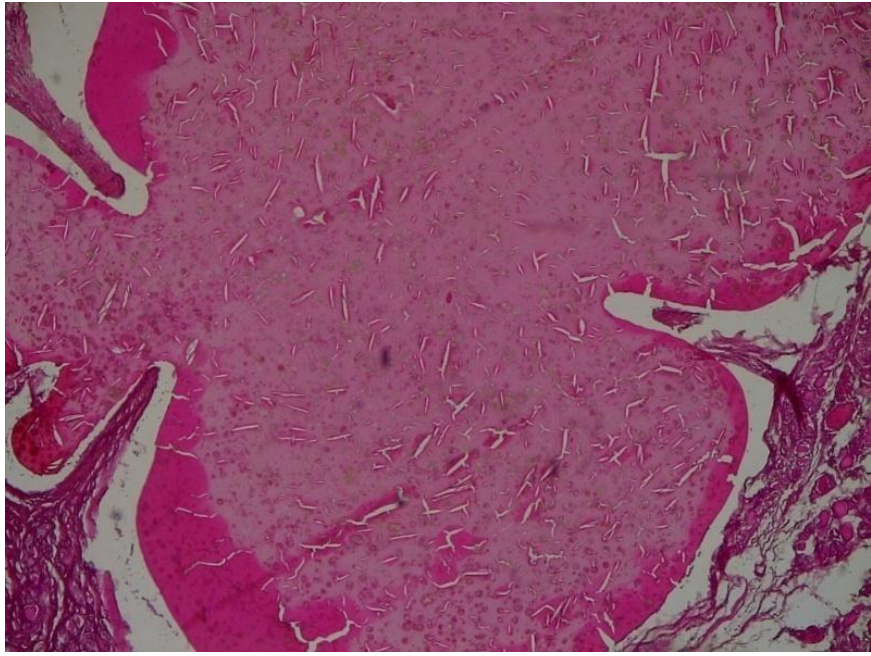
სავარაუდოა, რომ ნეკროზი ჰაშიმოტოს თიროიდიტის დროს T-ლიმფოციტების ციტოტოქსიური ეფექტით უნდა იყოს ინდუცირებული, რაც სხვა კვლევებითაც დასტურდება (Rydzewska et al. 2018). T-ლიმფოციტებით ინდუცირებული ნეკროზი და დიფუზური ფიბროზი ასევე წარმოადგენს ამ ორი აუტოიმუნური პათოლოგიის განმასხვავებელ ნიშანს, თუმცა არსებობს განსხვავებული მოსაზრება, K. Kakudo და თანაავტორების მონაცემებითა და შეფასებით, Hashimoto-ს თიროიდიტს არ ახასიათებს ნეკროზული დაზიანება პარენქიმის ქსოვილში (Kakudo et al. 2015).



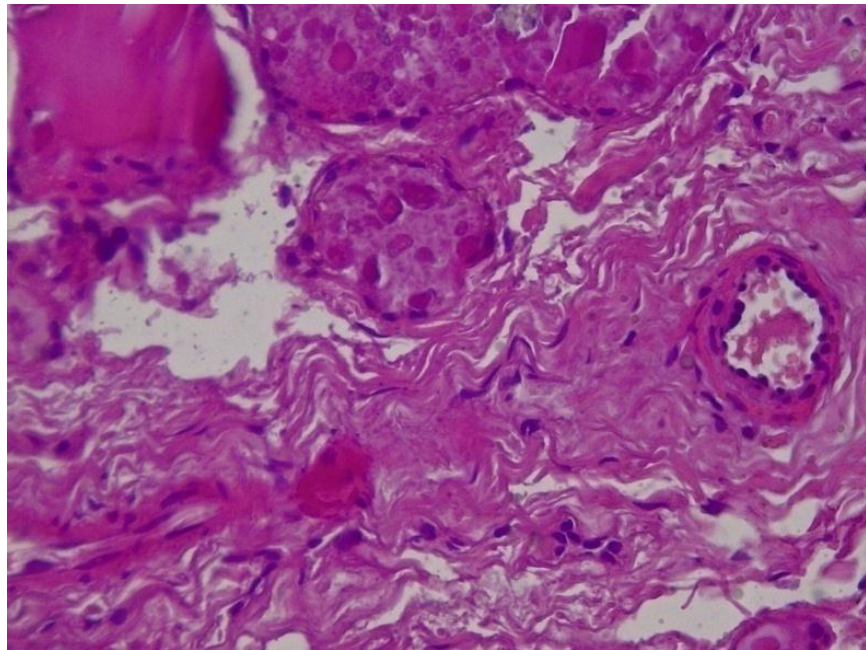
სურათი N7. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვი. ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის ჰომოგენიზაცია, ფოლიკულების რედუქცია. H&E. X200.

4.2. რიდელის თიროიდიტის (RT) ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები

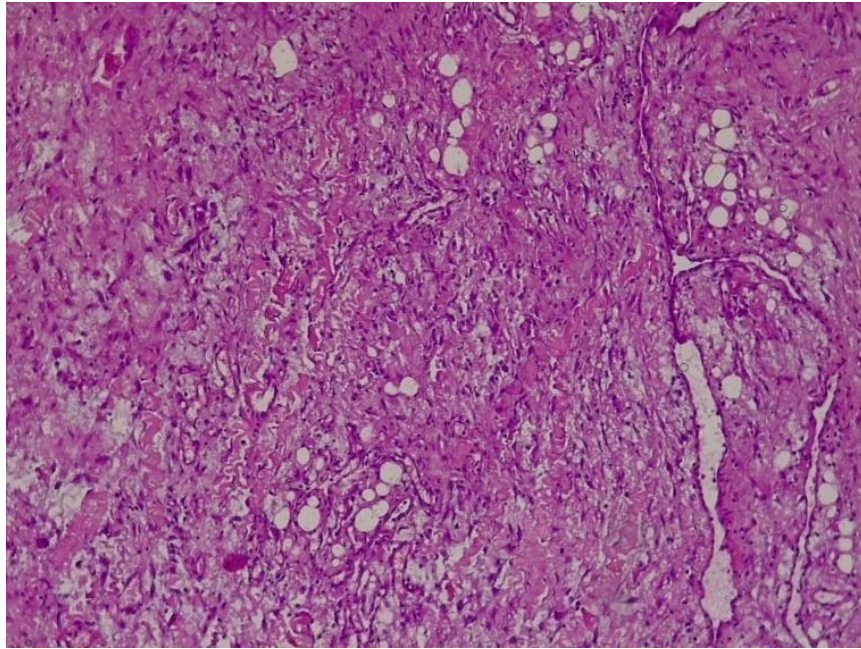
რიდელის თიროიდიტის უმნიშვნელოვანესი ჰისტოპათოლოგიური ნიშანია ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის მიზანმიმართული ჩანაცვლება უხეში ფიბროზული შემადგენელი ქსოვილით თანმხლები ჰორმონმაპროდუცირებელი უჯრედების რიცხვისა და ზომების შემცირება, ინვოლუცია. დამახასიათებელია მცირე ფოლიკულური სტრუქტურები, თუმცა გვხვდება ცალკეული გიგანტური ფოლიკულიც მკვეთრად ფიბროზირებული კედლით (სურათი N8), ზოგადი ძლიერი ფიბროზი (სურათები N9; N10).



სურათი N8. რიდელის თიროიდიტი. გიგანტური ფოლიკული მკვეთრად ფიბროზირებული კედლით. H&E, X40.



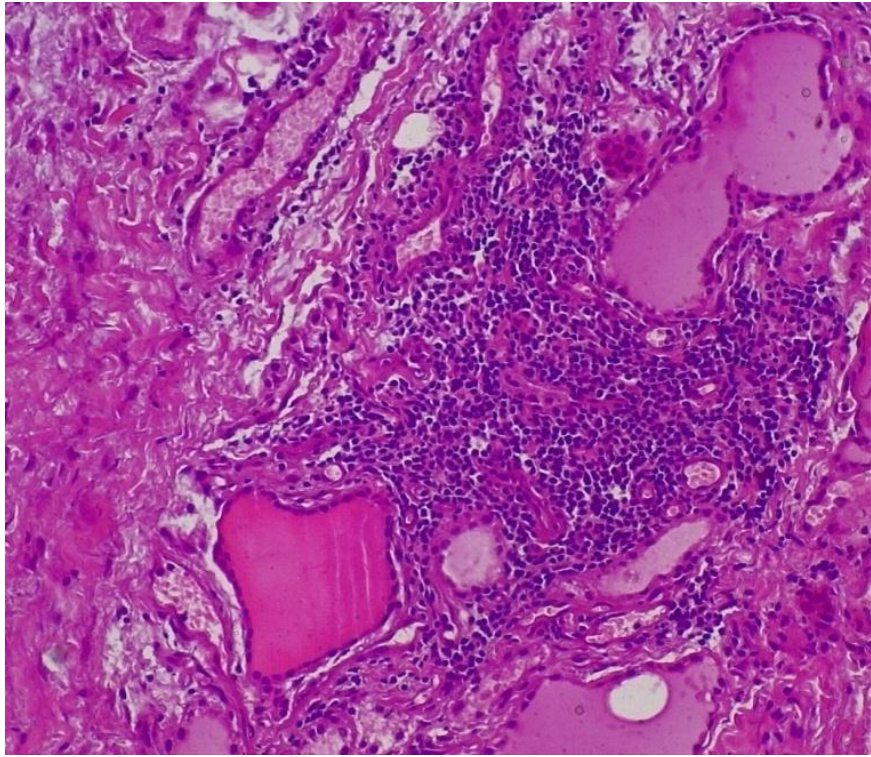
სურათი N9. რიდელის თიროიდიტი. ფარისებრი ჯირკვლის სტრომაში უხეშბოჭკოვანი ფიბროზული ქსოვილის ჩაზრდა. H&E, X400.



სურათი N10. რიდელის თიროიდიტი. ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულების ინვოლუცია, პარენქიმის ჩანაცვლება უხეშბოჭკოვანი ფიბროზული ქსოვილით. H&E, X100.

ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმა იცვლება ჰიალინიზებული ბოჭკოვანი ქსოვილით, პარალელურად ცალკეულ უბნებში ადგილი აქვს ანთებითი ხასიათის ცვლილებებს: საკუთრივ ქრონიკული ლიმფოციტური ანთებითი ინფილტრატის ზომები ვარიაბელურია, შეიძლება იყოს საკმაოდ ვრცელი, როგორც წესი, ასეთ კერებში წარმოდგენილია მსხვილი პლაზმური უჯრედები (სავარაუდოდ IgG-4 წარმომქმნელი), ლიმფოციტებითა და მაკროფაგებით (სურათი N11), აქვე აღწერილია ეოზინოფილური ინფილტრატები.

რიდელის თიროიდიტის დიფერენცირება საჭიროა ჰაშიმოტოს თიროიდიტის ფიბროზული ვარიანტისგან. ჰაშიმოტოს თიროიდიტის დროს ფიბროზი შემოიფარგლება მხოლოდ ფარისებრი ჯირკვლით, ფოლიკულურ ეპითელიუმში კი ხშირია ოქსიფილური ცვლილებები, რაც დასტურდება სხვა კვლევებშიც (Darouichi and Constanthin 2016).



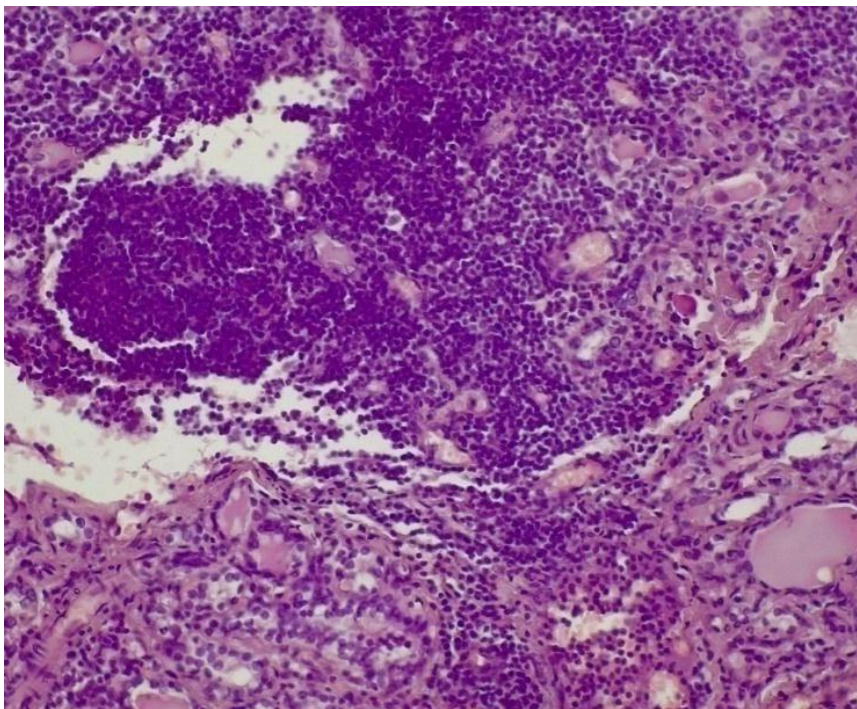
სურათი N11. რიდელის თიროიდიტი. ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულებს შორის სივრცეში ლიმფოციტური ინტენსიური ინფილტრაციის კერა ფოლიკულის კომპრესიით და დეფორმაციით. H&E, X200.

4.3. ჰაშიმოტოს თიროიდიტის (HT) ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები

ჩვენი კვლევის ძირითადი ამოცანიდან გამომდინარე, განსაკუთრებულ ინტერესს წარმოადგენდა ქირურგიული წესით ამოკვეთილი ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილოვანი ფრაგმენტების ანალიზი. ერთმნიშვნელოვნად, ნიმუშები დაფარული იყო შემომსაზღვრელი შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულით, რომელიც არ იყო მჭიდროდ შეზრდილი ქვემდებარე სტრუქტურებთან. ეს გარემოება გამორიცხავს, როგრც წესი, რიდელის თიროიდიტის დიაგნოზს, რომელთანაც მუდმივად საჭირო ხდება დიფერენციალურ-დიაგნოსტიკური პარალელების გავლება, განსაკუთრებით HT ფიბროზული ვარიანტის დროს. ნეკროზი ან კალციფიკაცია არ აღინიშნებოდა.

H&E შედეგებზე პრეპარატებზე აღინიშნებოდა დიდი რაოდენობით ექსტენსიური ლიმფოციტური ინფილტრაციის კერები, რომლებიც აგრესიულად ჩაანაცვლებდნენ

ჯირკვლოვან ელემენტებს, სჭარბობდნენ პლაზმური უჯრედები. პარალელურად, წარმოდგენილი იყო სტრომის მკვეთრი, უხეშობაკოვანი ფიბროზი, რაც მნიშვნელოვან განმასხვავებელ ნიშნებს წარმოადგენს HT-ის ფიბროზულ და ლიმფოიდურ ფორმებს შორის (სურათი N12).

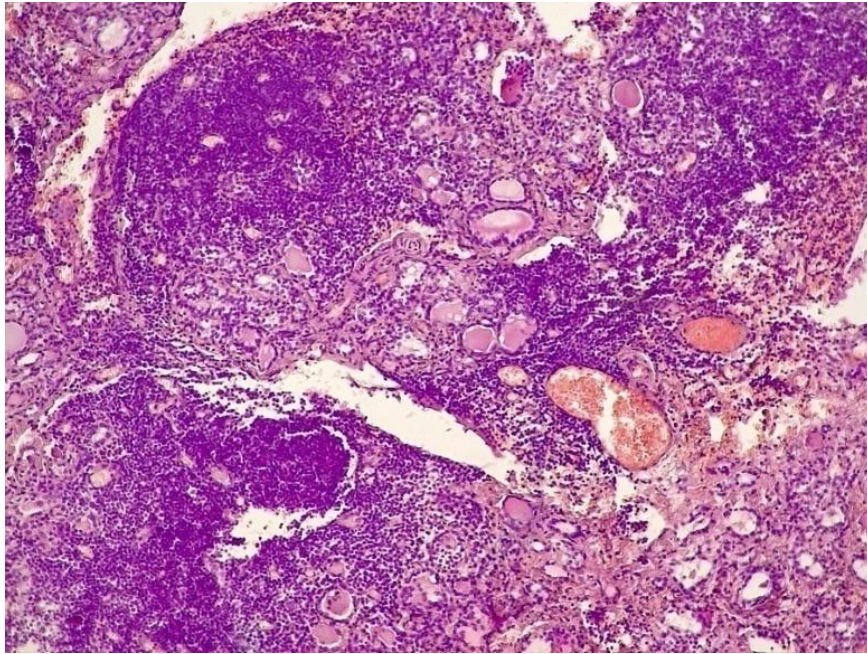


სურათი N12. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი. ლიმფოიდურუჯრედოვანი ინფილტრაციის მსხვილი კერა ფოლიკულებს შორის, სტრომის ფიბროზი ფოლიკულების ინვოლუციით და კომპრესიით. H&E, X200.

თვალსაჩინოა ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულების ატროფიულ-ინვოლუციური ცვლილებების სურათი, სავარაუდოდ, როგორც ლიმფოიდური ინფილტრატით კომპრესიის შედეგი (სურათი N13).

საწინააღმდეგო სურათს ვხედავთ ჰაშიმოტოს თიროიდიტის ლიმფოიდური ფორმის დროს. ამ შემთხვევაში ადგილი აქვს სტრომაში პლაზმურუჯრედოვან ინფილტრაციას, მაგრამ ნაკლები ინტენსივობით. ინტერფოლიკულური ფიბროზი წარმოადგენს ისეთ ცვლილებას, როდესაც იზრდება ფიბროზული ქსოვილის შემცველობა ფოლიკულებს შორის სივრცეში, რაც ცაკლეული თიროიდული ფოლიკულის იზოლაციას ახდენს.

ასევე იზოლირებულია სისხლძარღვთა სანათურები პერივასკულური ფიბროზის გამო (სურათი N13).



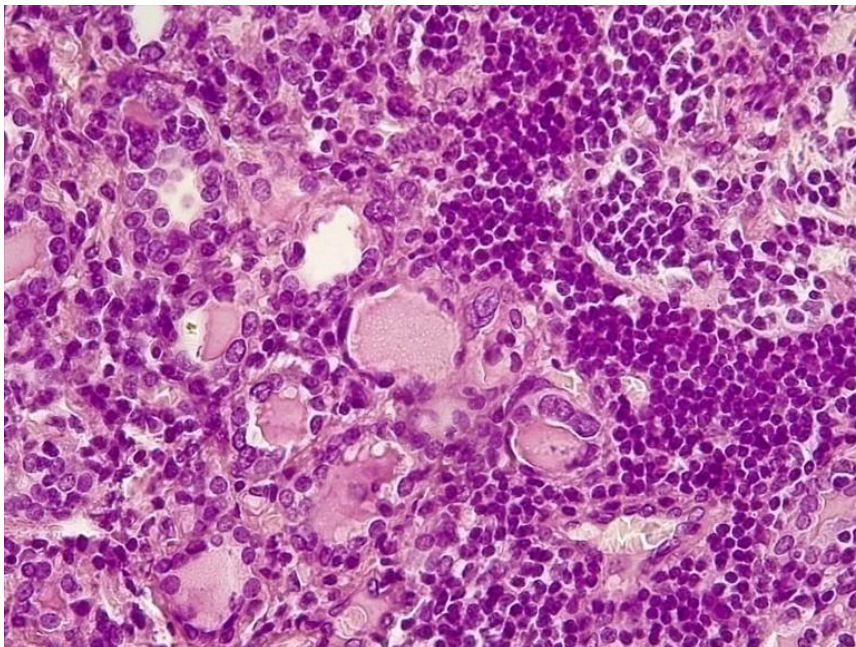
სურათი N13. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი. ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულების ინვოლუცია, ექსტენსიური ლიმფოციტური ინფილტრაცია ფოლიკულებისა და სისხლძარღვთა სანათურების ირგვლივ. H&E, X100.

ცალკეულ შემთხვევაში აღინიშნებოდა მკვრივი, კელოიდის მსგავსი ფიბროზი ფიბროზული ქსოვილის ჩაზრდით ცალკეულ ფოლიკულს შორის სივრცეში.

უნდა აღინიშნოს, რომ ჩვენს მასალაში დაფიქსირდა ჰაშიმოტოს თიროიდიტის ფიბროზული ფორმის სამივე ვარიანტი (1. ინტერლობულური (წილაკთაშორისი); 2. ინტერფოლიკულური; 3. ნაწიბუროვანი), რომლებიც წარმოდგენილი იყო სხვადასხვა კომბინაციაში, მაგრამ დომინანტური იყო ერთ-ერთი, რომელიც იკავებს ორგანოს ქსოვილის ნახევარს მაინც.

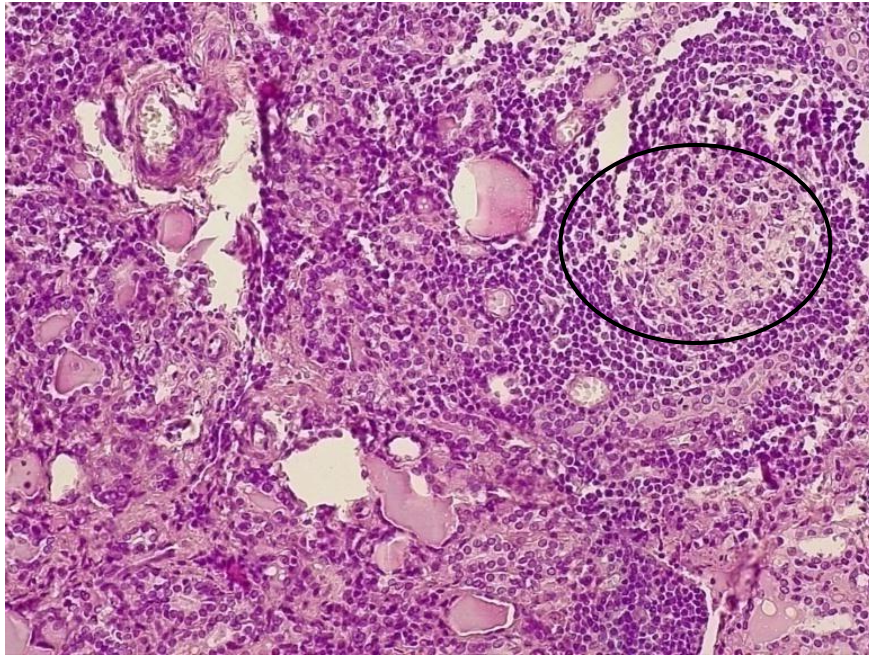
ჰაშიმოტოს თიროიდიტის ის ვარიანტები, რომელთაც არ ახასიათებდათ გამოხატული სკლერო-ფიბროზული კერები, წარმოდგენილი იყო ვრცელი ლიმფო-პლაზმოციტური ინფილტრაციის უბნებით, დიდი ზომის გერმინაციული ცენტრით და

არაპროპორციულად მსხვილი ფოლიკულების შერწყმით. თუმცა ამ ვარიანტშიც ადგილი ჰქონდა ინტერფოლიკულურ ფიბროზს პარენქიმული ელემენტების შემცირებით, მკვრივი ფიბროზული კონების მიერ მოსაზღვრე თიროიდული ფოლიკულების ჩანაცვლებას (სურათები N13; N14).



სურათი N14. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი. ინტერფოლიკულური ფიბროზი პარენქიმული ელემენტების ზომისა და რაოდენობის შემცირებით, ატროფიით. მკვრივი ფიბროზული კონების მიერ მოსაზღვრე თიროიდული ფოლიკულების ჩანაცვლება. H&E, X400.

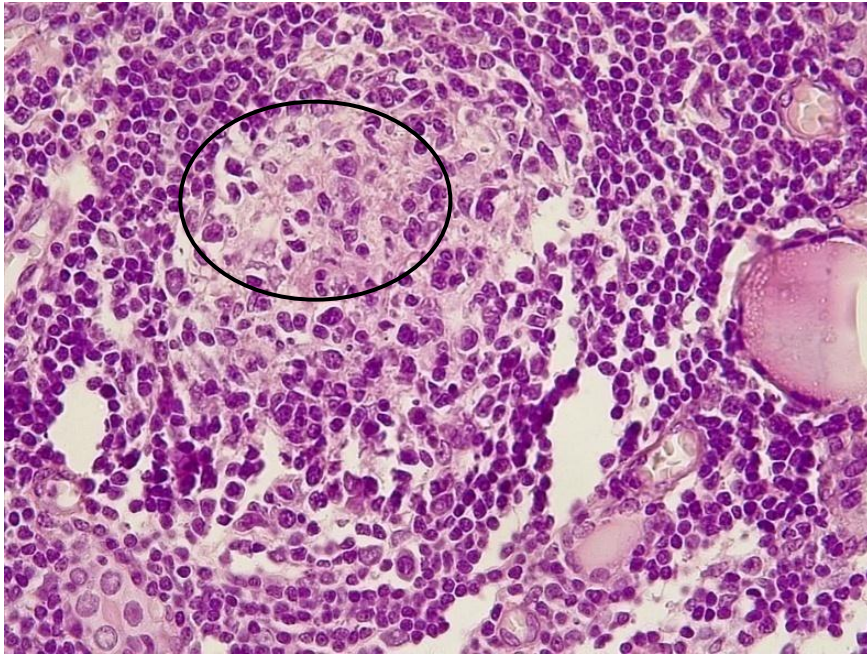
ჰაშიმოტოს თიროიდიტის ფიბროზული ვარიანტისთვის დამახასიათებელია დიდი რაოდენობით ლიმფოციტებისა და პლაზმური უჯრედების პენეტრაცია ფოლიკულურ ეპითელურ უჯრედებს შორის სივრცეში, რაც იწვევს ფოლიკულების ბაზალური მემბრანის გასქელებას, დაზიანებას ფრაგმენტაციის სახით და ფოლიკულური უჯრედების ატროფიას (სურათი N15).



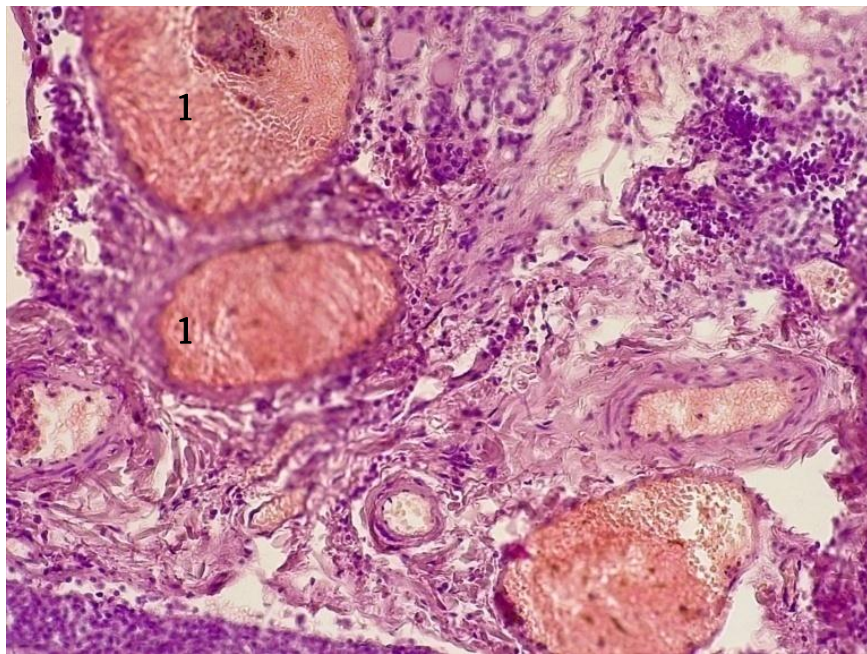
სურათი N15. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი. გერმინაციული ცენტრის მქონე ლიმფოიდური ფოლიკულის ირგვლივ თიროიდული პარენქიმის ატროფია. H&E, X200.

აღნიშნული ცვლილებები იწვევს თიროიდული ქსოვილის ჩვეული არქიტექტონიკის რღვევას, გადაწყობას, პარენქიმის ჩანაცვლებას ფიბროზული ქსოვილით, რომელიც უკავშირდება ექსტენსიურ ლიმფოპლაზმოციტურ ინფილტრაციას. რედუცირებული ფოლიკულები წარმოდგენილია მცირე ზომის მიკროფოლიკულური კუნძულებით, მცირე რაოდენობით მკვრივი კოლოიდით ან მის გარეშე.

სხვა შემთხვევებში ანტითიროიდული ანტისხეულების (anti-TPO) დაბალი ტიტრის დროს ფოლიკულურ უჯრედთა ინვოლუცია გავრცელების მიხედვით უფრო მსუბუქ ხასიათს ატარებს. ხოლო ლიმფოიდური ფოლიკულები კარგად განვითარებული ნათელი გერმინაციული ცენტრებით, სადაც მკვეთრად ჩანს პლაზმური უჯრედები და დიდი ლიმფოციტები, წარმოადგენს ერთ-ერთ სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმს ჰაშიმოტოს თიროიდიტის დასახასიათებლად (სურათი N16).



სურათი N16. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი. ლიმფოიდური ფოლიკულში გერმინაციული ცენტრი შეიცავს მსხვილ პლაზმურ უჯრედებს. (სურათი N15-ის ფრაგმენტი). H&E, X400.



სურათი N17. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი. მსხვილი და საშუალო ყალიბის სისხლძარღვთა (1) კედლის ფიბროზი ირგვლივ ლიმფოიდური ინფილტრაციით. H&E, X200.

გარდა ჯირკვლოვანი პარენქიმის ტრანსფორმაციისა, ქვემოთავე ჰაშიმოტოს

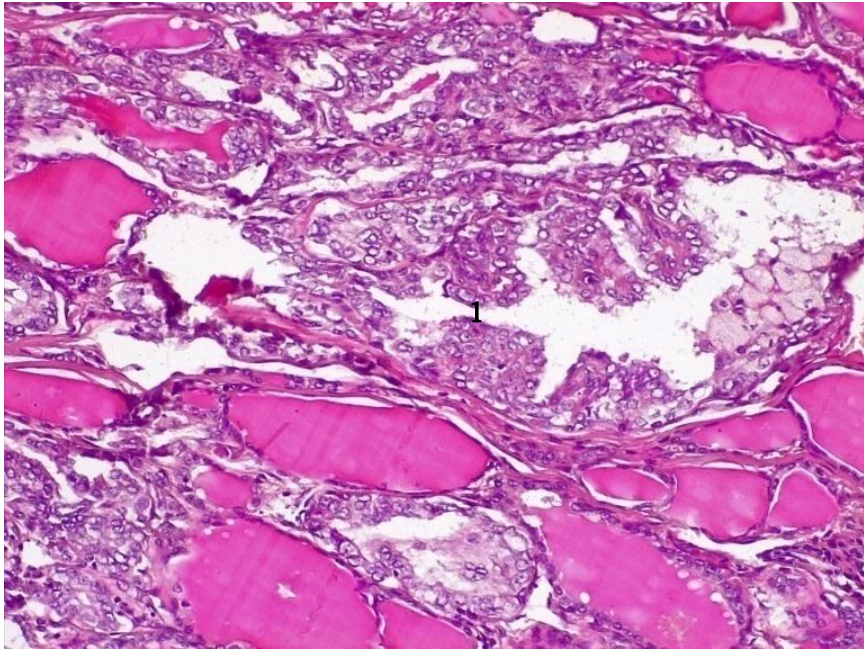
თიროიდიტის თავისებურებას წარმოადგენს დისკირკულაციური ცვლილებები, განსაკუთრებით, მსხვილი და საშუალო ყალიბის არტერიების კედლის ფიბროზი (სურათი N17).

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, მუდმივად ვატარებდით შედარებით შეფასებას ანტითიროიდეული ანტისხეულების ტიტრებთან. სწორედ მაღალი ტიტრის პარალელურად აღინიშნება გიგანტური უჯრედების მაღალი სიხშირე ისეთ შემთხვევებში, სადაც anti-TPO-ს ტიტრი არ იყო მკვეთრად მომატებული, გიგანტური უჯრედების აკუმულაცია წარმოდგენილია მხოლოდ ფიბროზულ სტრომაში. აქ ისინი ლაგდებიან დაშლილი თიროიდეული ფოლიკულების, ლიმფოციტებისა და პლაზმური უჯრედებისგან შემდგარ უჯრედულ დეტრიტულ მასაში ან ფოლიკულების სანათურში განიცდიან პენეტრაციას.

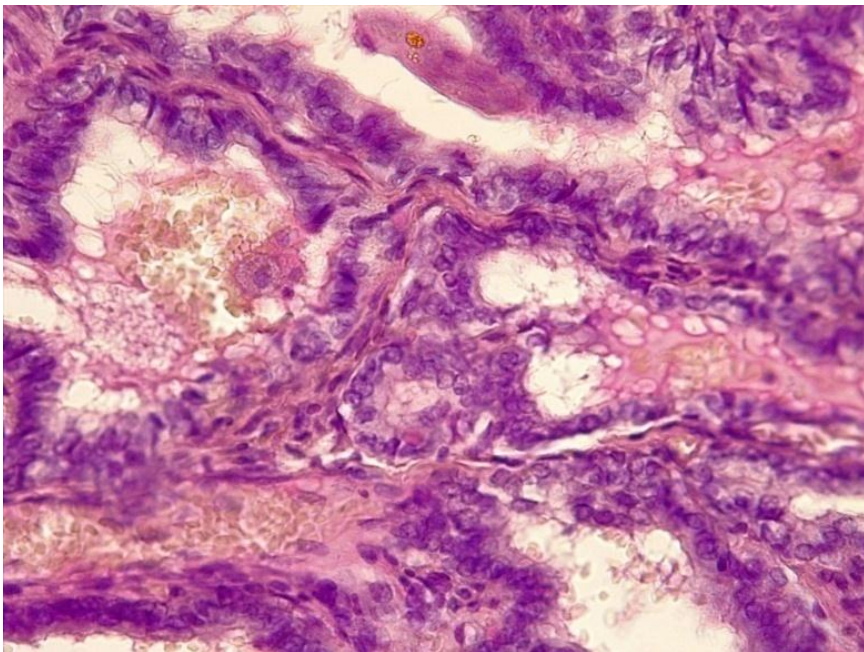
4.4. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის (PTC) და მიკროკარცინომის (PTMC) ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგები

H&E შედეგებზე მასალაში პაპილური კარცინომისთვის დამახასიათებელია შემდეგი ცვლილებები:

- ბირთვის ცვლილებები: ბირთვის ზომისა და ფორმის შეცვლა (გაფართოება, დაგრძელება).
- ქრომატინის მახასიათებლები: გამჭვირვალე ქრომატინი, მინისებური ბირთვები (Orphan Annie nuclei) (სურათი N18).
- ბირთვის მემბრანის რღვევა: არარეგულარული კონტური, ბირთვული ღარები და ბირთვში ფსევდოინკლუზიები (ციტოპლაზმური ინვაგინაციები) (სურათები N18; N19).



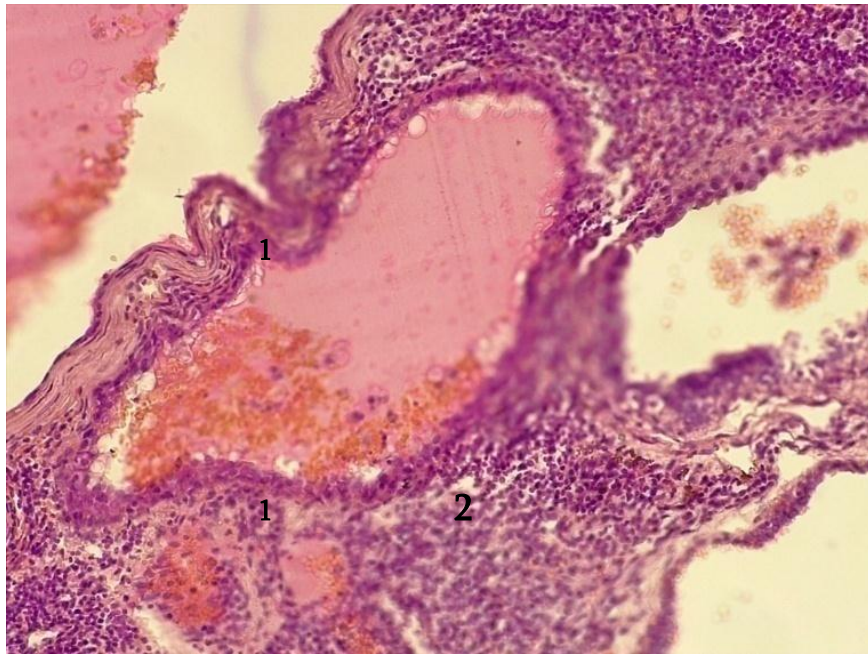
სურათი N18. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა (კლასიკური ვარიანტი). გამჭვირვალე, მინისებრი ბირთვები (1) პაპილური ფორმის სტრუქტურებში. H&E, X200.



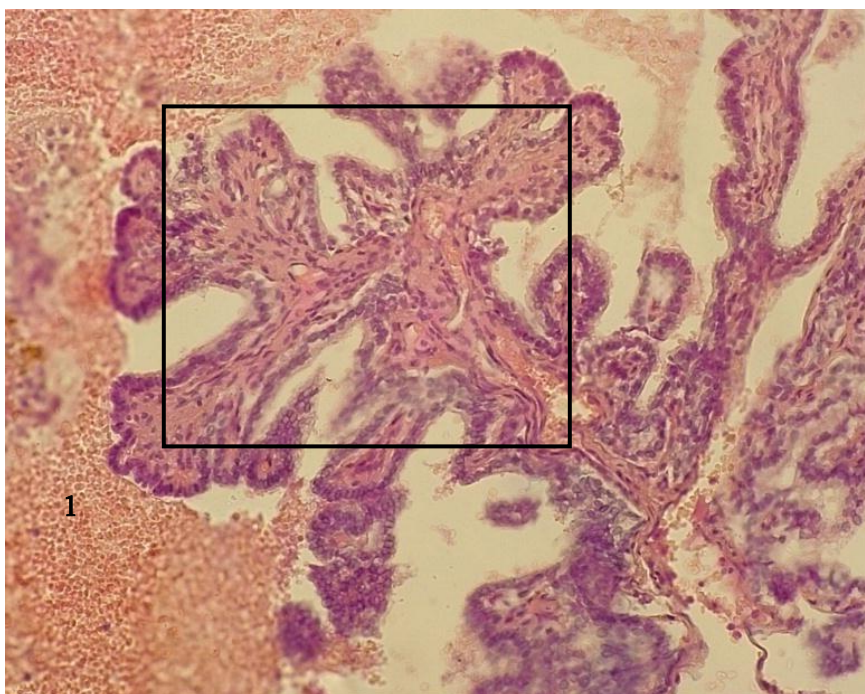
სურათი N19. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა. სიმსივნურ უჯრედებში ბირთვული ღარები და ბირთვული ფსევდონუკლეოზიები (ციტოპლაზმური ინვაგინაციები). H&E, X400.

ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის ვარიანტები:

კლასიკური: კომპლექსური, განშტოებული, შემთხვევით ორიენტირებული პაპილები ფიბროვასკულური გულგულით (core) (სურათი N20). მკვლევარების ჯგუფი ვარაუდობს, რომ სიმსივნეები, როგორც პაპილური, ასევე ფოლიკულური არქიტექტონიკით უნდა კლასიფიცირდეს კლასიკურ ვარიანტად, კვანძოვან მეტასტაზებთან ასოცირებული რისკის გათვალისწინებით (Xu et al. 2019).



სურათი N20. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა. კომპლექსური, განშტოებული და შემთხვევით ორიენტირებული პაპილები ფიბროვასკულური გულგულით (1); ვრცელი ლიმფოიდური ინფილტრაციის კერა (2). H&E, X200.

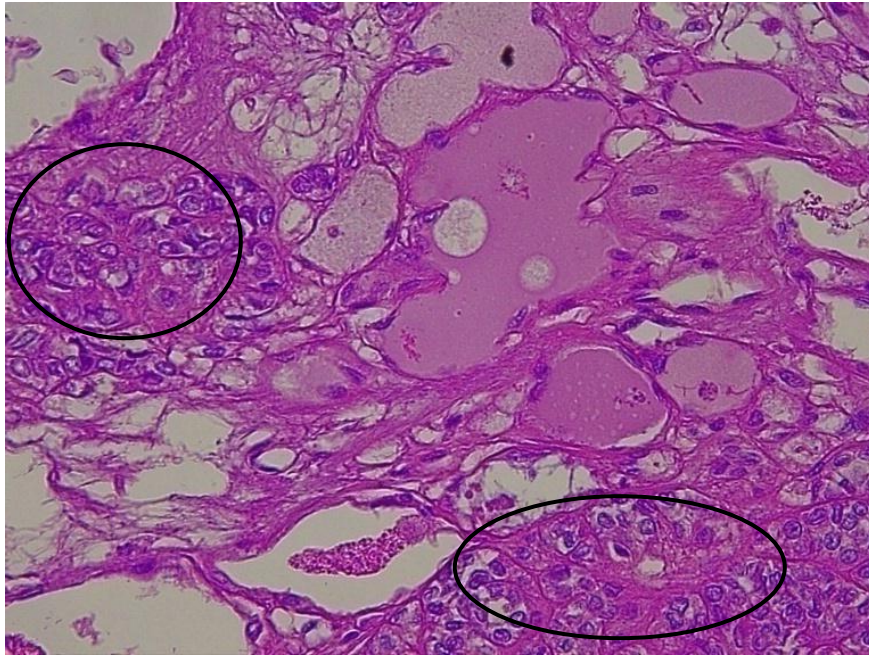


სურათი N21. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა. სიმსივნური ველი წარმოდგენილია მაკრო- და მიკროფოლიკულური „ყურძნის მტევნის“ მსგავსი არქიტექტონიკით, აქვე ტიპური ფიბროვასკულური ცენტრალური გულგული (1). H&E, X200.

ფოლიკულური: სიმსივნური უჯრედები განლაგებულია მაკრო- ან მიკროფოლიკულების მსგავსი ფორმით ცენტრალური გულგულით (სურათი N21).

დიფუზურ-სკლეროზული ცვლილებები: უფრო ხშირად გვხვდება ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებში ფონური ქრონიკული ლიმფოციტური თიროიდიტით (სურათი N20). ასევე ხშირია ფსამომური სხეულები, სქვამოზური მეტაპლაზია.

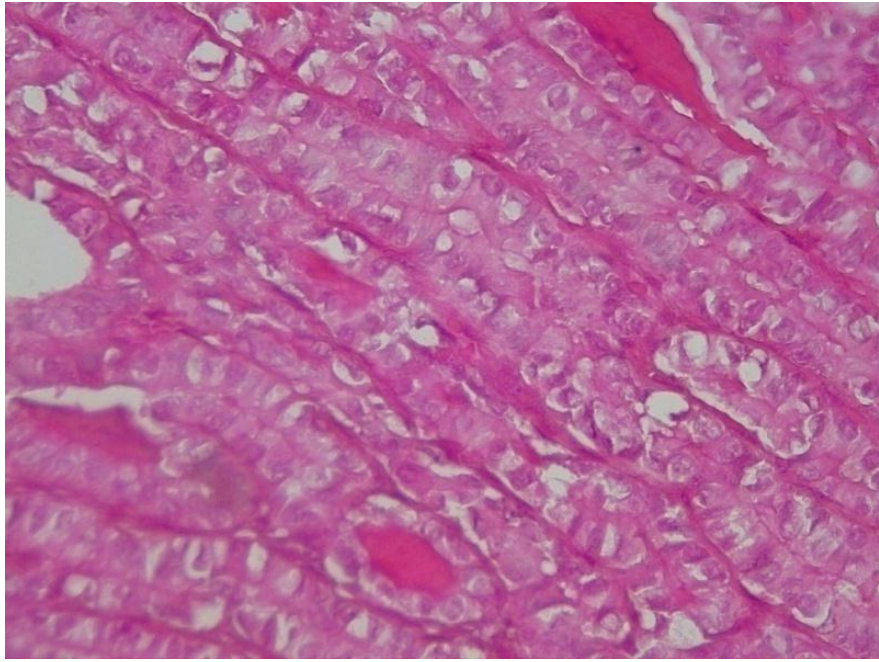
სოლიდური ვარიანტი: სიმსივნე ყალიბდება მყარი, მკვრივი, იზოლირებული ზრდით. შეიძლება შეგვხვდეს სიმსივნური უჯრედების ბუდობრივი აგრეგაცია („nest“), ასევე აღინიშნება კომბინირებულად რამდენიმე ვარიანტი (მაგ. პაპილური და ფოლიკულური) (სურათი N22).



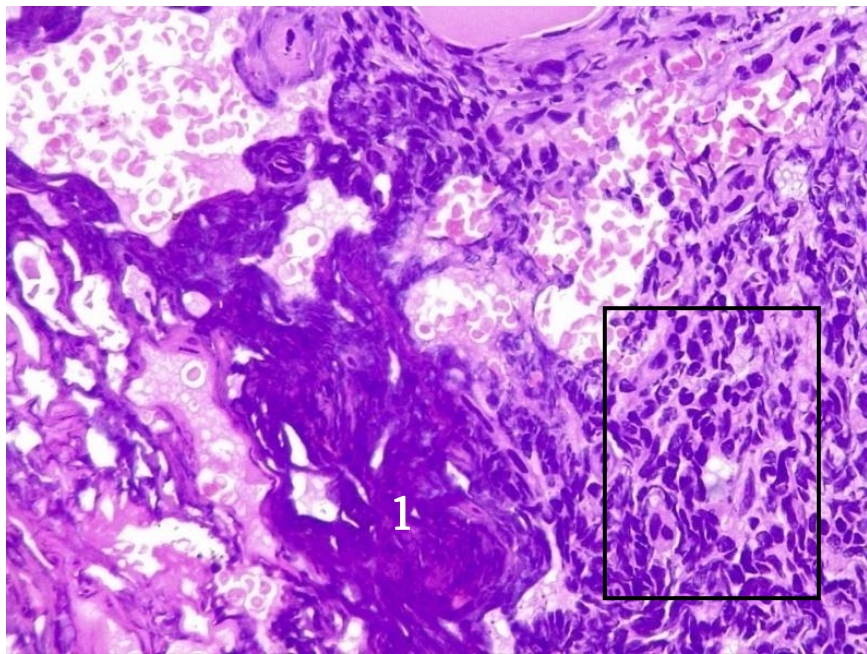
სურათი N22. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა. სიმსივნურ ველში სიმსივნური უჯრედების ბუდობრივი აგრეგაცია („nest“). H&E, X400.

უჯრედების ციტოლოგიური ტიპები:

მაღალი უჯრედები (Tall cell): უჯრედები, რომელთა სიმაღლე სიგანესთან შედარებით მინიმუმ 2-3-ჯერ მეტია; ხშირად ასოცირდება დაჭიმულ, წაგრძელებულ „ტრამვაის ლიანდაგის“ („tram-track“) მსგავს პაპილებთან (სურათი N23), ეოზინოფილურ ციტოპლაზმასთან (მიტოქონდრიების დაგროვების გამო) და ხშირ ბირთვულ ფსევდონუკლეოზიებთან (ციტოპლაზმური ინვაგინაციები); სიმსივნე შეიძლება განისაზღვროს, როგორც მაღალუჯრედული ვარიანტი, თუ სიმსივნის მინიმუმ 30% შეიცავს მაღალ უჯრედებს (სურათი N24), რაც, თავის მხრივ, აგრესიული უჯრედული ტიპის სახით არის ცნობილი.



სურათი N23. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა. სიმსივნური პარენქიმის არქიტექტონიკა „ტრამეის ლიანდაგის“ ("tram-track") მსგავსად. H&E, X400.



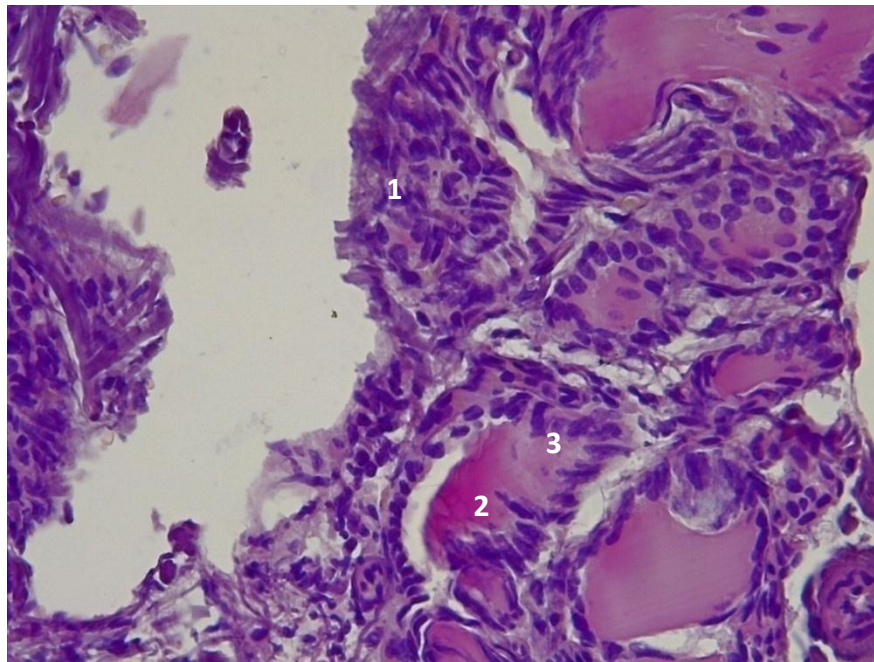
სურათი N24. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა. სიმსივნის მაღალუჯრედოვანი (Tall cell) ვარიანტი, სიმსივნური სტრომის ჰიალინიზაციის უბანი (1). H&E, X400.

სვეტისებრი უჯრედები (Columnar cell): სიგარის ფორმის ბირთვები ბირთვული

ფსევდოსტრატიფიკაციით; სიმსივნე შეიძლება განისაზღვროს, როგორც სვეტისებრი უჯრედის ვარიანტი, თუ სიმსივნის მინიმუმ 30% შეიცავს მსგავს უჯრედებს.

„მეწაღის ლურსმნისებრი“ უჯრედები (Hobnail): სიმსივნურ უჯრედებს აქვთ მაღალი ბირთვულ-ციტოპლაზმური თანაფარდობა, ბირთვები წაგრძელებულია, სანათურში ამოწეული შემსხვილებული თავებით.

ჩვენს მასალაში გამოვლინდა როგორც ლურსმნისებრი, ასევე სვეტისებრი და თითისტარისებრი უჯრედები სიმსივნურ ველში პროლიფერაციის უბანში (სურათი N25), თუმცა, ზოგადად მასალის ანალიზმა გვიჩვენა, რომ სჭარბობდა მაღალი უჯრედები და „ტრამვას ლიანდაგის“ მსგავსი სურათი. დასახელებული ცვლილებები მაქსიმალურად დემონსტრირებული იყო პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებოდათ ე. წ. „ჰაშიმოტო-ტოქსიკოზის“ კლინიკური სურათი, მაღალი anti-TPO ანტისხეულების ტიტრის ფონზე.



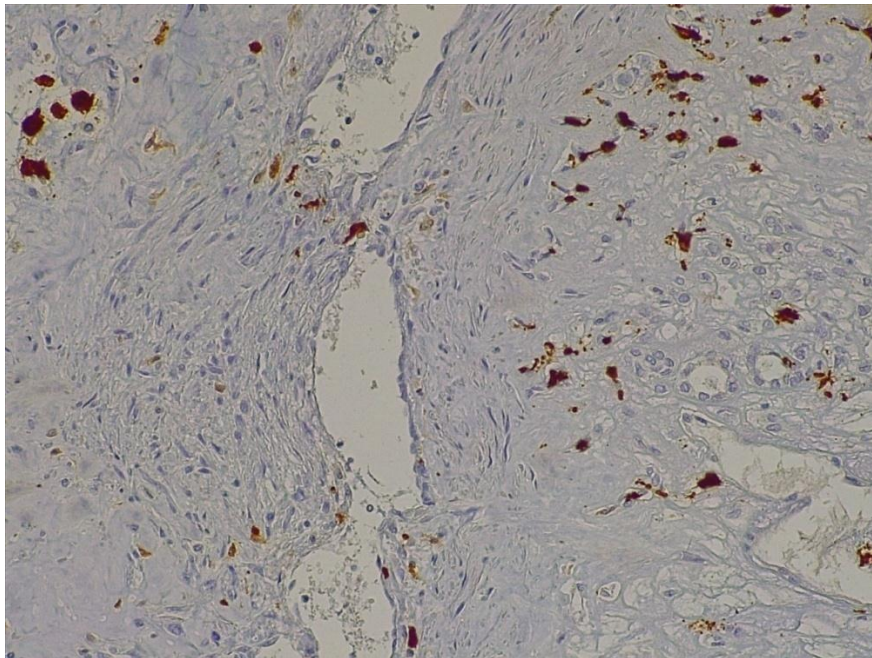
სურათი N25. ჰაშიმოტოს თიროიდიტის ფონზე განვითარებული პაპილური კარცინომა. სიმსივნურ ველში აღინიშნება მალიგნიზაციის რისკისთვის დამახასიათებელი უჯრედები: მაღალი (1), თითისტარისებრი (2), „მეწაღის ლურსმნისებრი“ (3) უჯრედები. H&E, X400.

ე. წ. B-უჯრედები, ონკოციტები (Hurtle cell): სიმსივნური უჯრედები უხვი

ეოზინოფილური ციტოპლაზმით, რომელიც ექსპრესირებს ნეიროენდოკრინულ მარკერს S100 ცილას (სურათი N26), რადგან ონკოციტები წარმოადგენენ ნერვული ქედიდან განვითარებულ სტრუქტურებს.

სხვა იშვიათი ციტოლოგიური ნიშნები, რომლებიც ფიქსირდება PTC-ს დროს, მოიცავს თითისტარისებრ (spindle cell) (სურათი N25) და გამჭვირვალე უჯრედებს.

უნდა აღინიშნოს, თუნდაც პათოგენეზის თვალსაზრისით, რომ ზემოაღწერილი უჯრედები შეფასებულია როგორც მაღალდიფერენცირებული თიროიდული კარცინომის ლოკალურ-აგრესიული ფორმები, ხოლო მათი მოლეკულური პროფილი ვლინდება BRAFV600E გენის მუტაციით (Mady et al. 2020).



სურათი N26. S100 ცილის დიფუზურ-შერეული ექსპრესია პარაფოლიკულურ დომენში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X200.

ჩვენი კვლევის ერთ-ერთ საკვანძო საკითხს წარმოადგენს ჰაშიმოტოს თიროიდიტის იმ ჰისტოლოგიური ვარიანტების გამოვლენა, რომელთა სტრუქტურაში წარმოდგენილია უჯრედები, რომლებიც ასოცირდება კლასიკური პაპილური კარცინომის ან მიკროკარცინომის განვითარების რისკებთან. ცნობილია, რომ 25-30%-ში

ეს შემთხვევები კლასიფიცირდება როგორც არადეტერმინირებული პათოლოგია (Bethesda system 2018) (LiVolsi, Fadda and Baloch 2000; Cibas and Ali 2017).

ცნობილია, რომ იმუნური უჯრედები ხშირად გვხვდება ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი მიკროკარცინომის შიგნით ან მის გარშემო. აქედან გამომდინარე, ვეთანხმებით კონცეფციას, რომ იმუნურმა სისტემამ, როგორცაა ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადება, შეიძლება ხელი შეუშალოს ან შეუწყოს ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის ან მიკროკარცინომის განვითარებასა და პროგრესირებას. არანეოპლაზიურ ქსოვილებში წარმოქმნილი ადგილობრივი იმუნური პასუხი აუტოიმუნური ქრონიკული თიროიდიტის დროს ასოცირდება ჰაშიმოტოს პარენქიმის ატიპიასთან, რომელიც გარდაიქმნება კლასიკურ პაპილურ კარცინომად. ამ სიმსივნეების უმეტესობა შემთხვევით დიაგნოსტირებულია. ჩვენი მონაცემებიდან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ჰაშიმოტოს თიროიდიტს აქვს გარკვეული მკაფიო ჰისტო- და იმუნოპათოლოგიური თავისებურებები, რომლებიც მოიცავს თირეოციტებსა და ექსტრაფოლიკულურ დომენის განსხვავებებს. ჩვენმა კვლევამ გვიჩვენა, რომ ჰაშიმოტოს პარენქიმა უმეტესად შეიცავდა უმწიფარ ფოლიკულურ უჯრედებს, რომლებიც შეფასებულია როგორც ფარისებრი ღეროვანი/წინამორბედი უჯრედები გარკვეული ატიპიით, მაღალი მიტოზური და ინვაზიური პოტენციალით. ციკლინდამოკიდებული კინაზას აქტივობის გამოვლენით მიღებული შედეგები მიუთითებს Cyclin D1/E-სა და Galectin-3-ის მაღალ ექსპრესიაზე ჰაშიმოტოს თიროიდიტის დროს და ეთანხმება ამჟამინდელ კონცეფციას - უმწიფარი "კარცინომის ტიპის" ფოლიკულური უჯრედების ასოციაციას გენურ ამპლიფიკაციასთან ფარისებრი ჯირკვლის მიკროპაპილური კარცინომის და აუტოიმუნური თიროიდიტის დროს (Gogiashvili, Gvianishvili and Tsagareli 2018).

სხვა პათოლოგიური მახასიათებლები:

კოლოიდი, როგორც წესი, მკვრივი და ჰიპერეოზინოფილურია (შეჭმუხნული კოლოიდი - inspissated colloid).

ფსამომური სხეულები, რომლებიც განსაზღვრულია, როგორც ფირფიტოვანი

(laminated) მიკროკალციფიკაცია, ხშირად ასოცირდება კლასიკურ, მაღალუჯრედოვან, hobnail და დიფუზურ სკლეროზულ ვარიანტებთან; ვარაუდობენ, რომ ფსამომური სხეულები წარმოიქმნება პაპილების ჰიალინიზებულ ბირთვში.

ლიმფურ კვანძში მხოლოდ ფსამომური სხეულების არსებობა მიუთითებს მეტასტაზურ დაავადებაზე და College of American Pathologists-ის მიერ განიხილება როგორც pN1(CAP 2019).

ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის უმეტესობა ინფილტრაციულია, ზოგი კი კაფსულირებული ან კარგად გამოკვეთილი (ჩვეულებრივ ფოლიკულური ვარიანტი).

სიმსივნური სტრომა შეიძლება იყოს ფიბროზული ან კალციფიცირებული და ოსიფიცირებული.

ცისტური ცვლილებები პირველად სიმსივნეში ან მეტასტაზებში არ არის იშვიათი.

4.5. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვის, რიდელის, ჰაშიმოტოს თიროიდიტის, პაპილური კარცინომისა და მიკროკარცინომის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები

Cyclin D1 არის უჯრედული ციკლის კარგად ცნობილი რეგულატორი და მისი გამოხატული ექსპრესია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სიმსივნის პროგრესირების არგუმენტაციაში. Cyclin D1-ის ჭარბი ექსპრესია, გამოწვეული ქრომოსომული ანომალიებით, გენის გაძლიერებით ან სხვა პოსტტრანსლაციური მექანიზმებით, აღწერილია სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეებში, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ჩათვლით (Hall and Peters 1996; Wang et al. 2000).

ნორმულ ფარისებრ ქსოვილში თიროიდული ტრანსკრიპციის ფაქტორი TTF-1 ცნობილია როგორც სპეციფიკური შემაკავშირებელი ცილა, (T/EBP), რომლის ფუნქციას წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის ემბრიონული განვითარებისა და ფუნქციის კონტროლი. ნაყოფში TTF-1 ექსპრესია ვლინდება ადრეული ორგანოგენეზის დროს და პასუხისმგებელია თიროიდული ფენოტიპის დიფერენციაციაზე. TTF-1 ასევე ექსპრესირდება მოზრდილი ადამიანის ფოლიკულური უჯრედების ბირთვებში,

არეგულირებს თირეოგლობულინის (TG), თიროიდული პეროქსიდაზის (TPO), თირეოტროპინის რეცეპტორის (TSH-R) გენის ექსპრესიას. TTF-1 პირველად აღმოჩენილ იქნა 1989 წელს, როგორც ბირთვსპეციფიური მემბრანული ანტიგენი, დნმ-თან შეკავშირების უნარით, რომელიც TG გენთან ურთიერქმედებდა ვირთხებში (Asa 2005). TTF-1 არეგულირებს ფარისებრი ჯირკვლის, ფილტვების და ემბრიონული განვითარების დროს დიენცეფალონის გენების ექსპრესიას. მნიშვნელოვანია, რომ TTF-1 PAX8-თან ერთად ნორმულ ფარისებრ ჯირკვალში აკონტროლებს TG, TPO, თირეოტროპულ რეცეპტორს, კალციტონინის და ძირითადი ჰისტოშეთავსებადობის 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, მედულური კიბოს დროს. დაბალდიფერენცირებული კარცინომა ავლენს დაქვეითებულ ან ფოკალურ ექსპრესიას, ხოლო ანაპლაზიური სიმსივნეები არ ავლენენ მას. TTF-1-ზე იმუნორეაქტიულობა სრულად გამორიცხავს პარათიროიდული გენეზის, პარაგანგლიომების და მეტასტაზური სიმსივნეების არსებობას (de Matos et al. 2005).

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. აღმოჩენილია, რომ ის ექსპრესირდება ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედების მიერ (Prag et al. 2002; Zeromski et al. 1998; Scarpino et al. 2007).

ერთ-ერთი ძირითადი პრობლემა ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნური პროცესების დიფერენციაციაში არის პაპილური კარცინომის ფოლიკულური ტიპისა და ფოლიკულურ ადენომებს შორის დიფერენციალური დიაგნოზი (Nikiforov et al. 2016). დიფერენცირება მათ შორის კლინიკური მნიშვნელობისაა, რაზეც არის დამოკიდებული

ავადმყოფის მკურნალობა და მონიტორინგის ხანგრძლივობა. ვერ შემუშავდა მინიმალური ჰისტოლოგიური მახასიათებლები კი, რომელიც სრულად გადაჭრიდა ამ პრობლემას.

CD56-ის დაქვეითებული ექსპრესია მიუთითებს სიმსივნური პროცესის პროგრესიაზე. მარკერის ექსპრესია დაქვეითებულია და თითქმის დაკარგულია პაპილური კარცინომების, ფოლიკულური კარცინომებისა და ანაპლაზიური კარცინომების არსებობისას (El Demellawy et al. 2009). აღნიშნული მარკერის ექსპრესიის დეფიციტი განსაკუთრებით პაპილური კარცინომის დროს შეიმჩნევა, ეს ფაქტი ეთანხმება აღწერილ კვლევებს (Barroeta et al. 2006). ახალი კვლევების თანახმად, საგრძნობია CD56-ის ექსპრესიის შემცირება, არა მარტო პაპილური კარცინომების და მიკროკარცინომების, არამედ ფოლიკულური კარცინომების დროსაც, რაც აისახება ფოლიკულურ კარცინომებსა და ადენომებს შორის მონაცემების მნიშვნელოვანი განსხვავებით (Ozolins et al. 2010).

სხვადასხვა კვლევები განსხვავებულ მგრძნობელობას გვიჩვენებს ამ მარკერის მიმართ. სენსიტიურობამ კარცინომების მიმართ შეადგინა 58%-დან 100%-მდე, ხოლო სპეციფიურობამ - 46%-დან 100%-მდე (Ozolins et al. 2010). აღნიშნული მარკერის მაქსიმალური სენსიტიურობა აღინიშნება პაპილური კარცინომების შემთხვევაში, ხოლო ყველაზე დაბალი სენსიტიურობა ფოლიკულური კარცინომების შემთხვევაში (Park et al. 2009; Abd El Atti and Shash 2012).

4.6. დიფუზურ-ტოქსიკური ჩიყვის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები

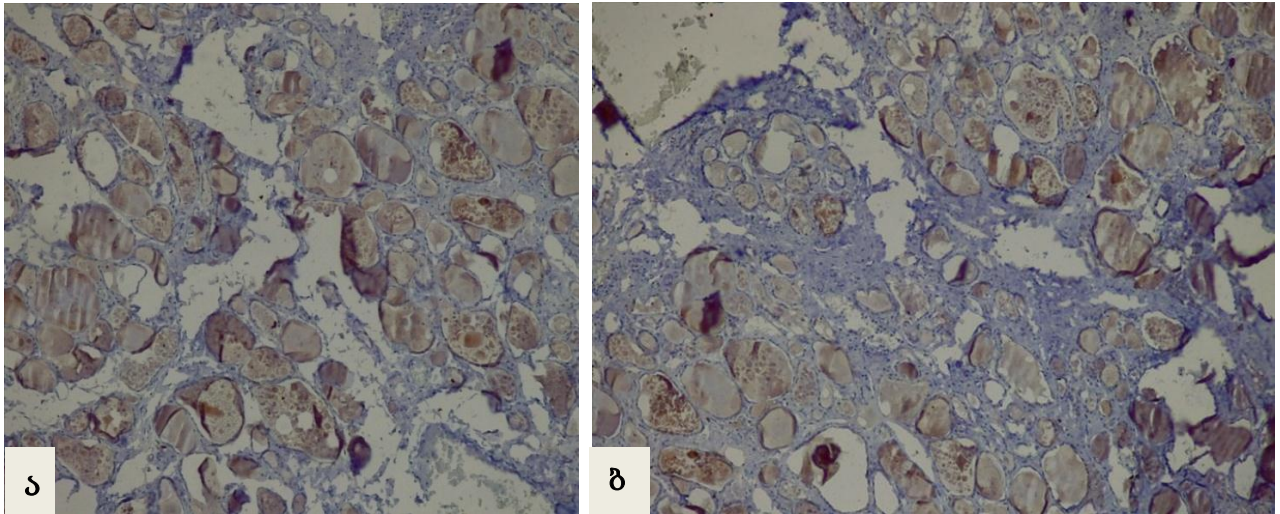
დტჩ-ს დროს ვლინდება p63-ის ნეგატიური ჩართვა. როგორც სხვა კვლევებიც გვიჩვენებს (Unger et al. 2003) p63-დადებითი უბნები, ჩვეულებრივ, გვხვდება ჰაშიმოტოს თიროიდიტის დროს, მაგრამ იშვიათია გრეივისის დაავადების შემთხვევაში.

დიფუზური ტოქსიკური ჩიყვის დროს TTF-1 შეღებვის ინტენსივობა შეფასდა, როგორც თირეოციტების ბირთვებში ინტენსიური ექსპრესია (ჰაშიმოტოს

თიროიდიტისგან განსხვავებით) და შეესაბამებოდა თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) დაქვეითებულ რაოდენობას იმავე პაციენტების სისხლის შრატში.

4.7. რიდელის თიროიდიტი (RT) იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები

RT-ის შემთხვევები (n=5) p63-ის მიმართ პრაქტიკულად არეაქტიული იყო, შეიძლება ითქვას, რომ დაფიქსირდა სუსტი ფონური რეაქცია (სურათი N27 ა, ბ), რადგან ქსოვილში წარმოდგენილი იყო ექსტენსიური ფიბროზი. მსგავსი სურათი დაფიქსირებული აქვთ Won და თანაავტორებს (Won et al. 2008).



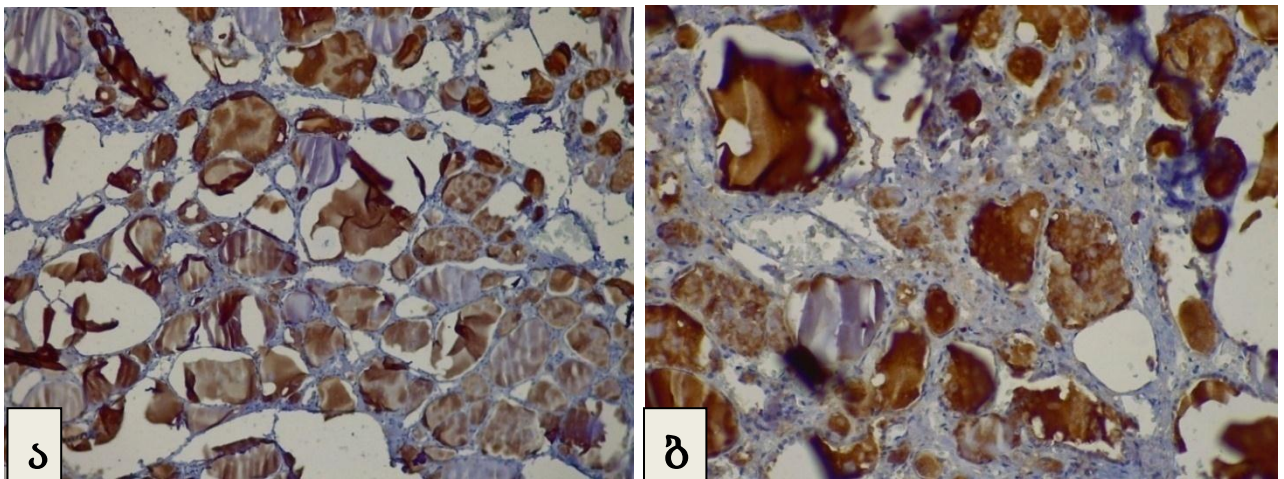
სურათი N27 ა, ბ. რიდელის თიროიდიტი, p63-ის უარყოფითი რეაქცია თირეოციტებში. ექსტენსიური ფიბროზის ცენტრში არის ნოდულური ჰიპერპლაზია p63-ის ფონური ექსპრესიით კოლოიდში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X100.

RT-ში p63 ცილა, როგორც „კიბოს ღეროვანი უჯრედის“ მოლეკულური სტრუქტურა, არ ვლინდება ჯირკვლოვან ქსოვილში, ანუ ვლინდება მისი არეაქტიულობა. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ამ ტიპის აუტოიმუნური თიროიდიტის ავთვისებიანი პოტენციალი მინიმალურია, რასაც ადასტურებს ფოლიკულებში ესტროგენ-რეცეპტორების და მასთან დაკავშირებული ტრანსფორმაციული ზრდის

ფაქტორის TGF- β 1 ინჰიბიცია (Few et al. 1996).

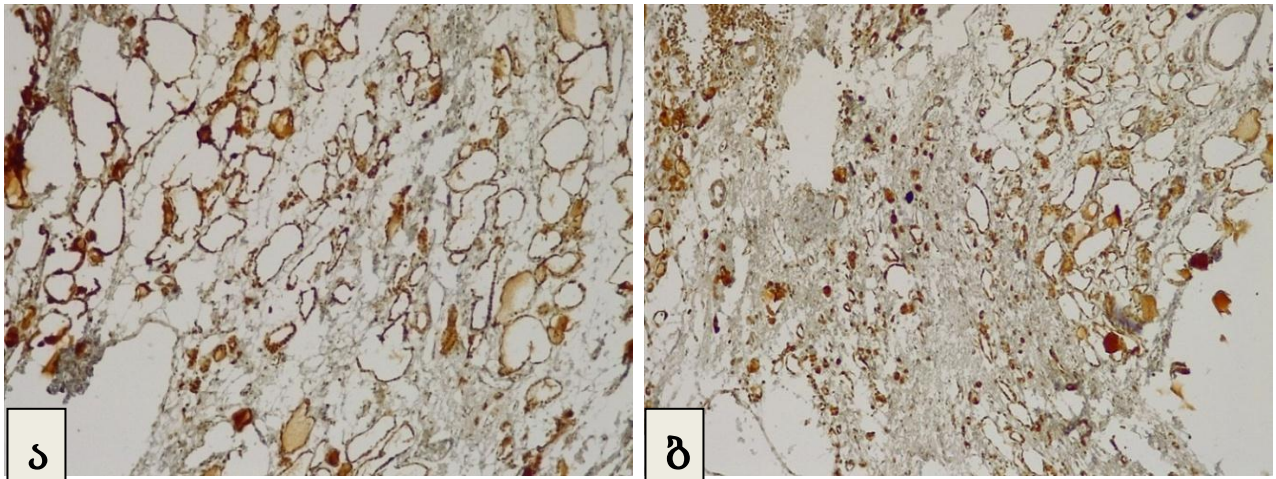
რიდელის თიროიდიტის შემთხვევაში Won და თანაავტორები (Won et al. 2008) აღნიშნავენ, რომ შრატში თიროიდული ანტისხეულები არ ფიქსირდება, მხოლოდ იმუნოჰისტოქიმიურად დადასტურდა T ლიმფოციტების არსებობა პარენქიმაში და CD45RO ექსპრესია. დასახელებული ავტორები აღნიშნავენ, რომ მათი დაკვირვების ქვეშ მყოფი ხუთივე პაციენტი იყო ეუთიროიდული სტატუსით, 2 მათგანს დაუდგინდა ფლებიტი ვენის სანათურის დილატაციით. ოპერაციული ჩარევით მოხდა ტრაქეის დეკომპრესია, აღებული იყო მასალა ჰისტოლოგიური კვლევისთვის.

ჩვენს მიერ შესწავლილი RT-ის დროს ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილში CD56-ის რეაქტიულობა იყო უარყოფითი (სურათი N28 ა, ბ).



სურათი N28 ა, ბ. რიდელის თიროიდიტი, CD56-ის უარყოფითი რეაქცია ფჯ ქსოვილში, დიფუზური დადებითი ექსპრესია კოლოიდში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X200.

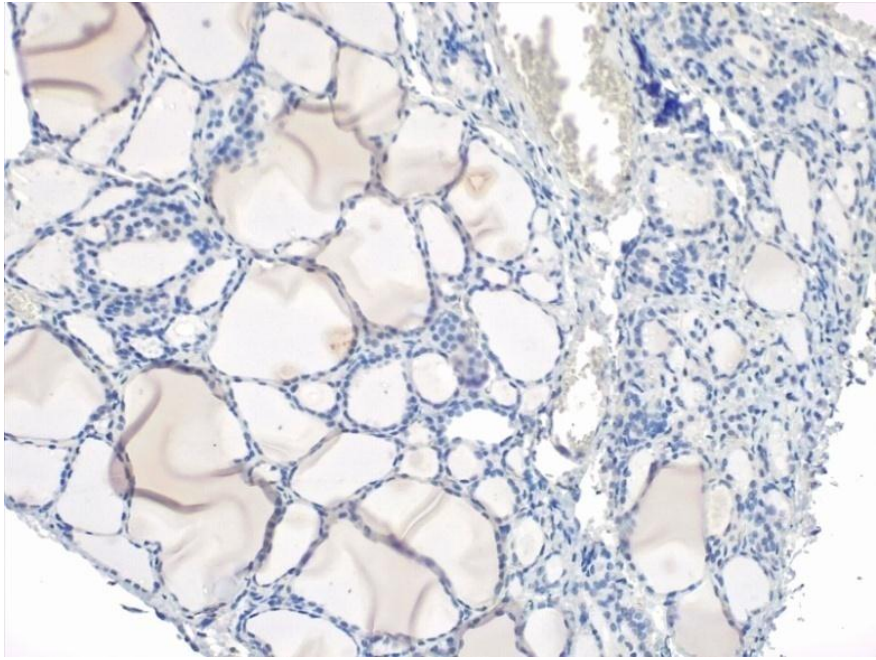
RT-ის ხუთივე შესწავლილ შემთხვევაში დაფიქსირდა TTF-1-ის ფოკალური და დიფუზური ექსპრესიის კერები სტრომულ ფიბრობლასტებსა და კაპილარული კედლის ენდოთელურ უჯრედებში კლასტერების სახით. ერთ შემთხვევაში რეაქცია იყო უფრო დიფუზური და ძლიერი (სურათი N29 ა), იმავდროულად აღინიშნა ზომიერი დიფუზური რეაქცია სტრომაში რაც, ჩვენი აზრით, გამოწვეულია ფიბროზული ქსოვილის ჰიპერპლაზიით (სურათი N29 ბ).



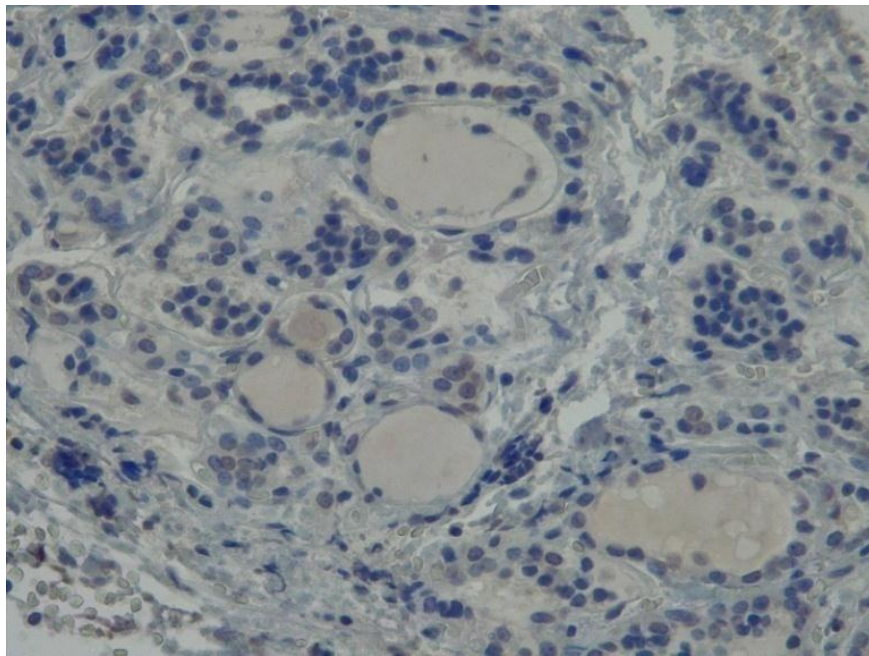
სურათი N29. რიდელის თიროიდიტი, ა. ფოლიკულურ უჯრედებში TTF-1-ის ძლიერი ექსპრესია. X200. ბ. TTF-1-ის ზომიერი დიფუზური რეაქცია სტრომაში. X100. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია.

4.8. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი (HT) იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები

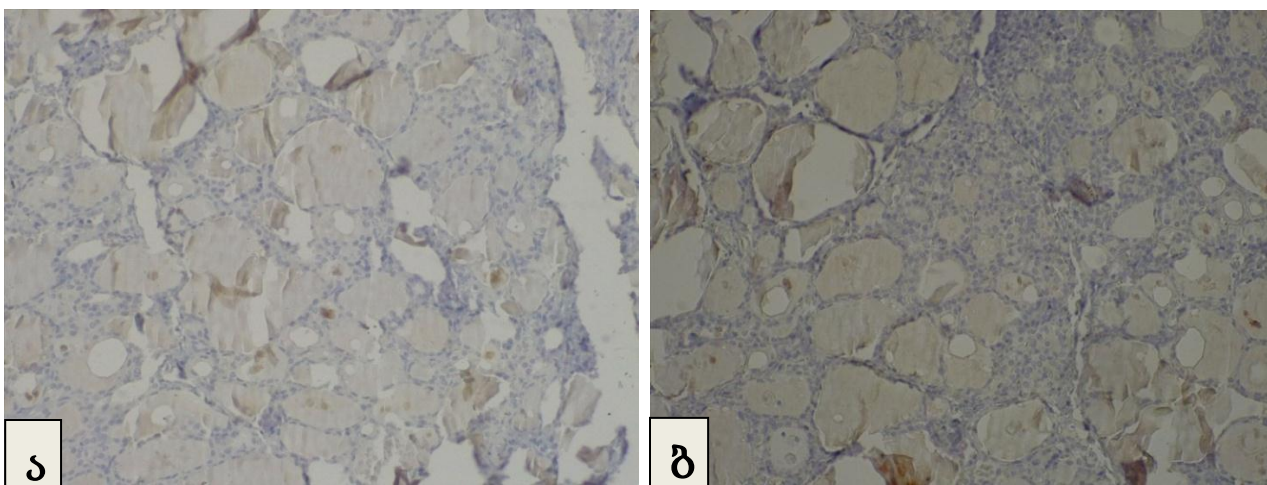
HT-ის 32 შემთხვევიდან 9 შემთხვევაში უჯრედების 70%-ში დაფიქსირდა p63-ის დიფუზური სუსტი ზომიერამდე ექსპრესია, უპირატესად კოლოიდში (სურათი N30). 7 შემთხვევაში ჯირკვლის ქსოვილი იყო p63-ის მიმართ არეაქტიული (სურათი N31), ხოლო 16 შემთხვევაში (შემთხვევების 50%) ექსპრესია იყო ფოკალური დადებითი (სურათი N32 ა, ბ).



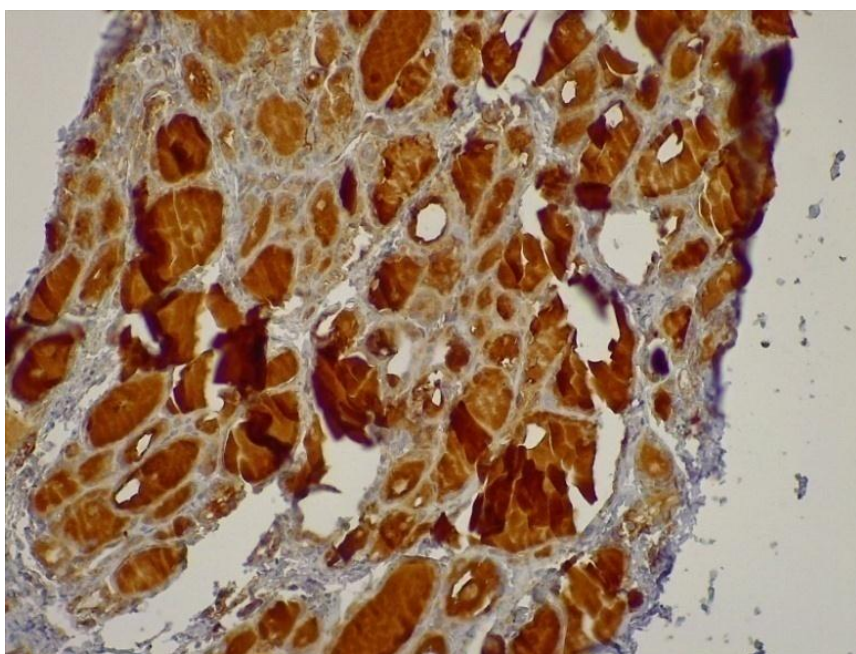
სურათი N30. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, ცილა p63-ის სუსტი ზომიერამდე ექსპრესია ფოლიკულის კოლოიდში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X200.



სურათი N31. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, ცილა p63-ის რეაქცია უარყოფითი ფოლიკულურ უჯრედებში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.



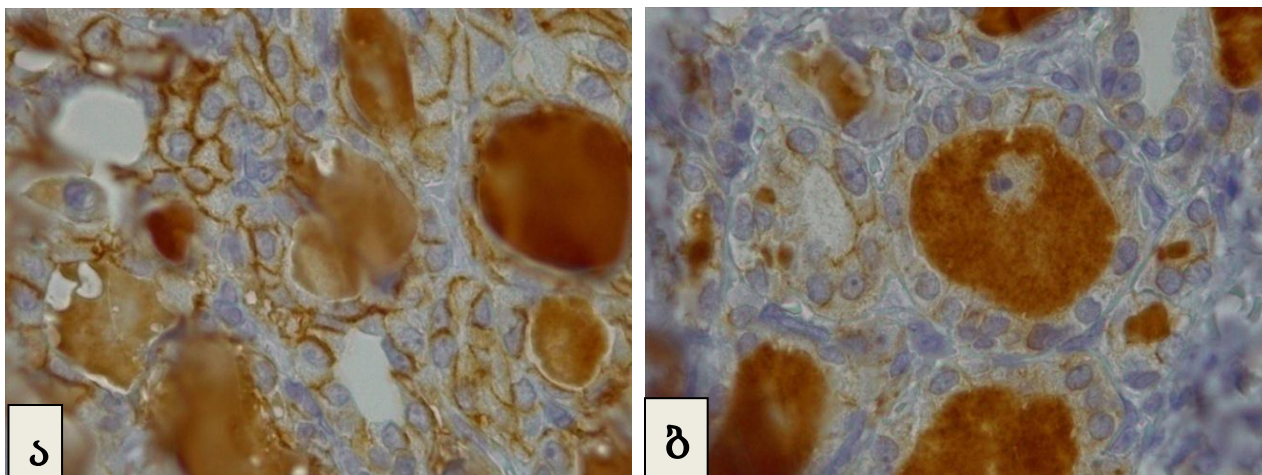
სურათი N32 ა, ბ. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, p63-ის წერტილოვანი სუსტი დადებითი ექსპრესია ცალკეულ ფოლიკულში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X200.



სურათი N33. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, CD56-ის დიფუზური მაღალი ექსპრესია თირეოციტებში და ფოლიკულთა კოლოიდში, კერძოვანი ნოდულური ჰიპერტროფიის ცენტრში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X200.

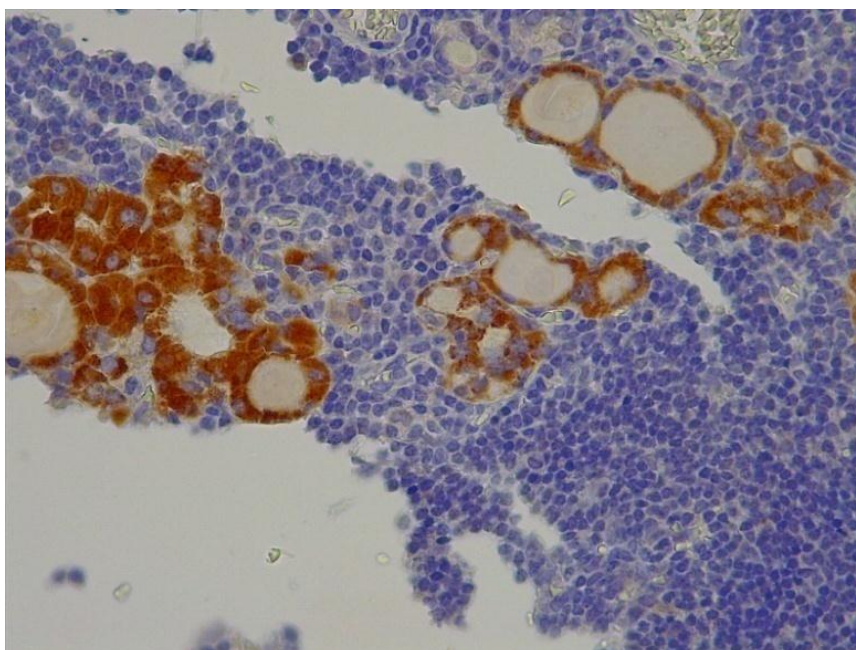
32 შემთხვევიდან 23 შემთხვევაში აღინიშნა CD56-ის მაღალი დიფუზური რეაქტიულობა თირეოციტებში და ძლიერი ჩართვა კოლოიდში (სურათი N33), ხოლო 9

შემთხვევაში ცალკეულ ფოლიკულურ უჯრედში გამოვლინდა სუსტი ზომიერამდე რეაქცია, განსაკუთრებით, კოლოიდსა და უჯრედის პრემემბრანულ ზონებში (სურათი N34 ა, ბ).

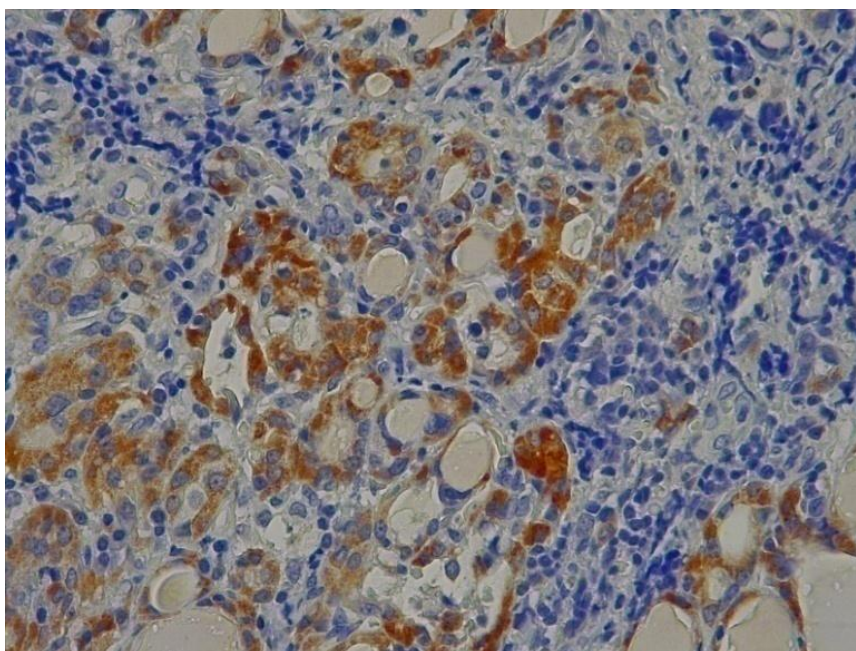


სურათი N34 ა, ბ. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, ფოლიკულურ უჯრედში CD56-ის სუსტი ზომიერამდე რეაქტიულობა პრემემბრანულ ზონებსა და კოლოიდში. სუსტი ზომიერამდე რეაქტიულობა. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X1000.

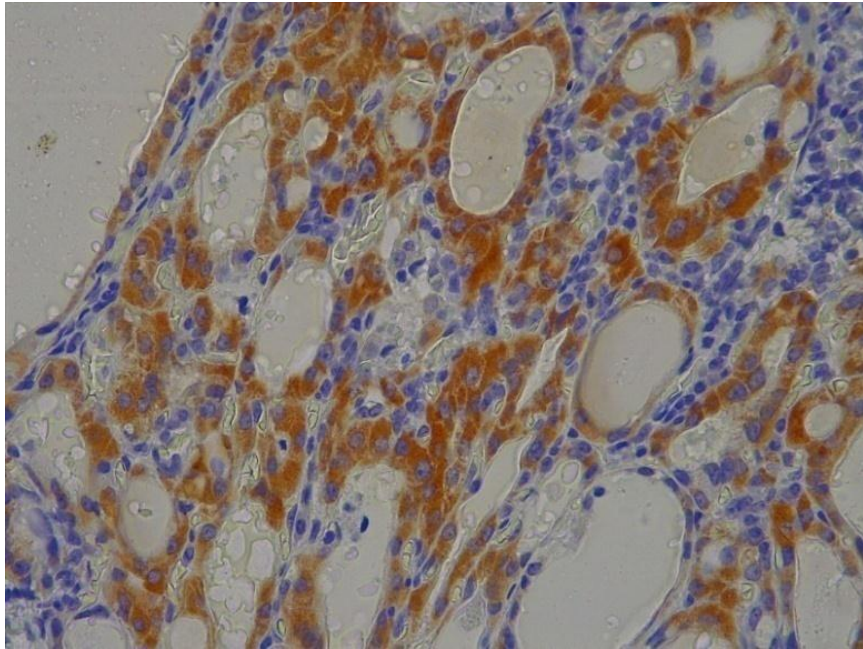
Cyclin D1-ის კვლევაში ჰაშიმოტოს თიროიდიტის შემთხვევებში, როგორც წესი, გამოავლინა ნეგატიური ან ერთეული პოზიტიური უჯრედები. Galectin-3-ის, HBME-1-ის და Cyclin D1-ის ერთდროული ექსპრესია, რომელიც ფიქსირდება ზოგიერთ საექვო შემთხვევაში, ჰაშიმოტოს თიროიდიტის დროს, რეალურად მიუთითებს ტრანსფორმირებული თირეოციტების არსებობაზე (Gasbarri et al. 2004), რაც, ჩვენს შემთხვევაში, შეიძლება შეესაბამებოდეს რეაქტიულ ატიპიას ბუდობრივი აქტივობით (სურათი N35).



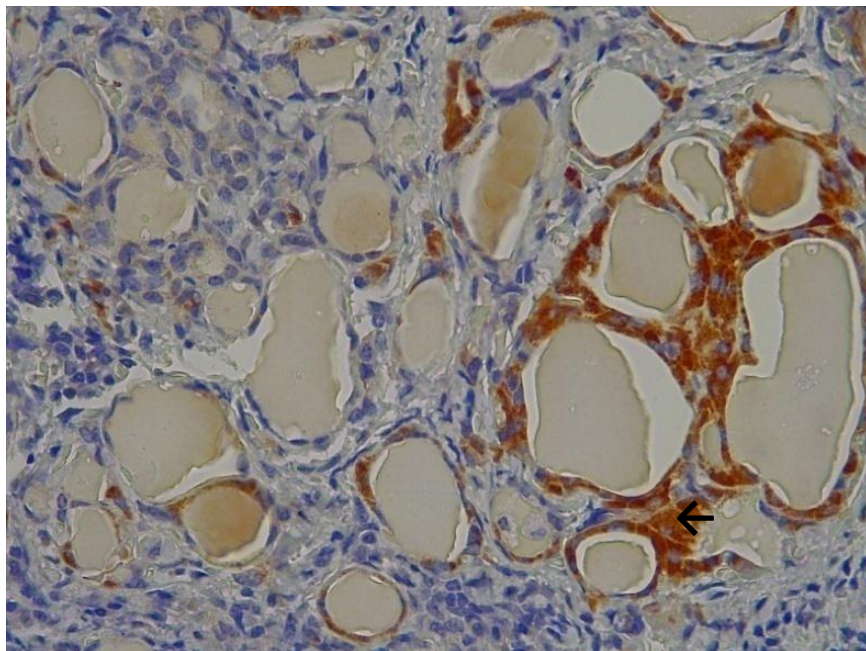
სურათი N35. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, ეპითელიუმის რეაქტიული ატიპიის შემთხვევა. Cyclin D1 დადებითი რეაქცია ციტოპლაზმაში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.



სურათი N36. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, FED კერებში Cyclin D1-ის ექსპრესია. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.



სურათი N37. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, Cyclin D1 დადებითი რეაქცია ფოლიკულურ უჯრედებში, ლიმფოციტური ინფილტრაციის ვრცელი უბნები, Cyclin D1 რეაქცია უარყოფითი. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.



სურათი N38. ჰაშიმოტოს თიროიდიტი, ეპითელიუმის რეაქტიული ატიპიის უბნებში მაღალი უჯრედები მკვეთრად Cyclin D1 დადებითი (ისრით). იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.

32 შემთხვევიდან 25 შემთხვევაში გამოვლინდა მაღალი - ზომიერამდე ფოკალური აქტივობა, რომელიც დაემთხვა H&E შედეგებზე ნიმუშებს, რომლებშიც დადასტურებული იყო ფოლიკულური ეპითელიუმის დისპლაზიის (FED) უბნები (სურათები N36; N37). აღსანიშნავია ფოლიკულური ეპითელიური უჯრედების ბუდობრივი განლაგების უბნებში Cyclin D1-ის მაღალი ფოკალური აქტივობა (სურათი N38).

4.9. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის (PTC) და მიკროკარცინომის (PTMC) იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები

კლასიკური ტიპის პაპილური კარცინომის 26 შესწავლილ შემთხვევაში ნეოპლაზიური უჯრედების სტრუქტურა 9 შემთხვევაში წარმოდგენილი იყო უპირატესად მაღალი უჯრედებით (Tall cell). p63-ის აქტივობა შეფასდა როგორც ზომიერი (სურათი N39 ა, ბ).

ჩვენი კვლევის ინტერესიდან გამომდინარე, ფჯ ქსოვილოვანი ნიმუშები შევისწავლეთ CD56 და p63 რეცეპტორული აქტივობის მიმართ ძირითად (HT, PTC) ჯგუფებში. CD56, გარდა იმისა, რომ წარმოადგენს ნერვული უჯრედის ადჰეზიურ მოლეკულას, ექსპრესირდება ფარისებრი ჯირკვლის ნორმულ, არანეოპლაზიურ ფოლიკულურ უჯრედებში და მისი ექსპრესია ამცირებს ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნის რისკს, განსაკუთრებით PTC-ს განვითარებას. ჰამიმოტოს პარენქიმაში PTC გამოვლინდა პრეკურსორი უჯრედების და მათი მარკერების პროგრესირებადი არსებობით. ასევე დამახასიათებელია მაღალი ინტენსივობის ლიმფოციტური ინფილტრაციის არსებობა, როგორც ავთვისებიანი სიმსივნის პროგრესირების იმუნოლოგიური ფაქტორი.

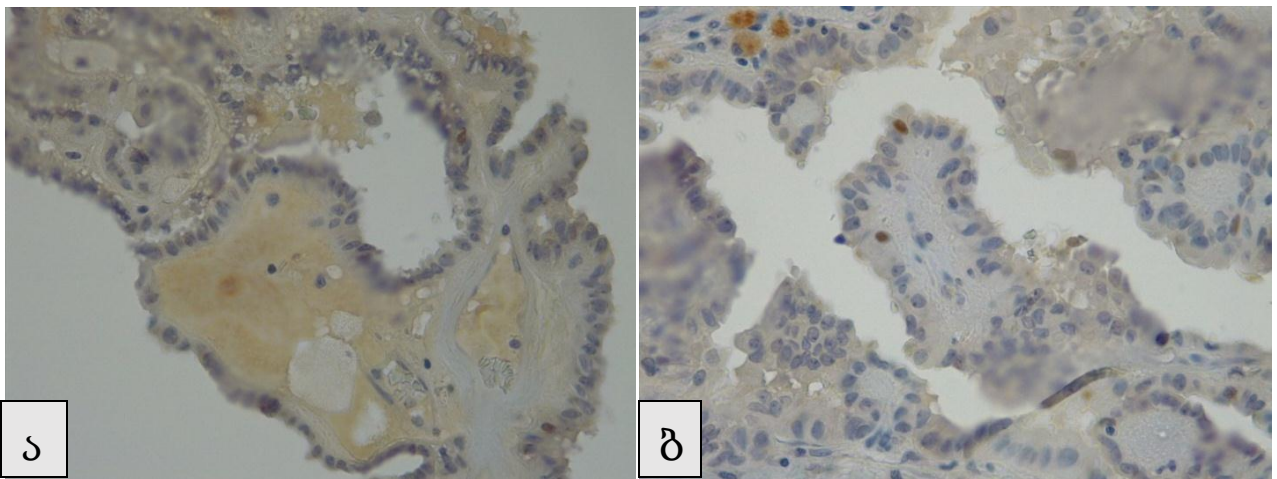
ჩვენი ვარაუდით, CD56 და p63 ბიომარკერები შეიძლება გამოყენებულ იქნას ნორმული, არანეოპლაზიური ფოლიკულური უჯრედის გამოსავლენად. ლიტერატურაში აღწერილია CD56-ის ექსპრესია ავთვისებიანობის შემთხვევაში, რაც მიუთითებს ფოლიკულური უჯრედების საბოლოო ავთვისებიან ტრანსფორმაციაზე.

მეორე მხრივ, სიმსივნური ცილის p63 (TP63) ექსპრესია - როგორც p53 ტრანსკრიპციის ფაქტორების და ღეროვანი/წინამორბედი უჯრედების რეგულატორის წევრი, ასევე შეიძლება ჩაითვალოს ავთვისებიანობის მაღალმგრძობიარე პროგნოზირებად ფაქტორად.

ამ მონაცემებიდან გამომდინარე, კვლევის შედეგები გვიჩვენებს, რომ p63 იძლევა ზომიერ დიფუზურ რეაქციას როგორც PTC-ს, ასევე PTMC-ს დროს, ხოლო CD56 ადჰეზიური ფაქტორი აჩვენებს მაღალ ექსპრესიას კოლოიდში და ფაქტობრივად უარყოფით შედეგს ჯირკვლოვან უჯრედებში. განსაკუთრებით საყურადღებოა CD56 ნეგატიური პასუხი ეპითელიუმის დისპლაზიურ უბნებში.

პაპილური მიკროკარცინომის შემთხვევაში CD56 რეცეპტორ-დადებითი ზონა გვხვდება მხოლოდ კოლოიდში.

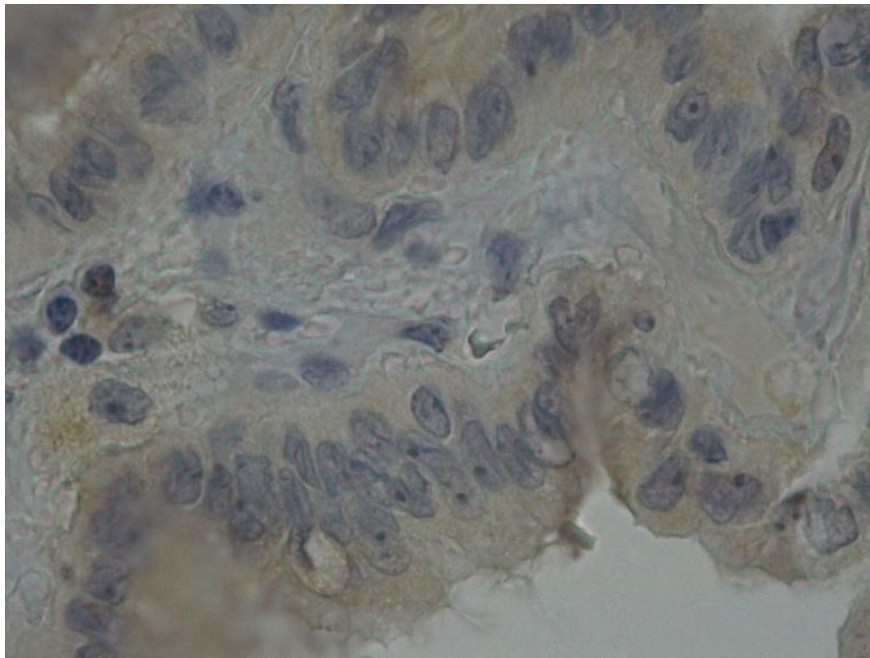
პაპილური მიკროკარცინომის შემთხვევაში p63 ცილის მიმართ სიმსივნური უჯრედების კლასტერის რეაქცია უარყოფითია, ხოლო ზომიერად დადებითი აღინიშნა მხოლოდ აპოპტოზური უჯრედების ბირთვებში.



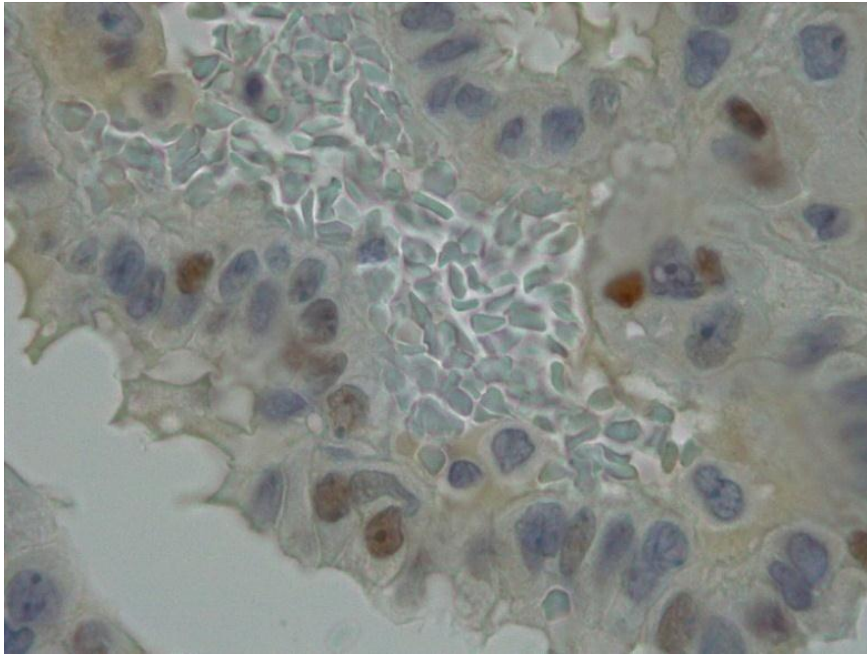
სურათი N39 ა, ბ. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა, p63-ის ზომიერად დადებითი ფოკალური ექსპრესია, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.

მიკროკარცინომის შემთხვევაში უჯრედების სტრატეფიკაციის კერაში გამოვლინდა

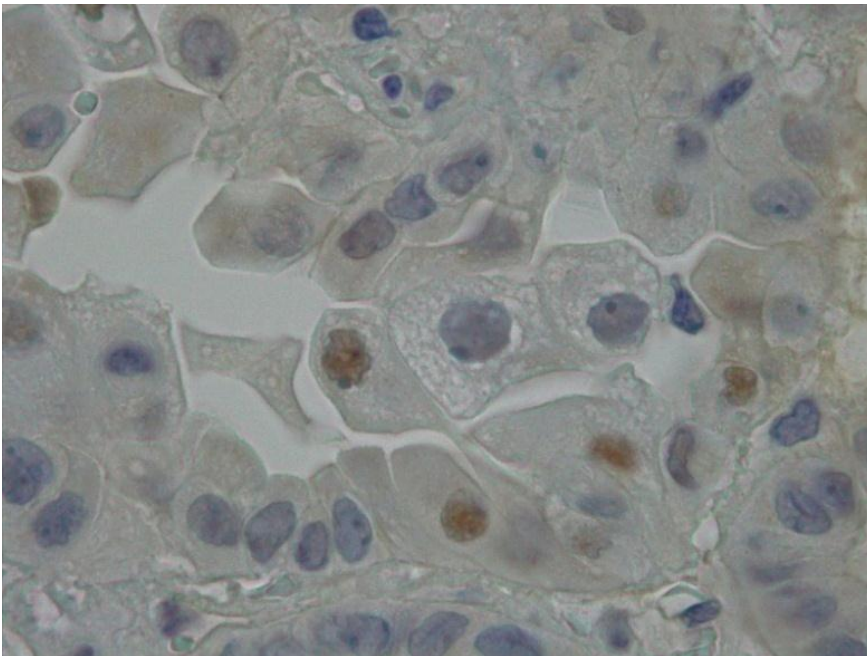
ბირთვების განსაკუთრებით მაღალი რეაქტიულობა p63 ცილის მიმართ (სურათები N40; N41), რაც ლიტერატურის მონაცემებით (Mady et al. 2020) მიუთითებს პროცესის აგრესიული მიმდინარეობის რისკზე. მიკროსკოპის დიდ გადიდებაზე თვალსაჩინოა მიკროკარცინომის სიმსივნურ ველში ფოლიკულურ უჯრედთა ბირთვების პოლიმორფიზმი (სურათი N42).



სურათი N40. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა, p63-ის ექსპრესია მკვეთრად დადებითი მსხვილი სიმსივნური უჯრედების ბირთვებში, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X1000.

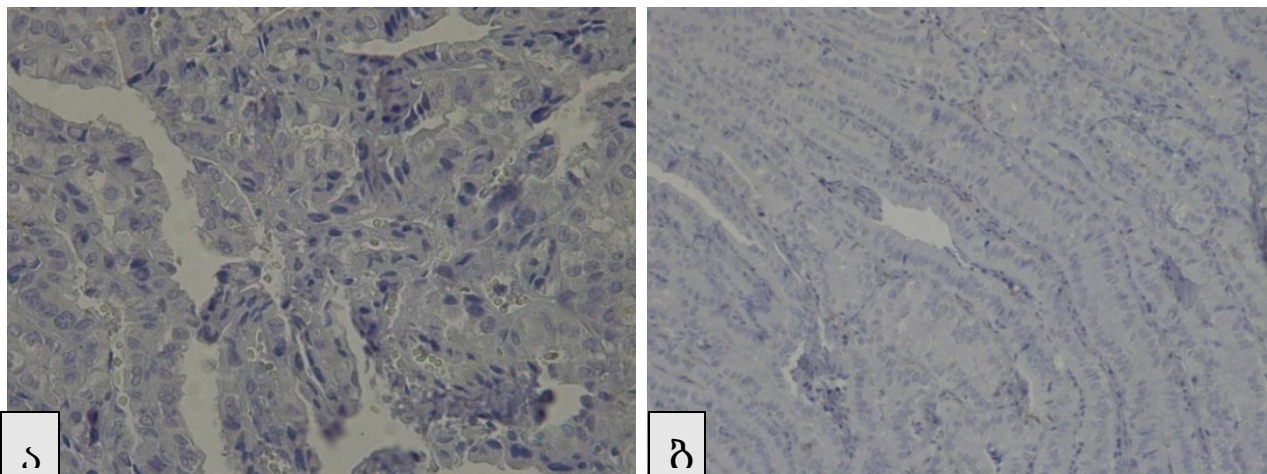


სურათი N41. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა, p63 მკვეთრად დადებითი აპოპტოზურ ბირთვებში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X1000.

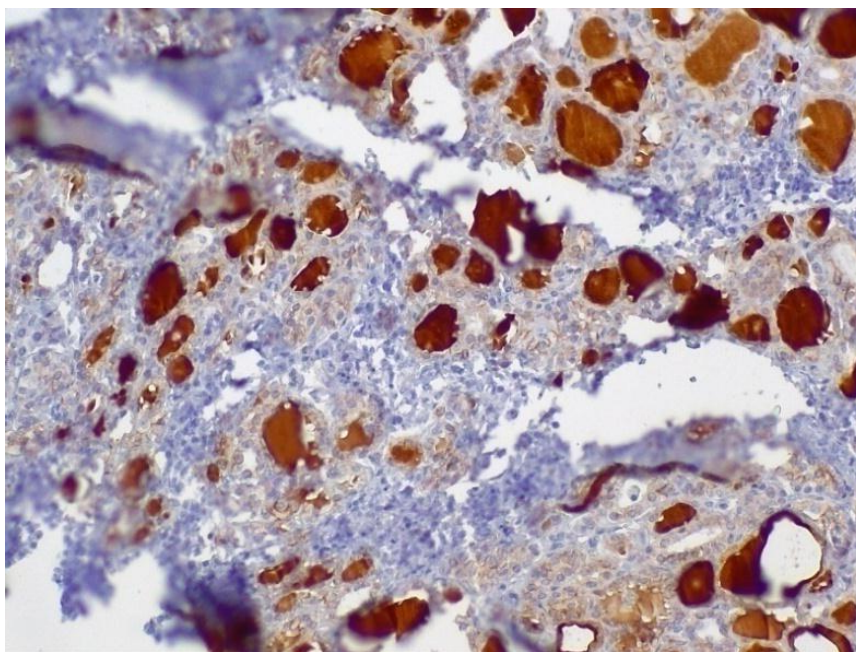


სურათი N42. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა, სიმსივნური უჯრედები გამსხვილებული, p63 მკვეთრად დადებითი. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X1000.

12 შემთხვევაში PTC-ის ქსოვილში გამოვლინდა CD56-ის არეაქტიული უბნები, განსაკუთრებით მაღალი უჯრედებისა (Tall cell) და ე.წ. „ტრამვას ლიანდაგის“ ("tram-track") მსგავსი განლაგების უბნებში (სურათი N43 ა, ბ). დანარჩენ 14 შემთხვევაში CD56 გამოვლინდა კოლოიდში, ხოლო ფოლიკულური უჯრედები დარჩა არეაქტიული (სურათი N44).

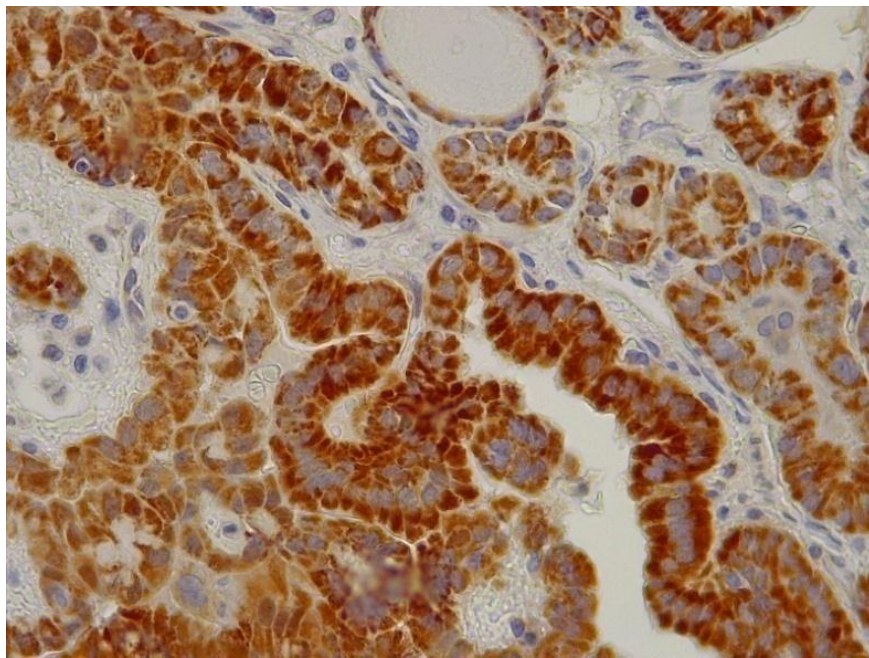


სურათი N43. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა, CD56-ის არეაქტიული უბნები; ა - მაღალი უჯრედები, X400; ბ „ტრამვას ლიანდაგი“, X100. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია.

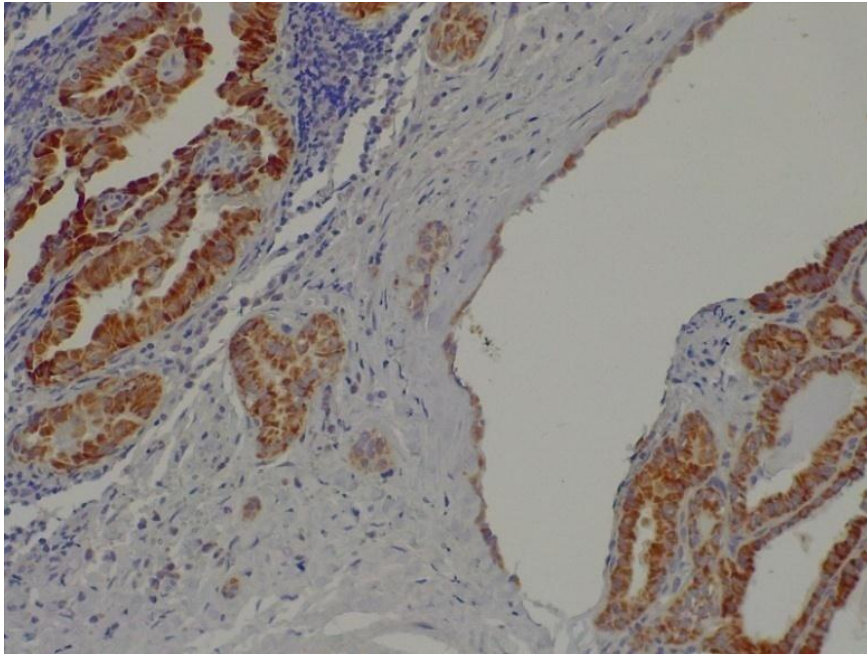


სურათი N44. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა, CD56 ექსპრესია კოლოიდში, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X100.

Cyclin D1-ის კვლევამ PTMC-ის სიმსივნურ ველში გამოავლინა დიფუზური მაღალი რეაქტიულობა პარენქიმული ქსოვილის უჯრედებში, სტრომის ქსოვილი იყო არეაქტიული (სურათი N45). იმუნომარკერის მაღალი ჩართულობა გამოვლინდა ფოლიკულურ ეპითელიუმში, სტრომა, კლასიკურ კარცინომაში (სურათი N46), როგორც PTMC-ის შემთხვევაშიც, იყო უარყოფითი.



სურათი N45. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური მიკროკარცინომა, Cyclin D1 დიფუზური მაღალი რეაქტიულობა ფოლიკულური უჯრედების ციტოპლაზმაში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X400.



სურათი N46. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა, Cyclin D1 განსხვავებული რეაქტიულობა: დადებითი - ფოლიკულ ეპითელიუმში, უარყოფითი - სტრომის ელემენტებში. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია. X200.

5. კვლევის შედეგების განხილვა

ცნობილია, რომ ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები - თიროქსინი (T4), ტრიოდთირონინი (T3) და კალციტონინი აკონტროლებენ უჯრედულ მეტაბოლიზმს და ზოგადად, ორგანიზმის განვითარებას.

მიუხედავად იმისა, რომ ადამიანის ფარისებრი ჯირკვალის შედარებით პატარა ორგანოა ($\approx 15-20$ გრ.), იგი სამედიცინო კვლევების ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს. ამის დასტურია ისიც, რომ PubMed-ში ფარისებრი ჯირკვალზე 2013 წლიდან დღემდე 160,000-ზე მეტი პუბლიკაცია მოიძებნება.

უკანასკნელი რამდენიმე ათწლეულის მანძილზე ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს (TC), განსაკუთრებით კი პაპილური მიკროკარცინომის დიაგნოსტიკური სიხშირე, ბევრ ქვეყანაში მკვეთრად გაიზარდა. ფარისებრი ჯირკვლის კვანძის დიაგნოსტიკის მიდგომების ცვლილებამ, კერძოდ, ულტრაბგერითი და ულტრაბგერის კონტროლით ასპირაციული ნემსით აღებული მასალის ციტოლოგიურმა კვლევამ შეიძლება ნაწილობრივ შეუწყოს ხელი მისი გამოვლენის სიხშირის კიდევ უფრო ზრდას (Kakudo 2013).

ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა (PTC) არის ყველაზე გავრცელებული ტიპის TC, რომელსაც ახასიათებს კარგი პროგნოზი. იგი სისტემური ავთვისებიანი სიმსივნეების 1%-ს შეადგენს. ხასიათდება მაღალი კლინიკური სიხშირისა და დაბალი სიკვდილიანობის მაჩვენებლით (He et al. 2017).

პაპილური მიკროკარცინომა (PTMC) არის პაპილური თიროიდული კარცინომის (PTC) მიკრო ვარიანტი, რომლის დიამეტრიც 1 სმ ან უფრო ნაკლებია. უკანასკნელი რამდენიმე ათწლეულის მანძილზე PTMC-ის გამოვლენის სიხშირე, PTC-ის მსგავსად, ზრდის ყველაზე მაღალი მაჩვენებელით ხასიათდება (Kakudo et al. 2013).

ბოლო რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში, ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის დიაგნოსტიკური სიხშირე, განსაკუთრებით პაპილური მიკროკარცინომა, მკვეთრად გაიზარდა ბევრ ქვეყანაში, მათ შორის აშშ-სა და იაპონიაში. ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების დიაგნოსტიკის მიდგომების ცვლილებამ - ულტრაბგერითი და

წვრილნემსიანი ასპირაციული ციტოლოგიის განვითარებამ - შეიძლება ნაწილობრივ ხელი შეუწყოს დაავადების დიაგნოსტიკების სიზშირის გაზრდას. Kakudo და თანაავტორებმა მიმოიხილეს ბოლო პუბლიკაციები ამ საკითხზე და ხაზი გაუსვეს პაპილური მიკროკარცინომის თითქმის ყოველთვის კეთილთვისებიან ბუნებას. მათი აზრით, ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების კლასიფიკაციაში პაპილური მიკროკარცინომა უნდა იყოს კლასიფიცირებული მოსაზღვრე (Gray Zone) კატეგორიაში და არა „ჭეშმარიტი“ კარცინომის კატეგორიაში (Kakudo 2013).

ჩვენს კლინიკურ მასალაში შესწავლილია PTC-ს 26 შემთხვევა (აქედან, 14 - PTC, 12 - PTMC), ყველა იყო ოპერაციული მასალა, მათ შორის 1 ლობექტომია, დანარჩენი სრული თიროიდექტომია.

როგორც აღვნიშნეთ, ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების უმნიშვნელოვანესი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმია პაპილური თიროიდული კარცინომის უჯრედთა ბირთვული თვისებები (PTC-N). ამდენად, PTC-N არის PTC-ის დიაგნოზის ოქროს სტანდარტი, ისევე როგორც პაპილური სტრუქტურა და ინვაზიური ზრდა. PTC-N-ის შეფასებით პათოლოგებს შეუძლიათ მიკროსკოპულ კერებში გამოავლინონ PTMC, მაშინაც კი, თუ მათი დიამეტრი 1მმ-ზე ნაკლებია (Kakudo et al. 2013; Liu et al. 2010).

ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების WHO კლასიფიკაციის განმარტებითა და აღწერით, არ არსებობს პაპილური თიროიდული კარცინომის ცნობილი წინასწარი დაზიანება, ე.წ. „პრეკანცერული“ ცვლილებები. PTMC შეიძლება წარმოიქმნას ორ სხვადასხვა სიტუაციაში: ფარისებრი ჯირკვლის ნორმულ პარენქიმაში (de novo cancer) ან ფარისებრი ჯირკვლის კვანძში (cancer in adenoma). PTMC-ები შეიძლება იყოს PTC-ის ადრეული ფაზა ან მისი წინამორბედი დაზიანება (პრეკანცერული, მოსაზღვრე დაზიანება ან grey zone lesion). ამგვარად, WHO კლასიფიკაციის თანახმად, PTMC არის PTC-ის წინამორბედი დაზიანების ერთ-ერთი ვარიანტი და არა კლასიკური PTC ან ფარისებრი ჯირკვლის აგრესიულად მიმდინარე კიბო (მედულური, ანაპლაზიური) სიკვდილიანობის მაღალი მაჩვენებლით (Kakudo et al. 2013; Liu et al. 2010).

ჩვენს მიერ შესწავლილი PTMC 12 კლინიკური შემთხვევებიდან 4 იყო სპორადული კიბო, ხოლო 8 შემთხვევა ჰაშიმოტოს თიროიდიტის (HT) ფონზე განვითარებული,

რამაც განაპირობა ამ ორი პათოლოგიური პროცესისადმი განსაკუთრებული ინტერესი.

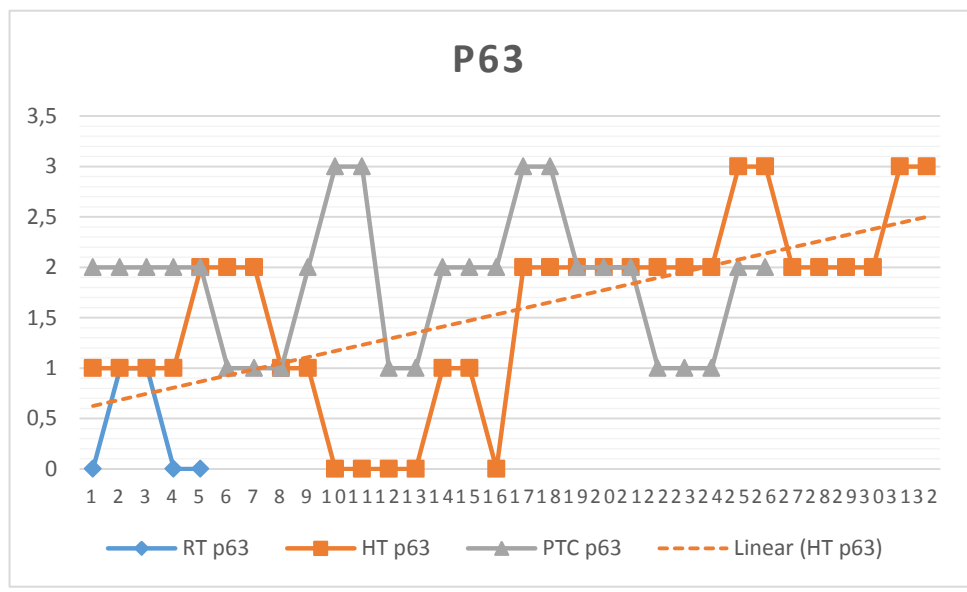
ჰაშიმოტოს თიროიდიტი (HT), აუტოიმუნური ბუნების დაზიანება, ფარისებრი ჯირკვლის ყველაზე გავრცელებული ანთებითი დაავადება და ამავდროულად, ჰიპოთირეოზის ყველაზე გავრცელებული მიზეზი მოზრდილებში, არაერთი მკვლევარის აზრით, HT არის პაპილური თიროიდული კარცინომის (PTC) და ავთვისებიანი ლიმფომის რისკ ფაქტორი. აქედან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია, რომ ექიმებმა გამოავლინონ PTC ან სხვა ტიპის თიროიდული ნეოპლაზიები HT-ის ფონზე, რათა უზრუნველყონ შესაბამისი მკურნალობა. PTC-სა და ფოლიკულური ნეოპლაზიების ციტოლოგიური თავისებურებანი ხშირად აღინიშნება HT-ის მქონე პაციენტებში ფარისებრი ჯირკვლდან ასპირაციულ-ბიოფსიური მეთოდით აღებული მასალის ციტოლოგიური კვლევისას (FNA). თუმცა, არ არის ფაქტობრივად დასაბუთებული თუ რატომ შეიძლება აღინიშნებოდეს მსგავსი ატიპური უჯრედები HT-ს მქონე პაციენტებში (Wakasa et al. 2013).

მასალის სისტემატიზაციის დროს, განვიხილეთ რა დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები (Wakasa et al. 2013), გაირკვა, რომ HT-ს დიაგნოზი ისმება კლინიკურად და კლინიკურ გაიდლაინებში მოცემული შემდეგი კრიტერიუმებით: 1) დიფუზური და non-tender ჩიყვი, 2) გრეივისის დაავადების გამორიცხვა და 3) აუტოანტისხეულების (TgAb, TPOAb) არსებობა შრატში. ზოგიერთი მკვლევარის აზრით, PTC და ავთვისებიანი ლიმფომა უფრო მეტი სიხშირით გვხვდება HT-ით დაავადებულ პაციენტებში, ვიდრე პაციენტებში HT-ის გარეშე (Wakasa et al. 2013; Replinger et al. 2008).

ჰაშიმოტოს თიროიდიტისას (HT) განვითარებული კეთილთვისებიანი ფოლიკულური უჯრედების მორფოლოგიური ცვლილებები შეიძლება დაემსგავსოს პაპილური თიროიდული კარცინომის დროს განვითარებულ ცვლილებებს (Wakasa et al. 2013). ჩვენს მასალაში სწორედ ფარისებრი ჯირკვლის ნიმუშებში გვხვდება ატიპური უჯრედი ორი ტიპის - 1) უმწიფარი ფოლიკულური უჯრედები cord-like სტრუქტურებში და 2) სოლიდური ბაზალური უჯრედები. ორივე ტიპის უჯრედს ფოლიკულური უჯრედების ბუნება გააჩნია და ვლინდება პოზიტიური იმუნორეაქტიულობა TTF-1-ზე (Thyroid Transcription Factor 1). ასევე სოლიდური

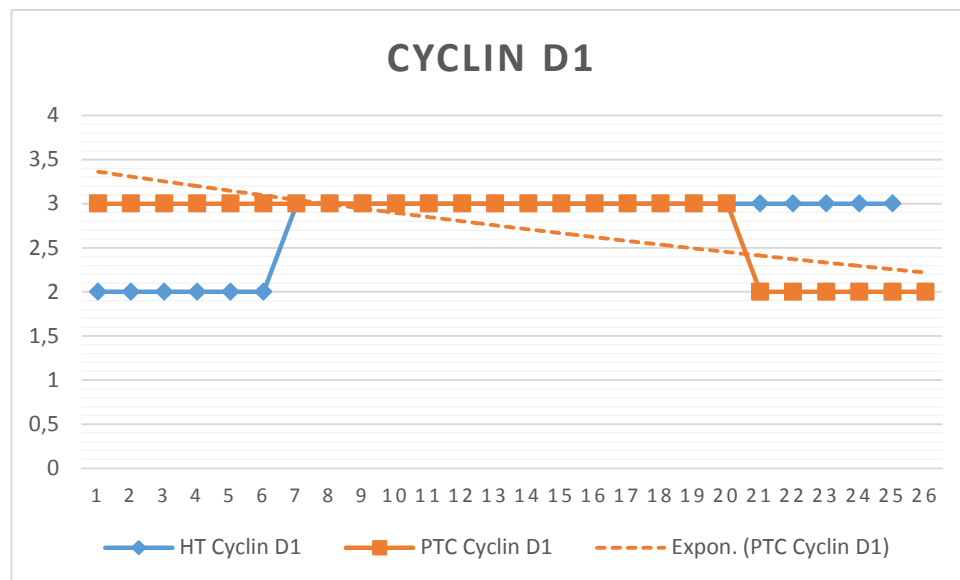
ბაზალური უჯრედები აღმოჩნდა p63-ზე პოზიტიური, მაგრამ უმწიფარი ფოლიკულური უჯრედები cord-like სტრუქტურებში იყო ნეგატიური, რაც მიუთითებს, რომ სოლიდურმა ბაზალურმა უჯრედებმა შეინარჩუნეს ღეროვანი უჯრედების ბუნება. მიღებული შედეგები სრულ თანხვედრაშია ლიტერატურის მონაცემებთან (Wakasa et al. 2013).

ჩვენს მასალაზე HT-ის მქონე პაციენტის ფარისებრი ჯირკვალის შესწავლით აღმოჩნდა, რომ პარენქიმაში ფიქსირდება უმწიფარი ფოლიკულური უჯრედების რაოდენობის ზრდა. აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთი უმწიფარი უჯრედი ხასიათდება p63 ცილის ექსპრესიით (დიაგრამა N1). ვლინდება SCN-თან (solid cell nests) მსგავსება, სავარაუდოა, რომ, ლიტერატურის მონაცემებით, ეს უჯრედები შეიძლება იყოს ფარისებრი ჯირკვლის ღეროვანი/წინამორბედი უჯრედები. ამ დასკვნებმა შეიძლება დააზუსტოს განმარტება იმის შესახებ, თუ რატომ არის ჰაშიმოტოს დაავადების დროს გამოვლენილი ატიპიური ფოლიკულური უჯრედები საექვო პაპილურ თიროიდულ კარცინომაზე და რატომ შეიძლება გაკეთდეს ციტოლოგიური დიაგნოზის მცდარი ინტერპრეტაცია, რაზედაც მიუთითებს არაერთი მკვლევარი (Kakudo 2013; Kakudo et al. 2013; Wakasa et al. 2013).



დიაგრამა N1. p63 ცილის აქტივობა ფარისებრი ჯირკვლისჯ სხვადასხვა პათოლოგიის დროს.

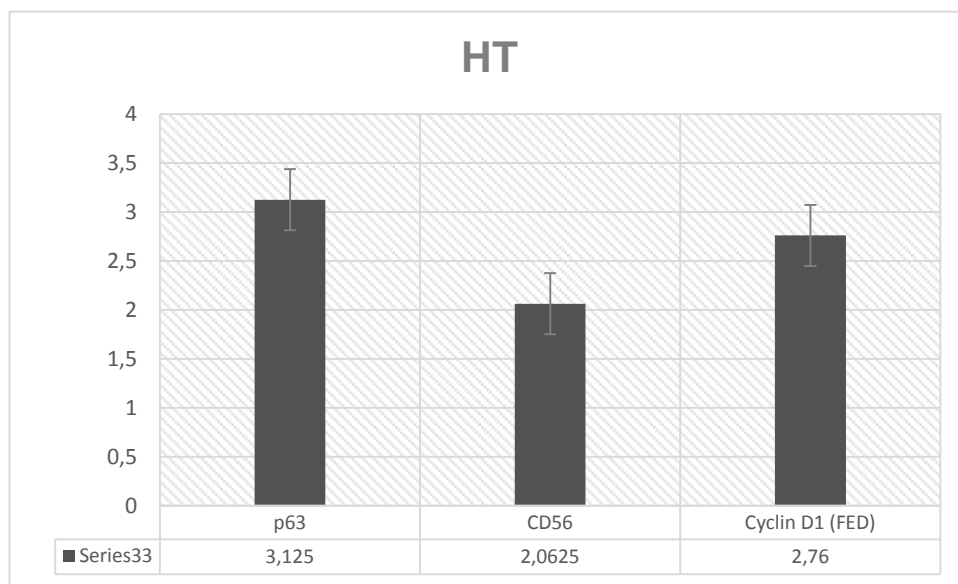
უჯრედულ გაყოფას აკონტროლებს ჰომოლოგიური სერინ-თრეონინ კინაზას (ანუ Cyclin-დამოკიდებული კინაზების) ჯაჭვის შეთანხმებული მოქმედება (Cdk). მიტოზური ციკლის ყოველი ფაზისათვის დამახასიათებელია განსაზღვრული ტიპის Cdk/Cyclin აქტივობა. თეორიულ საფუძველს ქმნის წარმოდგენა, რომ ჩვენს მასალაზე გამოიკვეთა პროტეინ Cyclin D1-ის შემდეგი ცვლილებები, რომლებიც აჩვენებენ, რომ ეს მნიშვნელოვანი უჯრედული ციკლის მაკონტროლებელი ცილა სარწმუნოდ იცვლება HT და PTC უჯრედული ციკლის დომენში (დიაგრამა N2).



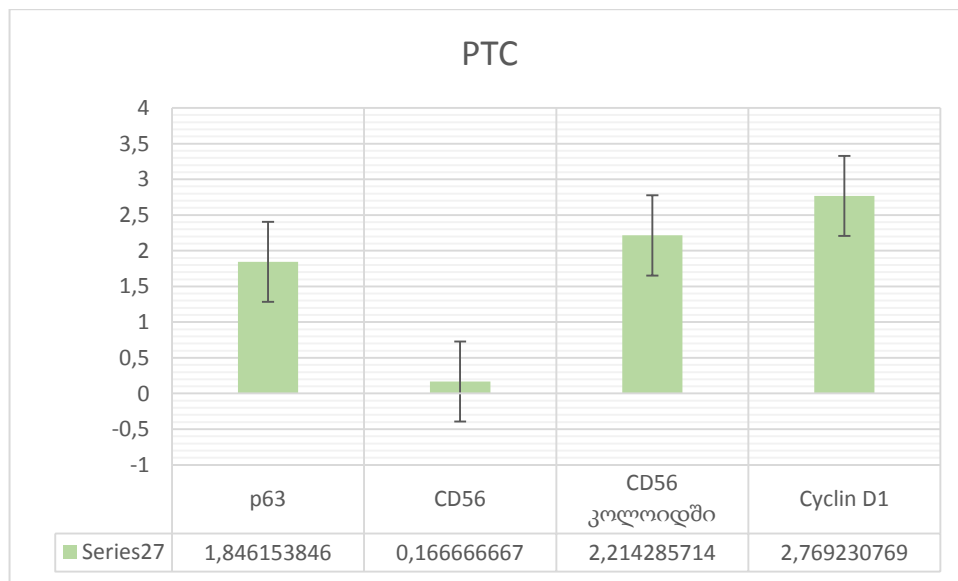
დიაგრამა N2. Cyclin D1-ის აქტივობა ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა პათოლოგიის დროს.

ჩვენი კვლევის ძირითადი ინტერესიდან გამომდინარე, განსაკუთრებულ ყურადღებას ვუთმობთ HT და PTMC ურთიერთკავშირის საკითხებს. სახელდობრ, HT-ის დროს თიროიდულ პარენქიმაში ატიპური, დისპლაზიური ცვლილებების მქონე ფოლიკულური უჯრედების არსებობის ფაქტებს. მითუმეტეს, რომ არსებობს სათანადო ლიტერატურის მონაცემებიც. Wakasa და თანაავტორებმა (Wakasa et al. 2013) გამოიკვლიეს რა ჰაშიმოტოს თიროიდიტით დაავადებული პაციენტის ფარისებრი ჯირკვალი, აღმოაჩნდა პარენქიმაში უმწიფარი ფოლიკულური უჯრედების გაზრდილი

რაოდენობა. საინტერესოა, რომ ზოგიერთი უმწიფარი უჯრედის რეაქცია p63 ცილაზე იყო დადებითი, ამავდროულად სტრუქტურულად მსგავსი იყო Solid Cell Nest-თან, რაც ვარაუდობს, რომ ეს უჯრედები შეიძლება იყოს ფარისებრი ჯირკვლის ღეროვანი/წინამორბედი უჯრედები (Wakasa et al. 2013). ჩვენი კვლევის შედეგები ამ მიმართულებით ჰაშიმოტოს პარენქიმაში გვიჩვენებენ სწორედ p63 პროტეინზე გამოკვეთილ დადებით რეაქციას, უფრო მეტიც, ექსპრესია ვლინდებოდა არა მარტო ბირთვულ და ციტოპლაზმურ დომენში, არამედ მოიცავდა ფოლიკულის სანათურში არსებულ კოლოიდურ სუბსტრატსაც, ხოლო PTC სიმსივნურ ქსოვილში უჯრედთა 70%-ში (დიაგრამები N3; N4). ამ დასკვნებმა შეიძლება დასაბუთებული ახსნა მოგვცეს იმის შესახებ, თუ რატომ ჩნდება ატიპური ფოლიკულური უჯრედები ჰაშიმოტოს თიროიდიტის საექვო პაპილური ფარისებრი კარცინომის ტიპის ბირთვული მახასიათებლებით რამაც შეიძლება განაპირობოს ასევე არასწორი ინტერპრეტაცია ციტოლოგიურ დიაგნოზში.



დიაგრამა N3. HT-ის პარენქიმაში სხვადასხვა მარკერის იმუნორეაქტიულობა



დიაგრამა N4. PTC-ის პარენქიმაში სხვადასხვა მარკერის იმუნორეაქტიულობა

ფარისებრი სტრუქტურის პათოლოგიური ტრანსფორმაციის სიმწელებმა გამოიწვია სადიაგნოსტიკო მეთოდების, შედეგების კლასიფიკაციისა და სისტემატიზაციის აუცილებლობა. სწორედ ამიტომ, ერთ-ერთი კონცეფცია ამ ფენომენის ასახუნელად მდგომარეობს შემდეგში: რთული და მრავალსტადიური პროცესის განვითარებაში, რომლის საბოლოო შედეგს წარმოადგენს PTC, დიდი მნიშვნელობა აქვს იმ გენების ფუნქციის შეცვლას, რომლებიც არეგულირებენ პროლიფერაციას, დიფერენციაციას და აპოპტოზს (Murray-Zmijewski, Lane and Bourdon 2006).

გენ-რეგულატორების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი წარმომადგენელი არის სიმსივნური გენ-სუპრესორი p53, რომელსაც საკვანძო როლი აქვს დნმ-ის დამაზიანებელი ზემოქმედების სიგნალთა ინტეგრაციაში მათი შემდგომი რეალიზაციით უჯრედულ ციკლში, დნმ-ის რეპარაციისა და აპოპტოზის პროცესებში, რის გამოც მათ ასევე უწოდებენ გენომის დარაჯებს (Trott and Rosemann 2000).

გენ p53-ის ფუნქციის ცვლილება, ამ კონცეფციის თანახმად, იწვევს დნმ-ის დაზიანებაზე კონტროლის დაკარგვას და აპოპტოზის განხორციელებას, რაც თავის მხრივ, იწვევს გენომის არასტაბილურობას, რის გამოც შესაძლოა გარკვეულ პირობებში კიბოს განვითარებაც გამოიწვიოს. გენი p53 ყველაზე უფრო ხშირად განიცდის მუტაციას

ავთვისებიანი პროცესებისას, უფრო მეტიც, შესწავლილია მოვლენა, როდესაც კიბოს ყველა შემთხვევის დროს დაფიქსირდა p53-ის დაბალი აქტივობა (Murray-Zmijewski, Lane and Bourdon 2006).

Murray და თანაავტორთა აზრით, p53/p63/p73 მუტაცია აღინიშნება 90%-ში ავთვისებიანი პროცესის დროს. p53 გენი ტრანსკრიპციული აქტივობა ვლინდება დნმ-ის ცენტრალურ დომენში, რომელიც ამავდროულად უკავშირდება p53-ის ცენტრალურ დომენს. დასახელებული ავტორები სამივე ფორმას უწოდებენ იზოფორმების ორკესტრს (Murray-Zmijewski, Lane and Bourdon 2006).

FED-ის დროს აღინიშნება პროტეინი p63, რაც ჩვენს მიერ არ დაფიქსირდა HT-ის დროს, მაგრამ გამოიკვეთა HT-ის ფონზე განვითარებული PTC-ის და სპორადული PTC-ის დროს, რაც იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებით გამოვლინდა (სურ. სურ. 30-32, 39-42).

აღსანიშნავია, რომ კეთილთვისებიანი კვანძების მქონე პაციენტებში ქირურგიული ჩარევის შესამცირებლად შეიძლება გამოყენებული იყოს მოლეკულური გაფართოებული ანალიზი და შესაბამისად უფრო ორგანოშემანარჩუნებელი ოპერაციები. სწორედ ამ მიმართულებით ინფორმაციის მოძიებასა და იდენტიფიკაციას ითვალისწინებს ჩვენი კვლევის ძირითადი მიმართულება - ამოვიცნოთ პრეკანცერული დაზიანებები ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეში, მაშინ როცა ეს დაზიანებები შეიძლება არასწორად იყოს კლასიფიცირებული, როგორც კეთილთვისებიანი ფოლიკულური ადენომა ან დაბალი ხარისხის ავთვისებიანი სიმსივნე. ამავე დროს, პარალელურად გამოვეყნოთ პროგნოზულად აგრესიული მიმდინარეობის შესატყვისი უჯრედული ვარიანტები.

სწორედ ფარისებრი ჯირკვლის ჰისტოპათოლოგიაში ერთ-ერთი ბოლოდროინდელი ცვლილება არის ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომის არაინვაზიურ ინკაფსულირებულ ფოლიკულურ ვარიანტად შეფასება/განხილვა და არა მისი კლასიფიცირება, როგორც ავთვისებიანი პოტენციალის მაღალდიფერენცირებული სიმსივნე, როგორც ეს წარმოადგინეს Nikiforov და თანაავტორებმა აშშ თიროიდული ასოციაციის 2015 წლის შეხვედრაზე (Haugen et al. 2016). ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ჰისტოტიპირების მცდელობისას ნეოპლაზიათა მნიშვნელოვანი ნაწილი

განუსაზღვრელ კატეგორიაში აღმოჩნდა, სახელდობრ, კეთილთვისებიანი, მაგრამ პრეკანცერული (?) სიმსივნეების ტიპი, მათ შორის, ავთვისებიანი სიმსივნეების 48% საექვო ავთვისებიანობისთვის და 45% ავთვისებიანი სიმსივნეების განუსაზღვრელი მნიშვნელობის ატიპიით, როგორც მოხსენებულია Strickland და თანაავტორების მიერ (Strickland et al. 2015).

ყოველივე ზემოაღნიშნულმა, კლასიფიკაციის მცდელობისას მკვლევარები მიიყვანა დასკვნამდე, რომ ფარისებრი ჯირკვლის არაინვაზიური ფოლიკულური სიმსივნური უჯრედების ბირთვული პაპილური მახასიათებლები გამორჩეული ჰისტოლოგიური სურათით, იმუნოჰისტოქიმიური და მოლეკულური პროფილებით წარმოადგენს კრიტერიუმს, რომლის დახმარებით შესაძლოა ე.წ. „პრეკანცერული“ და gray zone-ის უჯრედთა იდენტიფიკაცია კლინიკურ მიდგომასთან მათი პირდაპირი კავშირის გათვალისწინებით, რაც ჩვენი მასალებითაც დადასტურდა.

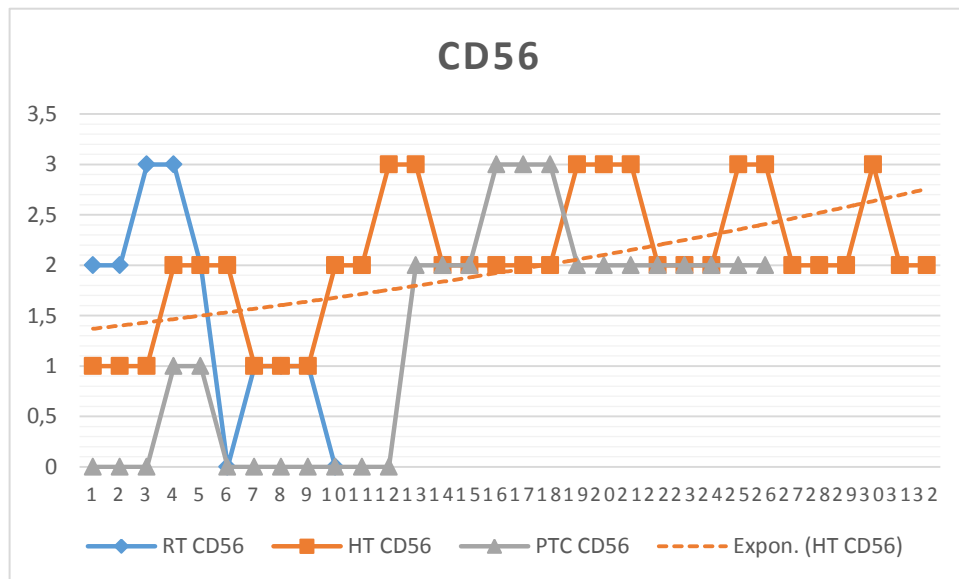
ამ მონაცემებთან სრულ თანხმობაში შეიძლება შეფასდეს გლიკოპროტეინ CD56 იმუნოჰისტოქიმიური აქტივობის შედეგები - სრული კორელაცია ფოლიკულური ეპითელიუმის დისპლაზიის უბნების რაოდენობის და მათი ლოკალიზაციის მაჩვენებლებთან. როგორც ზემოთ უკვე აღვნიშნეთ, CD56 წარმოადგენს იმუნოგლობულინების დამაკავშირებელ გლიკოპროტეინს, რომელიც ნორმაში ექსპრესირდება ბუნებრივი კილერების, აქტივირებული T უჯრედების, დიდი გრანულარული ლიმფოციტების, სპეციფიური ენდოკრინული და ტვინის ქსოვილების მიერ. მიიჩნევა, რომ CD56 აწესრიგებს უჯრედების მოძრაობას, აგრეთვე ნეირონებს შორის ჰომოფილურ კავშირებს. ამ მონაცემების პარალელურად, მნიშვნელოვანია, რომ CD56 ექსპრესირდება აგრეთვე ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედების მიერ (Prag et al. 2002; Zeromski et al. 1998; Scarpino et al. 2007).

ხელთ გვქონდა რა ეს ინფორმაცია, გასარკვევი იყო ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნური პროცესების დიფერენციაციაში ერთ-ერთი ძირითადი პრობლემა - პაპილური კარცინომის ფოლიკულური ტიპისა და ფოლიკულურ ადენომებს შორის დიფერენციალური დიაგნოზი (Nikiforov et al. 2016). დიფერენციაციას ამ ორ პათოლოგიას შორის აქვს კლინიკური მნიშვნელობა, როგორც მკურნალობის ასევე

პაციენტის ხანგრძლივი მონიტორინგის თვალსაზრისით.

ჩვენი დაკვირვებით, HT-თან ასოცირებულ PTC მასალაზე სწორედ CD56-ის კლებადი იმონოექსპრესია მიუთითებს სიმსივნური პროცესის პროგრესიაზე, რაც უკუკავშირშია p53/p63-ის ოჯახის სუპრესორული ცილების აქტივობასთან. CD56 ცილის ექსპრესია დაქვეითებულია და თითქმის დაკარგულია პაპილური კარცინომების, ფოლიკულური კარცინომების, ხოლო ლიტერატურის მიხედვით, ასევე ანაპლაზიური კარცინომების დროს (El Demellawy et al. 2009).

ამ მსჯელობასთან შესაბამისობაში, განვიხილეთ რა იმუნოჰისტოქიმიური რეაქციის და მათი გრაფიკული გამოსახვის შედეგები, გაირკვა, რომ CD56 გლიკოპროტეინის თვალსაჩინო გადახრები ვლინდება ჰაშიმოტოს თიროიდიტის დროს დიფუზური მაღალი ექსპრესიიდან არეაქტიული უბნების იდენტიფიკაციამდე პაპილური კარცინომის შემთხვევაში, ამ უკანასკნელში CD56-ის მაღალი აქტივობა იყო კოლოიდში, მაგრამ არ დადასტურდა სიმსივნური უჯრედების ბირთვისა და ციტოპლაზმაში (დიაგრამა N5).



დიაგრამა N5. CD56-ის აქტივობა ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა პათოლოგიის დროს.

CD56-ის სუსტი ექსპრესია (დეფიციტი) განსაკუთრებით პაპილური კარცინომის

დროს შეიმჩნევა, ეს ფაქტი ეთანხმება ჩვენი კვლევის შედეგებს, რომელთა თანახმად, საგრძნობია CD56-ის ექსპრესიის შემცირება, პაპილური კარცინომების დროს, ხოლო რიდელის თიროიდიტის დროს კი ნაჩვენებია იქნა მონაცემების მკვეთრი სხვაობა, სახელდობრ ზომიერი და მაღალი ექსპრესია, რაც ეთანხმება ზოგადჰისტოლოგიური და მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევის მონაცემებს, რომ რიდელის აუტოიმუნურ თიროიდიტში, განსხვავებით ჰაშიმოტოს თიროიდიტისგან, არ აღინიშნება FED, ამიტომაც არ წარმოადგენს პრეკანცერული ცვლილებების პოტენციურ რისკს.

ჩვენი კვლევის ამოცანებიდან გამომდინარე, სპეციალური ყურადღება დავუთმეთ აუტოიმუნური თიროიდიტის სხვადასხვა კლინიკური ვარიანტის შედარებით კვლევას, ჰაშიმოტოს და რიდელის თიროიდიტის კლინიკური მასალის პოსტოპერაციულ შემთხვევების მაგალითზე (ცხრილი N2). როგორც ზემოთ აღინიშნა, მიუხედავად აზრთა სხვადასხვაობისა, არსებობს ერთმნიშვნელოვანი შეხედულება, რომ რიდელის თიროიდიტი არის აუტოიმუნური თიროიდიტის შედარებით იშვიათი ვარიანტი, ხასიათდება ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის ჩანაცვლებით უხეშფიბროზული კერებით. ამ დროს, როგორც წესი, ფარისებრი ჯირკვალი დიფუზურად არის დაზიანებული, ხოლო კისრის წინა ზედაპირზე აღინიშნება უმტკივნეულო მასა, რაც ავლენს ანაპლაზიური ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის ანალოგიურ კლინიკურ მახასიათებლებს: სწრაფად მზარდი, მყარი („რკინისებური ჩიყვი“), ფიქსირებული ჯირკვალი; და სიმპტომები, როგორცაა დისფაგია, დისფონია და ქოშინი. ლიტერატურაში აღწერილი რიდელის თიროიდიტის საბოლოო დიაგნოზი დაისვა მიკროსკოპული დასკვნებით და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევებით (Won et al. 2008). ჩვენს შემთხვევაში ჩატარდა იმუნოპეროქსიდაზული რეაქციები p63, CD56 და TTF-1-ის გამოსაკვლევად.

ცხრილი N2. აუტოიმუნური თიროიდიტის სხვადასხვა კლინიკური ვარიანტის

შედარებითი შეფასება იმუნომარკერების მიხედვით

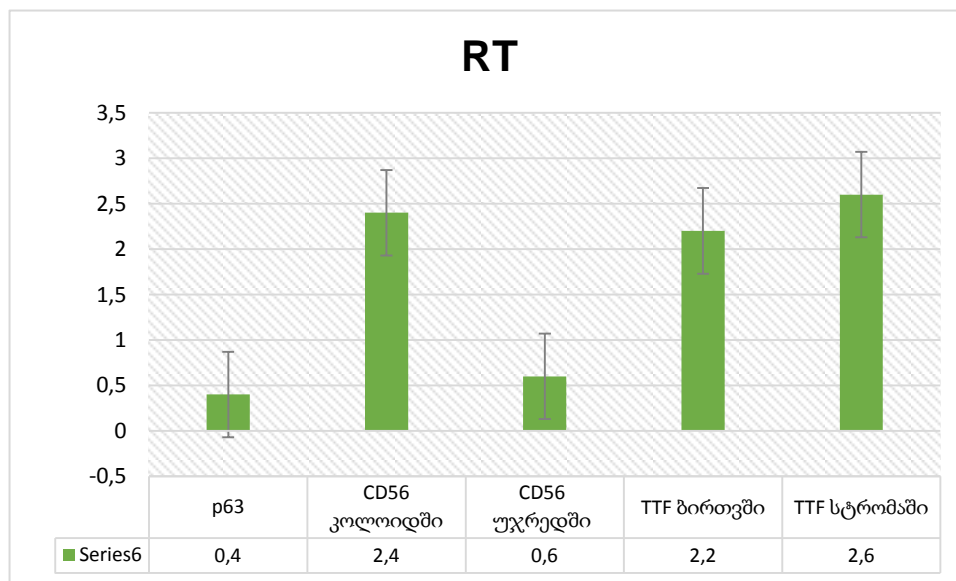
| პათოლოგია | | p63 | CD56 | TTF1 | CyclinD1 |
|-----------|------|--------|--------|-------|----------|
| RT | M | 0 | 2 | 3 | |
| | StD | 0.4 | 1.5 | 2.2 | |
| HT | M | 2 | 2 | | 3 |
| | StD | 3.12 | 2.06 | | 2.76 |
| PTC | M | 2 | 0 | | 3 |
| | StD | 1.8461 | 1.2692 | | 2.7692 |
| | | p63 | CD56 | TTF1 | CyclinD1 |
| | p1-2 | 0.3 | 0.2 | 0.001 | 0.001 |
| | p1-3 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 |
| | p2-3 | 0.001 | 0.2 | 0.001 | 0.001 |

ვარაუდობენ, რომ აუტოიმუნური მექანიზმი არის რიდელის თიროიდიტის მთავარი ეტიოლოგიური ფაქტორი. H&E და იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებით კვლევისას ვნახეთ, რომ რიდელის თიროიდიტის დროს დიფუზური ფიბროზი პროგრესირებადია და, საბოლოოდ, შეიძლება გამოიწვიოს მიმდებარე სტრუქტურებზე ზეწოლა და ინვოლუცია. ფიზიკური გამოკვლევით ვლინდება მკვრივი სტრუქტურა, რომელმაც განაპირობა შეფასება როგორც „რკინის“ ჩიყვი.

რიდელის თიროიდიტის დიაგნოზისთვის წვრილ ნემსოვანი ასპირაცია, როგორც წესი, არაადეკვატურია ჯირკვლის სიხისტის გამო და დიაგნოზის დასადასტურებლად საჭიროა ფარისებრი ჯირკვლის ღია ბიოფსია, რაც ასევე ხელს უწყობს კარცინომის გამორიცხვას. H&E მიკროსკოპიით, ჩვენს მასალაში, აღსანიშნავია: ფიბროზული პროცესის გაფართოება, ფლებიტი სანათურის დაჭიმვით ბოჭკოვანი ან ლიმფოიდური ქსოვილით და ფარისებრი ჯირკვლის შედარებით ნორმული ნარჩენი ქსოვილი. ყველა შემთხვევა ექვემდებარებოდა ოპერაციულ მკურნალობას. ამავდროულად, უფრო ფართო რეზექცია არ არის რეკომენდირებული და, ხშირად, შეუძლებელიცაა ფიბროზული პროცესის ინფილტრაციული ბუნების გამო (Won et al. 2008).

ჩვენ დავაკვირდით ცილა S100 ციტოპლაზმურ შეღებვასაც, აღვნიშნეთ პარაფოლიკულურ დომენში Hürthle-ის უჯრედების შეღებვა (სურ. 26). კლასიკური

პაპილური კარცინომისგან განსხვავებით, აღინიშნებოდა პრომოტორულ რეგიონებში რეაქციის პროდუქტის შეცვლილი განაწილება როგორცაა დიფუზური ციტოპლაზმური შეღებვა. სპეციალისტთა აზრით, ეს არის უჯრედების აბერანტული სიგნალიზაციის შედეგი, როგორც ალტერნატიული რეაქცია თიროიდულ ტრანსკრიპციის ფაქტორზე (Choi et al. 2005), სწორედ ამ თვალსაზრისით, ჩვენ გამოვიკვლიეთ თიროიდული ტრანსკრიპციის ფაქტორის (TTF-1) აქტივობა, როგორც თირეოგლობულინის და თირეოპეროქსიდაზის გენების ტრანსლაციის შეფასება. საყურადრებოა, რომ TTF-1 აჩვენებს იმუნორეაქტიულობის სრულ შენარჩუნებას რიდელის თიროიდიტის დროს (დიაგრამა N6), რაც ადასტურებს ფარისებრი ჯირკვლის ფენოტიპურ სტაბილურობას და მის არეაქტიულობას როგორც „პრეკანცერული“ მდგომარეობისა.



დიაგრამა N6. RT-ის პარენქიმაში სხვადასხვა მარკერის იმუნორეაქტიულობა

ამის საპირისპიროდ, პარენქიმის რეაქტიულობის შემცირება პაპილური კარცინომის (PTC ან PTMC) უმეტესობაში გვიჩვენებს, რომ TTF-1 აქტივობა სრულ კორელაციაშია ჰაშიმოტოს თიროიდიტის და PTC სიმსივნურ პარენქიმაში უჯრედული ციკლის ფაზებთან, სახელდობრ, Cyclin D1 ექსპრესიასთან (დიაგრამა N4). როგორც კინაზა,

Cyclin D1 ასტიმულირებს ბირთვის ტრანსკრიპციულ პროცესებს TTF-1 მაგალითზე, რაც შეიძლება განიმარტოს, როგორც ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის დიფერენციაციის მარკერი (Choi et al. 2005; Katoh et al. 2000).

6. დასკვნები

1. ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომისა (PTC) და მიკროკარცინომის (PTMC) სიმსივნურ ქსოვილში წარმოდგენილია როგორც კლასიკური ვარიანტის, ასევე აგრესიულ მიმდინარეობასთან ასოცირებული სიმსივნური უჯრედების ვარიანტები: კლასიკური ვარიანტები - კომპაქტური განშტოებული პაპილური სტრუქტურები ფიბროვასკულური გულგულით, ვრცელი ლიმფოციტური ინფილტრაციით; „ყურძნის მტევნის“ მსგავსი და უჯრედების ბუდობრივი აგრეგაციის არქიტექტონიკით.
2. მიკრო- და კლასიკური პაპილური კარცინომის აგრესიულ მიმდინარეობასთან ასოცირებული უჯრედების ციტოლოგიურ ტიპებს მიეკუთვნება: მაღალი უჯრედები (Tall cell), „ტრამვაის ლიანდაგი“ ("tram-track"), „მეწადის ლურსმნისებრი“ (Hobnail), ასევე სვეტისებრი (Columnar) უჯრედული ტიპი.
3. ჰაშიმოტოს აუტოიმუნურ თიროიდიტის ფონზე განვითარებული მიკრო- და კლასიკური პაპილური კარცინომის სიმსივნური ველის არქიტექტონიკაში მაქსიმალურად წარმოდგენილია აგრესიული ციტოლოგიური ვარიანტები, ექვივალენტური, ე.წ. „ჰაშიმოტო-ტოქსიკოზის“ კლინიკურ სურათთან და მაღალ anti-TPO ანტისხეულების ტიტრთან, რაც არაკეთილსაიმედო პროგნოზთან შეიძლება იყოს ასოცირებული.
4. ჰაშიმოტოს თიროიდიტისა და მის ფონზე განვითარებულ PTC და PTMC რეცეპტორული სტატუსის გაძლიერება გამოხატულია Cyclin D1-ის მიმართ, რაც პროცესის აგრესიულ ბიოლოგიურ ქცევასა და მეტასტაზურ პოტენციალზე მიუთითებს.
სტატისტიკური ანალიზის შედეგები, Mann-Whitney U ტესტი, დისპერსიულ პარამეტრებზე დაყრდნობით, ადასტურებს აუტოიმუნური ჰაშიმოტოს

თიროიდიტის პარენქიმაში ფოლიკულური ეპითელიუმის დისპლაზიისა (FED) და არქიტექტონიკის დეზორგანიზაციის არსებობას, უმწიფარი ფოლიკულური უჯრედების რიცხვის კეროვან ზრდას. იმავდროულად ვლინდება Cyclin D1-ის მაღალი და p63 ცილის ზომიერი ექსპრესია, სოლიდურ ბუდობრივ უჯრედებთან მაღალი იდენტიფიკაცია. იმუნოექსპრესია როგორც უჯრედულ, ასევე კოლოიდის დომენში.

5. ფარისებრი ჯირკვლის არაინვაზიური სიმსივნის (მიკროკარცინომის) უჯრედთა ბირთვული პაპილური მახასიათებლები იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევითა და ჰისტოლოგიური სურათით წარმოადგენს კრიტერიუმს, ე.წ. „პრეკანცერული“ და „Gray Zone“-ის უჯრედთა იდენტიფიკაციისათვის.

ა) ჰაშიმოტოს თიროიდიტთან ასოცირებული PTC მასალაზე CD56 ცილის კლებადი იმუნოექსპრესია მიუთითებს სიმსივნის პროგრესიაზე, რაც უკუკავშირშია p63 ცილის აქტივობასთან. CD56 ცილის ექსპრესია შესუსტებულია და თითქმის დაკარგულია პაპილურ კარცინომაში, მაღალია ჰაშიმოტოს თიროიდიტის პარენქიმაში.

ბ) CD56 ცილის ზომიერი და მაღალი ექსპრესია აუტოიმუნურ რიდელის თიროიდიტის ქსოვილში, TTF-1-ის მაღალ ექსპრესიასთან ერთად, სტაბილურად მიუთითებს ფენოტიპის შენარჩუნებაზე და პრეკანცერული რისკის არ არსებობაზე.

6. თიროიდული ტრანსკრიპციის ფაქტორის (TTF-1) კვლევა, მისი აქტივობა, როგორც თირეოგლობულინისა და თირეოპეროქსიდაზას გენების ტრანსლაციის შეფასება, აჩვენებს TTF-1-ის მიმართ რეცეპტორული სტატუსის შენარჩუნებას რიდელის თიროიდიტის დროს.

7. CD56 და p63, დიდი ალბათობით, არის მარკერი ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კარცინომისთვის. ხოლო Cyclin D1-ის ექსპრესია ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის დიფერენციაციის მარკერის სახით შეიძლება იყოს წარმოდგენილი.

7. გამოყენებული ლიტერატურა

- Abd El Atti, Rasha M., and Lobna S. Shash. 2012. "Potential Diagnostic Utility Of CD56 And Claudin-1 In Papillary Thyroid Carcinoma And Solitary Follicular Thyroid Nodules". *Journal Of The Egyptian National Cancer Institute* 24 (4): 175-184. doi:10.1016/j.jnci.2012.10.002.
- Ahn, Soon-Hyun, Ying C. Henderson, Michelle D. Williams, Stephen Y. Lai, and Gary L. Clayman. 2014. "Detection Of Thyroid Cancer Stem Cells In Papillary Thyroid Carcinoma". *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99 (2): 536-544. doi:10.1210/jc.2013-2558.
- Akslen, Lars A., and Virginia A. Livolsi. 2000. "Increased Angiogenesis In Papillary thyroid Carcinoma But Lack Of Prognostic Importance". *Human Pathology* 31 (4): 439-442. doi:10.1053/1-ip.2000.6548.
- Anan, Keisei, Takashi Morisaki, Mitsuo Katano, Akashi Ikubo, Hisao Kitsuki, Akihiko Uchiyama, Syoji Kuroki, Masao Tanaka, and Motomichi Torisu. 1996. "Vascular Endothelial Growth Factor And Platelet-Derived Growth Factor Are Potential Angiogenic And Metastatic Factors In Human Breast Cancer". *Surgery* 119 (3): 333-339. doi:10.1016/s0039-6060(96)80120-6.
- Asa, Sylvia L. 2005. "The Role Of Immunohistochemical Markers In The Diagnosis Of Follicular-Patterned Lesions Of The Thyroid". *Endocrine Pathology* 16 (4): 295-310. doi:10.1385/ep:16:4:295.
- Baloch, Zubair W., and Virginia A. LiVolsi. 2002. "Follicular-Patterned Lesions Of The Thyroid". *American Journal Of Clinical Pathology* 117 (1): 143-150. doi:10.1309/8vl9-ecxy-nvmx-2rqf.
- Baloch, Zubair W., Virginia A. LiVolsi, Syl L. Asa, Juan Rosai, Maria J. Merino, Gregory Randolph, Philippe Vielh, Richard M. DeMay, Mary K. Sidawy, and William J. Frable.

2008. "Diagnostic Terminology And Morphologic Criteria For Cytologic Diagnosis Of Thyroid Lesions: A Synopsis Of The National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State Of The Science Conference". *Diagnostic Cytopathology* 36 (6): 425-437. doi:10.1002/dc.20830.
- Baloch, Z. W, and V. ALiVolsi. 2006. "Our Approach To Follicular-Patterned Lesions Of The Thyroid". *Journal Of Clinical Pathology* 60 (3): 244-250. doi:10.1136/jcp.2006.038604.
- Barroeta, J. E., Z. W. Baloch, P. Lal, T. L. Pasha, P. J. Zhang, and V. A. LiVolsi. 2006. "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". *Endocrine Pathology* 17 (3): 225-234. doi:10.1385/ep:17:3:225.
- Bartolazzi, Armando, and Alessandra Gasbarri. 2000. "Thyroid Disease Classification". *The Lancet* 356 (9246): 2010. doi:10.1016/s0140-6736(05)72981-0.
- CAP. 2019. "Protocol For The Examination Of Specimens From Patients With Carcinomas Of The Thyroid Gland". <https://documents.cap.org/protocols/cp-endocrine-thyroid-19-4200.pdf>.
- Chan, John K.C. 2002. "Strict Criteria Should Be Applied In The Diagnosis Of Encapsulated Follicular Variant Of Papillary Thyroid Carcinoma". *American Journal Of Clinical Pathology* 117 (1): 16-18. doi:10.1309/p7ql-16kq-qlf4-xw0m.
- Choi, Yoon-La, Mi Kyung Kim, Jin-Won Suh, JoungHo Han, Jung Han Kim, Jung Hyun Yang, and SeokJin Nam. 2005. "ImmunoexpressionOf HBME-1, High Molecular Weight Cytokeratin, Cytokeratin 19, Thyroid Transcription Factor-1, And E-Cadherin In Thyroid Carcinomas". *Journal Of Korean Medical Science* 20 (5): 853. doi:10.3346/jkms.2005.20.5.853.
- Cibas, Edmund S., and Syed Z. Ali. 2017. "The 2017 Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology". *Thyroid* 27 (11): 1341-1346. doi:10.1089/thy.2017.0500.

- Como, Charles J Di, Marshall J Urist, Irina Babayan, MarijaDrobnjak, Cyrus V Hedvat, Julie Teruya-Feldstein, Kamal Pohar, Axel Hoos, and Carlos Cordon-Cardo. 2002. "P63 Expression Profiles In Human Normal And Tumor Tissues". *Clinical Cancer Research* 8(2): 494-501. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11839669/>
- Cvejic, D, S Savin, I Petrovic, I Paunovic, S Tatic, K Krgovic, and M Havelka. 2005. "Galectin-3 Expression In Papillary Microcarcinoma Of The Thyroid". *Histopathology* 47 (2): 209-214. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02199.x.
- Darouichi, Mohammed, and Paul EugèneConstanthin. 2016. "Riedel's Thyroiditis". *Radiology Case Reports* 11 (3): 175-177. doi:10.1016/j.radcr.2016.05.017.
- de Matos, P S, A P Ferreira, F de Oliveira Facuri, L V M Assumpcao, K Metze, and L S Ward. 2005. "Usefulness Of HBME-1, Cytokeratin 19 And Galectin-3 Immunostaining In The Diagnosis Of Thyroid Malignancy". *Histopathology* 47 (4): 391-401. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02221.x.
- Dikbas, Oguz, Aslihan Alpaslan Duman, and GulnameFindikGuvendi. 2019. "Medullary Thyroid Carcinoma And Papillary Thyroid Carcinoma In The Same Patient As A Collision Tumour". *Case Reports In Endocrinology* 2019: 1-4. doi:10.1155/2019/4038628.
- Dionigi, Gianlorenzo. 2018. "Surgery For Benign Thyroid Disease In 2018". *Gland Surgery* 7 (2): 239-241. doi:10.21037/gs.2017.12.07.
- El Demellawy, Dina, Ahmed Nasr, and Salem Alowami. 2008. "Application Of CD56, P63 And CK19 Immunohistochemistry In The Diagnosis Of Papillary Carcinoma Of The Thyroid". *Diagnostic Pathology* 3 (1): 5-11. doi:10.1186/1746-1596-3-5.
- El Demellawy, Dina, Ahmed Lotfy Nasr, Slim Babay, and Salem Alowami. 2009. "Diagnostic Utility Of CD56 Immunohistochemistry In Papillary Carcinoma Of The Thyroid". *Pathology - Research And Practice* 205 (5): 303-309. doi:10.1016/j.prp.2008.11.011.

- Eszlinger, Markus, Knut Krohn, Jürgen Kratzsch, Carsten Voigt, and Ralf Paschke. 2001. "Growth Factor Expression In Cold And Hot Thyroid Nodules". *Thyroid* 11 (2): 125-135. doi:10.1089/105072501300042767.
- Elsheikh, Tarik M., Sylvia L. Asa, John K.C. Chan, Ronald A. DeLellis, Clara S. Heffess, Virginia A. LiVolsi, and Bruce M. Wenig. 2008. "InterobserverAndIntraobserver Variation Among Experts In The Diagnosis Of Thyroid Follicular Lesions With Borderline Nuclear Features Of Papillary Carcinoma". *American Journal Of Clinical Pathology* 130 (5): 736-744. doi:10.1309/ajcpkp2quvn4rccp.
- Ferrara, Napoleone, Hans-Peter Gerber, and Jennifer LeCouter. 2003. "The Biology Of VEGF And Its Receptors". *Nature Medicine* 9 (6): 669-676. doi:10.1038/nm0603-669.
- Few, Julius, Norman W. Thompson, Peter Angelos, Diane Simeone, Thomas Giordano, and Thomas Reeve. 1996. "Riedel's Thyroiditis: Treatment With Tamoxifen". *Surgery* 120 (6): 993-999. doi:10.1016/s0039-6060(96)80045-6.
- Fiore, E, T Rago, M A Provenzale, M Scutari, C Ugolini, F Basolo, and G Di Coscio et al. 2009. "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* 16 (4): 1251-1260. doi:10.1677/erc-09-0036.
- Fukunaga, Masaharu, Noboru Shinozaki, Yasuhiko Endo, and Shinichiro Ushigome. 2008. "Atypical Adenoma Of The Thyroid: A Clinicopathologic And Flow Cytometric DNA Study In Comparison With Other Follicular Neoplasms". *Pathology International* 42 (9): 632-638. doi:10.1111/j.1440-1827.1992.tb03043.x.
- Gasbarri, A, S Sciacchitano, A Marasco, M Papotti, A Di Napoli, A Marzullo, P Yushkov, L Ruco, and A Bartolazzi. 2004. "Detection And Molecular Characterisation Of Thyroid Cancer Precursor Lesions In A Specific Subset Of Hashimoto's Thyroiditis". *British Journal Of Cancer* 91 (6): 1096-1104. doi:10.1038/sj.bjc.6602097.

- Glaser, Scott M., Steven F. Mandish, Beant S. Gill, Goundappa K. Balasubramani, David A. Clump, and Sushil Beriwal. 2016. "Anaplastic Thyroid Cancer: Prognostic Factors, Patterns Of Care, And Overall Survival". *Head & Neck* 38 (S1): E2083-E2090. doi:10.1002/hed.24384.
- Gogiashvili, Liana, TamunaGvianishvili, and ZurabTsagareli. 2018. "Autoimmune Thyroid Disease (Hashimoto Thyroiditis) DiscussionsAs Possible Predicting Of Thyroid Papillary Microcarcinoma (MPTC)". *Endocrine Abstracts*. doi:10.1530/endoabs.56.ep191.
- Gomes-Lima, Cristiane, Leonard Wartofsky, and Kenneth Burman. 2019. "Can Reverse T3 Assay Be Employed To Guide T4 Vs. T4/T3 Therapy In Hypothyroidism?". *Frontiers In Endocrinology* 10. doi:10.3389/fendo.2019.00856.
- Gubetta, L, and A Costa. 1978. "Enviromental Factors In The Pathogenesis Of Thyroid Cancer". *MINERVA MEDICA* 69(34): 2313-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/683583/>
- Hall, Marcia, and Gordon Peters. 1996. "Genetic Alterations Of Cyclins, Cyclin-Dependent Kinases, And Cdk Inhibitors In Human Cancer". *Advances In Cancer Research*, 67-108. doi:10.1016/s0065-230x(08)60352-8.
- Haugen, Bryan R., Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov, and Furio Pacini et al. 2016. "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* 26 (1): 1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020.
- He, Jun, Gang Liu, Kezhong Shao, Xuezhou Shen, and Limin Chen. 2017. "Serum Contents Of Matrix Metalloproteinase-2 And 9 Are Correlated With The Prognosis Of Papillary Thyroid Carcinoma After Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation.". *Biomedical Research* 28 (15): 6711-6716.

- Hirokawa, Mitsuyoshi, J. Aidan Carney, John R. Goellner, Ronald A. DeLellis, Clara S. Heffess, RyoheiKatoh, Masahiko Tsujimoto, and KennichiKakudo. 2002. "Observer Variation Of Encapsulated Follicular Lesions Of The Thyroid Gland". *The American Journal Of Surgical Pathology* 26 (11): 1508-1514. doi:10.1097/00000478-200211000-00014.
- Hodak, Steven, R. Michael Tuttle, Guy Maytal, Yuri E. Nikiforov, and Gregory Randolph. 2016. "Changing The Cancer Diagnosis: The Case Of Follicular Variant Of Papillary Thyroid Cancer—<I>Primum Non Nocere</I> And NIFTP". *Thyroid* 26 (7): 869-871. doi:10.1089/thy.2016.0205.
- Hoffmann, Sebastian, Lorenz C. Hofbauer, Vera Scharrenbach, AnetteWunderlich, Iyad Hassan, Susanne Lingelbach, and Andreas Zielke. 2004. "Thyrotropin (TSH)-Induced Production Of Vascular Endothelial Growth Factor In Thyroid Cancer Cells<I>In Vitro</I>: Evaluation Of TSH Signal Transduction And Of Angiogenesis-Stimulating Growth Factors". *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89 (12): 6139-6145. doi:10.1210/jc.2004-1260.
- Itoh, Asako, Katsumi Iwase, Shin Jimbo, Haruo Yamamoto, Naoki Yamamoto, Masahiro Kokubo, and Takao Senda et al. 2009. "Expression Of Vascular Endothelial Growth Factor And Presence Of Angiovascular Cells In Tissues From Different Thyroid Disorders". *World Journal Of Surgery* 34 (2): 242-248. doi:10.1007/s00268-009-0344-4.
- Jebreel, Ala'eddin, James England, Karen Bedford, Justin Murphy, Laszlo Karsai, and Stephen Atkin. 2007. "Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), VEGF Receptors Expression And Microvascular Density In Benign And Malignant Thyroid Diseases". *International Journal Of Experimental Pathology* 88 (4): 271-277. doi:10.1111/j.1365-2613.2007.00533.x.
- Kakarmath, Sujay, Howard T. Heller, Caroline A. Alexander, Edmund S. Cibas, Jeffrey F. Krane, Justine A. Barletta, and Neal I. Lindeman et al. 2016. "Clinical, Sonographic, And Pathological Characteristics Of RAS-Positive Versus BRAF-Positive Thyroid

Carcinoma". *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101 (12): 4938-4944. doi:10.1210/jc.2016-2620.

Kakudo, Kennichi, Ichiro Mori, Zhiyan Liu, Zuo Hui, Mariko Kakudo, and Tomoko Wakasa. 2013. "Papillary Microcarcinoma And Microtumor Of The Thyroid Gland". *Journal Of Basic & Clinical Medicine*, no. 2(1): 1-6. <http://www.kakudok.jp/english/files/2021/03/JBCM-K-Kakudo-2013-211-6.pdf>.

Kakudo, Kennichi, Yanhua Bai, Zhiyan Liu, and Takashi Ozaki. 2012. "Encapsulated Papillary Thyroid Carcinoma, Follicular Variant: A Misnomer". *Pathology International* 62(3): 155-60. doi:DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02773.x.

Kakudo, Kennichi, Yanhua Bai, Zhiyan Liu, Yaqion Li, Yasuhiro Ito, and Takashi Ozaki. 2012. "Classification Of Thyroid Follicular Cell Tumors: With Special Reference To Borderline Lesions [Review]". *Endocrine Journal* 59 (1): 1-12. doi:10.1507/endocrj.ej11-0184.

Kakudo, Kennichi, Tomoko Wakasa, Mariko Kakudo, and Zhiyan Liu. 2015. "Borderline And Precursor Lesions Of Thyroid Neoplasms: A Missing Link". *Journal Of Basic & Clinical Medicine* 4(1): 2-7. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.852.9851&rep=rep1&type=pdf>.

Kakudo, Kennichi. 2013. "Highlights Of Thyroid Disorders". *Journal Of Basic & Clinical Medicine* 2(1) (20). <http://www.kakudok.jp/english/files/2021/03/Preface-JBCM-K-Kakudo-2013-2120.pdf>

Kamisawa, Terumi, Nobuaki Funata, Yukiko Hayashi, Yoshinobu Eishi, Morio Koike, Kouji Tsuruta, Atsutake Okamoto, Naoto Egawa, and Hitoshi Nakajima. 2003. "A New Clinicopathological Entity Of Igg4-Related Autoimmune Disease". *Journal Of Gastroenterology* 38 (10): 982-984. doi:10.1007/s00535-003-1175-y.

Katoh, Ryohei, Akira Kawaoi, Eri Miyagi, Xin Li, Koichi Suzuki, Yasushi Nakamura, and Kenichi Kakudo. 2000. "Thyroid Transcription Factor-1 In Normal, Hyperplastic, And Neoplastic Follicular Thyroid Cells Examined By Immunohistochemistry And

- Nonradioactive In Situ Hybridization". *Modern Pathology* 13 (5): 570-576. doi:10.1038/modpathol.3880098.
- Klein, E., H.-L. Krüskemper, D. Reinwein, K. Schwarz, and P. C. Scriba. 1971. "Klassifikation Der Schilddrüsenkrankheiten". *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 96 (17): 752-754. doi:10.1055/s-0028-1108325.
- Klubo-Gwiedzinska, Joanna, Roman Junik, EwaKopczynska, Olga Juraniec, and Hanna Kardymowicz. 2007. "The Comparison Of Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels Between Patients With Metastatic And Non-Metastatic Thyroid Cancer, And Patients With Nontoxic Multinodular Goiter". *European Journal Of Endocrinology* 157 (4): 521-527. doi:10.1530/eje-07-0252.
- La Vecchia, Carlo, Matteo Malvezzi, Cristina Bosetti, Werner Garavello, Paola Bertuccio, Fabio Levi, and Eva Negri. 2014. "Thyroid Cancer Mortality And Incidence: A Global Overview". *International Journal Of Cancer* 136 (9): 2187-2195. doi:10.1002/ijc.29251.
- Lantsov, D, S Meirmanov, M Nakashima, H Kondo, V Saenko, Y Naruke, and H Namba et al. 2005. "Cyclin D1 Overexpression In Thyroid Papillary Microcarcinoma: Its Association With Tumour Size And Aberrant Beta-Catenin Expression". *Histopathology* 47 (3): 248-256. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02218.x
- Liu, Jeffrey, Bhuvanesh Singh, Giovanni Tallini, Diane L. Carlson, Nora Katabi, Ashok Shaha, R. Michael Tuttle, and Ronald A. Ghossein. 2006. "Follicular Variant Of Papillary Thyroid Carcinoma". *Cancer* 107 (6): 1255-1264. doi:10.1002/cncr.22138.
- Liu, Zhiyan, Gengyin Zhou, Misa Nakamura, Eisuke Koike, Yaqiong Li, Takashi Ozaki, Ichiro Mori, Emiko Taniguchi, and KennichiKakudo. 2010. "Encapsulated Follicular Thyroid Tumor With Equivocal Nuclear Changes, So-Called Well-Differentiated Tumor Of Uncertain Malignant Potential: A Morphological, Immunohistochemical, And Molecular Appraisal". *Cancer Science* 102 (1): 288-294. doi:10.1111/j.1349-7006.2010.01769.x.

- LiVolsi, VA, G Fadda, and Z W Baloch. 2000. "Prognostic Factors In Well-Differentiated Thyroid Cancer". *Rays - International Journal Of Radiological Sciences* 25 (2): 163-175.
- LiVolsi, Virginia, and Zubair Baloch. 2017. "Coming To Terms With Diagnosis "Non-Invasive Follicular Neoplasm With Papillary Like Nuclear Features(NIFTP)": Practice Changer In Endocrine Pathology". *Journal Of Basic & Clinical Medicine* 6(1): 8-13. https://kipdf.com/coming-to-terms-with-diagnosis-non-invasive-follicular-neoplasm-with-papillary-1_5b55ab83097c478a268b4577.html
- Lloyd, Ricardo V, Lori A Erickson, Mary B Casey, King Y Lam, Christine M Lohse, Sylvia L Asa, and John K. C Chan et al. 2004. "Observer Variation In The Diagnosis Of Follicular Variant Of Papillary Thyroid Carcinoma". *The American Journal Of Surgical Pathology* 28 (10): 1336-1340. doi:10.1097/01.pas.0000135519.34847.f6.
- Lloyd, Ricardo V., Darya Buehler, and ElhamKhanafshar. 2011. "Papillary Thyroid Carcinoma Variants". *Head And Neck Pathology* 5 (1): 51-56. doi:10.1007/s12105-010-0236-9.
- Logani, Sanjay, Prabodh K. Gupta, Virginia A. LiVolsi, Susan Mandel, and Zubair W. Baloch. 2000. "Thyroid Nodules With FNA Cytology Suspicious For Follicular Variant Of Papillary Thyroid Carcinoma: Follow-Up And Management". *Diagnostic Cytopathology* 23 (6): 380-385. doi:10.1002/1097-0339(200012)23:6<380::aid-dc3>3.0.co;2-0.
- Mady, Leila J., Michael C. Grimes, Nayel I. Khan, R. Harsha Rao, Simion I. Chiosea, Linwah Yip, Robert L. Ferris, Yuri E. Nikiforov, Sally E. Carty, and UmamaheswarDuvvuri. 2020. "Molecular Profile Of Locally Aggressive Well Differentiated Thyroid Cancers". *Scientific Reports* 10 (1). doi:10.1038/s41598-020-64635-8.
- Mahmud Gauhar, Tooba. 2014. "Papillary Thyroid Carcinoma". *Journal Of Thyroid Disorders & Therapy* 03 (01). doi:10.4172/2167-7948.1000141.
- Marečko, Ilona, DubravkaCvejić, Sonja Šelemetjev, Svetlana Paskaš, SvetislavTatić, Ivan Paunović, and Svetlana Savin. 2014. "Enhanced Activation Of Matrix Metalloproteinase-9

- Correlates With The Degree Of Papillary Thyroid Carcinoma Infiltration". *Croatian Medical Journal* 55 (2): 128-137. doi:10.3325/cmj.2014.55.128.
- McHenry, Christopher R., and Roy Phitayakorn. 2011. "Follicular Adenoma And Carcinoma Of The Thyroid Gland". *The Oncologist* 16 (5): 585-593. doi:10.1634/theoncologist.2010-0405.
- Miccoli, Paolo, Michele N. Minuto, David Galleri, Jacopo D'Agostino, Fulvio Basolo, Lucia Antonangeli, Fabrizio Aghini-Lombardi, and Piero Berti. 2006. "INCIDENTAL THYROID CARCINOMA IN A LARGE SERIES OF CONSECUTIVE PATIENTS OPERATED ON FOR BENIGN THYROID DISEASE". *ANZ Journal Of Surgery* 76 (3): 123-126. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03667.x.
- Mokhtari, Mozghan, Mehdi Eftekhari, and Reza Tahririan. 2013. "Absent CD56 Expression In Papillary Thyroid Carcinoma: A Finding Of Potential Diagnostic Value In Problematic Cases Of Thyroid Pathology". *Journal Of Research In Medical Sciences* 18: 1046-50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3908524/pdf/JRMS-18-1046.pdf>.
- Monaco, Fabrizio. 2003. "Classification Of Thyroid Diseases: Suggestions For A Revision". *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88 (4): 1428-1432. doi:10.1210/jc.2002-021260.
- Murray-Zmijewski, F, D P Lane, and J-C Bourdon. 2006. "P53/P63/P73 Isoforms: An Orchestra Of Isoforms To Harmonise Cell Differentiation And Response To Stress". *Cell Death & Differentiation* 13 (6): 962-972. doi:10.1038/sj.cdd.4401914.
- Nagura, Satoru, Ryohei Katoh, Eri Miyagi, Masabumi Shibuya, and Akira Kawaoi. 2001. "Expression Of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) And VEGF Receptor-1 (Flt-1) In Graves Disease Possibly Correlated With Increased Vascular Density". *Human Pathology* 32 (1): 10-17. doi:10.1053/hupa.2001.21139.
- Nikiforov, Yuri E., Raja R. Seethala, Giovanni Tallini, Zubair W. Baloch, Fulvio Basolo, Lester D. R. Thompson, and Justine A. Barletta et al. 2016. "Nomenclature Revision For Encapsulated

- Follicular Variant Of Papillary Thyroid Carcinoma". *JAMA Oncology* 2 (8): 1023-9. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0386.
- Nix, P., A. Nicolaidis, and A. P. Coatesworth. 2005. "Thyroid Cancer Review 1: Presentation And Investigation Of Thyroid Cancer". *International Journal Of Clinical Practice* 59 (11): 1340-1344. doi:10.1111/j.1368-5031.2005.00671.x.
- Noguchi, Shiro, Hiroto Yamashita, Shinya Uchino, and Shin Watanabe. 2008. "Papillary Microcarcinoma". *World Journal Of Surgery* 32 (5): 747-753. doi:10.1007/s00268-007-9453-0.
- Osório, Joana. 2014. "Human Thyroid Gland Development And Function—Angiogenesis In The Spotlight". *Nature Reviews Endocrinology* 10 (8): 444-444. doi:10.1038/nrendo.2014.98.
- Ozolins, Arturs, Zenons Narbutis, Ilze Strumfa, Guna Volanska, and Janis Gardovskis. 2010. "Diagnostic Utility Of Immunohistochemical Panel In Various Thyroid Pathologies". *Langenbeck's Archives Of Surgery* 395 (7): 885-891. doi:10.1007/s00423-010-0690-6.
- Pacini, Furio. 2012. "Thyroid Microcarcinoma". *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26 (4): 421-429. doi:10.1016/j.beem.2012.07.001.
- Park, Won Young, Seong Muk Jeong, Jung Hee Lee, Hyun Jeong Kang, Dong Hun Sin, Kyung Un Choi, Do Youn Park, Gi Yeong Huh, Mee Young Sol, and Chang Hun Lee. 2009. "Diagnostic Value Of Decreased Expression Of CD56 Protein In Papillary Carcinoma Of The Thyroid Gland". *Basic And Applied Pathology* 2 (2): 63-68. doi:10.1111/j.1755-9294.2009.01045.x.
- Patel, Kunal N., and Bhuvanesh Singh. 2006. "Genetic Considerations In Thyroid Cancer". *Cancer Control* 13 (2): 111-118. doi:10.1177/107327480601300205.
- Pearce, Elizabeth N., Alan P. Farwell, and Lewis E. Braverman. 2003. "Thyroiditis". *New England Journal Of Medicine* 348 (26): 2646-2655. doi:10.1056/nejmra021194.

- Phay, John E, and Matthew D Ringel. 2013. "Metastatic Mechanisms In Follicular Cell-Derived Thyroid Cancer". *Endocrine-Related Cancer* 20 (6): R307-R319. doi:10.1530/erc-13-0187.
- Prag, Søren, Eugene A. Lepekhin, Kateryna Kolkova, Rasmus Hartmann-Petersen, Anna Kawa, Peter S. Walmod, and Vadym Belman et al. 2002. "NCAM Regulates Cell Motility". *Journal Of Cell Science* 115 (2): 283-292. doi:10.1242/jcs.115.2.283.
- Pusztaszeri, Marc, and Manon Auger. 2017. "Update On The Cytologic Features Of Papillary Thyroid Carcinoma Variants". *Diagnostic Cytopathology* 45 (8): 714-730. doi:10.1002/dc.23703.
- Renshaw, Andrew A., and Edwin W. Gould. 2002. "Why There Is The Tendency To "Overdiagnose" The Follicular Variant Of Papillary Thyroid Carcinoma". *American Journal Of Clinical Pathology* 117 (1): 19-21. doi:10.1309/cjeu-xlq7-upve-nwfv.
- Replinger, Daniel, Anna Bargren, Yi-Wei Zhang, Joel T. Adler, Megan Haymart, and Herbert Chen. 2008. "Is Hashimoto'S Thyroiditis A Risk Factor For Papillary Thyroid Cancer?". *Journal Of Surgical Research* 144 (2): 228. doi:10.1016/j.jss.2007.12.134.
- Rurua, N, L Gogiashvili, and Z Tsagareli. 2013. "Immunohistochemical Profile Of Angiogenesis In The Thyroid Gland In Various Thyroid Diseases". *Georgian Medical News* 225: 97-104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24423685/>.
- Rydzewska, Marta, Michał Jaromin, Izabela Elżbieta Pasierowska, Karlina Stożek, and Artur Bossowski. 2018. "Role Of The T And B Lymphocytes In Pathogenesis Of Autoimmune Thyroid Diseases". *Thyroid Research* 11 (1). doi:10.1186/s13044-018-0046-9.
- Rzeszutko, Marta, Wojciech Rzeszutko, and Piotr Dziegiel. 2004. "The Morphological Analysis Of Vasculature In Thyroid Tumours: Immunoexpression Of CD34 Antigen". *Folia Histochem Cytobiol* 42 (4): 235-240. https://journals.viamedica.pl/folia_histochemica_cytobiologica/article/view/4635.

- Saleh, Husain A, Bo Jin, John Barnwell, and Opada Alzohaili. 2010. "Utility Of Immunohistochemical Markers In Differentiating Benign From Malignant Follicular-Derived Thyroid Nodules". *Diagnostic Pathology* 5 (1). doi:10.1186/1746-1596-5-9.
- Sanders, Laura E., and Mark Silverman. 1998. "Follicular And Hürthle Cell Carcinoma: Predicting Outcome And Directing Therapy". *Surgery* 124 (6): 967-974. doi:10.1016/s0039-6060(98)70036-4.
- Scarpino, S, A Di Napoli, F Melotti, C Talerico, A Cancrini, and L Ruco. 2007. "Papillary Carcinoma Of The Thyroid: Low Expression Of NCAM (CD56) Is Associated With Downregulation Of VEGF-D Production By Tumour Cells". *The Journal Of Pathology* 212 (4): 411-419. doi:10.1002/path.2183.
- Schwaegerle, Sonya Martin, Thomas W. Bauer, and Caldwell B. Esselstyn. 1988. "Riedel'S Thyroiditis". *American Journal Of Clinical Pathology* 90 (6): 715-722. doi:10.1093/ajcp/90.6.715.
- STAMATAKOS, MICHAEL, PANORAIA PARASKEVA, CHARIKLEIA STEFANAKI, PARASKEVAS KATSARONIS, ANDREAS LAZARIS, KONSTANTINOS SAFIOLEAS, and KONSTANTINOS KONTZOGLU. 2010. "Medullary Thyroid Carcinoma: The Third Most Common Thyroid Cancer Reviewed". *Oncology Letters* 2 (1): 49-53. doi:10.3892/ol.2010.223.
- Strickland, Kyle C., Brooke E. Howitt, Ellen Marqusee, Erik K. Alexander, Edmund S. Cibas, Jeffrey F. Krane, and Justine A. Barletta. 2015. "The Impact Of Noninvasive Follicular Variant Of Papillary Thyroid Carcinoma On Rates Of Malignancy For Fine-Needle Aspiration Diagnostic Categories". *Thyroid* 25 (9): 987-992. doi:10.1089/thy.2014.0612.
- Sturgis, Erich M., and Guojun Li. 2009. "Molecular Epidemiology Of Papillary Thyroid Cancer: In Search Of Common Genetic Associations". *Thyroid* 19 (10): 1031-1034. doi:10.1089/thy.2009.1597.

- Takamura, Noboru, Makiko Orita, Vladimir Saenko, Shunichi Yamashita, Shigenobu Nagataki, and Yuri Demidchik. 2016. "Radiation And Risk Of Thyroid Cancer: Fukushima And Chernobyl". *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 4 (8): 647. doi:10.1016/s2213-8587(16)30112-7.
- Trott, K. R., and M. Rosemann. 2000. "Molecular Mechanisms Of Radiation Carcinogenesis And The Linear, Non-Threshold Dose Response Model Of Radiation Risk Estimation". *Radiation And Environmental Biophysics* 39 (2): 79-87. doi:10.1007/s004110000047.
- Tzen, Chin-Yuan, Yu-Wen Huang, and Yao-Shi Fu. 2003. "Is Atypical Follicular Adenoma Of The Thyroid A Preinvasive Malignancy?". *Human Pathology* 34 (7): 666-669. doi:10.1016/s0046-8177(03)00241-7.
- Unger, Pamela, Michelle Ewart, Beverly Y Wang, Li Gan, D.StaveKohtz, and David E Burstein. 2003. "Expression Of P63 In Papillary Thyroid Carcinoma And In Hashimoto'S Thyroiditis: A Pathobiologic Link?". *Human Pathology* 34 (8): 764-769. doi:10.1016/s0046-8177(03)00239-9.
- Viacava, Paolo, Guido Bocci, Massimo Tonacchera, Giovanni Fanelli, Melissa DeServi, PatriziaAgretti, and EdoardoBerti et al. 2007. "Markers Of Cell Proliferation, Apoptosis, And Angiogenesis In Thyroid Adenomas: A Comparative Immunohistochemical And Genetic Investigation Of Functioning And Nonfunctioning Nodules". *Thyroid* 17 (3): 191-197. doi:10.1089/thy.2006.0175.
- Wakasa, Tomoko, Masayuki Shintaku, Shinzo Tanaka, Koichiro Yamada, Yaqiong Li, and KennichiKakudo. 2013. "Morphological Changes Of Follicular Cells In Hashimoto'S Disease: A Possible Cause Of Overdiagnosis In Cytology". *Journal Of Basic & Clinical Medicine* 2(1): 12-16. <http://www.kakudok.jp/english/files/2021/03/JBCM-T-Wakasa-2013-2112-16.pdf>.
- Wan Abdul Rahman, W. F., M. N. MdHashim, T. T. Win, and I. H. Bakrin. 2013. "Solid Variant Of Papillary Thyroid Carcinoma In A 14-Year-Old Girl". <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-010001>

- Wang, Songtao, Ricardo V Lloyd, Michael J Hutzler, Marjorie S Safran, Nilima A Patwardhan, and Ashraf Khan. 2000. "The Role Of Cell Cycle Regulatory Protein, Cyclin D1, In The Progression Of Thyroid Cancer". *Modern Pathology* 13 (8): 882-887. doi:10.1038/modpathol.3880157.
- Williams, E. Dillwyn. 2000. "Guest Editorial: Two Proposals Regarding The Terminology Of Thyroid Tumors". *International Journal Of Surgical Pathology* 8 (3): 181-183. doi:10.1177/106689690000800304.
- WMA. 2013. "World Medical Association Declaration Of Helsinki". *JAMA* 310 (20): 2191. doi:10.1001/jama.2013.281053.
- Won, Yong Sung, Han Hong Lee, Youn Soo Lee, Jeong Soo Kim, HaeMyung Jeon, Sang Seol Jung, Jai Hak Lee, and Woo-Chan Park. 2008. "A Case Of Riedel's Thyroiditis Associated With Benign Nodule: Mimic Of Anaplastic Transformation". *International Journal Of Surgery* 6 (6): e24-e27. doi:10.1016/j.ijssu.2006.09.011.
- Xing, Mingzhao. 2013. "Molecular Pathogenesis And Mechanisms Of Thyroid Cancer". *Nature Reviews Cancer* 13 (3): 184-199. doi:10.1038/nrc3431.
- Xu, Bin, Rene Serrette, R. Michael Tuttle, Bayan Alzumaili, Ian Ganly, Nora Katabi, Giovanni Tallini, and Ronald Ghossein. 2019. "How Many Papillae In Conventional Papillary Carcinoma? A Clinical Evidence-Based Pathology Study Of 235 Unifocal Encapsulated Papillary Thyroid Carcinomas, With Emphasis On The Diagnosis Of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features". *Thyroid* 29 (12): 1792-1803. doi:10.1089/thy.2019.0328.
- Zacks, Jeffrey F., Antonio de las Morenas, Robert M. Beazley, and Michael J. O'Brien. 1998. "Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnosis Of Colloid Nodule Versus Follicular Variant Of Papillary Carcinoma Of The Thyroid". *Diagnostic Cytopathology* 18 (2): 87-90. doi:10.1002/(sici)1097-0339(199802)18:2<87::aid-dc1>3.0.co;2-q.

Zeromski, J, M Lawniczak, K Galbas, R Jenek, and P Golusiński. 1998. "Expression Of CD56/N-CAM Antigen And Some Other Adhesion Molecules In Various Human Endocrine Glands". *Folia Histochemica Et Cytobiologica* 36 (3): 119-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9773295/>.

Zimmermann, Michael B, Rita Wegmüller, Christophe Zeder, Toni Torresani, and NouredineChaouki. 2004. "Rapid Relapse Of Thyroid Dysfunction And Goiter In School-Age Children After Discontinuation Of Salt Iodization". *The American Journal Of Clinical Nutrition* 79 (4): 642-645. doi:10.1093/ajcn/79.4.642.

საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტრო. 2021. "დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი. ჯანმრთელობის დაცვა საქართველო სტატისტიკური ცნობარი 2020". <https://test.ncdc.ge/Pages/User/News.aspx?ID=3d9d1b31-4198-4127-90bb-41db1b80aa63>

გამოკვეყნებული ნაშრომების სია

1. CHEMOTHERAPY, HYPOTHYROIDISM AND ORAL DYSBIOSIS AS A NOVEL RISK FACTOR OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY DEVELOPMENT. *Current Problems in Cardiology*. IF 5.2. Available online 18 November 2021, 101051. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.101051>
2. Follicular epithelial dysplasia of the thyroid gland on the background of Hashimoto Thyroiditis. 23rd European Congress of Endocrinology (ECE) 2021, *Endocrine Abstracts* May 2021 Volume 73:360. DOI: 10.1530/endoabs.73.AEP711
3. Correlation of Thyroid Autoimmunity with Atherosclerosis Evaluation in Hashimoto's Thyroiditis. *Georgian Medical News*. 2021 №1 (310):142-149
4. A study of the relationship between RET/PTC and Cyclin D1 expression of the thyroid under autoimmune thyroiditis and Papillary thyroid carcinoma (PTC): Clinical-pathological correlation. 22nd European Congress of Endocrinology (ECE) 2020, *Endocrine Abstracts* September 2020 Volume 70:384. DOI: 10.1530/endoabs.70.AEP955
5. Coexistent presentation of Graves' disease and a Riedel's thyroiditis - Diagnostic dilemma. *TRANSLATIONAL AND CLINICAL MEDICINE - GEORGIAN MEDICAL JOURNAL*. Vol 5, No 1 (2020):27-30.
6. Molecular-biological thyroid profile during autoimmune disease - Hashimoto and Riedel's Thyroiditis. *Georgian Medical News*. 2019 , №5 (290):116-120.
7. Comparative analysis of Hashimoto's and Riedel's Thyroiditis morphology and immunohistochemistry. 21st European Congress of Endocrinology 2019 (ECE) 2019, *Endocrine Abstracts* May 2019 Volume 63:293. DOI: 10.1530/endoabs.63.P376
8. Autoimmune thyroid disease (Hashimoto thyroiditis) discussions as possible predicting of thyroid papillary microcarcinoma (MPTC). 20th European Congress of Endocrinology (ECE) 2018, *Endocrine Abstracts* May 2018 Volume 56: 624. DOI: 10.1530/endoabs.56.EP191
9. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) correlates with the degree of papillary thyroid carcinoma (PTC). *Archiv Euromedica* 2017, vol. 7, num. 2:64.

მოხსენებები ნაშრომის თემაზე

1. ფოლიკულური ეპითელიუმის დისპლაზია ჰაშიმოტოს თიროიდიტის დროს: იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა; საერთაშორისო მულტიდისციპლინური სკოლა-კონფერენცია ბიომედიცინაში BIOMED2022; თბილისი, საქართველო, 2022
2. დიაგნოსტიკური დილემა - გრეივისის დაავადებისა და რიდელის თიროიდიტის თანაარსებობა. კლინიკური შემთხვევა ლიტერატურის მიმოხილვით; საერთაშორისო სამეცნიერო სიმპოზიუმი „კლინიკური და ტრანსლაციური კვლევები“; ბათუმი, საქართველო, 2020
3. Hashimoto thyroiditis as possible predicting of follicular epithelial dysplasia (FED); Tenth International Medical Congress of the Southeast European Medical Forum - Clinical & Translational Medicine. Challenges in the Healthcare Systems – 21st century. Values & Principles; Sofia, Bulgaria, 2019
4. უცნობი ეტიოლოგიის თიროიდიტის - ქვემწვავე De Quervain-ისა და ფიბროზული (Riedel) თიროიდიტის ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური რისკები მალიგნიზაციის თვალსაზრისით; საერთაშორისო სიმპოზიუმი სამეცნიერო კვლევების ინტერნაციონალიზაციისათვის; ბათუმი, საქართველო, 2018
5. Molecular biology of the papillary microcarcinoma associated with Hashimoto Thyroiditis according Cyclin D1 and protein p63 receptor activities; საერთაშორისო კლინიკური კონფერენცია „კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევათა აქტუალური პრობლემები“; მესტია, საქართველო, 2018