

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.441-006-07-089(043.2)

COJOCARU Cristina

**OPTIMIZAREA METODELOR DE DIAGNOSTIC ȘI
TRATAMENT CHIRURGICAL A PACIENȚILOR CU
NODULI TIROIDIENI**

321.13 CHIRURGIE

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2023

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de Chirurgie nr. 5, Facultatea de Stomatologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Conducător:

Bour Alin, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Vudu Lorina, dr. șt. med., conf. univ.

Botoșanu Valerian, dr. șt. med., conf. univ.

Gugava Vahtang, medic chirurg

Susținerea va avea loc la 07.12.2023, ora 14:00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, biroul 204 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 28.06.2023 (*proces verbal nr.17*)

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Guțu Evghenii,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii:

Bour Alin,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Hotineanu Adrian,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Cazacov Vladimir,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Melnic Eugen,

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Referenți oficiali:

Târcoveanu Eugen,

dr., prof. univ.

Vudu Lorina,

dr. șt. med., conf. univ.

Sclifos Ina,

dr. șt. med., medic oncolog

Autor

Cojocaru Cristina

© Cojocaru Cristina, 2023

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	5
INTRODUCERE.....	7
1. NODULII TIROIDIENI – ETAPA ACTUALĂ A CONDUITEI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL.....	14
1.1 Anatomia chirurgicală și fiziologia glandei tiroide.....	14
1.2 Structura patologiilor glandei tiroide și epidemiologia nodulilor tiroidieni.....	17
1.3 Etiopatogenia formațiunilor nodulare tiroidiene.....	19
1.4. Manifestările clinice a nodulilor tiroidieni.....	25
1.5 Diagnosticul de laborator, imagistic și morfopatologic al nodulilor tiroidieni.....	26
1.6 Tratamentul chirurgical al nodulilor tiroidieni.....	39
1.7 Tactica medico-chirurgicală a pacienților cu noduli tiroidieni.....	41
2. ANALIZA DESCRIPTIVĂ A MATERIALULUI CLINIC ȘI METODELE DE CERCETARE INCLUSE ÎN STUDIU.....	45
2.1 Design-ul general al studiului și caracteristica clinică a pacienților.....	45
2.2 Metode de cercetare.....	48
2.3 Tehnica intervențiilor chirurgicale efectuate în studiu.....	54
2.4 Metode de prelucrare statistică utilizate în studiu.....	58
3. EVALUAREA REZULTATELOR DE DIAGNOSTIC CLINIC ȘI PARACLINIC AL PACIENȚILOR CU NODULI TIROIDIENI.....	60
3.1 Studiul manifestărilor clinice a nodulilor tiroidieni.....	60
3.2 Diagnosticul funcțional al nodulilor tiroidieni și rezultatele investigațiilor standard.....	64
3.3 Estimarea diagnosticului ultrasonografic al nodulilor tiroidieni.....	71
3.4 Rezultatele și particularitățile diagnosticului citologic și histologic.....	77
3.5 Manifestările clinice ale nodulilor tiroidieni maligni și acuratețea metodelor de diagnostic.....	85
4. TRATAMENTUL DIFERENȚIAT MEDICO-CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU NODULI TIROIDIENI.....	93
4.1 Factori decizionali în selectarea volumului operator al nodulilor tiroidieni.....	93
4.2 Algoritmul de diagnostic și tratament al pacienților cu NiT.....	104

4.3 Rezultatele tratamentului chirurgical al pacienților cu noduli tiroidieni.....	108
4.4 Evoluția perioadei postoperatorii și follow-up-ul pacienților cu noduli tiroidieni la distanță.....	110
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE ÎN STUDIU.....	113
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....	121
BIBLIOGRAFIE.....	123
ANEXA 1. Acordul informat al pacientului pentru participare în studiu.....	139
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII.....	140
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	149
CV-UL CANDIDATULUI.....	150

LISTA ABREVIERILOR

18F - FDG PET - Tomografia prin emisie de pozitroni cu 18F - Fluorodeoxiglucoză
AACE - American Association of Clinical Endocrinologists /Asociația Americană a Endocrinologilor Clinici
ACE - American College of Endocrinology /Colegiul American de Endocrinologie
ACR - American College of Radiology/ Colegiul American de Radiologie
AME - Associazione Medici Endocrinologi/Asociația Medicilor Endocrinologi
ATA - American Thyroid Association/Asociația Americană de Glandă Tiroidă
ATC - anaplastic thyroid carcinoma/carcinom tiroidian anaplastic
BGB - boala Graves-Basedow
CT - carcinom tiroidian
DZ - diabet zaharat
EKG - electrocardiograma
FNA - fine-needle aspiration /puncția-aspirație cu ac fin
FTA - follicular thyroid adenoma/adenom tiroidian folicular
FTC - follicular thyroid carcinoma/carcinom tiroidian folicular
GT - glanda tiroidă
HCG - human chorionic gonadotropin/ gonadotropina corionică umană
HTC - Hürthle cell thyroid carcinoma/ carcinom tiroidian cu celule Hürthle/ carcinom oncotic
IFS - intraoperative frozen section/ examen histopatologic extemporanu
IIQ - interquartile range/ interval intercuartil
Î - interval de încredere
IRM - imagistica prin rezonanță magnetică
MTC - medullary thyroid carcinoma/ carcinom tiroidian medular
NT - nodul tiroidian
NiT - noduli tiroidieni
NRL - nervul recurent al laringelui
NLSE - nervul laringian superior extern
OMS - Organizația Mondială a Sănătății
PRF - preparat radiofarmaceutic
PTC - papillary thyroid carcinoma/ carcinom tiroidian papilar
SE - strain elastography/ sonoelastografia prin deformare
Sn - sensibilitate
Sp - specificitatea

SWE - shear wave elastography/ sonoelastografia cu unde de forfecare

T₃ - triiodtironina

T₄ - tetraiodtironina/tiroxina

TBG - thyroxin binding globulin

TBSRTC - The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology/ Sistemul Bethesda de Raportare a Citopatologiei Glandei Tiroide

TC - tomografie computerizată

Tg - tireoglobulină

TH - tiroidita Hashimoto

TIRADS - Thyroid Imaging Reporting and Data System/ Sistemul de date și raportare a imagisticii glandei tiroide

TSH - hormon tireotrop

TRH - tireoliberina

USG - ultrasonografie

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Patologia glandei tiroide este cea mai frecventă în structura patologiilor endocrine cu o tendință de creștere în ultimii ani legată de carența endemică de iod, lipsa profilaxiei în masă și contaminarea radioactivă [1,2].

Entitatea nozologică, care la momentul actual a devenit cauza discuțiilor multidisciplinare, reprezintă nodulul tiroidian [3]. Incidența formațiunilor nodulare tiroidiene crește anual cu 0,1% [4,5]. Datele literaturii consemnează o prevalență de peste 50% în populația mondială, fiind estimat că fiecare a 2-a persoană este purtătoare de minim un nodul tiroidian, iar cele mai expuse (50-90%) la această patologie sunt femeile cu vârsta peste 45-50 ani [1,3,6]. În Republica Moldova indicele morbidității în patologiile nodulare ale glandei tiroide se cuantifică la valorile de 2,7‰ pentru bărbați și 6,7‰ pentru femei [1,7,8]. Nodulii tiroidieni sunt depistați palpator în 3-7% cazuri, în 20-70% cazuri - prin USG și 50% cazuri - la autopsie [9,10]. Nodulii tiroidieni solitari sau multipli, posedă o varietate clinică deoarece includ în sine o gamă largă de etiologii: gușă coloidă, chisturi, forma hipertrofică a tiroiditei autoimune, adenom folicular și carcinoame tiroidiene [11]. Deși rata neoplasmelor glandei tiroide constituie 7-15%, importanța clinică majoră a nodulilor tiroidieni se rezumă la excluderea carcinomului tiroidian vizând vârsta și sexul pacienților, istoricul expunerii la iradiere, anamneza familială și prezența altor factori de risc [3,11,12,13,14]. Carcinomul tiroidian se plasează pe locul 3 a celor mai frecvente neoplasme maligne care afectează femeile [15,16]. Unii autori ruși remarcă despre rata de dezvoltare a carcinomului tiroidian de aproximativ 55% pe fondal de o gușă multinodulară și 30% - pe fondal de nodul solitar [17,18]. Nu se exclude posibilitatea tumorilor benigne de a genera un cancer al glandei tiroide, eveniment studiat de Arora et al. într-un review al experienței de 10 ani, prin care a remarcat transformarea malignă a 2% din nodulii benigni confirmați anterior [19].

Juxtapus potențialului malign al nodulilor tiroidieni, este importantă compresia pe organele limitrofe datorită dimensiunilor și numărului nodulilor tiroidieni, inclusiv dereglarea funcției glandei tiroide prin autonomia funcțională proprie a nodulilor [3,7,9,12].

Diagnosticul contemporan al nodulilor tiroidieni, preponderent cu scopul de a diferenția nodulii maligni față de cei benigni, se efectuează prin combinarea testelor serice, metodelor imagistice, nucleare, genetice, examene citologice pre- și histologice intraoperatorii, sistematizate conform experiențelor și studiilor locale în Ghidurile ATA 2015 de management pentru pacienții adulți cu noduli tiroidieni și cancer tiroidian diferențiat; AACE/ACE/AME pentru practica clinică de diagnostic și management al nodulilor tiroidieni actualizat în 2016; ACR Sistem de Date și Raportare a Imagisticii Glandei Tiroide (TI-RADS): Raportul Comitetului ACR TI-RADS și

Ghidul Asociației Europene a Glandei Tiroide de stratificare a riscului ultrasonografic de malignitate la adulți: EU-TIRADS [3,20,21,22]. În timp recomandările acestor ghiduri au determinat date controversate, cu utilizarea exagerată a unor metode de diagnostic și oferirea opțiunilor de tratament insuficiente unor cazuri [23].

La momentul de față, problema diagnosticului și tratamentului diferențiat medico-chirurgical al pacienților cu formațiuni nodulare ale glandei tiroide, reprezintă o sarcină dificilă în chirurgia endocrină, deoarece nu există un algoritm bine stabilit, unificat și unanim acceptat. În pofida multiplelor investigații paraclinice, diagnosticul nodulilor tiroidieni și tipul tratamentului oportun pentru fiecare caz individual rămân a fi discutabile [24,25].

Scopul studiului:

Optimizarea metodelor de diagnostic a pacienților cu noduli tiroidieni pentru ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical.

Obiectivele studiului:

1. Studiul clinic, hormonal, imunologic, imagistic, morfologic pre- și intraoperator al pacienților cu noduli tiroidieni și aprecierea corelației modificărilor morfologice și parametrilor clinico-evolutivi a formațiunilor nodulare.
2. Estimarea sensibilității și specificității metodelor de diagnostic a nodulilor tiroidieni.
3. Aprecierea indicațiilor și contraindicațiilor către tratament chirurgical al pacienților cu formațiuni nodulare și selectarea volumului adecvat al intervenției chirurgicale.
4. Studiul rezultatelor tratamentului chirurgical în perioada postoperatorie la diferiți termeni (1 lună, 3 luni, 6 luni, 12 luni și 24 luni) în conformitate cu particularitățile individuale clinico-morfologice.
5. Elaborarea algoritmului rațional de diagnostic și tratament al pacienților cu formațiuni nodulare tiroidiene.

Metodologia cercetării științifice

Lucrarea dată reprezintă un studiu clinic seriat ce s-a desfășurat etapizat, cu caracter analitic retro- prospectiv, centrat pe evaluarea parametrilor clinici, rezultatelor metodelor instrumentale de diagnostic, stabilirea tratamentului optimal și monitorizare postoperatorie a 124 pacienți cu noduli tiroidieni. Volumul explorării pacienților a cuprins metode standard de examinare - teste serologice și de urină, EKG, Radiografia cutiei toracice; teste imunologice – determinarea hormonilor tiroidieni, TSH-ului, markerilor oncologici și autoimuni; metode imagistice, inclusiv

de imagistică nucleară – USG, Doppler color, Sonoelastografie, Scintigrafie; metode citologice și histologice. În ordinea determinării indicațiilor operatorii s-a instituit tratamentul chirurgical al pacienților, tipul tiroidectomiilor fiind estimat individual. Durata de supraveghere postoperatorie a pacienților pentru evidențierea eventualelor complicații și recurențe a constituit 24 luni cu vizite efectuate la 1 lună (clinic și hormonal), 3 luni (clinic, hormonal și imagistic), 6 luni (clinic, hormonal și imagistic), 12 luni (clinic, hormonal și imagistic) și 24 luni (clinic, hormonal și imagistic). Metodele de cercetare utilizate în studiu au inclus metoda istorică, de comparație, descriptivă, analitică, de observație, biostatistică.

Derularea proiectului științific de doctorat a fost avizat favorabil de către Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (nr. 84 din 07.06.2017). Cercetarea s-a desfășurat la bazele clinice ale Catedrei de Chirurgie nr. 5, Facultatea de Stomatologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”: 2012 - 2018 IMSP Spitalul Clinic Central, Stația Chișinău; 2018 - 2022 IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății și Protecției Sociale și în perioada 2019 - 2022 la Centrul Sănătății Familiei „Galaxia”. Puncția-aspirație cu ac fin a glandei tiroide sub control ecoghidat s-a realizat în Centrele Medicale „Excellence” și „Invitro Diagnostics”. Investigația histologică extemporanee a fost efectuată în cadrul IMSP Institutul Oncologic și IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute

În premieră pentru Republica Moldova a fost realizat un studiu interdisciplinar clinic, hormonal, imunologic, imagistic, morfologic pre- și intraoperator al pacienților cu noduli tiroidieni în scopul estimării rolului diverselor metode de diagnostic în determinarea tacticii de conduită a pacienților cu noduli tiroidieni.

De prim abord în evaluarea complexă a pacienților cu noduli tiroidieni a fost implementarea Dopplerografiei, sonoelastografiei și investigației histologice extemporanee.

Pentru prima dată a fost apreciată sensibilitatea și specificitatea metodelor de diagnostic a pacienților cu noduli tiroidieni: studiul hormonal, ultrasonografia, Doppler color, sonoelastografia, scintigrafia, puncția-aspirație cu ac fin, investigația histologică extemporanee.

În premieră a fost elaborat un algoritm rațional de diagnostic și tratament diferențiat pentru pacienții cu noduli tiroidieni solitari și multipli bazat pe rezultatele obținute și argumentările științifice.

Inedit domeniului de cercetare a nodulilor tiroidieni în țara noastră a fost studiul rezultatelor tratamentului chirurgical ale pacienților în perioada postoperatorie la termeni de 1 lună, 3 luni, 6 luni, 12 luni și 24 luni.

Problema științifico-practică soluționată

Problema științifico-practică soluționată în cercetare este elaborarea algoritmului rațional de diagnostic și tratament diferențiat pentru pacienții cu noduli tiroidieni solitari și multipli raportat la informativitatea metodelor de evaluare a nodulilor tiroidieni în diverse situații clinice și selectarea tacticii de tratament optim pentru fiecare caz.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a studiului

Rezultatele obținute au evidențiat particularitățile clinice, funcționale, imagistice, citologice și histologice a nodulilor tiroidieni și interrelațiile dintre acestea, care sunt relevante în conduita diagnostico-curativă a pacienților respectivi. Valoarea diagnostică a metodelor de evaluare a nodulilor tiroidieni cuantificată în studiu este esențială în aprecierea tacticii medico-chirurgicale a pacienților cu noduli tiroidieni, dar și ca punct de inițiere a altor studii în domeniul dat. Studiul interdisciplinar a condus la elaborarea algoritmului de diagnostic și tratament rațional pentru pacienții cu formațiuni nodulare tiroidiene solitare și multiple, în lipsa unui asemenea algoritm în literatura de specialitate și ghidurile existente. Observarea rezultatelor postoperatorii ale pacienților studiați pe o perioadă de 24 luni oferă date notabile privind evoluția și prognosticul patologiilor nodulare tiroidiene.

Importanța practică a studiului este dată de implementarea algoritmului elaborat și recomandărilor practice în abordarea diagnostico-curativă a pacienților cu noduli tiroidieni aflați în gestiunea medicilor de familie, endocrinologi, imagiști, chirurghi și oncologi.

Rezultatele științifico-practice obținute pe parcursul studiului au fost integrate în activitatea didactică, științifică și clinică a Catedrei de Chirurgie nr. 5 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Algoritmul de diagnostic și tratament al pacienților cu noduli tiroidieni și utilizarea dopplerografiei, sonoelastografiei, investigației histologice extemporanee în evaluarea pacienților cu noduli tiroidieni au fost implementate în secția de Chirurgie Generală a IMSP Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”.

Aprobarea rezultatelor științifice

1. Conferința "Nicolae Anestiadi - nume etern al chirurgiei basarabene," or. Chișinău, Republica Moldova. 26 august 2016.
2. The 7th International Congress for students and young doctors MedEspera. Chisinau, Republic of Moldova. 3-5 may 2018.
3. Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF "Nicolae Testemițanu". Chișinău, Republica Moldova. 17-19 octombrie 2018.

4. Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova (cu participare internațională). Chișinău, 18-20 septembrie 2019.
5. The 8th International Congress for students and young doctors MedEspera. Chisinau, Republic of Moldova. 24-26 september 2020.
6. Al V-lea Congres Național de Oncologie din Republica Moldova cu participare internațională „Prevenția și controlul cancerului – o continuă provocare!”, Chișinău. 8-9 octombrie 2020.
7. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova. 21-23 octombrie 2020.
8. CONFER 2020. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași. Iași, România. 19-22 noiembrie 2020.
9. Ședința Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. Chișinău, 24 septembrie 2021.
10. Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță", Chișinău, Republica Moldova. 20-22 octombrie 2021
11. Southeastern European Club of Endocrine and Breast Tumors (SECEBT). Iasi, Romania, 14-16 april, 2022.
12. The 9th International Congress for students and young doctors MedEspera. Chisinau, Republic of Moldova, 12-14 may 2022.
13. Congresul Național de Chirurgie. Sinaia, Romania, 8-11 iunie 2022.
14. Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță", Chișinău, Republica Moldova. 19-21 octombrie 2022.
15. Zilele Medicale ale Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, Chișinău, Republica Moldova. 21 noiembrie 2022.
16. CONFER 2022. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași. Iași, România, 23-26 noiembrie 2022.

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate în cadrul:

Ședinței Catedrei de Chirurgie nr. 5 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 9 din 26.05.2023) și Ședinței Seminarului Științific de Profil „Chirurgie” al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 4 din 21.06.2023).

Publicațiile la tema tezei:

La tema tezei au fost publicate 23 lucrări științifice, dintre care: articole în reviste internaționale indexate în Web of Science - 1; articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil de categoria B - 4; materiale/teze la conferințe: internaționale (peste hotare) - 4, internaționale (Republica Moldova) - 4; naționale cu participare internațională - 2; naționale - 3 și postere (din străinătate) - 2; postere (din țară) - 3. Comunicări orale au fost raportate la 7 forumuri științifice. Au fost înregistrate 3 certificate de inovator.

Sumarul compartimentelor tezei

Teza cuprinde lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute în studiu, concluzii generale și recomandări, bibliografia, anexă, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul candidatului.

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

Capitolul 1. Nodulii tiroidieni - etapa actuală a conduitei de diagnostic și tratament chirurgical. Include studiul amplu a informațiilor din literatura de specialitate prin abordarea bazelor de date recunoscute și identificarea ghidurilor internaționale, studiilor clinice, review-urilor și meta-analizelor cu referire la nodulii tiroidieni. Sunt descrise aspectele istorice, anatomice, epidemiologice, etiopatogenetice, clinice, diagnostice și curative a nodulilor tiroidieni. S-au constatat controversile și problemele nesoluționate existente la moment în managementul nodulilor tiroidieni.

Capitolul 2. Analiza descriptivă a materialului clinic și metodele de cercetare. Reflectă design-ul general al studiului, criteriile de includere și excludere a pacienților în cercetare și caracteristica clinică a eșantionului de pacienți incluși în proiect. Sunt prezentate metodele de evaluare clinică, paraclinice de laborator și instrumentale folosite în examinarea pacienților cu noduli tiroidieni. Sunt expuse procedeele de prelucrare statistică și indicatorii statistici utilizați pentru validarea rezultatelor.

Capitolul 3. Evaluarea rezultatelor de diagnostic clinic și paraclinic al pacienților cu noduli tiroidieni. Cuprinde rezultatele și particularitățile studiului clinic, funcțional ultrasonografic, citologic și histologic a nodulilor tiroidieni, inclusiv și rezultatele investigațiilor standarde. Ultimul subcapitol este dedicat trăsăturilor clinice ale nodulilor tiroidieni maligni și acurateții metodelor de diagnostic estimate conform rezultatului histopatologic.

Capitolul 4. Tratatamentul diferențiat medico-chirurgical al pacienților cu noduli tiroidieni. Contemplează tipurile și etapele tiroidectomiilor, indicațiile și contraindicațiile tratamentului chirurgical al pacienților cu noduli tiroidieni. Sunt identificați factorii decizionali în selectarea volumului intervențiilor chirurgicale. Este elaborat Algoritmul de diagnostic și tratament al pacienților cu noduli tiroidieni diferențiat pentru nodulii solitari și multipli. Este relatată structura și durata tiroidectomiilor efectuate în studiu, urmată de analiza evoluției perioade postoperatorii precoce și la distanță.

În capitolul **Sinteza rezultatelor obținute în studiu** sunt expuse rezultatele relevante a studiului efectuat cu interpretarea lor prin prisma datelor științifice publicate în literatura de specialitate cu privire la conduita pacienților cu noduli tiroidieni.

Principalele rezultate obținute în cercetare sunt succint elucidate și valorificate aplicativ în compartimentul **Concluzii generale și Recomandări.**

Cuvinte cheie: noduli tiroidieni, carcinom tiroidian, investigație histologică extemporanee, algoritm, tratament chirurgical.

1. NODULII TIROIDIENI – ETAPA ACTUALĂ A CONDUITEI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL

1.1 Anatomia chirurgicală și fiziologia glandei tiroide

Glanda tiroidă (GT) reprezintă un organ endocrin, care se dezvoltă embrionar timpuriu din a 24-a zi după fertilizare prin proliferarea endodermului faringian la baza limbii. Primordiul tiroidian migrează anterior de faringe, os hioid și laringe sub forma ductului tireoglos și la a 7-a săptămână obține forma specifică a glandei cu poziționarea finală în loja tiroidiană, urmată de involuția ductului tireoglos.

Descrierile despre GT, ca aspect clinico-patologic, datează din India și Egiptul Antic, însă ca structură anatomo-fiziologică este descoperită odată cu efectuarea disecțiilor corpului uman în secolul XVI al epocii Renașterii. Primul, care a reprezentat grafic glanda tiroidă, a fost Leonardo Da Vinci în jurul anului 1500. Anatomia descriptivă și topografică a tiroidei a fost primar relatată în cartea lui Andreas Vesalius „De Humani Corporis Fabrica” publicată în anul 1543 și reeditată în anul 1555. Bartholomeo Eustachius este cel care a introdus noțiunea de „isthmus”, ca porțiune ce unește lobi glandei tiroide. Însăși termenul de „glandă tiroidă” (glandular thyroidoeis), datorită asocierii aspectului glandei cu scutul grec plat „thyreos” a fost numit de către Thomas Wharton în cartea sa Adenographia (1656), unde Wharton nu a caracterizat glanda ca două formațiuni laterale de trahee, dar a descris o glandă integrală, deasupra traheii și laringelui, delimitată lateral de vase [26,27].

GT este situată în regiunea cervicală antero-laterală, inferior de cartilajul tiroid al laringelui la nivelul C5-T1, delimitată anterior de mușchii sternotiroid și sternohioid, lateral de mușchii sternocleidomastoidieni și omohioidieni, posterior de trahee și pachetul vasculo-nervos. GT are o greutate de 25-30 g, constă din 2 lobi ce măsoară fiecare aproximativ câte 4,0 cm în lungime și 2,0 cm în lățime și comunică prin istm. În regiunea posterolaterală a lobilor, mai frecvent pe dreapta, poate fi determinată în 60-83% dintre adulți, o protuberanță numită tuberculul Zuckerkandl, considerat un reper chirurgical important datorită proximității imediate cu nervul recurent al laringelui (NRL). GT este învelită de foia pretraheală a fasciei cervicale – capsula tiroidiană sau chirurgicală, care în regiunea anterioară este mai consistentă și fixată intim cu țesutul tiroidian, iar posterior este mai fragilă, ceea ce permite extensia spre posterior a glandei în cazul hipertrofiei. Subiacent cartilajului cricoid și primelor inele traheale, capsula prin consolidare cu țesutul fibros formează ligamentul suspensor postero-lateral sau ligamentul Berry ce menține conexiunea cu traheea. Fascia pretraheală determină și aderarea glandei la laringe, favorizând mișcarea acesteia în timpul deglutiției. De la capsulă pornesc spre parenchimul glandular septuri,

care divizează țesutul tiroidian în numeroși lobuli și prin care traversează vasele și nervii. Fiecare lobul conține în jur de 20-40 foliculi sau acini [28,29].

Foliculul tiroidian constituie unitatea structurală și funcțională a GT. Peretele folicular este format de un singur strat de cele epiteliale cubice (celule foliculare sau tireocite), iar cavitatea foliculului conține o masă coloidală vâscoasă, compusă predominant din tireoglobulină (Tg) - o proteină inactivă predecesoare a hormonilor tiroidieni tetraiodtironina (T_4) și triiodtironina (T_3). Parafolicular, în porțiunile superioare și medii ale lobilor tiroidieni, sunt grupate așa numitele celule parafoliculare C, care produc și secretă calcitonina, hormon reponsabil de metabolismul calciului în organism [30].

Rolul primordial al tireocitelor este sinteza hormonilor tiroidieni T_3 și T_4 , GT fiind componentă a axului hipotalamo-hipofizar-tiroidian, care menține nivelul seric normal al hormonilor tiroidieni. Sub influența TSH-ului (hormonul tireostimulant), emis de hipofiza anterioară prin stimulare de către tireoliberina hipotalamică (TRH), celulele foliculare produc Tg, care este eliberată în cavitatea foliculului prin suprafața apicală ca și coloid. Rezerva de Tg în coloid a unei GT funcționale este în jur de 3 luni. Suprafața bazală a tireocitului este orientată spre capilare și printr-un mecanism activ de transport ATP-ază dependent, preia din circuitul sanguin ionii de iodură I^- în schimbul ionilor de Na^+ . Datorită acestui mecanism GT concentrează de 30-50 ori mai mulți ioni comparativ cu concentrațiile serice, ceea ce permite captarea izotopilor radioactivi în investigarea pacienților cu patologii tiroidiene. Cu ajutorul pendrinei (proteină transmembranară de transport) ionii I^- traversează membrana apicală și sunt oxidați de enzima tireoperoxidaza (TPO) în I_2 , fiind imediat încorporați în reziduurile tirozinice ale Tg. Ulterior are loc reacția de cuplare a moleculelor tirozinice iodate. Cuplarea a 2 reziduuri tirozinice (diiodtirozina DIT) rezultă tetraiodtironina, iar cuplarea DIT cu monoiodtirozina (MIT) – triiodtironina. Tg iodată este captată de celulele foliculare printr-un proces de endocitoză, unde sub acțiunea proteazelor lizozomale eliberează moleculele de T_3 și T_4 în capilare. Într-un folicul există o heterogenitate a tireocitelor, unele tireocite prezintă o activitate mitotică mai înaltă sau sintetizează și secretă hormoni tiroidieni într-o cantitate considerabilă, pe când alte tireocite au o activitate diminuată [31]. T_4 reprezintă 90 % din hormonii tiroidieni secretați și în valoare de 80% este convertit la nivel hepatic și renal în T_3 , care este de cca.10 ori mai activ, iar o cantitate mică este transformată în forma biologică inactivă triiodtironina inversă rT_3 (reverse T_3). Hormonii tiroidieni circulă predominant legați de proteine ca TBG (thyroxin binding globulin), prealbumină, albumină, însă în aproximativ 1% circulă în forma liberă - „free” T_4 (FT_4) și „free” T_3 (FT_3). Atingerea cotelor serice normale a hormonilor tiroidieni, prin mecanism de feedback negativ, inhibă secreția de TSH de la nivelul hipofizei, respectiv de TRH din hipotalamus. Hormonii

tiroidieni cresc rata metabolismului bazal, stimulează gluconeogeneza și glicogenoliza, lipoliza, proteoliza, cresc debitul cardiac și stimulează creșterea și diferențierea tisulară [32]. Producția normală de hormoni ai glandei tiroide cu valori serice și tisulare obișnuite este numită normotiroidie sau eutiroidie. Producția hormonală excesivă a glandei poartă denumirea de hipertiroidie, iar cea diminuată - hipotiroidie [33,34].

GT este o structură bogat vascularizată. Fiecare lob este alimentat cu câte 2 artere superioare și inferioare. Artera tiroidiană superioară este prima ramură a arterei carotide externe și vascularizează atât jumătatea superioară a tiroidei, cât și glandele paratiroide. Artera tiroidiană inferioară, ramură a trunchiului tirocervical, asigură vascularizarea porțiunii inferioare a glandei. În 10% cazuri se întâlnește artera tiroidiană ima cu origine inconstantă din trunchiul brahiocefalic, arcul aortic, artera carotidă comună, artera subclavie, trunchiul tirocervical sau artera toracică internă și alimentează istmul și partea anterioară a GT. Prin ramuri superficiale și profunde, sângele venos este preluat de venele tiroidiene superioare, medii și inferioare. Venele superioare și medii drenează în venele jugulare interne. Vena tiroidiană inferioară, de calibru mai mare, drenează în vena brahiocefalică dreaptă sau stângă respectiv.

Drenajul limfatic al GT se realizează în 4 compartimente: median superior, median inferior, lateral drept/stâng și posterior (figura 1). Vasele limfatice de la marginea superioară a istmului și regiunea medială superioară a lobilor drenează în grupul ganglionar digastric, iar unele în grupul prelaringeal (Delphian). De la marginea inferioară a istmului și regiunea medială inferioară a lobilor vasele limfatice drenează în grupul ganglionar pretraheal și brahiocefalic. Vasele limfatice laterale drenează în ganglionii limfatici ai venei jugulare interne, iar rareori drenează direct în venele subclavie, jugulară sau ductul toracic. Vasele limfatice posterioare drenează porțiunea inferomedială a lobilor în ganglionii paratraheali adiacenți nervilor recurenți ai laringelui [35].

Inervația GT este efectuată prin sistemul nervos vegetativ, care nu manifestă importanță în controlul secreției hormonale, dar influențează sistemul vascular. Ramurile simpatice provin din lanțul ganglionar superior, mediu și inferior al trunchiului simpatic cervical, pe când ramurile parasimpatice sunt ramuri ale nervului vag. Trebuie menționați nervul laringian superior extern (NLSE) și NRL, care nu contribuie la inervația GT, însă prezintă risc de lezare chirurgicală. NLSE pe traiectul său prezintă un grad de încrucișare cu artera tiroidiană superioară și are menirea de a inerva motor mușchiul cricotiroid. NRL traversează lobii tiroidieni lateral și este în vecinătatea arterei tiroidiene inferioare, având un rol important în inervația motorie a mușchilor intrinseci ai laringelui [36].

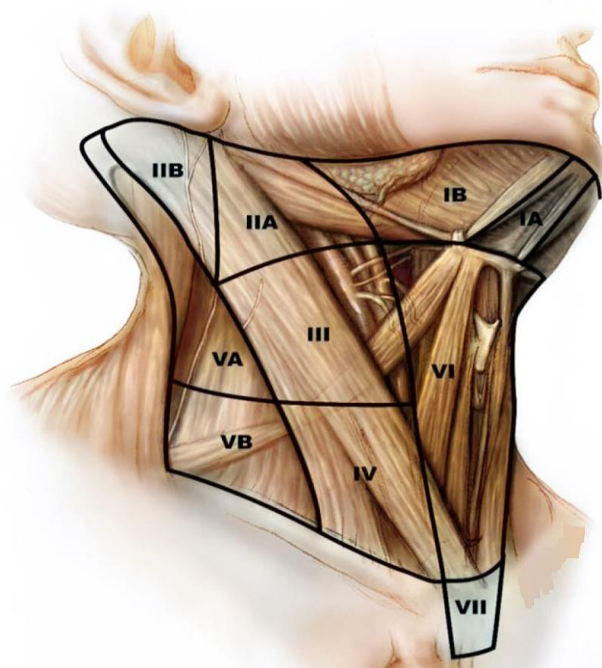


Figura 1. **Grupurile ganglionare cervicale adaptate de Academia Americană de ORL – Chirurgia Capului și Gâtului (AAO – HNS) și cea a American Joint Comitee In Cancer (AJCC)**

Notă. IA - grupul submentonier; IB - grupul submandibular; IIA - grupul jugulocarotidian superior; IIB - grupul retrospinal; III - grupul jugular mijlociu; IV - ganglionii din jurul treimii inferioare a venei jugulare interne; VA - ganglionii triunghiul postero-superior; VB - ganglionii triunghiul postero-inferior; VI - ganglionii din spațiul prelaringian, pretraheal, laringeal inferior și șanțul traheo-esofagian; VII - grupul mediastinal superior.

1.2. Structura patologiilor glandei tiroide și epidemiologia nodulilor tiroidieni

Afecțiunile GT, conform datelor OMS, ocupă locul II în spectrul patologiilor endocrine, fiind precedate de Diabetul zaharat [37]. În linii generale, patologiile GT sunt divizate conform funcționalității tiroidei. Patologiile asociate cu eutiroidie sunt reprezentate de guși endemice și sporadice, care la rândul lor pot fi difuze, nodulare, mixte; tiroidite acute, subacute și cronice (autoimune); tumori benigne (adenoame), maligne (carcinoame diferențiate, anaplastice, medulare) și metastatice. Hipertiroidia, numită și tireotxicoză, însoțește cel mai frecvent boala Graves-Basedow, gușa multinodulară toxică, adenom toxic unic și fazele active ale tiroiditelor. Hipotiroidiile se întâlnesc însă în fazele tardive ale tiroiditelor autoimune și după tiroidectomii sau tratamente cu iod radioactiv [33,38].

Substratul organic al multiplelor tireopatii îl constituie nodulul tiroidian (NT), care este descris de Asociația Americană de Glandă Tiroidă (American Thyroid Association (ATA)) ca o leziune distinctă a parenchimului tiroidian [3]. Astfel, sub masca nodulilor tiroidieni pot fi diagnosticate patologii benigne sau maligne, care sunt reprezentate în tabelul 1 [11,39].

Tabelul 1. Patologiile asociate nodulilor tiroidieni

Benigne	Maligne
Gușa nodulară	Carcinom tiroidian papilar (PTC)
Tiroidita autoimună Hashimoto	Carcinom tiroidian follicular (FTC)
Adenom coloid	Carcinom tiroidian medular (MTC)
Adenom follicular	Carcinom tiroidian anaplastic (ATC)
Adenom oncotic	Limfom malign primar tiroidian
Chisturi simple sau hemoragice	Carcinoame metastatice din alte organe (sân, rinichi, plămân, cap și gât)

NiT, solitari sau multipli, sunt foarte frecvent raportați în populația generală. Prevalența NiT depinde de populația studiată și de metodele folosite pentru depistarea acestora [6]. Totuși majoritatea studiilor relatează despre creșterea prevalenței odată cu înaintarea în vârstă, majorarea indicelui masei corporale și apartenența la sexul feminin. Apariția NiT sporește liniar cu vârsta. Dacă la persoanele sub 30 ani se observă în 12,9%, atunci la persoanele trecute de 60 ani sunt raportați unul sau mai mulți noduli de la 50% până la 70% [40]. Femeile sunt afectate în 6,4% cazuri, pe când bărbații în 1,5% cazuri, deci într-un raport de 4:1. Cea mai mare prevalență se înregistrează în zonele iod-deficiente și cele expuse la radiații ionizante.

La nivel mondial, incidența nodulilor tiroidieni este de 40.000 la 100.000 de persoane cu un maxim de 71.000 la 100.000 de persoane și o medie de 50.000 la 100.000 de persoane, anual fiind consemnate aproximativ 100 cazuri noi la 100.000 populație [41,42].

În Republica Moldova indicele morbidității în patologiile nodulare ale glandei tiroide se estimează la valori de 6,7‰ pentru femei și 2,7‰ pentru bărbați [1,8].

NiT sunt depistați la examenul obiectiv prin palpare în 5-7%. Rata de depistare a nodulilor a crescut prin implementarea metodelor imagistice contemporane, ecografic NiT fiind diagnosticați în 20-76%. Și datele autopsiei remarcă o prevalență de 50% a NiT mai mari de un centimetru la pacienții fără afecțiuni tiroidiene în antecedente [9,10].

De la începutul anilor '90 se discută despre termenul de „incidentalom” tiroidian, care nu este altceva decât un NT asimptomatic depistat incidental în timpul investigațiilor imagistice din regiunea cervicală. Incidentalomele tiroidiene sunt descoperite prin ecografia vaselor gâtului în 67%, prin tomografie computerizată (CT) sau imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) în 15 %, iar la tomografia prin emisie de pozitroni cu ^{18}F - Fluorodeoxiglucroză (18F - FDG PET) în 1–2% [43,44].

În ultimii 30 ani se observă tendința globală continuă de creștere a incidenței și prevalenței NiT în populația generală, ceea ce a generat așa-zisul fenomen „epidemie de noduli tiroidieni”, însă nu toți NiT depistați prezintă interes clinic [45,46].

1.3. Etiopatogenia formațiunilor nodulare tiroidiene

NT constituie în sine un prototip etiopatogenetic complex. Apariția unui NT poate surveni prin implicarea mecanismelor epigenetice și genetice asupra heterogenității celulare a GT. G.B. Salabe (2001) simplifică înțelegerea despre fiziopatologia NiT prin clasificarea acestora, conform principiului etiopatogenetic, în 5 tipuri: hiperplastici, neoplastici, chistici, coloidali și tiroiditici [42].

Hiperplazia nodulară direct și indirect este legată primar de iod-deficiență și ulterior de alte cauze. Carența de iod induce sinteza deficitară de hormoni tiroidieni, ceea ce stimulează o secreție abundentă de TSH. GT este un organ mai puțin activ în privința turnover-ului celular, deoarece pe parcursul vieții tireocitele se replică doar de 5 ori, însă sub acțiunea TSH-ului, ca factor mitotic principal, are loc proliferarea tireocitelor cu formarea nodulilor [47]. TSH acționează pe receptorii membranari cuplați cu proteina Gs și activează adenilat-ciclaza, care crește concentrația citoplasmatică de AMPc (adenozin - 3,5 monofosfat ciclic). Creșterea concentrației citosolice de AMPc determină activarea protein-kinazei A și în rezultat are loc fosforilarea proteinelor cu declanșarea cascadei metabolice de stimulare a creșterii tireocitelor. Datorită mutațiilor constitutive ale genelor care reglează producția de AMPc, în special mutația punctului receptorului TSH sau a proteinei Gs, are loc supraproducția continuă de AMPc. Tireocitele, prin natura lor heterogenă, prezintă un potențial de creștere divers și în cazul dobândirii acestor mutații somatice activatoare ale proliferării se multiplică clonal cu apariția nodulului, uneori asociată și cu hormonogeneză crescută [42,48,49].

Aproximativ o treime din populația globală locuiește în ariile iod-deficiente [50]. Și Republica Moldova se atribuie ariei endemice prin iod-deficiență, datorită poziției geografice. Conținutul de iod din sursele de apă prezintă indicatorul global al zonei endemice. În Republica Moldova acest indicator este sub 5 μg/l și reflectă conținutul de iod din apă, sol și produsele alimentare locale. Conform criteriilor OMS, țara noastră se află la un nivel mediu al maladiilor provocate de deficiența de iod, dar totuși se atestă o creștere de 8-10 ori a incidenței maladiilor endemice tiroidiene nodulare în ultimii 10-15 ani [51].

Prevalența NiT de patru ori mai mare la femei față de bărbați și incidența înaltă a acestora în perioada fertilă sugerează faptul că hormonii sexuali feminini, de asemenea, dețin un rol în patogenia hiperplaziei nodulare. Hiperestrogenismul atât endogen, cât și exogen afectează indirect

funcția tiroidiană, prin creșterea concentrațiilor serice de TBG, datorită scăderii clearance-ului plasmatic al globulinei și stimulării sintezei hepatice de TBG. Același mecanism este sesizat și în timpul sarcinii fiind însoțit de scăderea concentrațiilor de hormoni tiroidieni liberi cu stimularea ulterioară a axului hipotalamo - hipofizar-tiroidian. În sarcină se remarcă și activitatea tireotropă a gonadotropinei corionice umane (HCG). HCG este un hormon glicoproteic omolog al TSH-ului prin prezența identică a subunității α , ceea ce creează afinitate cu receptorul TSH. Astfel, în primul trimestru de sarcină, HCG este principalul potențator al hiperplaziei tiroidiene, TSH seric fiind scăzut în mod competitiv și crește începând cu trimestrul II, cu atingerea valorilor maxime în al III-lea trimestru [52,53,54,55].

Un alt factor de risc incriminat în apariția hiperplaziei nodulare este obezitatea. În această boală are loc diminuarea proceselor metabolice produse de hormonii tiroidieni. Adipocitele, fiind în exces, produc în cantitate sporită leptina, hormon peptidic, care deindează hormonii tiroidieni la forma inactivă rT_3 și în consecință are loc pierderea iodului din organism cu stimularea suplimentară a TSH-ului. La acești pacienți valorile serice ale TSH sunt crescute cu 0,8-2,0 mU/l, comparativ cu valorile serice ale TSH la persoanele sănătoase [31,56].

Expunerea de lungă durată a GT la stimulii proliferativi duce la dezvoltarea multinodularității și respectiv a gușii. Gușa se definește prin mărirea volumului GT de peste 19 ml la femei și 25 ml la bărbați, greutatea depășind 30 g [49]. În regiunile geografice cu o deficiență ușoară de iod, incidența gușii este de 5% până la 20%, în cele cu o deficiență moderată - 20% - 30%, iar în cele cu o deficiență severă de iod, incidența crește mai mult de 30% [57]. Nodulii solitari în cca 23% sunt de fapt noduli dominanți într-o gușă multinodulară [9].

Procesul de gușogeneză sau goitrogeneză (de la cuvântul englez „goiter” - gușă) este determinat și de un grup de factorii exogeni gușogeni/goitrogeni, care prin mecanismul lor de acțiune mimează carența de iod [11]. Un important factor gușogen este considerat tiocianatul - antagonist natural al iodului, care blochează transportul iodului și prin competiție față de tireoperoxidază, inhibă organificarea iodului, iodarea TG și cuplarea tirozinelor iodate. Tiocianatul se găsește în fumul de țigară, în nitroprusiat, în legumele din familia Brassicaceae (varza, conopida, ridichea, manioca, etc.). În acest grup se mai includ derivații de tiouree (tioamidele), derivații de anilină; flavonoidele, fenolii polihidroxicici, aspartamul (îndulcitor artificial), care inhibă organificarea iodului și includerea acestuia în TG [56,58,59].

Printr-un model experimental s-a demonstrat că gușogeneza se desfășoară în două etape. Inițial, sub acțiunea TSH-ului, tireocitele produc factorul de creștere al endoteliului vascular, numit anterior, factor de permeabilitate vasculară (VEGF/VPF), care induce procesul de neovascularizare cu formarea de noi capilare. Celulele endoteliale, la rândul lor, produc factorul

de creștere, care determină hiperplazia tiroidiană, iar extinderea în spațiul extracelular este favorizată de enzimele proteolitice generate de neovase [42,60].

Expunerea la radiații ionizante se remarcă ca un factor crucial în apariția nodulilor tiroidieni, atât hiperplastici, cât și neoplastici. La 26 aprilie 1986 a avut loc explozia de la Centrala atomoelectrică din Cernobîl (Ucraina), care s-a soldat cu eliberarea în atmosferă a peste 40 de elemente radioactive, dintre care cel mai dăunător pentru GT a fost izotopul de I^{131} . Prin inhalare sau ingestie izotopul de I^{131} pătrunde în organism, este absorbit în sânge și captat de GT, contrar iodurii organice preexistente în plasmă. Deficitul de sinteză a hormonilor tiroidieni din cauza iodului radioactiv, determină prin feedback stimularea GT de către TSH cu proliferare nodulară a parenchimului tiroidian. Mai grav este faptul că, izotopul de I^{131} fixat deja în celulele foliculare declanșează un proces de oncogeneză [56].

Fiind un stat vecin, acest accident nefast s-a răsfrânt și asupra populației Republicii Moldova. Până la accidentul de la Cernobîl indicele morbidității prin cancer al glandei tiroide constituia anual 1,35 cazuri noi la 100.000 populație, după însă a crescut continuu cu valori de 2,5 cazuri noi în anul 2000, 6,8 cazuri - 2011, atingând în anul 2019 - 8,3 cazuri noi la 100.000 populație [16].

Nodulii neoplastici sunt în marea majoritate benigni, însă în 7-15% cazuri se malignizează. Factorii care determină formarea NiT sunt aceiași care provoacă malignitatea acestora și se referă la radiația ionizantă, carența de iod, niveluri crescute de TSH, modificările genetice [31,61,62].

Pacienții cu guși multinodulare dezvoltă cancer tiroidian în 6%, probabil datorită conversiei modificărilor benigne în cele maligne [49].

Transformarea tumorală a tireocitelor se poate finisa printr-un carcinom tiroidian (CT) non-medular diferențiat sau nediferențiat [63]. Carcinoamele diferențiate se consideră carcinoamele tiroidiene papilare (PTC), fiind depistate până la 85%; carcinoamele tiroidiene foliculare (FTC), care reprezintă mai puțin de 10% și carcinoamele cu celule Hürthle (HCC) în 3-5%, ultimele fiind denumite carcinoame oncocitice conform clasificării tumorilor endocrine și neuroendocrine actualizate (2022) a OMS [64]. La formele nediferențiate se referă carcinoamele tiroidiene anaplastice (ATC) și mai puțin diferențiate sunt carcinoamele tiroidiene slab diferențiate (PDTC), care se întâlnesc foarte rar. În mod distinct față de formele mai sus-enumerate, carcinomul medular tiroidian provine din celulele tiroidiene parafoliculare C și are o frecvență de 5%.

În oncogeneza tiroidiană un rol aparte îl dețin mutațiile genelor care reglează ciclul celular, proliferarea celulară și apoptoza. Profilul genomic al CT este relativ stabil, deoarece per tumoră se produc mutații somatice într-un număr redus. Transformarea și progresia tumorală se datorează

distorsiunii căilor de transducție a semnalelor celulare, care reglează echilibrul dintre proliferarea celulară și apoptoză [61,63].

Caracteristic unei celule canceroase este proliferarea continuă, dediferențierea, supraviețuirea înaltă, invazia și metastazarea, iar calea pentru activarea acestor modificări fenotipice într-o celulă constă din câteva etape: interacțiunea factorului de creștere cu receptorul pentru factorul de creștere (receptor tirozin-kinaza - RTK), declanșarea RAS cascadei de kinaze, activarea factorilor de transcripție, inclusiv cu transcripția genelor și exprimarea proteinelor, proces care se repetă de mai multe ori [65].

În patogenia CT sunt descrise modificări la nivelul genelor care codifică proteinele căii de semnalizare MAPK (protein kinaza activată de mitogeni), ce reglează expresia altor gene, proliferarea, diferențierea și moartea celulară programată și la nivelul genelor care codifică calea de semnalizare PI3K-AKT (fosfatidil inositol 3 kinaza), ce reglează metabolismul glucozei, creșterea, proliferarea, diferențierea, supraviețuirea, aderența și motilitatea celulară. Principalele mecanisme moleculare implicate în dezvoltarea CT sunt mutațiile punctiforme în BRAF, RAS, TERT, RET, TP53 și rearanjamentele cromozomiale (genele de fuziune) RET/PTC, PAX8/PPAR- γ , NTRK [61,63,66].

BRAF este o proto-oncogenă care codifică o kinază citoplasmatică a căii MAPK, responsabilă pentru reglarea proliferării, diferențierii și apoptozei celulare. Al 15-lea exon al genei BRAF conține cea mai frecventă mutație punctiformă depistată în 57% din PTC și 40% din ATC, anume substituția valinei cu glutamatul la codonul 600 - BRAF V600E, provocând activarea permanentă a proteinei BRAF. Proteina mutantă BRAF afectează expresia mai multor gene, inclusiv a genei simporter $\text{Na}^+ - \text{I}^-$, genelor pentru Tg și TPO [61,67,68].

Genele RAS codifică un grup de proteine, care transmit semnalul transmembranar al RTK către nucleu prin calea MAPK sau PI3K-AKT, fiind importante în creșterea și diferențierea celulară. Mutațiile punctiforme a acestor gene pot transforma proto-oncogenele în oncogene cu stimularea proliferării celulare și inhibarea diferențierii celulare. Sunt detectate atât în tumorile maligne, cât și în cele benigne – PTC 20%, FTA 20–40%, FTC 40–50%, ATC 20–40%. Mutațiile în genele RAS sunt considerate fenomene de transformare progresivă a adenoamelor, în special, foliculare în carcinoame foliculare [54,61].

Gena TERT (transcriptază inversă a telomerazei) codifică subunitatea catalitică a enzimei telomeraza, care este responsabilă pentru alungirea telomerilor în timpul replicării ADN. Mutațiile în gena TERT apar în regiunea sa promotoare, predominant în punctele de substituție a citozinei cu timina C228T și C250T, care exprimă telomeraza repetat și permit alungirea telomerilor cromozomiali practic fără limite. Aceste mutații sunt asociate cu o incidență mai înaltă a

metastazelor regionale sau la distanță, agresivitatea și recidivarea tumorii, fiind descrise în toate tipurile histologice de CT, cu o prevalență semnificativ mai mare în carcinoamele slab diferențiate, ATC și forme mai agresive de PTC [61,63,69].

TP53 este o genă supresoare de tumori care reglează creșterea și proliferarea celulară prin blocarea fazei G1 a ciclul celular și inițiază apoptoza în cazul ADN-ului nereparabil. Mutațiile TP53 sunt detectate în peste 75% dintre carcinoamele invazive și nediferențiate, iar depistarea acestora în carcinoamele diferențiate ar semnifica un proces de de-diferențiere ulterioară în ATC [61,70].

Proto-oncogenă RET (rearanjată în timpul transfecției) codifică RTK transmembranar cu impact în creșterea, diferențierea și supraviețuirea celulelor. Mutații punctiforme ale acestei gene se regăsesc în majoritatea cazurilor de MTC și pot apărea sporadic (50%) sau ca mutații germinale dobândite în sindroamele neoplaziei endocrine multiple (95%) de tip 2A (MEN2A) și 2B (MEN2B) [61,63].

Genele de fuziune RET/PTC sunt modificări genetice asociate PTC la copii și adolescenți cu o posibilă evoluție agresivă și diseminare metastatică.

Din rearanjarea cromozomială între cromozomii II și III rezultă gena de fuziune PAX8/PPAR- γ determinată în PTC 1–5%, FTA 2–10% și până la 60% în FTC. Gena PAX8 presupune un factor de transcripție implicat în expresia genelor pentru Tg, TPO și simporter Na⁺ - I, iar gena PPAR- γ este responsabilă de metabolismul lipidelor, diferențierea celulară, inhibarea creșterii celulare și apoptoză.

NTRK (receptor neurotrofic de tirozin kinază) aparține familiei de receptori tirozin kinaze transmembranare ai factorului de creștere responsabil de dezvoltarea neuronală. Proto-oncogenă NTRK devine oncogenă prin rearanjamente intra- sau intercromozomiale, în care regiunea 3' a genei NTRK este înlocuită cu capătul 5' al TRKT1, TRKT2 și TRKT3, ceea ce induce carcinogeneza atât în celulele neuronale, cât și în cele non-neuronale. Această modificare este depistată în 5-10% PTC și până la 16% în carcinoamele copiilor și adolescenților [61,71].

NT cu aspect de „chist adevărat” – cavitate cu lichid tapetată de epiteliu, este întâlnit foarte rar (< 2%), însă majoritatea NiT sunt „pseudochisturi”, care datorită modificărilor din parenchimul tiroidian pierd componentul epitelial și se atribuie mai mult unei guși multi-/nodulare. În interpretarea patogeniei nodulilor chistici se discută despre câteva mecanisme.

Deoarece NiT sunt bine vascularizați, în 33,3% are loc producerea hemoragiei intranodulare spontane, considerată a fi unul dintre mecanismele inițiale ale dezvoltării pseudochisturilor, explicat prin apariția leziunilor ischemice ca rezultat al trombozei venoase cu dereglarea aportului sanguin și resorbția hematomului format în prealabil [72,73,74]. Un alt

mecanism se referă la activitatea factorului de permeabilitate vasculară (VEGF/VPF), depistat în concentrații mari în lichidul chistic, care stimulează permeabilitatea vasculară și respectiv permite acumularea intranodulară de fluid [42,75]. Se presupune apariția transformărilor chistice și în urma procesului de apoptoză [42].

Totuși majoritatea leziunilor chistice reprezintă noduli hiperplazici sau neoplazici care au parcurs în timp sau spontan un proces de degenerare sau necroză de colicvație cu formarea pseudochistului [76,77].

În raport cu componentul lichid al nodulilor se disting NiT chistici (>90% conținut fluid), predominant chistici (51-90% conținut fluid), predominant solizi (11-50% conținut fluid) și solizi (<10% conținut fluid) [75].

Nodulul coloidal se prezintă histologic prin dilatarea foliculului cu aplatizarea epiteliului și o acumulare vădită de coloid ca rezultat al reabsorbției defectuoase a Tg. În mod fiziologic pentru sinteza hormonilor tiroidieni, Tg este reabsorbită din coloid în lumenul tireocitelor printr-un proces de fagocitoză și micropinocitoză. Sub acțiunea proteazelor lizozomale sunt eliberați hormonii tiroidieni, iar Tg nou sintetizată este compactată în vezicule, secretată și stocată în coloid. Astfel dereglarea acestor procese duce la apariția aspectului de nodul coloidal. Se presupune că, iodul organic pe lângă faptul că reduce expresia receptorului TSH pe suprafața tiroidei, inhibă reabsorbția coloidului și activitatea proteazelor lizozomale [42].

Orice proces inflamator poate altera țesutul tiroidian și provoca tiroidită. Un nodul tiroiditic este rezultatul hiperplaziei celulare și tisulare induse de citokinele pro-inflamatorii, molecule active ale inflamației cronice, care interferează cu funcțiile celulare și determină proliferarea acestora [78,79,80]. Cel mai frecvent, acest nodul, este proiectat pe fundalul tiroiditei Hashimoto (TH), care reprezintă un proces inflamator cronic autoimun. În TH are loc substituția celulelor foliculare cu infiltratul limfocitar și formarea foliculilor limfoizi cu centri germinativi și fibroză. Din infiltratul limfocitar sunt eliminate in situ citokine, care stimulează producerea intracelulară de specii reactive de oxigen cu efecte tisulare și celulare ca hiperplazia difuză sau nodulară, oncogeneza și senescenta [81,82].

O altă latură a patogeniei nodulare, pe lângă procesul inflamator, o constituie componentul autoimun. Dezvoltarea mecanismului autoimun constă în dereglarea toleranței imunologice față de autoantigenele tiroidiene TPO, Tg în cadrul HT și receptorul TSH în boala Graves-Basedow (BGB), ceea ce duce la infiltrarea GT de către limfocitele T și B. Limfocitele T infiltrează stroma tiroidiană în TH și determină un răspuns imun celular Th1 cu producția de citokine pro-inflamatorii IL-2, IFN- γ , TNF, IL-1 β , care activează macrofagele, care la rândul său, inițiază procesul de citoliză cu apoptoza tireocitelor.

În BGB răspunsul imun este predominant umoral Th2 cu producția de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, care inhibă producția de citokine Th1 și stimulează sinteza de către limfocitele B a imunoglobulinelor G (IgG). IgG inhibă expresia Fas/FasL (molecule reglatoare ale apoptozei) cu activarea moleculelor anti-apoptotice, care protejează tireocitele de apoptoză, dar favorizează apoptoza limfocitelor citotoxice ce au infiltrat țesutul tiroidian [83,84,85,86]. Suplimentar la mecanismele de formare a NiT este important de menționat faptul că în TH, datorită anticorpilor Anti-Tg și Anti-TPO, apare hipotiroidismul prin deficitul de sinteză a hormonilor tiroidieni și lezarea tireocitelor fiind astfel produs în exces TSH-ul, care stimulează proliferarea tireocitelor, iar în BGB anticorpii receptorului TSH concurează și mimează acțiunea TSH-ul, ceea ce provoacă hipertiroidismul și hiperplazia tiroidiană, nodulii fiind depistați în 10% - 31% cazuri [85,87].

1.4. Manifestările clinice ale nodulilor tiroidieni

NiT pot fi depistați de medicul specialist (medic de familie, endocrinolog) prin examen obiectiv sau în unele cazuri de către pacient însuși și se apreciază ca niște formațiuni de volum în regiunea cervicală anterioară. Examenul clinic include nu doar inspecția și palparea GT, ci și a ganglionilor limfatici cervicali regionali. NiT palpabili sunt evaluați conform dimensiunilor, texturii, localizării, uni- sau multinodularității și fixării de structurile adiacente [11,88].

NiT de dimensiuni mici sunt asimptomatici, dar lipsa semnelor clinice nu exclude un posibil CT [20]. O.S. Eng et al. (2014) menționează despre apariția semnelor de compresie pe structurile adiacente la dimensiunile nodulilor de peste 1,5 cm [89]. Unele din primele simptome ar fi senzația de globus și senzație de disconfort în regiunea cervicală, care sunt cauzate de devierea traheo-esofagiană [90]. În jur de 60% din pacienți, prin folosirea unei scale vizual-analogice, au raportat senzația de globus și după unii autori aceasta se reliefează la dimensiunile nodulilor ce depășesc 3,0 cm și sunt localizați anterior [91]. NiT de dimensiuni considerabile compresează traheea cu acuze a pacienților la dispnee, ortopnee, wheezing, esofagul – disfagie, NRL – disfonie, venele gâtului – congestie facială și disconfort [11,76]. Înainte de a atribui aceste simptome patologiei nodulare a GT se vor exclude afecțiunile sistemelor de organe, care pot prezenta același tablou clinic [24].

Majoritatea pacienților cu NiT se află, din punct de vedere funcțional, în stare de eutiroidie. În mai puțin de 1%, pacienții cu NiT manifestă semne clinice de hipertiroidie [79]. Pacienții tineri acuză iritabilitate, scădere ponderală în pofida apetitului crescut, tremor al mâinilor, insomnie, palpitații, transpirații și intoleranță la căldură, pe când cei vârstnici prezintă semne mai puțin clasice ca anorexie, fibrilație atrială, semne de insuficiență cardiacă. Nu se exclude și expresia

semnelor subiective ale hipotiroidiei (fatigabilitate, intoleranță la rece, piele uscată, constipație), care sunt asociate unei tiroidite autoimune [11].

Declanșarea unei dureri acute în comun cu o creștere rapidă în dimensiuni a GT sugerează o posibilă hemoragie intranodulară [12].

Din punct de vedere anamnestic, se vor lua în considerație factorii de risc responsabili de malignitatea NiT. Este important istoricul de expunere la radiații în copilărie și adolescență, iradierea corpului în legătură cu transplantul medular și cancere hematopoitice, expunerea profesională și efectuarea radiografiilor dentare fără scut protector al GT [12,92]. Se va ține cont de clauzele familiale cu privire la sindroamele Cowden, Gardner, neoplazia endocrină multiplă (MEN) și polipoza adenomatoasă familială, asociate carcinomului medular. Este de marcat și despre creșterea rapidă în volum a nodulului tiroidian care poate fi sesizată de către pacient. T. E. Angell et al. consideră creșterea de $> 2,0$ mm pe an a NT un marker al malignității [40,93].

1.5. Diagnosticul de laborator, imagistic și morfopatologic al nodulilor tiroidieni

1.5.1. Testele de laborator

Evaluarea inițială a NiT include determinarea valorilor serice a TSH și a hormonilor tiroidieni. Aproximativ 10% din nodulii solitari pot fi însoțiți de un TSH scăzut. Și în gușile multinodulare se poate înregistra un TSH suprimat din cauza autonomiei NiT. Un nodul ce funcționează autonom definește nodulul a cărui celule foliculare sintetizează hormoni tiroidieni independent de TSH și este vizat în zonele iod-deficiente aproximativ în 5-10% [94,95,96]. Valori de referință ale TSH-ului la limita superioară sau elevate sunt afiliate unui risc crescut de malignitate a NiT și chiar unui stadiu avansat al carcinomului diferențiat [97,98].

Determinarea formelor serice totale sau libere ale hormonilor tiroidieni sunt esențiale în stabilirea hipo- sau hipertiroidiei. Niveluri serice normale ale T_4 și T_3 cu un TSH scăzut indică asupra unui hipertiroidism subclinic, iar în cazul unui TSH moderat crescut se referă la o hipotiroidie subclinică. În regiunile iod-deficiente se poate urmări un fenomen de secreție preferențială de T_3 comparativ cu T_4 [11,12]. Niveluri scăzute în particular a T_3 pot fi interpretate ca dereglare a iodotironin deiodinazelor, iar doar a T_4 se datorează inhibiției de TSH [78].

Anticorpilor antitiroidieni Anti-TPO și Anti-Tg, se consideră markeri susceptibili ai proceselor autoimune ale GT cu o rată de depistare de 90-95%. Aprecierea valorilor serice ale anticorpilor este indicată pacienților cu NiT la care se suspectă TH și într-un procentaj mai redus BGB [99].

Tg este o formă de stocare a hormonilor tiroidieni, sintetizată de tireocite. Nivelurile serice ridicate de Tg pot fi estimate în NiT benigne și maligne. Tg seric preoperator poate fi un biomarker

util în diferențierea NiT benigni de cei maligni atunci când depășește valoarea de 53 ng/ml constatat de N. Hulikal et al. (2020). Măsurarea Tg serice este informativă și în monitorizarea postoperatorie a pacienților cu cancere tiroidiene diferențiate din aspectul parenchimului tiroidian restant, recurența sau metastazarea [11,100].

Celule parafoliculare C secretă calcitonina, care poate fi folosită ca marker tumoral, deoarece din aceste celule se dezvoltă MTC. Testarea calcitoninei la pacienții cu NiT este un instrument folositor de screening pentru depistarea MTC [101].

1.5.2. Scintigrafia glandei tiroide

Scintigrafia tiroidiană deține un rol fundamental în diagnosticul patologiilor GT, deoarece oferă informații detaliate despre funcția și anatomia GT. Scintigrafia este efectuată prin utilizarea preparatelor radiofarmaceutice (PRF) I^{123} (Iod-123) sau Tc-99m (Technetiu pertechnetat de sodiu 99m), care fiind absorbite de către tireocite prin mecanismul simporter, emit raze gama cu proiectarea imaginii, care reflectă rata metabolică a tireocitelor, adică țesutului tiroidian funcțional. NT se conturează în imaginea scintigrafică ca un nodul „cald” sau izo(normo)funcțional, „fierbinte” sau hiperfuncțional și „rece” sau hipofuncțional [11,102,103].

Nodulii „fierbinți”, solitari sau din cadrul unei guși multinodulare, de obicei sunt cei care funcționează autonom [104]. Unii autori relatează o frecvență de 84% a nodulilor „reci” dintre care 16% confirmați maligni, 10,5% noduli „calzi” dintre care 9% prezintă cancer și 5,5% noduli „fierbinți”, din ei 4 % fiind maligni [105]. Depistarea NiT „reci” scintigrafic având o rată înaltă de malignizare servesc ca și criteriu suplimentar în diferențierea NiT benigni de cei maligni [106]. Utilitatea scintigrafiei nu se rezumă doar la evaluarea funcțională a GT, nodulilor și gușilor, ci și la distribuția țesutului tiroidian activ conform localizării anatomice. Imaginile planare pot decela extinderea retrosternală a gușilor, inclusiv a nodulilor, dar și situațiile de ectopie a GT [107].

1.5.3. Ultrasonografia glandei tiroide

Ultrasonografia (USG) GT este o metodă imagistică non-invazivă, accesibilă, eficace informativă și rapidă utilizată în prima linie de diagnostic și evaluare a NiT. NT este vizualizat ecografic după mulți parametri ca dimensiune, număr, localizare, ecogenitate, formă, margini, prezența sau absența calcinatelor. Majoritatea din acești parametri ecografici au permis stratificarea riscului de malignitate a NiT în diverse grade, cei suspecti de malignitate fiind ulterior selectați pentru efectuarea examenului citologic prin puncție-aspirație cu ac fin (fine-needle aspiration - FNA) [11,108].

Cu scopul de a unifica caracterele ecografice și recomandările privind evaluarea și conduita NiT, Asociația Americană de Glandă Tiroidă (American Thyroid Association - ATA) propune în anul 2015 Ghidul de management pentru pacienții adulți cu noduli tiroidieni și cancer tiroidian diferențiat, unde NiT sunt clasati cu suspiciune ridicată, intermediară, redusă, extrem de redusă și benigni (tabelul 2) [3].

Tabelul 2. Categoriile ecografice reflectate în Ghidul de management pentru pacienții adulți cu noduli tiroidieni și cancer tiroidian diferențiat ATA 2015

Categorie ecografică	Caracteristici ecografice	Riscul estimat de malignitate, %	FNA dimensiuni limită (cea mai mare dimensiune)
Suspiciune ridicată de malignitate	Nodul hipoecogen solid sau componentă hipoecogenă solidă al unui nodul parțial chistic cu una sau mai multe dintre următoarele caracteristici: • margini neregulate (infiltrative, microlobulate), microcalcificări, • formă mai înalt decât lat, • calcificări periferice întrerupte cu mici extruzii hipoecogene, • extensie extratiroidiană	> 70-90	Recomandată FNA la ≥ 1.0 cm
Suspiciune intermediară de malignitate	Nodul solid hipoecogen cu margini netede fără microcalcificări, extensie extratiroidiană sau formă mai înalt decât lat	10-20	Recomandat FNA la ≥ 1.0 cm
Suspiciune redusă de malignitate	Nodul solid izoecogen sau hiperecogen sau nodul parțial chistic cu zone solide excentrice, fără microcalcificări, margini neregulate sau extensie extratiroidiană, formă mai înalt decât lat.	5-10	Recomandată FNA la ≥ 1.5 cm
Suspiciune extrem de redusă de malignitate	Noduli spongiformi sau parțial chistici, fără nici una dintre caracteristicile ecografice descrise în categoriile de suspiciune redusă, intermediară sau ridicată	<3	Recomandată FNA la ≥ 2.0 cm sau Monitorizarea periodică, fără FNA
Benign	Noduli pur chistici (fără componentă solidă)	<1	Nu este recomandată biopsia

Membrii Asociației Americane a Endocrinologilor Clinici (AACE), Colegiului American de Endocrinologie (ACE) și Asociației Medicilor Endocrinologi (AME) în anul 2016 actualizează Ghidul pentru practica clinică de diagnostic și management al nodulilor tiroidieni elaborat în anii 2006 și respectiv 2010. Spre deosebire de criteriile ecografice ATA, derivate din manifestările imagistice tipice pentru PTC ca cea mai frecventă formă de carcinom, în acest ghid autorii descriu mai detaliat caracteristicile ecografice a NiT benigni, maligni și incerti (tabelul 3) [20].

Tabelul 3. **Categoriile ecografice reflectate în Ghidul AACE/ACE/AME 2016**

<u>Caracteristicile ecografice ce indică un nodul benign</u>
Aspect spongiform izoecogen (spații microchistice cuprinzând > 50% din nodul)
Chist simplu cu margini regulate subțiri
Majoritatea nodulilor chistici (> 50%) care conțin coloid (formațiuni hiperecogene cu „coadă de cometă”)
Calcificare regulată cu aspect „coajă de ou” în jurul periferiei nodulului
<u>Caracteristicile ecografice ce indică un nodul malign</u>
<i>Carcinom papilar</i>
Nodul hipoecogen solid (în raport cu mușchii prețiroidieni), care poate conține focare hiperecogene fără umbră posterioară (microcalcificări)
Nodul hipoecogen solid, cu vascularizare intranodulară și absența haloului periferic
Nodul „mai înalt decât lat” (diametrul AP > TR în plan transversal)
Nodul hipoecogen cu marginea spiculată sau lobulată
Masă hipoecogenă cu marginea calcificată întreruptă și extensia țesutului dincolo de marginea calcificată
<i>Neoplasm folicular (adenom folicular sau carcinom)</i>
Nodul omogen izoecogen sau ușor hipoecogen cu vascularizare intranodulară și halou bine definit
<u>Caracteristici ecografice nedeterminate</u>
Nodul izoecogen sau hiperecogen cu halou hipoecogen
Nodul ușor hipoecogen (în raport cu parenchimul înconjurător) cu marginea netedă
Vascularizare periferică
Macrocalcificări intranodulare

Urmărind aceiași prerogativă de raportare sistematizată și evitare a informațiilor variabile, dar și mai mult pentru a reduce numărul de FNA pentru „epidemia globală” a „diagnosticului excesiv” de CT, în anul 2017 Colegiul American de Radiologie (American College of Radiology - ACR) introduce în practica clinică TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) Sistemul de date și raportare a imagisticii glandei tiroide, similar cu cel de raportare a imagisticii glandelor mamare, bazat pe un scor de stratificare a riscului de malignitate a NiT (figura 2) [46].

În urma studiului literaturii și a ghidurilor ATA 2015, AACE/ACE/AME 2016, K-TIRADS 2016 (ghidul TIRADS Coreean) și ACR-TIRADS 2017, Asociația Europeană de Glandă Tiroidă realizează în anul 2017 Sistemul de date și raportare a imagisticii glandei tiroide, numit

EU-TIRADS, care își propune să sporească reproductibilitatea interobservărilor imagistice a NiT și să simplifice comunicarea rezultatelor (tabelul 4) [22,109].

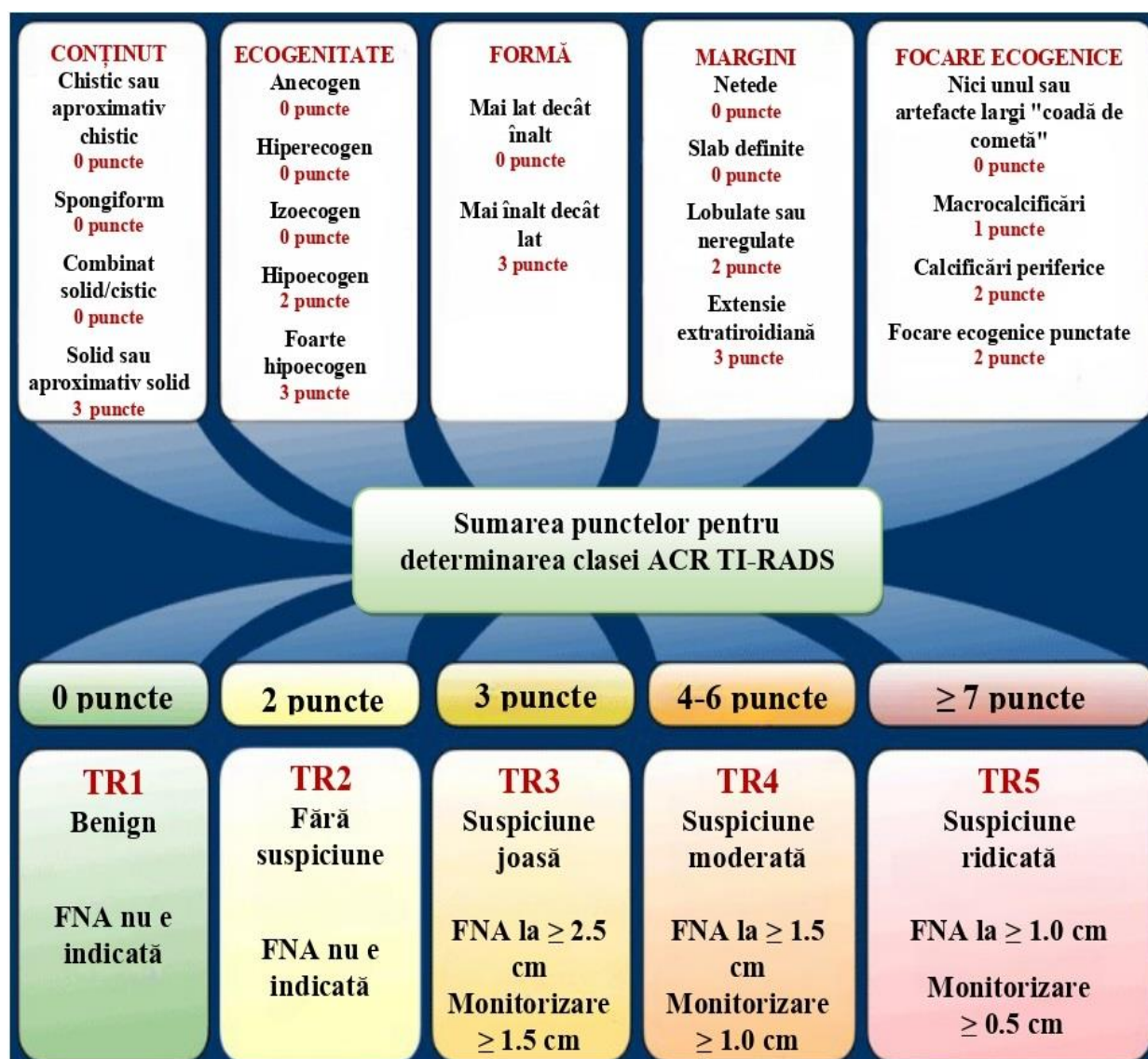


Figura 2. Clasele ecografice ACR-TIRADS

În evaluarea ecografică a GT, aria de vizualizare nu se limitează doar la glanda propriu-zisă, ci oferă informații relevante și despre grupurile ganglionare regionale. Deși ghidurile sus-numerate nu includ limfadenopatia cervicală ca fiind criteriu de suspecție de malignitate, a fost demonstrat că descoperirea la examenul USG de rutină a ganglionilor limfatici măriți, mai cu seamă cei localizați de aceeași parte ca și NT, majorează valoarea predictivă în diagnosticul de CT [110]. PTC este forma cea mai frecventă de CT asociată cu metastaze în ganglionii cervicali centrali și laterali, comparativ cu FTC și HTC, care metastazează cel mai frecvent pe cale hematogenă spre alte organe (oase, plămâni) și în mai puțin de 10% în ganglionii limfatici cervicali [111].

Tabelul 4. Categoriile ecografice EU-TIRADS

Categorie	Caracteristici ecografice	Risc de malignitate, %	Recomandări
EU-TIRADS 1: Normal	Glandă tiroidă normală, fără noduli	0	FNA nu e indicată
EU-TIRADS 2: Benign	Chist pur Complet spongiform	~ 0	FNA nu e indicată, cu excepția simptomelor de compresie
EU-TIRADS 3: Risc scăzut	Ovoid, elastic izoecogen/hiperecogen Fără caracteristici de suspexie ridicată	2-4	FNA la ≥ 2.0 cm
EU-TIRADS 4: Risc intermediar	Ovoid, elastic, ușor hipoeecogen Fără caracteristici de suspexie ridicată	6-17	FNA la ≥ 1.5 cm
EU-TIRADS 5: Risc înalt	Cel puțin o caracteristică de suspexie ridicată: -Formă neregulată -Margini neregulate -Microcalcificări -Solid pronunțat (și solid)	26-87	FNA la ≥ 1.0 cm Monitorizare/FNA < 1.0 cm

S-a constatat că PTC metastazează în 30-65% în ganglionii limfatici centrali (grupul ganglionar VI) și în 3-44,5% în ganglionii limfatici laterali (grupurile ganglionare III, IV). Prezența limfadenopatiei este considerată și un factor predictiv locoregional de recurență [112,113,114,115,116].

Sonoelastografia este o tehnologie imagistică neinvazivă de ultimă generație, care sporește specificitatea USG bidimensionale și adaugă valoare diagnostică în diferențierea NiT maligni palpabili și nepalpabili [117,118]. Metoda se bazează pe aprecierea elasticității sau rigidității țesuturilor, denumită și „palpare electronică”, care printr-un sistem de operare calculează diferența de elasticitate a țesuturilor și le transpune în coduri de culori. Primii care descriu și propun metoda sunt Ophir et al. (1991), însă cu referire la elasticitatea țesuturilor moi, pe când Lyshchik et al. (2005) o implementează în diagnosticul NiT, unde nodulii rigizi denotă o tumoare malignă, iar cei benigni sunt elastici [119]. Sunt utilizate două metode: sonoelastografia prin deformare (strain elastography - SE) și sonoelastografia cu unde de forfecare (shear wave elastography - SWE). Unele meta-analize remarcă totuși o superioritate diagnostică a SE față de SWE [120]. Estimarea calitativă a NiT se efectuează prin calcularea scorului Rago sau Asteria. Scorul Rago include 5 categorii în care: 1 caracterizează nodulul elastic uniform în întregime, 2 – nodul predominant elastic, 3 – nodul elastic la periferie, 4 - nodul fără elasticitate, 5 - nodul fără elasticitate sau lipsa elasticității în aria de umbră posterioară. Scorul Asteria include 4 categorii în care: 1 semnifică

nodul elastic în totalitate, 2 – nodul predominant elastic, 3 – nodul predominant rigid, 4 - nodul fără elasticitate. Delimitarea categoriilor 3 și 4 după scorul Rago sau 2 și 3 după scorul Asteria este acceptată în diferențierea nodulilor benigni de cei maligni [119,121]. Ghidul ATA 2015 notifică despre utilitatea sonoelastografiei în evaluarea preoperatorie mai precisă a riscului de malignitate la pacienți cu NiT, însă nu trebuie să modifice recomandările conform categoriilor ecografice în scară gri. Totuși, ghidul AACE/ACE/AME 2016 recomandă sonoelastografia complementar USG, în special, în cazul nodulilor ecografic sau citologic nedeterminați.

În timpul efectuării USG un alt regim disponibil este Doppler color, fondat pe efectul Doppler, care explorează schimbarea frecvenței undelor ultrasonore reflectate de sângele în mișcare. Dopplerografia oferă informații despre vascularizarea GT, NiT și vasele peritiroidiene. [122,123,124,125]. Tipul de vascularizare a NiT, determinat prin Doppler color, este corelat cu malignitatea nodulului. Vascularizarea periferică a NiT sugerează un nodul benign, iar cea centrală (intranodulară) prevede un nodul cu suspecție la malignitate, ceea ce conferă o îmbunătățire a sensibilității și acurateții USG în scară gri pentru detectarea nodulilor tiroidieni maligni [125,126].

1.5.4. Tomografia computerizată, Imagistica prin rezonanță magnetică și Tomografia prin emisie de pozitroni cu 18F – Fluorodeoxiglucoză

TC, IRM și 18F – FDG PET sunt metode imagistice foarte informative, dar care nu-și găsesc indicațiile în evaluarea de rutină a NiT, fiind folosite mai mult cu scop adjuvant. TC oferă date importante în gușile multinodulare despre extinderea retrosternală, deviația traheală și calibrul lumenului traheal. În cazurile cu certitudine de malignitate, preoperator, TC descrie depășirea procesului tumoral extracapsular și implicarea ganglionilor limfatici regionali, nedetecți ecografic [12,127,128].

IRM, ca și în alte tumori, este prețios în stadializarea CT din spatele NiT. Wang et al. (2018) remarcă printr-un studiu despre semnele subiective depistate la IRM, cum ar fi semnul inelului, forma neregulată, degenerarea chistică a NiT, care încurajează adițional diferențierea procesului malign, însă fără a prezenta valori înalte de specificitate, sensibilitate sau alte valori semnificative statistic [129].

18F-FDG PET apreciază activitatea metabolică a țesuturilor și este considerată o metodă eficientă de depistare a recurenței locoregionale în CT [11,127,130,131]. După cum punctează mai mulți autori, metoda dată este total neinformativă în NiT cu celule Hürthle și în cazul pacienților cu multinodularitate, deoarece nu toți nodulii captează 18F-FDG [130,132].

Ghidul ATA 2015 deși reflectă și admite că, un NT cu captare focală denotă un risc crescut de CT, nu recomandă evaluarea prin 18F-FDG PET a pacienților cu NiT nou depistați sau cu patologie nodulară preexistentă.

1.5.5. Puncția - aspirație cu ac fin (FNA)

Puncția - aspirație cu ac fin sub ghidaj ecografic este un instrument de diagnostic, care furnizează date despre citologia NiT. Selecția NiT pentru efectuarea FNA este minuțioasă clinic și ecografic, fiind importantă în randamentul optim al procedurii. FNA joacă un rol definitoriu în conduita NiT și este aplicată cu scop de a determina caracterul benign sau malign al NiT, pentru reducerea numărului de tiroidectomii diagnostice [11].

Rezultatele citologice au fost sumarizate în 6 categorii de raportare asociate cu un anumit risc de malignitate, conform Sistemului Bethesda de raportare a citopatologiei GT (TBSRTC - The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology), introdus în anul 2007 (tabelul 5).

Tabelul 5. **Categoriile citopatologice Bethesda (2007)**

Categorii de diagnostic	Risc de malignitate estimat, %	Risc de malignitate actual în nodulii excizați, % mediană (interval)
Nondiagnostic/ nesatisfăcător	1–4	20 (9–32)
Benign	0–3	2,5 (1–10)
Atipii cu semnificație nedeterminată AUS/ Leziuni foliculare cu semnificație nedeterminată FLUS	5–15	14 (6–48)
Neoplasm folicular FN / suspiciune de neoplasm folicular FSN	15–30	25 (14–34)
Suspiciune de malignitate SUSP	60–75	70 (53–97)
Malign	97–99	99 (94–100)

Limitarea numărului de categorii diagnostice a permis interpretarea și comunicarea succintă a rezultatelor între specialiști [133]. Către anul 2017, Cibas et al. propune o revizuire a sistemului Bethesda, în legătură cu tendințele de modificare a managementului NiT odată cu apariția testelor moleculare, păstrând categoriile de raportare, dar cu desemnarea diagnosticilor posibile sub fiecare specimen (tabelul 6) [133].

Deși sensibilitatea și specificitatea FNA variază de la 55% la 98% și respectiv 73-100% conform publicațiilor internaționale, diagnosticul citologic este dificil în trei categorii Bethesda III, IV și V, fiind din 2008 numite în literatura de specialitate „nedeterminate”, datorită incertitudinii citologice de a distinge caracterele maligne [134,135]. Potrivit TBSRTC actualizat

în 2017, riscul de malignitate în aceste categorii fluctuează între 10% și 75%, ceea ce determină confuzie în următorii pași de conduită a NiT [136].

Tabelul 6. Sistemul de raportare a citopatologiei glandei tiroide Bethesda 2017: Categorii diagnostice recomandate

I. NONDIAGNOSTIC sau NESATISFĂCĂTOR
Fluid chistic
Specimen virtual acelular
Alte (sânge, artefact trombotic, etc.)
II. BENIGN
Corespunde cu un nodul folicular benign (include nodul adenomatoid, nodule coloid, etc.)
Corespunde cu tiroidita limfocitică (Hashimoto) în contextul clinic propriu-zis
Corespunde cu tiroidita granulomatoasă (subacută)
Alte
III. ATIPII CU SEMNIFICAȚIE NEDETERMINATĂ sau LEZIUNI FOLICULARE CU SEMNIFICAȚIE NEDETERMINATĂ
IV. NEOPLASM FOLICULAR sau SUSPICIUNE DE NEOPLASM FOLICULAR
De specificat tipul celulelor Hürthle (oncocitice)
V. SUSPICIUNE de MALIGNITATE
Suspiciune de carcinom papilar
Suspiciune de carcinom medular
Suspiciune de carcinom metastatic
Suspiciune de limfom
Alte
VI. MALIGN
Carcinom tiroidian papilar
Carcinom slab diferențiat
Carcinom tiroidian medular
Carcinom nediferențiat (anaplastic)
Carcinom scuamos
Carcinom cu trăsături mixte (de specificat)
Carcinom metastatic
Limfom Non-Hodgkin
Alte

Disponibilitatea tehnicilor de secvențiere a genomului în ultimii 30 ani a generat un progres enorm în elucidarea mecanismelor moleculare implicate în CT [63]. În urma acestui fenomen, s-a încercat utilizarea testelor moleculare pentru facilitarea procesului decizional în nodulii nedeterminați [136].

Pe mapamond, în special în Statele Unite ale Americii, până la o treime din nodulii nedeterminați sunt supuși testelor moleculare pentru depistarea mutațiilor somatice din materialul prelevat în timpul FNA [61,137]. Cele mai accesibile teste comerciale sunt clasificatorul genomic

ThyroSeq, clasificator de secvențiere a genelor Afirma și Atlasul Xpression, ThyGenNEXT și ThyraMIR, care confirmă malignitatea – „rule in” test sau o exclude – „rule out” test [138,139].

ThyroSeq sau ThyroSeq v3 (ultima versiune actualizată) folosește tehnica de secvențiere de generație următoare, care testează 112 gene legate de GT, inclusiv mutații punctiforme, fuziuni de gene, modificări ale numărului de copii și modificări ale expresiei genelor (BRAF, RAS, RET, NTRK, etc.) [140].

Clasificatorul de secvențiere a genelor Afirma (GSC) este variantă îmbunătățită a Clasificatorului de expresie a genelor Afirma (GEC) proiectat ca un test „rule out” pentru a crește valoarea predictiv negativă și specificitatea. Clasificatorul de secvențiere a genelor Afirma (GSC) este bazat pe expresia genei transcriptomului ARN nuclear și mitocondrial, secvențierea ARN și analiza numărului de copii genomice cu validarea mutației BRAFV600E, fuziunii RET, etc. [138,141]. Atlasul Xpression Afirma (XA) a fost introdus pentru NiT nedeterminați suspecți prin Afirma (GSC) și cei din categoriile Bethesda V, VI. Afirma (XA), de asemenea, este o tehnică de secvențiere a ARN pentru a detecta expresia genelor și genele de fuziune, însă nu poate identifica mutația TERT [142].

Testul ThyGeNEXT utilizează o platformă de secvențiere de generație următoare care detectează mutațiile ADN din 10 gene (ALK, BRAF, GNAS, HRAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, PTEN, RET, TERT) și aproximativ 38 fuziuni ale ARN (ALK - 2, BRAF - 2, NTRK - 8, PPARg - 6, RET - 14, THADA – 5) întâlnite frecvent în CT, iar ThyraMIR determină în continuare riscul de malignitate prin analiza expresiei a 10 microARN. Acest test este în principal utilizat pentru NiT din categoria Bethesda III sau IV [143,144,145].

Imperfecțiunea testelor moleculare în evaluarea NiT apare din variabilitatea genomului legat de histotipul tumoral al CT derivat din celulele foliculare [68]. Rețeaua de cercetare a Atlasului genomului cancerului (The Cancer Genome Atlas - TCGA) a studiat în esență caracteristica genomică integrată a PTC (496 cazuri) cu stabilirea unui genom relativ stabil al PTC, în care mutațiile se repetă într-un număr limitat de gene și într-o rată redusă (aproximativ 0,41 mutații non-silențioase per megabază), astfel încât mai mult de o mutație mai rar există în aceeași tumoare [146]. Spre deosebire de PTC, care prezintă un genom stabil și în care testele moleculare își au rolul, în cancerele slab diferențiate și anaplastice coexistă multiple mutații genetice a căror panel nu a fost identificat [68]. Testele moleculare oferă informații scunde în privința diferențierii FTA de FTC din cauza mutațiilor comune. Deși, numărul de mutații comune este semnificativ mai mare în FTC comparativ cu FTA, aceasta însă nu conferă o certitudine diagnostică [147]. Și în HTC (noduli oncocitari) testele existente decad, deoarece modificările genetice în acești noduli

tind să fie variații ale numărului de copii, ce diferă între indivizi sau mutații în ADN-ul mitocondrial [148,149]. Referitor la MTC, ThyGenNEXT/ ThyraMIR deține o valoare diagnostică în depistarea mutațiilor RET asociate MTC ereditar, pe când în MTC sporadic, mutațiile genetice încă nu sunt bine precizate [150]. Prin urmare, nici un test molecular disponibil nu poate confirma sau infirma malignitatea în NiT nedeterminați [151]. Mai mult ca atât, rata de depistare a mutațiilor genetice este sub 10% în gușile multinodulare [31].

1.5.6. Examenul histologic extemporaneu

Examenul histopatologic extemporaneu, numit și „secțiuni la gheață” (intraoperative frozen section - IFS) este o examinare intraoperatorie rapidă micro- și/sau macroscopică a fragmentului rezecat în timpul intervenției chirurgicale, care a fost înghețat apriori examinării histologice și în mod clasic reprezintă principalul ghid în extinderea actului operator (tiroidectomie parțială sau totală) [152].

După introducerea TBSRTC și simplificarea consecventă a diagnosticului citopatologic acesta a servit ca instrument în stabilirea NiT, care trebuie supuși tratamentului chirurgical și într-o anumită manieră în ce volum [153]. După cum menționează studiile citologice, FNA este limitată intrinsec în diagnosticul de leziuni foliculare sau oncocitice maligne, fiind necesară identificarea invaziei capsulare sau vasculare pentru a distinge tumorile tiroidiene non-papilare benigne de cele maligne. Astfel, multe echipe chirurgicale practică IFS ca un instrument util în optimizarea deciziei cu privire la amploarea intervenției chirurgicale, în special pentru nodulii nedeterminați Bethesda III sau IV, care reprezintă aproximativ 20% din totalul NiT investigați citologic și asociați cu un risc de malignitate de 5-30% [153,154]. Deși, diagnosticul prin IFS a acestei categorii uneori este dificil, se remarcă o rată mai joasă de rezultate fals negative comparativ cu FNA. Depistarea invaziei vasculare la IFS, denotă un FTC larg invaziv, cu direcționarea intervenției chirurgicale spre un procedeu mai radical. În acest context, Asociația Germană a Chirurgilor Endocrinologi (CAEK) a recunoscut importanța IFS și încurajează utilitatea în excluderea altor diagnostice maligne în categoria de neoplasme foliculare diagnosticate preoperator [155]. Și pentru NiT Bethesda III suspecti ecografic, dar în continuă creștere IFS are o valoare deosebită diagnostică și decizională [156,157].

Huang et al. (2017) a realizat o analiză comparativă dintre rezultatele aplicării IFS și FNA pe un lot de 1235 noduli și a stabilit o acuratețe și sensibilitate mai mare a IFS comparativ cu FNA. Astfel în categoriile Bethesda I, II, V și VI acuratețea determinată a variat între 90-91.4%, iar în categoria III și IV a atins 87.9%. Și alte studii raportează o sensibilitate, specificitate și acuratețe a FNA de 74.1%, 100% și 95.2%, iar a IFS respectiv 87.1%, 100% și 97.8% [153,158].

Beneficiul IFS este accentuat și în categoriile Bethesda I și V, prin creșterea certitudinii diagnosticului și luarea deciziei asupra managementului chirurgical, fiind recomandată pentru implementare sistematică în aceste categorii [152,159].

IFS are prioritate în NiT foarte suspecti ecografic, fără diagnostic FNA, de dimensiuni ce depășesc 4 cm, de asemenea, în noduli multipli cu particularități de localizare, dar și în alte cazuri de prezență a factorilor de risc legați de pacient. Prin urmare, IFS contribuie la completarea diagnosticului FNA prin diagnostic intraoperator, optimizează managementului individual al pacientului cu NiT și permite intervenția chirurgicală radicală într-o singură etapă [152].

1.5.7. Examenul histologic definitiv

Diagnosticul NiT, deliberat diferențierea nodulilor benigni de cei maligni este dificilă clinic, imagistic și citologic. Standardul de aur, care soluționează probabilitatea diagnosticului este investigația histopatologică a preparatului obținut prin exereză chirurgicală [160,161].

Celulele foliculare sunt celulele, care delimitează un folicul tiroidian și în funcție de activitate variază ca dimensiuni. În stare de repaus (inactivitate), celulele foliculare sunt plate, simple scuamoase, cu conținut abundent de coloid în cavitatea foliculară, iar în foliculii hiperactivi, celulele foliculare devin columnare, cu puțin coloid. În starea obișnuită a foliculilor ce prezintă o activitate moderată, tireocitele sunt simple cuboidale, iar cantitatea de coloid fiind corespunzătoare [162].

NiT hiperplastici în mod obișnuit sunt constituiți din foliculi de dimensiuni variabile, inclusiv foliculi mici, cu epiteliu columnar și/sau foliculi mari cu epiteliu aplatizat [163]. Gușile multinodulare, de asemenea, prezintă o diversitate microscopică. Unii noduli conțin foliculi mici cu o cantitate minimă de coloid, hipercelulari și compacți, pe când alții dețin foliculi giganți cu epiteliu aplatizat ce conțin cantități mari de coloid, în care la un pol pot fi vizualizați un grup de foliculi mici activi denumiți polsteri (de la cuvântul german care semnifică „pernă”) descriși de Sanderson în 1911 [164]. În cadrul gușilor multinodulare se poate evidenția un nodul dominant, care este distins dificil de un adenom folicular. Modificări secundare din gușa multinodulară includ focare de hemoragie proaspătă sau veche, ruptura foliculilor cu răspuns granulomatos la coloidul extravazat, fibroză, zone de calcificare și formațiuni microchistice [163].

În tiroidita limfocitară cronică Hashimoto are loc substituirea parenchimului tiroidian cu un infiltrat limfo-plasmocitar masiv, care formează foliculi limfoizi ce posedă centri germinativi. Foliculii tiroidieni fiind în număr redus, devin mici, atrofici cu coloid intens eozinofil, iar epiteliul folicular se poate prezenta ca și celule oncocitare (celule Hürthle - celule poligonale cu citoplasmă

abundentă, eozinofilă (oxifilă), granulară și nucleii situați central). Grupuri de foliculi tiroidieni sau limfoizi sunt delimitate de fibroză, care le conferă aspectul nodular [162,163].

Anatomia patologică în BGB marchează foliculi hiperplazici cu celulele foliculare supraaglomerate, înalte, columnare cu citoplasmă clară și nucleii situați bazal, care formează papile în lumenul cavității foliculare, neramificate și lipsite de stromă fibrovasculară adevărată, spre deosebire de carcinomul papilar. Coloidul este palid, apos, cu margini festonate și vacuole de resorbție situate la polul apical al celulelor. Stroma interfoliculară este bogat vascularizată, cu infiltrat predominant de limfocite T, câteva celule B și celule plasmatiche mature, care poate forma foliculi limfoizi cu centri germinativi [162,163].

Tumorile tiroidiene benigne, reprezentate de adenoame, conțin foliculi uniformi cu tireocite bine diferențiate, care înconjoară coloidul. Cel mai frecvent adenom este cel folicular și conține foliculi tiroidieni asemănători cu cei din GT normală (adenomul simplu), sau mici (adenom microfolicular), sau mari (adenom macrofolicular sau coloid), sau mici și mari. O altă formă este adenomul oncocitic/cu celule Hürthle, după cum s-a menționat anterior, alcătuit din celule poligonale mari, cu citoplasma abundentă eozinofilă și granulară datorită acumulării de mitocondrii și nucleii cu nucleoli proeminenți [149]. Unele adenoame pot prezenta atipie și pleomorfism nuclear focal, ceea ce nu semnifică malignitate. Adenoamele se deosebesc de carcinoame prin prezența capsulei intacte.

Adenoamele funcționale, secretante de hormoni tiroidieni, numite toxice sunt constituite din foliculi de talie medie asimetrici, tapetați de epiteliu columnar, cu emiteri papilare în lumen și limitați de o stromă fibroasă sau edematoasă.

Mai rar există tumori benigne tiroidiene ca tumora trabeculară hialinizantă, tumora fibroasă solitară, hemangiomul, paragangliomul.

CT sunt reprezentate în cel mai mare procentaj de PTC. PTC, în varianta clasică, sunt constituite din structuri papilare ramificate, cu stromă fibrovasculară, tapetate de unul sau mai multe straturi de celule epiteliale cubice, bine diferențiate, cu nucleii clari, veziculoși „optic goi” sau „ochii orfanei Anna” (în literatura engleză „Orphan Annie-eye” nucleii), care se datorează cromatinei dispersate periferic. Pot fi identificați și corpii psamomatoși, ce semnifică structuri concentrice calcificate bazofile (din greacă „psammos” - nisip). Nu sunt caracteristice atipiile nucleare și mitozele atipice. Mai rar, PTC este încapsulat invadând direct țesuturile moi peritiroidiene și organele din regiunea cervicală cu diseminare pe cale limfatică. Diagnosticul pozitiv de PTC se bazează pe identificarea trăsăturilor nucleare, chiar și în absența arhitecturii papilare. Varianta foliculară a PTC (FVPTC) prezintă aceleași trăsături nucleare, însă cu pattern de creștere folicular [68,160,162,163].

FTC înfățișează aceleași particularități de bază ca și FTA, însă caracterul malign este dat de invazia capsulară și/sau vasculară. Morfologic se distinge FTC minim invaziv („minimally invasive”), cu capsulă groasă care îl limitează și dificil se diferențiază de un FTA și FTC larg invaziv („widely invasive”), cu organizare foliculară aglomerată, activitate mitotică, atipie nucleară, capsulă neregulată pe alocuri întreruptă și emboli tumorali în vasele din interiorul capsulei. FTC metastazează pe cale hematogenă în plămâni și oase (vertebre, cutia craniană). HTC care derivă din celule Hürthle are aceleași proprietăți histologice ca și FTC.

ATC se prezintă prin polimorfism celular de la celule mici la celule gigante pleomorfe, fusiforme, atipie nucleară și mitoze atipice. În stromă poate fi detectat infiltrat limfo-plasmocitar. Determinarea zonelor de diferențiere papilară sau foliculară sugerează proveniența dintr-un carcinom bine diferențiat papilar sau folicular respectiv [68,162].

MTC derivă din celulele C parafoliculare cu localizare prevalentă în regiunile superioare a GT. Celulele constituate pot fi rotunde, fusiforme, poligonale și se dispun în insule, cordoane sau cuiburi, alteori se aranjează folicular, pseudopapilar sau trabecular. O trăsătură distinctă sunt depozitele de amiloid din stroma tumorală, deși uneori pot fi calcificate. MTC este bine delimitat, dar nu încapsulat cu posibilitatea de metastazare în ganglionii limfatici regionali, plămân, ficat, oase [163].

1.6. Tratamentul chirurgical al nodulilor tiroidieni

Chirurgia tiroidei își are începutul la finele secolului al X-lea, când sub sedare cu opium prin utilizarea ligaturilor simple și fierului înfierbântat cu efect cauterizant, pacientul având legată de gât o pungă pentru colectarea sângelui din plagă, a fost efectuată cu succes tentativa de înlăturare a „elefantiazisului gâtului”, termen atribuit pe atunci gușii de către Abu'l-Qasim Khalaf ibn 'Abbas al-Zaharawi, medic și chirug arab latinizat ca Albucasis [165,166].

În ordine cronologică, la dezvoltarea acestui domeniu, au contribuit Roger Frugardii, medic chirurg al școlii Salerno, care în anul 1170 a realizat tiroidectomia cu aplicarea firelor chirurgicale (seton), fier fierbinte, pulberi caustice și ligamente, iar lucrarea sa „Practica chirurgiae” a fost cartea de căpătâi a secolelor XIII-XIV; în anul 1646 Wilhelm Fabricius raportează această intervenție la Geneva; în anul 1791 Pierre Joseph Desault reușește efectuarea primei tiroidectomii parțiale la Paris, după care în anul 1808 Guillaume Dupuytren rezolvă un caz de neoplazie a GT prin tiroidectomie totală; în anul 1884 Ludwig Rehn din Frankfurt-am-Main prezintă 3 cazuri supuse tratamentului chirurgical în care, pe lângă simptomele de obstrucție, au dispărut și semnele tireotxicozei, gușile toxice fiind considerate discordante intervențiilor chirurgicale la acel

moment, iar chirurgul australian Thomas Peel Dunhill sugerează reintervenția la pacienții cu tireotoxicoză persistentă lobectomiei primare [165,166].

Cel mai mare aport istoric în chirurgia GT l-a avut chirurgul elvețian Emil Theodor Kocher (1841-1917), discipolul lui Theodor Billroth, care de asemenea era inițiat în chirurgia GT, însă nu s-a bucurat de aceleași rezultate. Kocher a primit Premiul Nobel în anul 1909 pentru munca sa în cadrul fiziologiei, patologiei și chirurgiei GT. La Congresul Elvețian de Chirurgie din 1917 a comunicat rezultatele vastei sale activități, care includea în jur de 500 intervenții pe GT cu o mortalitate de 0,5%. Spre deosebire de predecesorul său, Kocher opera într-o manieră atentă, precisă, mai puțin sângerândă cu înlăturarea GT în limita capsulei, fără a intra în conflict cu structurile extratiroidiene [165,166].

De la mijlocul secolului XX eforturile chirurgilor erau axate pe siguranța și eficacitatea tiroidectomiilor, iar din anii '90 și în prezent sunt tendințe legate de îmbunătățirea rezultatelor cosmetice prin metode minim-invazive, dar care nu au luat amploare din considerentele indicațiilor limitate și costurilor extensive [165,166].

Nomenclatura tiroidectomiilor, de asemenea, s-a modificat în timp. Ultimele noțiuni cu referire la intervențiile acceptate și extinderea tiroidectomiilor sunt descrise în Ghidul Asociației Americane a Chirurgilor Endocrini (2020) [24].

Cele mai mici volume de rezecție sunt efectuate prin lobectomie - înlăturarea completă a unui lob și istmectomie - înlăturarea izolată a istmului. Lobectomia cu istmectomie și excizia lobului piramidal, dacă este prezent, se includ în termenul de hemitiroidectomie. Tiroidectomia subtotală presupune păstrarea pe planșeul posterior a unei porțiuni de aproximativ 3-5 g de țesut tiroidian din lobul contralateral sau din ambii lobi. La moment tiroidectomia subtotală are indicații restrânse, fiind utilizată în cazurile intenționate de menținere a unui fragment de țesut, menajarea NRL și glandelor paratiroide.

Spre deosebire de tiroidectomia subtotală, în tiroidectomia cvasitotală (near-total) este preservat un volum și mai mic de țesut tiroidian ce cuprinde în jur de 1,0 ml, cel mai frecvent la nivelul ligamentului Berry, șanțul traheoesofagian și polul superior. Tiroidectomia totală constă în excizia completă a țesutului tiroidian vizibil macroscopic.

Lobectomia parțială sau „nodulectomie” în mod clasic nu este încurajată spre practicare, dar pot fi considerate în cazurile de localizare marginală a nodulilor, lipsa procesului malign sau în timpul efectuării altor intervenții pe regiunea cervicală anterioară.

În circumstanțe de carcinoame tiroidiene sau guși multinodulare reziduale sau recurente, diagnostic de malignitate confirmat postoperator sunt recomandate tiroidectomiile de

„completare”, care subînțelege excizia țesutului tiroidian restant, ordinar după lobectomie, printr-o intervenție chirurgicală repetată [167].

1.7. Tactica diagnostico-curativă a pacienților cu noduli tiroidieni

NiT prin prevalența înaltă în populația generală, primordial în regiunile cu carență de iod, din care face parte și Republica Moldova, devin de interes clinic în dereglările de funcție a GT, apariția manifestărilor de compresie pe structurile cervicale și cel mai important când comportă caracter malign.

În procesul de evaluare și tratament a NiT, cea mai mare provocare este în a stabili un echilibru rezonabil dintre diagnosticul paraclinic exagerat, urmat de tratamentul excesiv și riscul de a neglija un CT cu prognostic nefast [12].

La moment sunt câteva ghiduri internaționale de conduită în NiT, care au fost acceptate în mai multe clinici și încearcă să unifice managementul asupra NiT: Ghidul ATA 2015 de management pentru pacienții adulți cu noduli tiroidieni și cancer tiroidian diferențiat; Ghidul AACE/ACE/AME pentru practica clinică de diagnostic și management al nodulilor tiroidieni actualizat în 2016; ACR Sistem de Date și Raportare a Imagisticii Glandei Tiroide (TI-RADS): Raportul Comitetului ACR TI-RADS și Ghidul Asociației Europene a Glandei Tiroide de stratificare a riscului ultrasonografic de malignitate la adulți: EU-TIRADS [3,20,21,24].

Aceste ghiduri reflectă evaluarea NiT de la 1,0 cm și mai mari, conform datelor anamnestice și examenului clinic, valorilor serice ale TSH-ului, USG și FNA. Factorii de risc anamnestici și clinici sugestivi pentru malignitate includ: reședința în zonele iod-deficiente, istoricul de expunere la radiații, istoricul familial de cancer, sexul masculin, vârsta, creșterea rapidă în dimensiuni, paralizia coardelor vocale, limfadenopatie cervicală, fixarea nodulului la țesutul adiacent. Valorile serice ale TSH-ului sunt determinate pentru depistarea hipertiroidiei, completate de efectuarea Scintigrafiei Tc-99m [3,20].

USG GT este instrumentul de bază în diagnosticul NiT fiind enunțat în fiecare ghid. După aspectul ecografic al NT s-au propus diferite sisteme de stratificare a riscului de malignitate. Comparând performanța diagnostică ale sistemelor de stratificare ecografică a riscului de malignitate ATA, AACE/ACE/AME, ACR TI-RADS și EU TI-RADS, în mai multe studii s-a estimat o acuratețe superioară a ACR TI-RADS, datorită descrierii mai detaliate a NT ce cuprinde și extensia extratiroidiană, cu evitarea în pasul următor a mai multor proceduri invazive pe NiT [168,169,170,171]. În urma aprecierii datelor ecografice ale NT de conținut, ecogenitate, formă, margini, focare ecogenice (figura 2) se calculează un scor, care identifică 5 clase de risc TR1-TR5, cu selectarea NiT pentru FNA. În TR1 – Benign și TR2 - Fără suspiciune FNA nu este indicată.

În clasele TR3 – Suspiciune joasă, TR4 – Suspiciune moderată, TR5 – Suspiciune înaltă este indicată FNA la dimensiunile NiT $\geq 2,5$ cm, $\geq 1,5$ cm, $\geq 1,0$ cm sau monitorizare ecografică a NiT $\geq 1,5$ cm, $\geq 1,0$ cm, $\geq 0,5$ cm corespunzător fiecărei clase. Monitorizarea NiT cu suspecție înaltă este recomandată ecografic și la necesitate citologic la 12 luni, iar cei cu suspiciune moderată și joasă la 12 - 24 luni.

Diagnosticul citologic al FNA integrează NiT în șase categorii Bethesda, care dictează managementul ulterior. Potrivit revizuirii din 2017, NT (TBSRTC I) Nondiagnostic/nesatisfăcător este supus FNA repetate sub ghidaj ecografic; NT (TBSRTC II) Benign - supraveghere clinică și ultrasonografică; NT (TBSRTC III) Atipii cu semnificație nedeterminată/ Leziuni foliculare cu semnificație nedeterminată - FNA repetată, testare moleculară sau lobectomie; NT (TBSRTC IV) Neoplasm folicular/oncocitar sau suspiciune de neoplasm folicular/oncocitar - teste moleculare, lobectomie; NT (TBSRTC V) Suspiciune de malignitate - tiroidectomie „cvasitotală” sau lobectomie; NT (TBSRTC VI) Malign - tiroidectomie „cvasitotală” sau lobectomie [133, 172].

Cu toate că, la prima vedere aceste ghiduri acoperă tot arealul de diagnostic și tratament al NiT, există limitări, controversse și păreri disociate legate de aplicarea acestora în conduita NiT.

USG și FNA livrează informații suficiente în aproximativ 70% din cazuri în posibilitatea diferențierii NiT benigni și maligni, însă dilema diagnostică persistă în clasele citologic nedeterminate Bethesda III, AUS/FLUS și Bethesda IV neoplasm folicular FN/SFN sau neoplasm cu celule Hürthle HCN/SHCN [130,133,173].

Folosirea testelor moleculare în NiT citologic nedeterminați, nu este argumentată științific suficient, deoarece în 93% nu sunt documentate date ecografice sau cel puțin clinice de supraveghere pe termen lung a NiT cu rezultate moleculare negative, nici existența rezultatelor confirmative histopatologice cu raportarea ratelor fals negative [137,148]. Testele moleculare nu adaugă nici-un plus de valoare diagnostică în situațiile citologic insuficiente, calității joase a specimenelor prelevate sau datelor despre riscul de malignitate a NiT cu CT non-papilar [148]. Aplicabilitatea testelor genetice nu prezintă impact în decizia chirurgicală și nici nu îmbunătățesc supraviețuirea sau calitatea vieții pacienților cu NiT nedeterminați [174,175,176].

Este observată o abordare superficială asupra NiT hiperfuncționali în ghidurile respective, deoarece sunt considerați că asociază o incidență mică de malignitate. Concepția că, NiT hiperfuncționali foarte rar adăpostesc un CT este întemeiată pe studiile petrecute în perioada anilor 1960-1980, atunci când prevalența NiT atingea 4-7% în populația generală adultă, fiind evaluat scintigrafic doar un grup omogen al populației [94,177].

Rata de malignitate a NiT hiperfuncționali până nu demult constituia 0,34%, pe când ultimele cifre variază între 10 și 34%, cu o prevalență de 46,5% a FTC primar și 71,4% a FTC

metastatic. Astfel evaluarea NiT hiperfuncționali necesită a se realiza în aceeași manieră ca și NiT normofuncționali, cu reconsiderarea scintigrafiei și în cazurile cu TSH la valori de referință [94,102,178,179].

Pentru NT solitar sau un singur NT dominant dintr-o gușă multinodulară, algoritmul de conduită conform ghidurilor este bine enunțat, însă în cazul multinodularității uni- sau bilaterale, inclusiv cu noduli $\geq 1,0$ cm nu sunt clar delimitate criteriile ultrasonografice, selectarea NiT pentru FNA, numărul de noduli care pot fi punctați într-o ședință, elemente de efect cumulativ deoarece fiecare nodul înglobează un risc independent de malignitate [11].

Toate cele patru ghiduri recomandă monitorizarea clinică, ecografică și citologică a NiT benigni, însă nu sunt reflectate perioada maximă sau momentul definitiv de finisare a acestui proces, deoarece într-un interval de timp de până la 5 ani pot surveni mai multe fenomene - creșterea diametrului nodulului $>50\%$, depistarea nodulilor noi, repetarea FNA pe NT monitorizat sau executarea FNA pe nodulul nou apărut, apariția simptomelor compresive și ablație chirurgicală. Aceste fenomene au fost constatate în 71,9% cazuri în perioada de urmărire de 24-36 luni [180,181]. Un alt studiu remarcă faptul că, 71,6% pacienți cu NiT benigni supuși biopsiilor multiple repetate au suportat în cele din urmă tiroidectomie datorită dezvoltării semnelor de compresie, iar 18,5% din pacienți au solicitat efectuarea intervenției chirurgicale fiind asimptomatici [180,182].

Anumite incertitudini planează și asupra tratamentului chirurgical al NiT. Este o tendință de a limita volumele tiroidectomiilor inițiale la lobectomie cu/fără istmectomie și de a evita intervențiile chirurgicale diagnostice din motivul apariției complicațiilor postoperatorii ca lezarea de NRL, hemoragia, hipoparatiroidismul și hipotiroidia, care în centrele specializate sunt identificate $< 1\%$ [148]. Este discutabil momentul de selectare a volumului intervenției chirurgicale în categoriile citologic nedeterminate, deoarece 40% din pacienți nu sunt supuși unei tiroidectomii adecvate, cu completarea rezecției într-o altă ședință operatorie [154]. În cazurile NiT înalt suspecti de CT, de asemenea, nu sunt trasate linii clare de demarcare în efectuarea lobectomiei, tiroidectomiei „cvasitotale” sau tiroidectomiei totale reieșind din rata de recurență, extinderea procesului și metastazare regională sau la distanță [24].

Tactica diagnostic-curativă a NiT, în pofida existenței sistemelor de raportare a imagisticii și citologiei NiT și ghidurilor, care reprezintă totuși politici naționale de sănătate și experiențe regionale, diferă de la o țară la alta datorită prevalenței bolii, factorilor de risc locali, disponibilității metodelor de diagnostic, strategiilor de tratament aprobate și legislației din domeniul sănătății [138,169].

În practica clinică este importantă abordarea personalizată a pacientului cu NiT. Selectarea metodelor de diagnostic și tratament a pacienților cu NiT este ghidată și într-o oarecare măsură automatizată conform recomandărilor existente, dar se racordează la evoluția bolii, calitatea vieții și preferințele pacientului, evitând supradiagnosticul și supratratamentul [183].

2. ANALIZA DESCRIPTIVĂ A MATERIALULUI CLINIC ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Design-ul general al studiului și caracteristica clinică a pacienților

Scopul și obiectivele cercetării au fost atinse prin analiza complexă prospectivă și retrospectivă a datelor anamnestice, clinice, serologice, imagistice, morfologice pre- și intraoperatorii a pacienților cu NiT. Cercetarea reprezintă un studiu clinic seriat interdisciplinar, care s-a desfășurat etapizat în cadrul Catedrei de Chirurgie nr. 5 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” cu acumularea materialului clinic pe parcursul anilor 2012–2022.

Lotul de studiu reprezentativ la intervalul de încredere pentru 95,0% de semnificație a rezultatelor și puterea statistică de 80,0% trebuie să includă nu mai puțin de 110 pacienți cu noduli tiroidieni.

Criterii de includere în studiu au constituit:

1. Persoane cu discernământ
2. Bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 75 ani.
3. Persoanele cu diagnosticul de nodul tiroidian stabilit prin metodele clinice și paraclinice.
4. Subiecții umani care în mod benevol și conștient au semnat acordul informat.
5. Persoanele care sunt apte și au posibilitatea de a finisa studiul conform protocolului.

Criterii de excludere din studiu au constituit:

1. Subiecții umani care nu au semnat acordul informat.
2. Persoanele care din diverse motive nu sunt apte și nu au posibilitatea de a finisa studiul conform protocolului.
3. Persoane cu alte patologii ale glandei tiroide care nu se încadrează în entitatea nozologică de formațiune nodulară.
4. Persoane cu diverse stări de sănătate ce pot compromite rezultatele studiului sau pot fi retrase din studiu.
5. Persoane cu patologii concomitente grave care prezintă un risc major în apariția complicațiilor pre-, intra- și postoperatorii.
6. Subiecți umani ce participă sau doresc să participe concomitent în alt studiu.

După aplicarea criteriilor de selecție și excludere, au fost integrați în studiu un eșantion de 124 pacienți cu noduli tiroidieni solitari sau multipli confirmați clinic și/sau imagistic.

În prima etapă pacienții cu NiT au fost examinați anamnestic, clinic și prin investigații standarde de laborator și instrumentale, pentru a depista nodulii suspecti de malignitate. În etapa următoare, pentru a crește informativitatea rezultatelor obținute o serie de pacienți au fost

investigații suplimentar prin ultrasonografia Doppler, sonoelastografia, investigații morfologice pre- (puncția aspirație cu ac fin sub ghidaj ecografic) și intraoperatorii (investigație histologică extemporanee), astfel majorând reușita depistării formațiunilor nodulare cu risc de malignizare pentru confirmarea diagnosticului și determinarea volumului intervenției chirurgicale adecvate.

Durata de monitorizare activă a pacienților a constituit 24 luni și a fost divizată în 5 vizite - la 1 lună, 3 luni, 6 luni, 12 luni și respectiv la 24 luni. Design-ul general al studiului este desfășurat în figura 3.

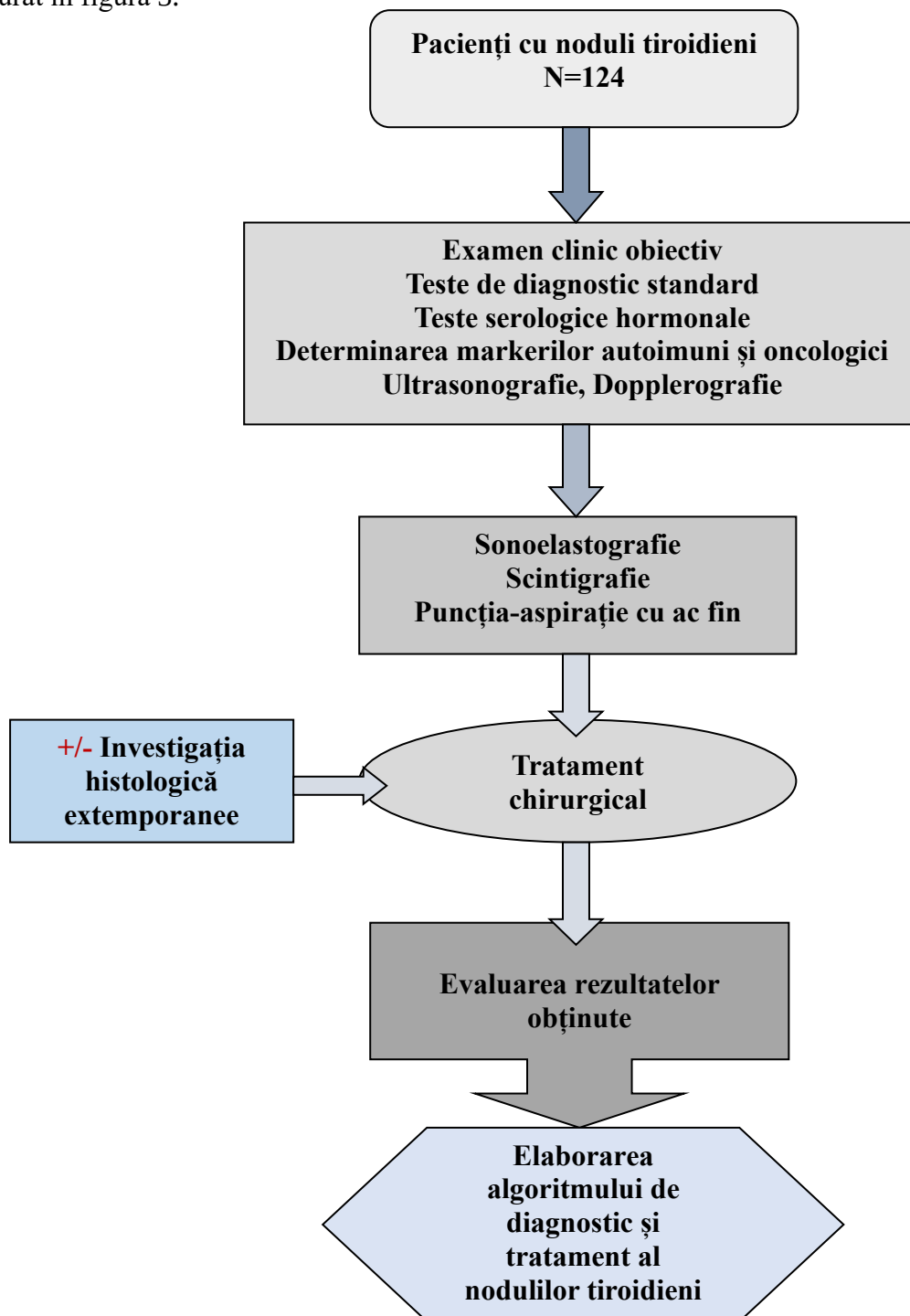


Figura 3. Design-ul general al studiului

Pacienții incluși în cercetare au fost identificați de către medicii de familie, medicii endocrinologi, medicii imagiști sau au apelat de sine stătător la personalul implicat în studiu. În perioada 2020-2022 rata de adresabilitate a scăzut în legătură cu pandemia SARS-CoV-2.

Cel mai frecvent, depistarea NiT raportată de pacienți a fost la apariția simptomelor de hiper- sau hipotiroidie, efectuarea USG GT în condițiile existenței altor probleme de sănătate sau observarea de către pacient a unei formațiuni de volum în regiunea cervicală mobilă la deglutiție.

Anamnesticele pacienților au indicat durata bolii de la 1 lună până la 10 ani (240 luni) cu o durată medie a patologiei de 47,13 luni, ceea ce semnifică cca 4 ani. Deși s-au aflat la evidența medicului endocrinolog sau au primit consult endocrinologic, 104 (83,9%) (95% ÎI 77,4 - 90,3) pacienți nu au obținut remisia maladiei, în pofida tratamentului medicamentos administrat, 17 (13,7%) (95% ÎI 8,1 - 19,4) pacienți din cauza suspjecției înalte la malignitate și creșterii evidente în scurt timp a dimensiunii NT nu au urmat tratament conservativ, iar 2 (1,6%) (95% ÎI 0,0 - 4,0) pacienți au dezvoltat recidiva contralaterală a maladiei după hemitiroidectomie și 1 (0,8%) (95% ÎI 0,0 - 2,4) - recidiva ipsilaterală după lobectomie subtotală. Pacienții, care au suportat anterior tratament chirurgical, au efectuat intervențiile date în alte clinici chirurgicale.

Din cei 124 participanți în cercetare, 104 (83,87%) (95% ÎI 77,4 - 90,3) au fost femei, iar 20 (16,13%) (95% ÎI 9,7 - 22,6) bărbați. Numărul femeilor a prevalat asupra numărului de bărbați, ceea ce se aliniază datelor din literatura de specialitate. Raportul dintre bărbați și femei constituind 1:5, cu o mică divergență față de 1:4 calculat în alte studii clinice.

Vârsta subiecților a fost cuprinsă în limitele de 19 și 71 ani. Vârsta medie a constituit 46,79 ani, în rândul femeilor fiind de 47,55 ani, iar în rândul bărbaților 42,85 ani. Repartiția pe grupuri de vârstă și sexe este derulată în tabelul 7.

Tabelul 7. Repartizarea pacienților după grupul de vârstă și apartenența de gen

Grup de vârstă, ani	Frecvența nr. (%)	95% ÎI	Femei nr. (%)	Bărbați nr. (%)	Valoarea p
18-24	11 (8,9)	4,0 - 13,7	8 (7,7)	3 (15,0)	0,171
25-34	18 (14,5)	8,9 - 21,0	14 (13,46)	4 (20,0)	
35-44	23 (18,5)	11,3 - 25,8	17 (16,34)	6 (30,0)	
45-54	29 (23,4)	16,1 - 30,6	27 (25,96)	2 (10,0)	
55-64	32 (25,8)	18,5 - 34,7	30 (28,84)	2 (10,0)	
65-74	11 (8,9)	4,0 - 13,7	8 (7,7)	3 (15,0)	
Total	124 (100,0)	100,0 - 100,0	104 (100,0)	20 (100,0)	

Majoritatea pacienților s-au plasat în grupele de vârstă 55-64 ani, 45-54 ani și 35-44 ani, structură care se urmărește predominant la sexul feminin, pe când bărbații au fost mai afectați în grupele de vârstă 35-44 ani și 25-34 ani.

Diagnosticul clinic inițial la 75 (60,49%) (95% ÎI 52,4 - 69,4) pacienți a fost de NT solitar, iar 49 (39,51%) (95% ÎI 30,6 - 47,6) pacienți s-au prezentat cu guși multinodulare. Frecvența femeilor depistate cu NiT solitari 57 (54,8%) (95% ÎI 45,1 - 64,2) nu a depășit semnificativ frecvența femeilor cu NiT multipli 47 (45,2%) (95% ÎI 35,8 - 54,9). La bărbați, totuși, au predominat NiT solitari 18 (90%) (95% ÎI 73,7 - 100,0), față de NiT multipli 2 (10%) (95% ÎI 0,0 - 26,3).

2.2. Metode de cercetare

2.2.1. Investigații paraclinice standard

Participanții cercetării au fost investigați în volum deplin conform standardului medical de diagnostic, care a urmărit obiectivizarea stării generale de sănătate, apariția modificărilor datorită interferenței cu NiT, depistarea și controlul patologiilor concomitente după caz, evaluarea și pregătirea preoperatorie.

Testele generale de laborator au inclus:

- *Analiza generală de sânge* - Hemanalizatorul automat Pentra XLR, HORIBA Medical, Franța; VSH - CUBE 30 touch, DIESSE, Italia;
- *Analiza biochimică a sângelui* (proteina totală, ureea, creatinina, bilirubina totală, glucoza, ALAT, ASAT, α -amilaza) - Analizorul automat de biochimie Architect c8000, Abbott Diagnostics, SUA;
- *Coagulograma* (indicele protrombinic, INR, fibrinogen) – Coagulometrul Sysmex CA-600 series, Siemens, Germania;
- *Grupa sanguină și Rh-factor* – Teste izoserologice cu anticorpi monoclonali Anti-A, Anti-B, Anti-D Super;
- *Reagine plasmatice rapide (RPR)/ Reacția Wasserman (RW)* – Testul imunoenzimatic ELISA/ Reacția de fixare a complementului;
- *Analiza generală a urinei* – Analizatorul automatic URYXXON 500, Macherey-Nagel, Germania și metoda macro- microscopică.

În contextul evaluării funcționalității GT interdependente de NiT, autonomiei NT și a cauzelor din spatele NiT, în mod exhaustiv au fost determinate valorile hormonilor tiroidieni iodați în forma totală sau liberă, TSH, calcitonina, Tg, Anti-Tg și Anti-TPO. A fost utilizată metoda de testare imunologică cantitativă prin chemiluminiscență cu ajutorul analizatorului Siemens IMMULITE 2000 XPi Immunoassay System (Germania).

Interpretarea rezultatelor investigațiilor de laborator s-a efectuat în baza intervalului de referință corespunzător fiecărei metode aplicate.

Electrocardiografia în 12 derivații (EKG) a fost indicată imperativ cu scop de evaluare preanestezică și preoperatorie a pacienților cu NiT, dar și pentru a recunoaște modificările care pot surveni datorită efectelor inotrop și cronotrop pozitive ale hormonilor tiroidieni prin creșterea frecvenței și forței de contracție, debitului cardiac, volumului și presiunii arteriale sistolice. Influențele cardiotrope din hipertiroidie denotă electrocardiografic tahicardie sinusală, fibrilație atrială, bloc incomplet de ram drept și bloc de ram anterior stâng al fasciculului His, iar în hipotiroidie - bradicardie, alungirea intervalului PQ și QRS, T aplatizat sau negativ, hipovoltaj în toate derivațiile [184,185,186].

Potrivit Protocolului standardizat în anestezie, evaluarea preanestezică a minimului standard a datelor paraclinice cuprinde și realizarea radiografiei pulmonare, astfel pacienții din studiu au fost examinați și prin metoda vizată.

2.2.2. Investigații imagistice

Ultrasonografia glandei tiroide are un rol esențial în depistarea, evaluarea și monitorizarea NiT. În studiul nostru USG GT a fost efectuată la aparatul General Electric Logiq E10 (GE HealthCare, SUA) în mod 2D scara gri cu utilizarea transductorului liniar multifrecvență de 12 MHz.

În anul 2015 membrii Colegiului American de Radiologie au publicat un material referitor la lexiconul de raportare a imagisticii NiT în care recomandă folosirea acestui lexicon unanim [108,109,187]. Luând în considerație criteriile acceptate, în studiul efectuat au fost descrise ecotextura nodulilor, ecogenitatea, forma, marginile și prezența focarelor ecogenice.

Conținutul NT reflectă prezența și proporția componentelor fluide și/sau solide din interiorul nodulului. Nodulul solid este compus aproape complet din țesut moale cu unice spații chistice care nu ocupă mai mult de 5%. Nodulul chistic sau aproape chistic este bine delimitat și corespunde unui nodul coloidal. Nodulul care conține mici spații chistice în mai mult de 50% este considerat spongiform, iar dacă este constituit din spații chistice largi în asociere cu componente solide mari, nodulul este deja mixt. Astfel, pentru raportarea conținutului, nodulii studiați au fost divizați în chistici, solizi și micști.

În definirea *ecogenității* nodulilor incluși în studiu, care subînțelege capacitatea de reflectare a undelor sonore prin comparație cu parenchimul tiroidian adiacent, am folosit termenii de anecoic, hiperecoic, hipoecoic și izoecoic. Noțiunea de „noduli foarte hipoecoici” a fost integrată în cea „hipoecoic”, deoarece acești noduli sunt foarte rari și au o sensibilitate joasă. Izoecoici sunt nodulii cu ecogenitate obișnuită, iar anecoici sugerează o formațiune total chistică.

Forma nodulilor a fost apreciată prin estimarea dimensiunii orizontale și cea antero-posterioară după planul transvers. Nodulii cu diametrul antero-posterior mai mare decât cel orizontal au fost calificați cu formă „mai înalt decât lat”, iar nodulii cu diametrul orizontal mai mare decât cel antero-posterior au fost clasați cu formă „mai lat decât înalt”.

Marginile propriu-zise ale nodulilor față de restul parenchimului tiroidian au fost raportate ca regulate, care au inclus nodulii cu margini netede și slab definite, neregulate cu referire la nodulii cu margini spiculate, dentate sau lobulate, fiind evaluată posibilitatea nodulului de depășire a capsulei tiroidiene.

Focarele ecogenice sunt zone de ecogenitate sporită din interiorul sau periferia nodulului, care semnifică calcinate adevărate sau pereții posteriori ai chisturilor de dimensiuni mici. În cazurile de prezență a calcificărilor s-a atras atenția asupra dimensiunilor și aspectului de umbrire posterioară. Microcalcificările sunt considerate $< 1,0$ mm și nu au umbrire posterioară, pe când macrocalcificările, datorită dimensiunilor mai mari de 1,0 mm, prezintă „coadă de cometă”. O varietate a macrocalcificărilor sunt calcificările periferice, numite și „în coajă de ou”, care pot modifica prin umbrire compoziția și ecogenitatea nodulului.

Atât dimensiunile, numărul, cât și localizarea nodulilor nu sunt incluse ca și criterii TI-RADS în evaluarea NiT, însă pentru precizia datelor examenului clinic și tactica ulterioară am măsurat acești indicatori. De asemenea, am considerat indispensabilă vizualizarea compartimentelor ganglionare cervicale cu stabilirea prezenței sau lipsei adenopatiei.

Prin ***modulul Doppler Color*** în timp real s-a analizat tipul de vascularizare a NiT. Această tehnică transformă undele sonore ale mișcării fluxului sanguin în semnale cromatice, unde culoarea roșie denotă un flux aferent transductorului, iar culoarea albastră – un flux eferent transductorului. Arhetipurile dopplerografice ale NiT cercetați au fost divizate în noduli avasculari (fără vascularizare), cu vascularizare doar periferică, cu vascularizare doar intranodulară și cu vascularizare mixtă (peri- și intranodulară) [122].

Sonoelastografia este o altă tehnică ecografică, care în mod non-invaziv apreciază elasticitatea sau rigiditatea NiT. În studiul nostru am utilizat sonoelastografia de deformare, care constă în aplicarea repetată a unei presiuni externe cu ajutorul transductorului inducând deformarea țesutului subiacent ce conține NT. Țesutul nodular elastic este mobil și prezintă o deformare evidentă față de țesutul nodular rigid (figura 4).

Aceste fenomene sunt înregistrate sub formă de culori, unde culoarea roșie traduce un țesut elastic, verde - țesut cu elasticitate moderată și albastru - țesut rigid. Nodulii sunt considerați elastici dacă corespund scorului Rago 1 - 3 și Asteria 1 - 2, iar nodulii rigizi se referă la scorul Rago 4 - 5 și Asteria 3 - 4.

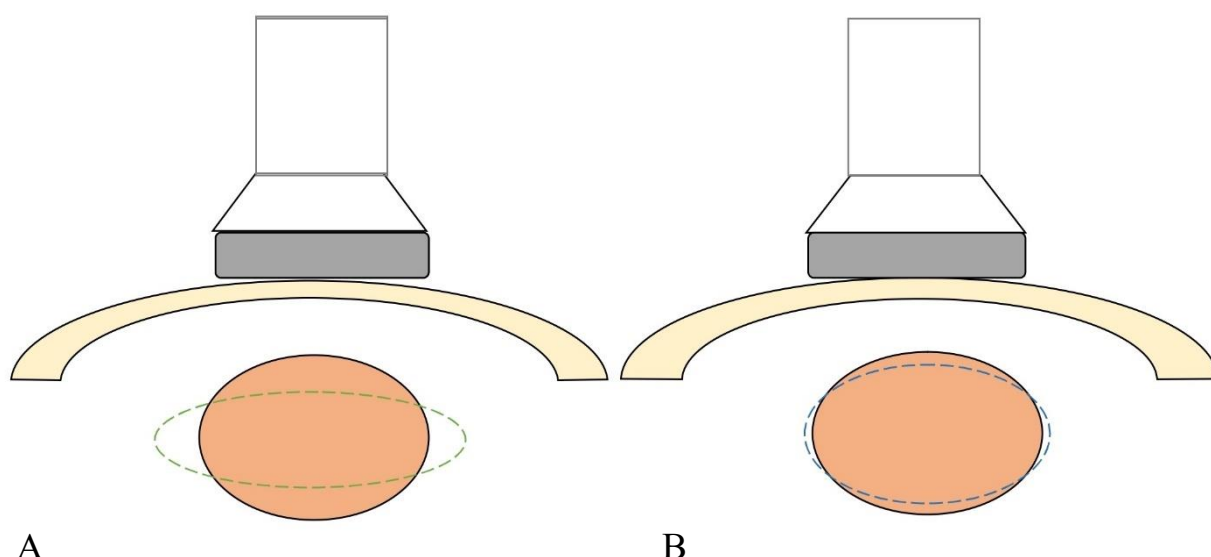


Figura 4. **Tehnica sonoelastografiei de deformare:**
A - nodul cu țesuturi elastice, B - nodul cu țesuturi rigide.

Scintigrafia GT este la moment unica investigație imagistică, care evaluează funcția glandei tiroide și în particular a NiT. Metoda constă în injectarea intravenoasă a preparatului radiofarmaceutic, captat de GT prin mecanismul simporter $\text{Na}^+ - \text{I}^-$, de unde emite radiații gamma detectate prin gamma cameră. Radioizotopul de preferință în cercetare a fost Technetiul pertechnetat 99m (Tc-99m), care spre deosebire de I^{123} este concentrat în GT, dar nu și organificat la nivelul Tg, ceea ce conferă un timp de înjumătățire scurt (6 ore), o expunere redusă a pacienților la radiații și efectuarea procedurii în condiții de ambulator. Astfel, după 20-25 minute de la administrarea intravenoasă a Tc-99m cu ajutorul gamma camerei se obține imaginea GT în trei planuri. Nodulii se conturează scintigrafic ca hipercaptanți de PRF sau „fierbinți”, normocaptanți sau „calzi” și hipocaptanți sau „reci”.

2.2.3. Examenul citologic al formațiunilor nodulare

Obținerea materialului citologic din NiT cercetați a fost realizată prin puncția - aspirație cu ac fin sub ghidaj ecografic (FNA). În poziția pacientului de decubit dorsal și extensie la nivelul regiunii cervicale anterioare, cu respectarea condițiilor aseptice, a fost inițial localizat ecografic nodulul suspect. Cu ajutorul acului 22G cuplat la o seringă tip Luer de 10 ml (pentru efectuarea FNA se utilizează ace subțiri de calibru 22 - 27G), s-a punctat ecografic controlat de 2 - 3 ori nodulul, fiind aspirat consecutiv în seringă conținutul celular (figura 5).



Figura 5. **Metoda de efectuare a puncției - aspirație cu ac fin sub ghidaj ecografic**

După ultima extragere se aplică un pansament aseptice compresiv. Specimenul prelevat este întins pe minim 2 lamele de sticlă, uscat, fixat cu alcool etilic 96%, iar după uscare colorat prin metoda Romanowsky - Giemsa și examinat citologic. Interpretarea și raportarea rezultatelor s-a realizat în conformitate cu cele 6 categorii Bethesda: TBSRTC I - Nondiagnostic/Nesatisfăcător; TBSRTC II - Benign; TBSRTC III - Atipii cu semnificație nedeterminată/Leziuni foliculare cu semnificație nedeterminată; TBSRTC IV - Neoplasm folicular/oncocitar sau Suspiciune de neoplasm folicular/oncocitar; TBSRTC V - Suspiciune de malignitate și TBSRTC VI - Malign.

2.2.4. Examenul histomorfopatologic al nodulilor tiroidieni

Etalonul de aur în diagnosticul NiT îl reprezintă examenul histologic. În cercetarea noastră am pus accent atât pe examenul histologic extemporaneu cu rol în sporirea certitudinii diagnostice și ghidare intraoperatorie, cât și pe cel histopatologic cu scop de confirmare a diagnosticului definitiv.

Examenul histologic extemporaneu (IFS) a fost efectuat potrivit protocolului standard de prelucrare histopatologică. Piesa macroscopică prelevată intraoperator, fără fixare prealabilă, se descrie, se dimensionează și se fragmentează în mai multe porțiuni tisulare de 3 - 4 mm (figura 6). Fragmentul tisular se aplică pe o plăcuță metalică în criostatul cu microtom rotativ Tissue-Tek Cryo₃ (Sakura Finetek, Japonia), unde este înghețat la temperaturi de -10 -13⁰C și este secționat în secțiuni de 2 - 4 μm, care se etalează pe lama de sticlă (figura 7). Lamelele cu secțiunile la gheață sunt fixate imediat câteva secunde în soluție de alcool etilic 95%, tratate în apă distilată,

colorate cu Hematoxină, spălate repetat cu apă distilată, contracolorate cu Eozină, deshidratate în soluție de alcool și urmate de citirea rezultatelor la microscopul optic Leica ICC50 W (Leica Microsystems, Danaher, Germania). Comunicarea diagnosticului histologic extemporaneu s-a realizat telefonic și prin completarea formularului nr. 014/e.

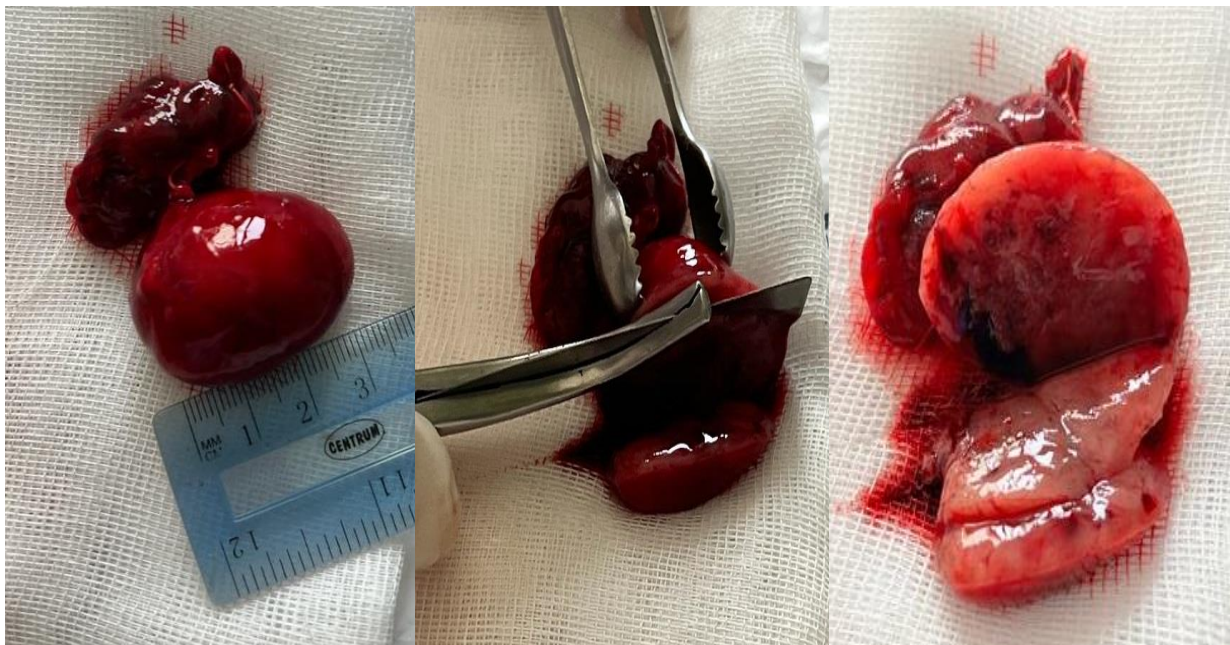


Figura 6. Fasonarea probei de țesut prelevată intraoperator



Figura 7. Procedura de obținere a secțiunilor „la gheață” cu ajutorul criostatului cu microtom rotativ Tissue-Tek Cryo3 și etalarea pe lama de sticlă

Examenul histopatologic definitiv constă în studiul macro- și microscopic al preparatului postoperator pentru stabilirea diagnosticului anatomo-patologic. Materialul primar prelevat

postoperator, cât și cel supus anterior IFS au fost examinate histopatologic conform protocolului standard.

Masa tisulară prelevată a fost fixată cu sol. Formaldehidă 10% pentru prevenirea alterării și autolizei țesuturilor. Au fost extrase fragmente din toate leziunile macroscopice importante ale pieselor excizate cu descrierea lor. Prelucrarea histopatologică a fost realizată automat la procesorul tisular cu infiltrare în vid Histo-Tek VP1 (Sakura Finetek, Japonia), urmată de includerea preparatelor în parafină pe casete prin consola de încorporare a țesuturilor Tissue-Tek TEC 6 (Sakura Finetek, Japonia). Secționarea blocurilor de parafină cu microtomul rotativ Accu-Cut SRM (Sakura Finetek, Japonia) de 4 - 5 μ m, care au fost etalate pe lamele de sticlă. După deparafinarea și rehidratarea lamelelor cu agenții respectivi, s-a efectuat colorația cu Hematoxilină-Eozină.

Succesiv proceselor de deshidratare, clarificare și montare, lamelele au fost examinate la microscopul optic sus-numit. Datorită platformei software Leica Sistem Application Suite X (LAS X) accesibilă tuturor microscopelor Leica, imaginile microscopice au fost analizate în mod computerizat.

2.3. Tehnica intervențiilor chirurgicale efectuate în studiu

Tehnica tiroidectomiilor pe care am abordat-o în studiul nostru a cuprins o succesiune de etape după cum urmează:

- I.** Sub protecția anesteziei generale cu intubație oro-traheală, după prelucrarea și delimitarea câmpului operator, prin apăsarea cu un fir de sutură pe piele, s-a schițat incizia, situată la circa 2,5 cm deasupra incizurii jugulare a manubriului sternal, extinsă bilateral spre marginea anterioară a mușchilor sternocleidomastoidieni cu secționarea pielii, țesutului subcutanat și platismei – cervicotomie inferioară.
- II.** Detașarea lamboului superior până la marginea superioară a cartilajului tiroid, iar cel inferior, până la manubriul sternal cu expoziția musculaturii subhioidiene, mușchiului sternohioidian și venelor jugulare anterioare (ligaturarea lor), cu ulterioara incizie a liniei albe a gâtului (figura 8).
- III.** Mobilizarea mușchilor sternohioidian și sternotiroidian digital sau instrumental, cu depărtarea lor laterală fără secționare și expunerea feței anterioare și marginii externe a glandei tiroide (figura 9).



Figura 8. Expoziția mușchilor anteriori ai gâtului și liniei albe

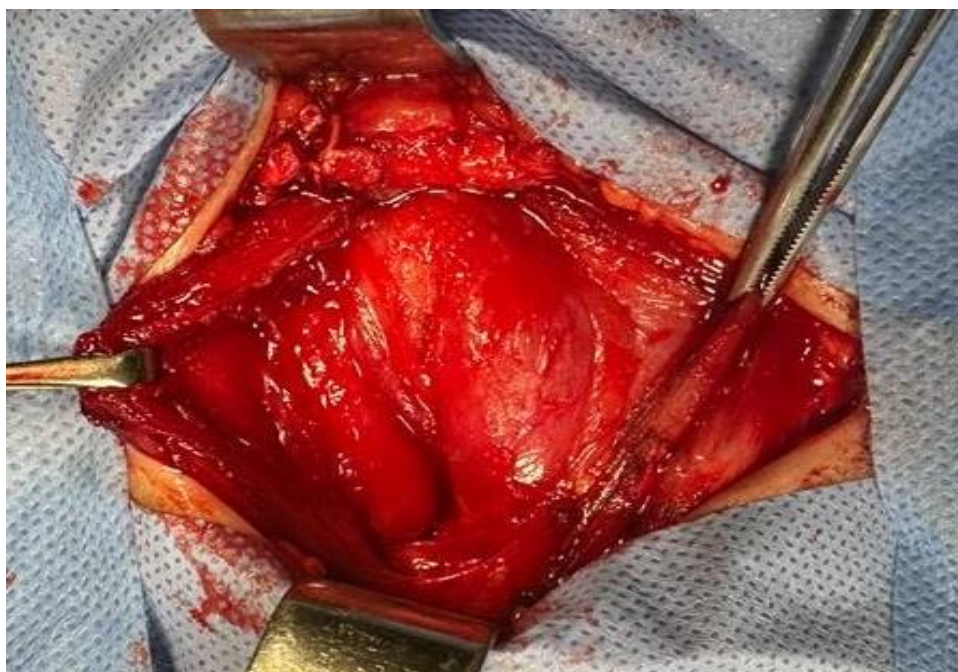


Figura 9. Expunerea glandei tiroide după mobilizarea mușchilor sternohioid și sternotiroid

- IV.** Eliberarea lobului afectat de aderențele cu țesuturile învecinate pentru inspecția feței posterioare a GT și identificarea glandelor paratiroide și nervilor recurenți.
- V.** Secționarea istmului tiroidian între 2 ligaturi, după ce a fost decolat de pe fața anterioară a traheii (figura 10), ceea ce reprezintă la propriu istmectomia.

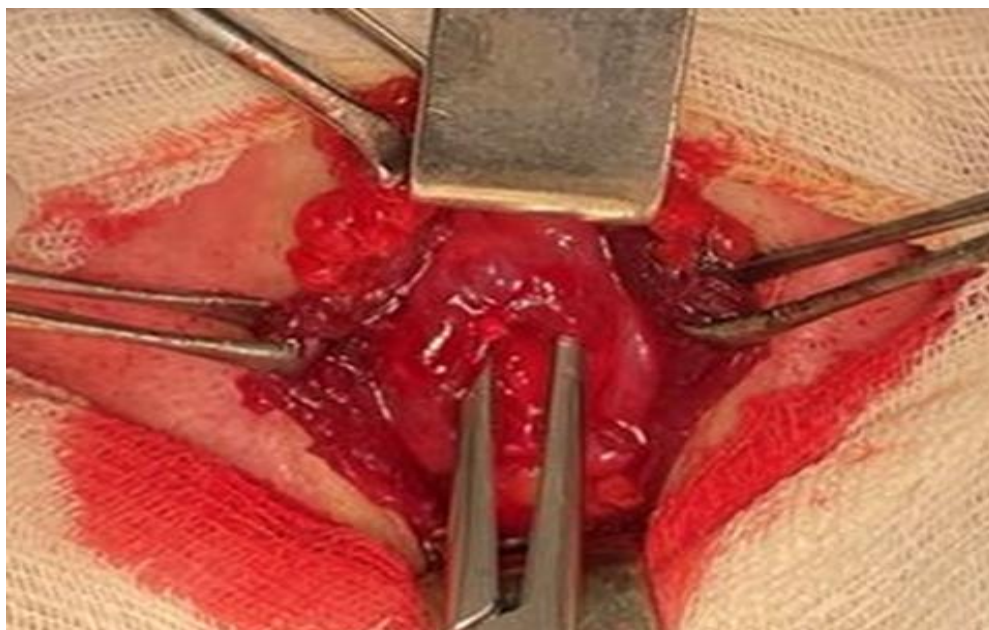


Figura 10. Decolarea istmului de pe fața anterioară a traheii

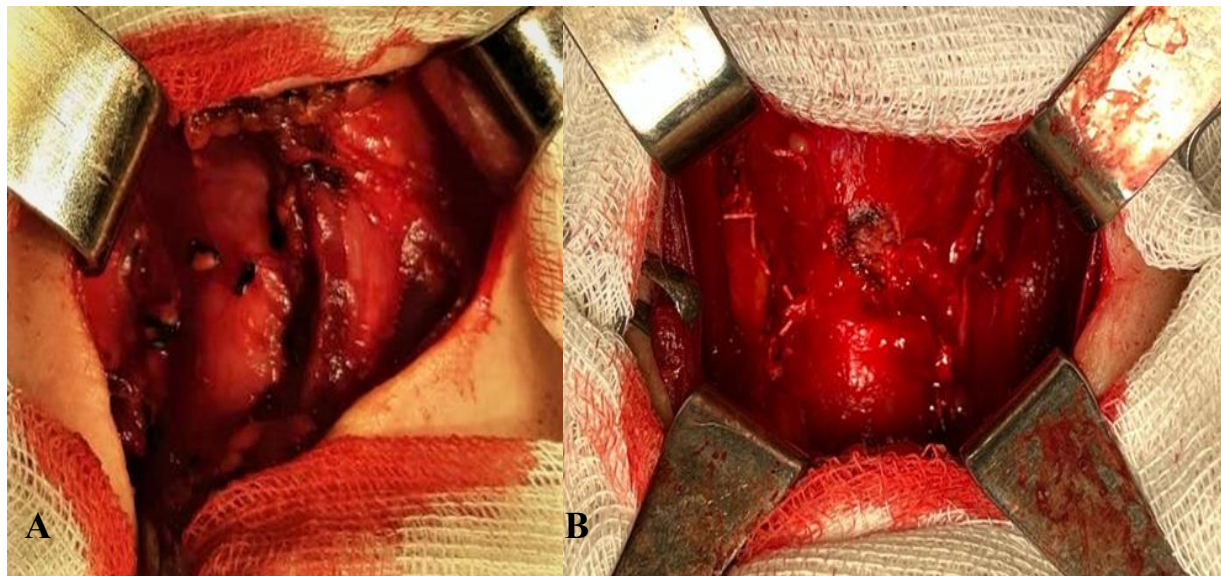
VI. Mobilizarea prudentă a lobului tiroidian de la trahee (figura 11), pachetul vasculo-nervos și glandele paratiroide cu ligaturarea separată a arterelor și venelor tiroidiene superioare, medie și inferioare – lobectomie cu sau fără disecția capsulei. Metoda actuală de mobilizare, utilizată în studiul dat, prevede folosirea unui număr minimal de pense hemostatice (1-3), care diferă de metoda clasică Kocher, unde sunt necesare numeroase pense hemostatice cu micșorarea vizibilității țesuturilor și respectiv a confortului operator.



Figura 11. Mobilizarea lobului tiroidian de la trahee

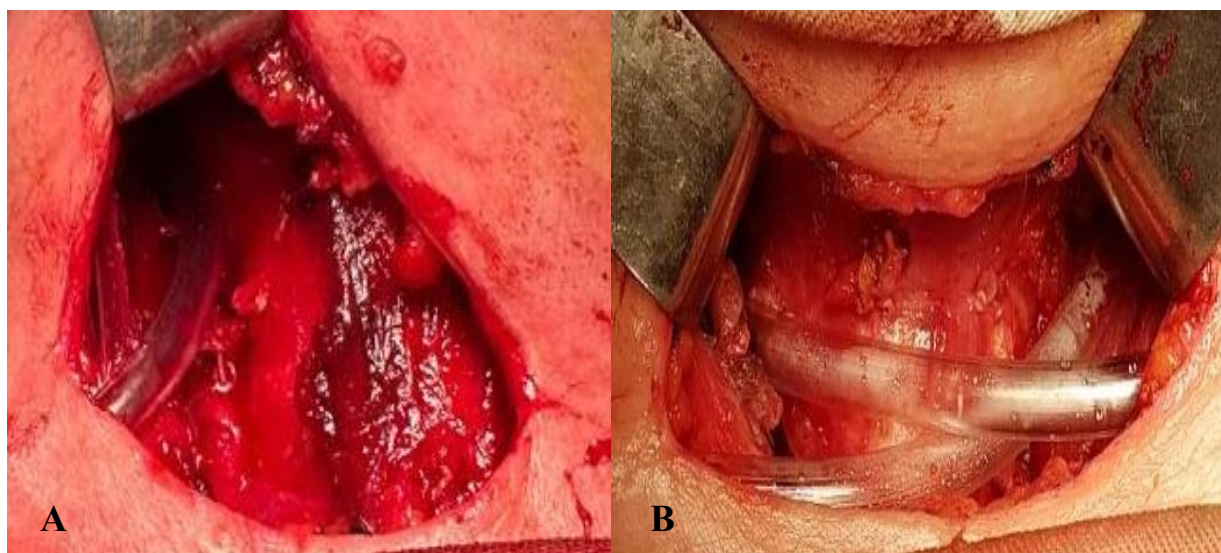
VII. La necesitatea tiroidectomiei totale - lobectomia contralaterală se realizează în aceeași manieră (figura 12).

VIII. În tiroidectomia subtotală se rezectează subtotal fiecare lob subcapsular prin ligaturi pe pense, cu păstrarea unui bont glandular la nivelul arterei tiroidiene inferioare.



**Figura 12. Imaginea intraoperatorie a lojelor restante:
A – după hemitiroidectomie, B – după tiroidectomie totală.**

IX. Controlul hemostazei, drenarea lojei/lojelor restante și refacerea separată a planurilor anatomice (figura 13). Suture intradermale (figura 14).



**Figura 13. Drenarea lojelor restante:
A – după hemitiroidectomie, B – după tiroidectomie totală**



Figura 14. **Finisarea intervenției chirurgicale cu aplicarea suturii intradermale**

Semnalăm dificultăți intraoperatorii în special la nivelul ligamentului Berry, unde în majoritatea cazurilor lobii tiroidieni erau intim fixați de trahee și plonjau posterior cu periclitarea detașării, de asemenea a prezentat dificultate extinderea superioară submandibulară a nodulilor limitând accesul liber la polul superior, situații care nu s-au soldat cu complicații, fiind rezolvate cu succes.

2.4. Metode de prelucrare statistică utilizate în studiu

Prelucrarea statistică a datelor obținute din cercetare s-a realizat în conformitate cu principalele tehnici de prelucrare utilizate în practica statistică. Rezultatele studiului au fost exprimate ca medie, mediană, interval intercuartil, frecvențe absolute și relative, percentile, și deviația standard în limita intervalului de încredere de 95%. Variabilele au fost analizate prin testul exact a lui Fisher, testul chi-pătrat (χ^2) și ANOVA. Toate rezultatele au fost considerate a fi semnificative pentru intervalul de încredere 95% (Î).

Eficacitatea și validitatea metodelor de diagnostic al NiT au fost estimate prin raportare la rezultatele examenului histopatologic, considerat testul de diagnostic ideal (testul de aur). Au fost extrase rezultatele testelor de diagnostic - real pozitiv (RP), real negativ (RN), fals pozitiv (FP), fals negativ (FN) și s-au calculat sensibilitatea (Sn), specificitatea (Sp), rata fals pozitivă (RFP), rata fals negativă (RFN), valoarea predictivă pozitivă (VPP), valoarea predictivă negativă (VPN) și acuratețea la 95% interval de încredere.

Prin constituirea curbei ROC (Receiver Operating Characteristics), care prezintă grafic bidimensional valorile sensibilității (axa OY, rata adevăraților pozitivi) și specificității (axa OX, $(1-Sp)$, rata falșilor pozitivi) s-au determinat valorile semnificative a testelor de diagnostic în discriminarea NiT maligni. Definirea ariei de sub curba ROC indică asupra eficacității metodei de diagnostic. Valoarea ariei apropiată de 1,0 subînțelege un test sigur, cu sensibilitate și specificitate înalte, care identifică corect subiecții adevărați pozitivi și adevărați negativi [188].

Pachetele de instrumente de analiză statistică folosite în studiu au fost IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences), versiunea 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, SUA) și WinSTAT pentru Microsoft Excel, versiunea 2012.1 (R. Fitch Software).

3. EVALUAREA REZULTATELOR DE DIAGNOSTIC CLINIC ȘI PARACLINIC AL PACIENȚILOR CU NODULI TIROIDIENI

3.1. Studiul manifestărilor clinice a nodulilor tiroidieni

NiT, deși constituie modificări ale parenchimului tiroidian, nu prezintă semne clinice specifice, care ar permite recunoașterea timpurie a apariției lor. Pe lângă aceasta, pacienții cu NiT rămân mult timp asimptomatici.

Tabloul clinic al pacienților incluși în studiu alternează de la semne modeste până la semne evidente de compresie pe structurile adiacente și de dereglare a funcției tiroidiene.

Tablelul 8. Manifestările clinice ale pacienților cu noduli tiroidieni

Semne clinice		Frecvența nr. (%)	95% ÎÎ
Disconfort/ durere în regiunea cervicală anterioară	Absent	5 (4,0)	0,8 - 8,1
	Prezent	119 (96,0)	91,9 - 99,2
Senzație de globus	Absentă	18 (14,5)	8,9 - 21,0
	Prezentă	106 (85,5)	79,0 - 91,1
Fatigabilitate	Absentă	34 (27,4)	19,4 - 34,7
	Prezentă	90 (72,6)	65,3 - 80,6
Formațiune de volum vizibilă	Absentă	49 (39,5)	30,7 - 48,4
	Prezentă	75 (60,5)	51,6 - 69,3
Labilitate emoțională și/sau iritabilitate	Absentă	69 (55,6)	47,6 - 64,5
	Prezentă	55 (44,4)	35,5 - 52,4
Palpitații cardiace	Absente	81 (65,3)	57,3 - 74,2
	Prezente	43 (34,7)	25,8 - 42,7
Dispnee	Absentă	104 (83,9)	77,4 - 90,3
	Prezentă	20 (16,1)	9,7 - 22,6
Tremor	Absent	109 (87,9)	81,5 - 93,5
	Prezent	15 (12,1)	6,5 - 18,5
Transpirații	Absente	113 (91,1)	85,5 - 95,2
	Prezente	11 (8,9)	4,8 - 14,5
Pierdere ponderală	Absentă	119 (96,0)	91,9 - 99,2
	Prezentă	5 (4,0)	0,8 - 8,1
Disfonie	Absentă	120 (96,8)	92,7 - 99,2
	Prezentă	4 (3,2)	0,8 - 7,3

Una din acuzele cele mai frecvente este disconfortul în regiunea cervicală anterioară sau chiar durerea, în dependență de pragul individual de sensibilitate dură, asociate într-o măsură mai mică actului de deglutiție și a fost întâlnită la 119 (96%) pacienți. La 106 (85,5%) pacienți s-a constatat senzația de globus, recunoscută ca și senzație de „nod în gât” - impresia de persistență a unui obiect străin în regiunea cervicală. Aceste simptome apar în rezultatul propulsării NiT a axului traheo-esofagian. Prezența formațiunii de volum în regiunea cervicală anterioară a fost sesizată de către pacienți în 75 (60,5%) cazuri. Acuza la episoade de dispnee și disfonie tranzitorii

s-au notat la 20 (16,1%) și respectiv 4 (3,2%) pacienți, legate de compresia parțială a traheii și NRL.

Fatigabilitatea a fost întâlnită în rândul a 90 (72,6%) pacienți și a constituit motivul inițial de adresare pentru servicii medicale. Alte semne subiective manifestate de pacienți, care sugerează hiperfuncție tiroidiană, au fost labilitate emoțională și/sau iritabilitate în 55 (44,4%) cazuri, palpitații cardiace - în 43 (34,7%), tremor - în 15 (12,1%), transpirații, în special nocturne - în 11 (8,9%), pierdere ponderală - în 5 (4,0%) cazuri. Manifestările clinice ale pacienților incluși în studiu sunt sistematizate în tabelul 8.

Antecedente personale patologice s-au înregistrat la 58 (46,77%) (95% ÎI 47,1 - 66,0) pacienți și au constituit afecțiuni tiroidiene și non-tiroidiene. Fundalul tiroidian asociat mai frecvent a fost tiroidita autoimună Hashimoto - 19 (15,3%) cazuri, urmată de forme de tireotxicoză compensate 2 (1,6%) cazuri și grave 2 (1,6%) cazuri, dintre care un caz de BGB, iar concomitențe non-tiroidiene au cuprins patologii ca hipertensiunea arterială (HTA) gr. I-III la 30 (24,2%) pacienți, diabet zaharat tip 2 (DZ) la 11 (8,9%) pacienți, DZ primar depistat la 2 (1,6%) pacienți, obezitate gr. I-III - la 6 (4,8%) pacienți, cardiopatii cronice la 4 (3,2%) pacienți. În cazuri singulare pacienții au fost monitorizați și pentru fibrilație atrială cronică, neuropatie discirculatorie, statut alergic complicat. Frecvența și interpolarea patologiilor concomitente la pacienții cu NiT este redată în figura 15.

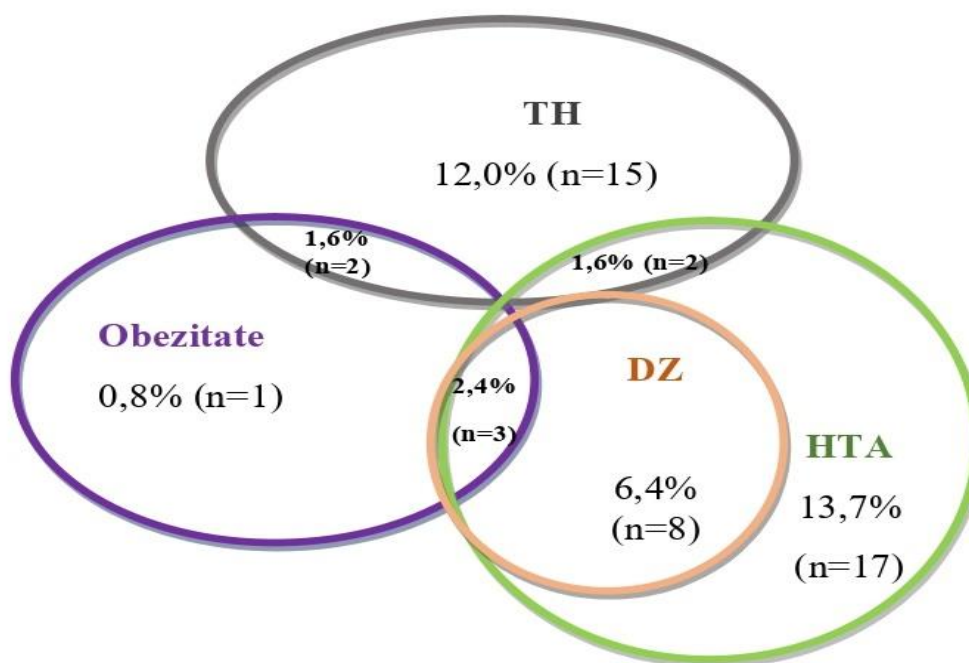


Figura 15. Frecvența și interpolarea patologiilor concomitente la pacienții cu noduli tiroidieni

Examenul clinic obiectiv a inclus cele 2 etape importante inspecția și palparea. La inspecția regiunii cervicale am urmărit forma gâtului, culoarea tegumentelor, prezența și dimensiunile formațiunilor de volum din proiecția GT, mobilitatea în actul de deglutiție. Palparea regiunii cervicale s-a efectuat prin folosirea metodelor clasice din partea anterioară sau din spatele pacientului, care menține capul flectat și realizează câteva deglutiții. Palpator s-au apreciat consistența GT și NiT, dimensiunile, elasticitatea și mobilitatea NiT, prezența limfadenopatiei cervicale regionale. Astfel, NiT au fost identificați palpator ca formațiuni deosebite de restul parenchimului tiroidian, rotunde sau ovoide, solide sau elastice, puțin mobile la deglutiție și cu sensibilitate locală moderată, uneori sporită.

Este cunoscut că, în mod obișnuit GT nu se apreciază la palpare, ceea ce corespunde gradului 0 conform clasificărilor gradelor de hipertrofie tiroidiană propuse de O. V. Nicolaev în anul 1966 și OMS în anul 2001, după cum urmează [37].

Clasificarea gradelor de hipertrofie a GT (după O. V. Nicolaev):

Gradul 0: glanda tiroidă nu se palpează

Gradul I: se palpează istmul tiroidian mărit

Gradul II: se palpează ambii lobi

Gradul III: sunt vizibili ambii lobi și istmul tiroidian („gât gros”)

Gradul IV: mărirea excesivă a glandei tiroide (gușă vizibilă la distanță)

Gradul V: gușă de dimensiuni mari (care deformează gâtul).

Clasificarea gradelor de hipertrofie a GT (după OMS):

Gradul 0: glanda tiroidă nu este vizibilă și nu se palpează.

Gradul I: glanda tiroidă se palpează, dar nu este vizibilă (pot fi prezenți noduli tiroidieni).

Gradul II: glanda tiroidă se palpează și este vizibilă.

În termeni practici pentru pacienții cu NiT, clasificarea Nicolaev este valabilă în cazul gușilor multinodulare ce implică ambii lobi și istmul (figura 16, 17), pe când clasificarea OMS are o afinitate mai mare pentru nodulii solitari/multipli situați unilateral sau la nivelul istmului (figura 18). De remarcat că, istmul tiroidian poate lipsi în 5 - 10% cazuri [189].



**Figura 16. Imaginea pacientei cu Gușă multinodulară gr. III (Nikolaev):
A – imaginea anterioară; B- imaginea de profil**



**Figura 17. Imaginea pacientei cu Gușă multinodulară gr. IV (Nikolaev):
A – imaginea anterioară; B- imaginea de profil**



**Figura 18. Imaginea pacientei cu Nodul al lobului tiroidian drept (gr. II, OMS):
A – imaginea anterioară; B- imaginea de profil**

Sediul NiT la pacienții din studiu a fost predominant în lobul tiroidian drept 44 (35,5%) (95% ÎI 27,4 - 44,4). Afectarea bilaterală s-a determinat la 37 (29,8%) (95% ÎI 21,8 - 37,9) pacienți, iar noduli în lobul tiroidian stâng s-au apreciat la 36 (29,0%) (95% ÎI 21,8 - 37,9) pacienți. Noduli cu localizare în istmul GT s-au înregistrat la 5 (4,0%) (95% ÎI 0,8 - 8,1) pacienți și doar în 2 (1,6%) (95% ÎI 0,0 - 4,0) cazuri au cuprins istmul și o porțiune a unui lob.

Localizarea NiT detaliată pe sexe se poate urmări în figura 19, unde observăm că indiferent de gen, partea cea mai afectată este lobul drept, probabil explicată de dexteritatea prevalentă a populației generale [190].

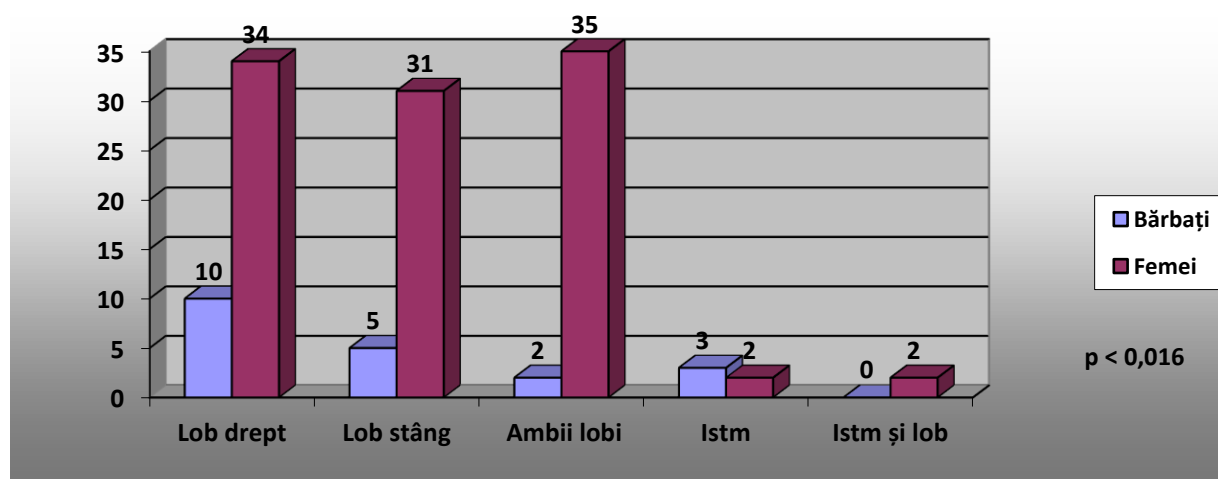


Figura 19. Localizarea NiT în dependență de sex

Spre deosebire de femei, la bărbați NiT s-au instituit majoritar într-o porțiune anatomică a GT (lob sau istm) și doar în 2 (1,6%) cazuri au fost afectați ambii lobi.

Adenopatie cervicală a fost depistată palpator doar la o pacientă în compartimentul ganglionar III pe dreapta.

3.2. Diagnosticul funcțional al nodulilor tiroidieni și rezultatele investigațiilor standard

Diagnosticul funcțional al NiT în cercetarea noastră a demarat cu examinările de laborator. Aprecierea statutului funcțional al NiT s-a efectuat în baza valorilor T_3/FT_3 , T_4/FT_4 și TSH. Valori ale triiodotironinei sub limita de jos a intervalului de referință s-au identificat la 4 (3,2%) pacienți, iar depășirea limitei superioare s-a constatat la 2 (1,6%) pacienți. Valorile tiroxinei au fost sub nivelul normei la 1 (0,8%) pacienți, valori înalte fiind determinate la 4 (3,2%) pacienți. Un TSH micșorat s-a decelat în 9 (7,2%) cazuri, pe când un TSH mărit s-a observat la 2 (1,6%) pacienți. Media valorilor serice ale hormonilor tiroidieni și TSH-ului, cât și valorile minime și maxime sunt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 9. Valorile serice ale hormonilor tiroidieni și TSH

Indicator	T ₃ /FT ₃ (ng/dl)	T ₄ /FT ₄ (pg/ml)	TSH (μIU/ml)
Media	5,1390	52,9565	1,7727
Nr. de pacienți	124	124	124
Deviația standard	20,35134	52,85651	1,25428
Mediana	2,40	18,05	1,53
Minimum	0,19	0,86	0,01
Maximum	219,00	239,00	8,35
IIQ	2,12	86,60	1,46

Unele discrepanțe pot apărea între rezultatele de laborator, deoarece valorile hormonilor tiroidieni sunt dependente de vârstă, sex, stil de viață, apartenența la o zonă geografică iod-deficientă, precum și de ritmul circadian și variațiile sezoniere [191]. Astfel 115 (92,7%) (95% ÎÎ 87,9 - 96,8) pacienți s-au aflat în stare de eutiroidie, 7 (5,6%) (95% ÎÎ 1,6 - 9,7) în hipertiroidie și 2 (1,6%) (95% ÎÎ 0,0 - 4,0) în hipotiroidie. Hipertiroidie subclinică a fost depistată la 2 (1,6%) pacienți.

Markerii proceselor autoimune Anti-TPO și Anti-Tg au prezentat cote înalte la 2 (1,6%) (95% ÎÎ 0,0 - 4,0) pacienți. De sine stătător, Anti-TPO a fost majorat la 7 (5,6%) (95% ÎÎ 1,6 - 9,7) pacienți, iar Anti-Tg la 2 (1,6%) (95% ÎÎ 0,0 - 4,0) pacienți, cu valori medii reflectate în tabelul 10.

Tabelul 10. Valorile serice ale Anti-TPO și Anti-Tg

Indicator	Anti-TPO (IU/ml)	Anti-Tg (IU/ml)
Media	61,6148	36,4202
Nr. de pacienți	124	124
Deviația standard	195,04917	95,33960
Mediana	10,95	20,00
Minimum	0,40	0,04
Maximum	1140,00	909,00
IIQ	7,85	11,28

Prezența anticorpilor respectivi demonstrează apariția NiT pe fondalul Tiroiditei autoimune Hashimoto, Anti-TPO fiind asociat într-un grad mai mare acestei afecțiuni decât Anti-Tg (figura 20, 21).

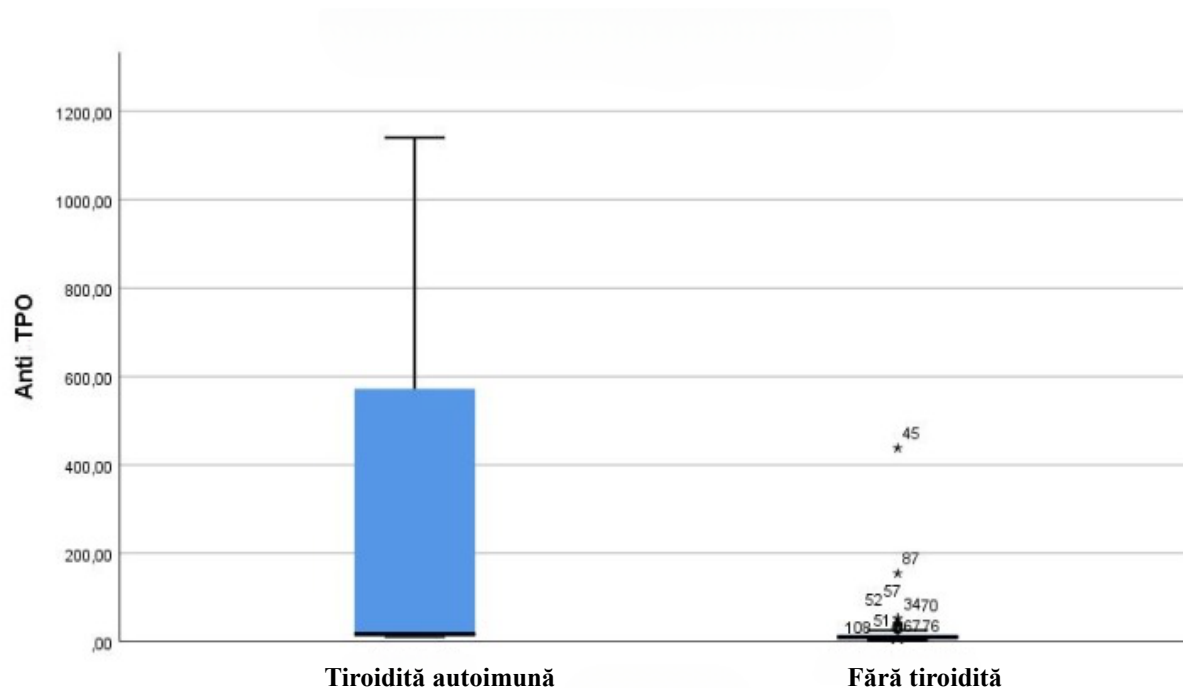


Figura 20. Interrelația dintre valorile Anti-TPO și tiroidita autoimună

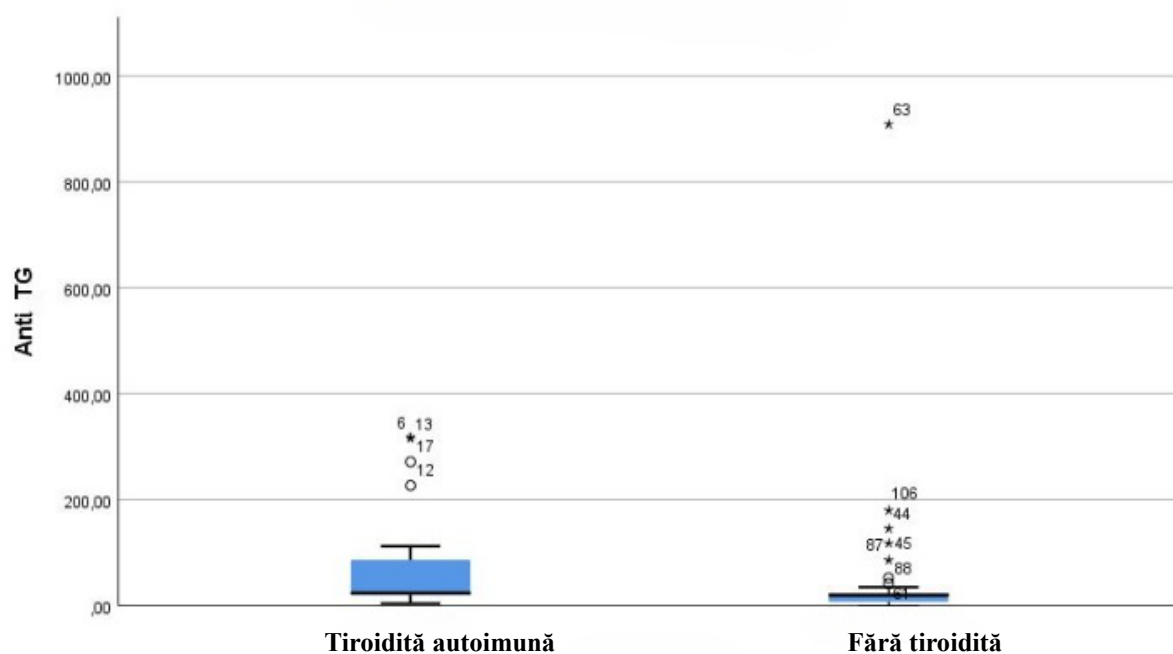


Figura 21. Interrelația dintre valorile Anti-Tg și tiroidita autoimună

Testarea pentru calcitonină a relevat valori peste nivelul de referință la 3 (2,4%) (95% ÎÎ 0,8 - 7,3) paciente, iar Tg obținut a fost elevat la 7 (5,6%) (95% ÎÎ 1,6 - 9,7) pacienți (tabelul 11). Majorarea sincronă a ambilor markeri tumorali nu s-a depistat la nici-un pacient.

Tabelul 11. Valorile serice ale calcitoninei și Tg

Indicator	Calcitonina (pg/ml)	Tg (ng/ml)
Media	9,9321	33,6153
Nr. de pacienți	124	124
Deviația standard	57,55349	36,07472
Mediana	2,0	22,20
Minimum	0,36	0,20
Maximum	585,00	233,00
IIQ	1,64	37,50

Scintigrafia GT a fost efectuată la 115 pacienți și a urmărit estimarea funcțională individuală a NiT. Cei mai mulți NiT au fost hipofuncționali, fiind depistați la 92 (74,2%) (95% ÎI 66,9 - 81,5) pacienți (figura 22).

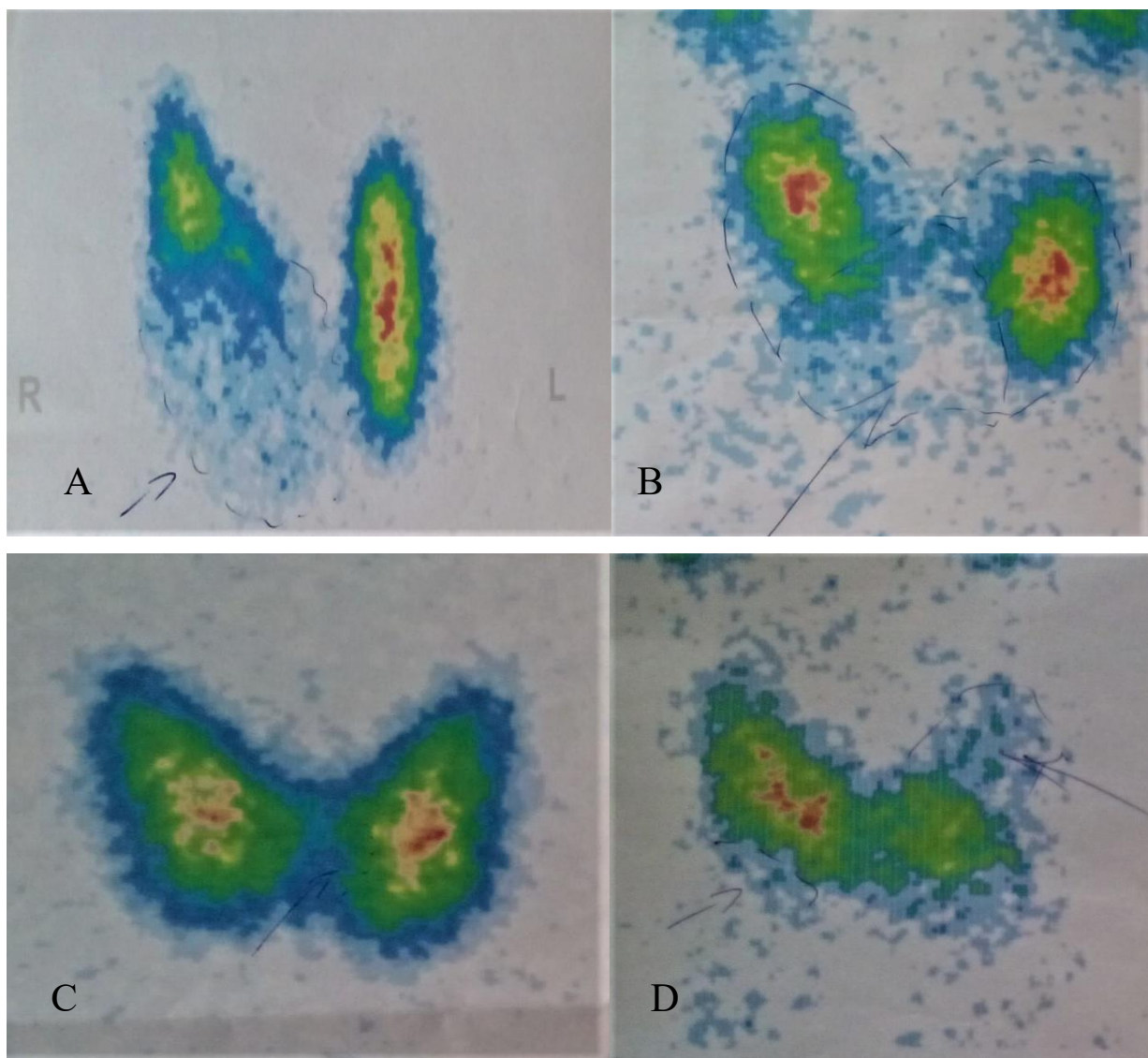


Figura 22. Noduli tiroidieni scintigrafic „reci”

A - Nodul al lobului tiroidian drept; **B** – Nodul ce ocupă polul inferior al lobului drept și istmul; **C** – Nodul al istmului tiroidian; **D** – Noduli ai ambilor lobi

Noduli hiperfuncționali au fost decelați la 11 (8,9%) (95% ÎÎ 4,0 - 14,5) pacienți (figura 23) și în 8 (6.5%) (95% ÎÎ 2,4 - 11,3) cazuri au fost „calzi” (figura 24).

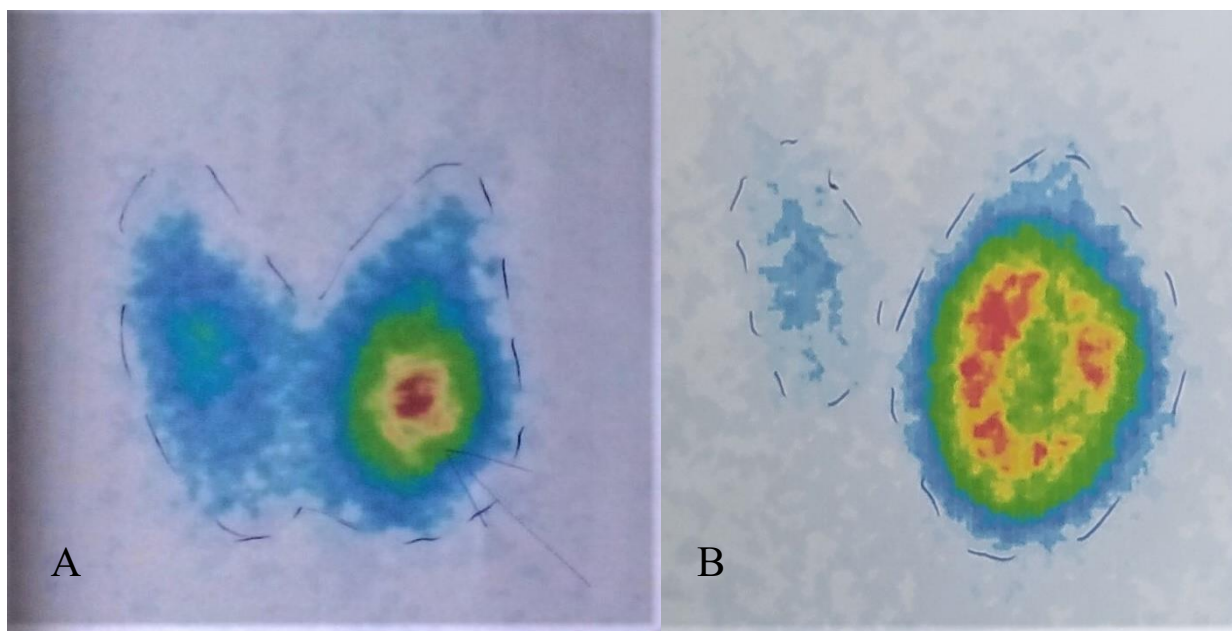


Figura 23. Noduli tiroidieni scintigrafic „fierbinți”:
A - Nodul centrolobar al lobului tiroidian stâng; B – Nodul totolobar al lobului tiroidian stâng și lipsa istmului

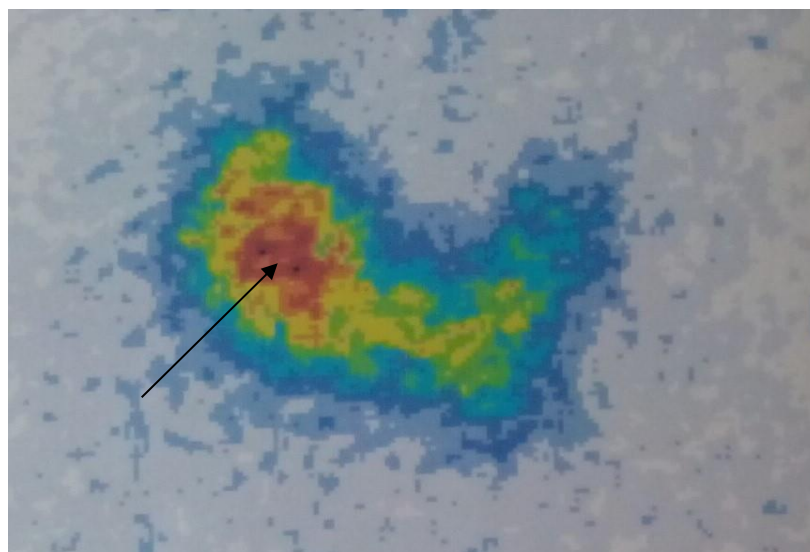


Figura 24. Nodul tiroidian scintigrafic „cald”

Datorită heterogenității NiT și proprietăților distincte de captare a PRF, în cazul nodulilor multipli, am întâlnit tabloul scintigrafic de simultaneitate a NiT „calzi” sau „fierbinți” cu cei „reci” (figura 25), care presupun un grad de complexitate decizională în tactica ulterioară cu referire la dimensiunile NiT și suspjecția de malignitate.

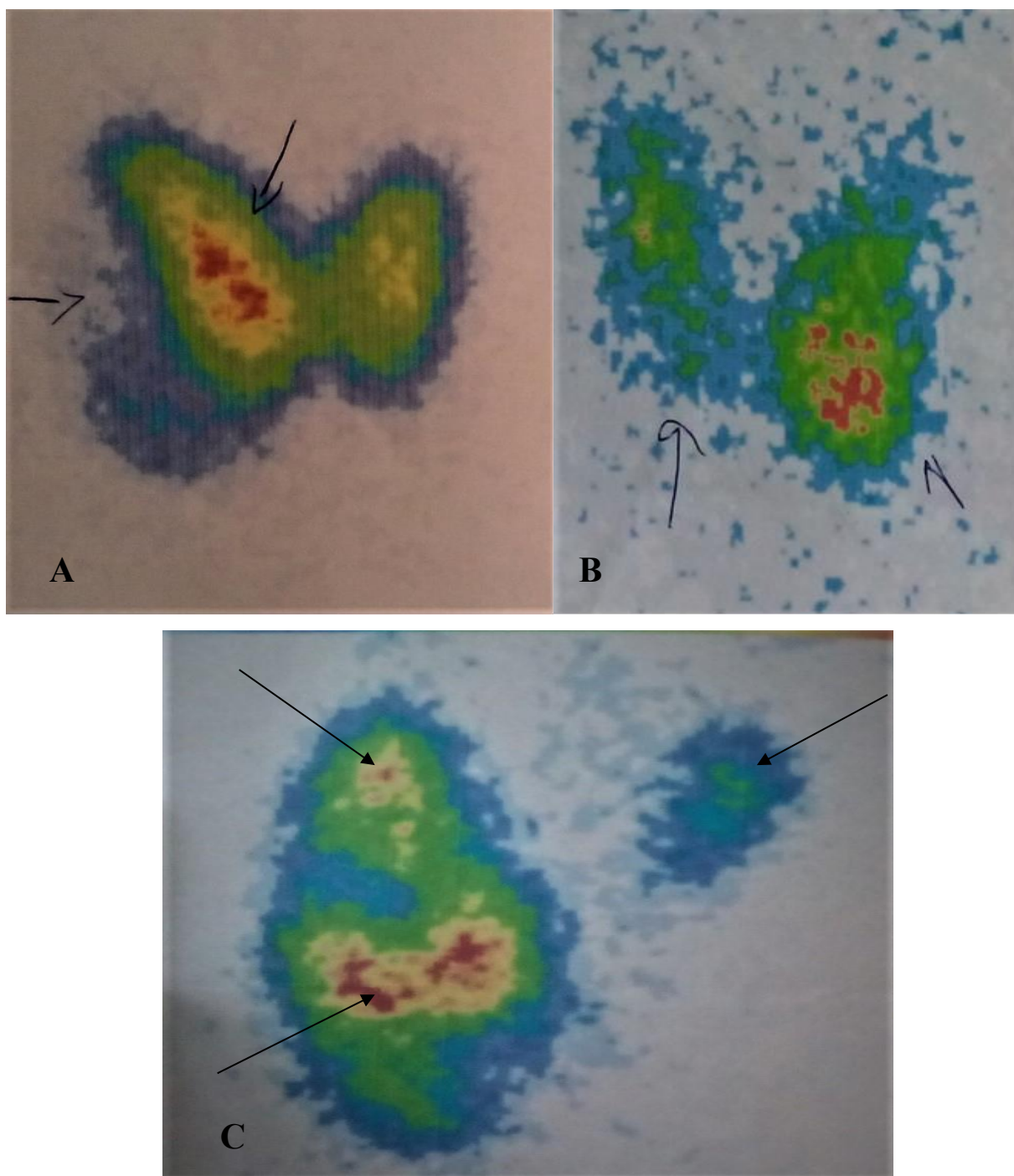


Figura 25. Noduli tiroidieni scintigrafic „combinați”:

**A - Nodul „rece” mediolateral și nodul „fierbinte” supero-medial al lobului tiroidian drept;
 B – Nodul „rece” al polului inferior al lobului drept și nodul „cald” al polului inferior al lobului stâng; C – Nodul „cald” în polului superior al lobului tiroidian drept, nodul „fierbinte” în 1/3 medie a lobului tiroidian drept și nodul „rece” în polului superior al lobului tiroidian stâng**

La 4 (3,2%) (95% ÎÎ 0,8 - 7,3) pacienți, NiT nu au fost depistați scintigrafic, deoarece amplasarea posterioară nu a permis obținerea imaginilor corespunzătoare. De asemenea, NiT de dimensiuni < 1,0 cm din cadrul gușilor multinodulare nu au fost evidențiați în toate cazurile.

Indicii probelor sanguine standarde – analiza generală și biochimică a sângelui, coagulograma nu au prezentat abateri (tabelul 12).

Tabelul 12. Rezultatele probelor sanguine ale pacienților cu noduli tiroidieni

Indici	Media	Mediana	Deviația standard	IIQ
Hemoglobina (g/l)	135,4589	135,00	11,51416	14,75
Eritrocite (x 10¹²)	4,4824	4,50	0,36693	0,55
Leucocite (x 10⁹)	6,3494	6,1350	1,60753	1,88
Trombocite (x 10⁹)	241,3548	238,00	46,97693	64,00
Limfocite (%)	31,0500	30,00	8,42194	12,00
VSH (mm/oră)	12,9355	11,00	8,77148	10,00
Proteina totală (g/l)	75,9054	75,2750	6,52291	8,83
Uree (mmol/l)	4,8919	4,70	1,26493	1,62
Creatinina (mmol/l)	70,7991	70,30	12,72617	17,83
Bilirubina totală (mmol/l)	11,8585	11,30	4,78971	5,98
Glucosa (mmol/l)	5,3598	5,18	0,94952	0,84
ALAT (u/l)	24,0765	21,00	12,51557	13,00
ASAT (u/l)	21,0040	19,00	7,38659	8,98
Amilaza (u/l)	57,2855	53,05	26,26171	25,05
Protrombina (%)	94,8712	94,00	9,09260	10,00
Fibrinogen (g/l)	3,1145	3,0650	0,58568	0,76
INR	1,0570	1,04	0,10714	0,11

După sistemul ABO, pacienții cu grupa sanguină A (II) au dezvoltat predominant NiT -64 (51,6%) (95% ÎÎ 42,7 - 60,5) cazuri, urmați de pacienții cu grupa sanguină O (I) - 33 (26,6%) (95% ÎÎ 19,4 - 34,7) și B (III) - 21 (16,9%) (95% ÎÎ 10,5 - 24,2), iar posesorii grupei AB (IV) au fost afectați într-un număr mai mic 6 (4,8%) (95% ÎÎ 1,6 - 8,9). O prevalență a NiT s-a constatat și la pacienții cu Rh factor pozitiv 106 (85,5%) (95% ÎÎ 79,0 - 91,1), spre deosebire de pacienții cu Rh factor negativ – 18 (14,5%) (95% ÎÎ 8,9 - 21,0).

Urograma la pacienții din studiu nu a dezvăluit modificări. La radiografia cutiei toracice particularități nu au fost, fiind încadrată în limita normelor de vârstă.

În EKG pacienților studiați au intervenit modificări la 18 (14,5%) (95% ÎÎ 8,9 - 21,0), care s-au manifestat prin tulburări de ritm - 5 (4,0%) (95% ÎÎ 0,8 - 8,1), tulburări de conducere - 4 (3,2%) (95% ÎÎ 0,8 - 7,3), hipertrofii de ventricol stâng - 2 (1,6%) (95% ÎÎ 0,0 - 4,0) și schimbări combinate - 7 (5,6%) (95% ÎÎ 1,6 - 9,7) cazuri.

3.3. Estimarea diagnosticului ultrasonografic al nodulilor tiroidieni

Imaginea ultrasonografică a GT traduce fidel dimensiunile, structura, raporturile cu organele adiacente și nu în ultimul rând prezența și caracteristicile formațiunilor nodulare din interiorul parenchimului tiroidian (figura 26).

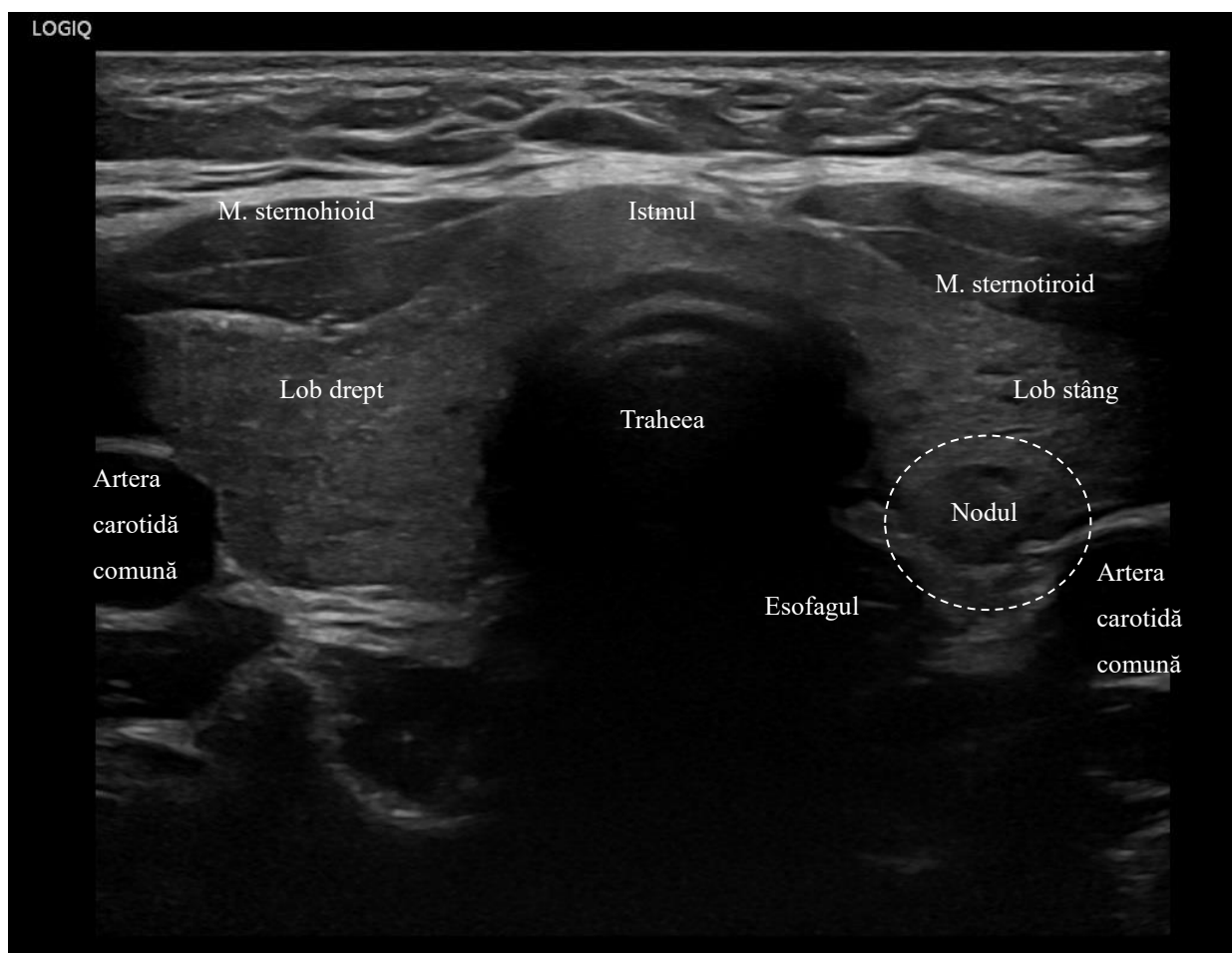


Figura 26. Aspectul imagistic al glandei tiroide și nodulului tiroidian

Dimensiunile NiT studiați au fost cuprinse între 0,8 și 6,0 cm. Conform repartizării pe grupuri dimensionale (tabelul 13), cei mai mulți pacienți au prezentat NiT cu dimensiuni $\geq 0,8$ și $\leq 1,9$ cm, numărul de pacienți fiind în descreștere în următoarele grupuri, cu cel mai redus număr în grupul 5,0-6,0 cm.

Tabelul 13. Repartizarea pacienților cu noduli tiroidieni după dimensiunile nodulilor

Dimensiunile nodulilor (cm)	Frecvența nr. (%)	95% ÎÎ
0,8-1,9	56 (45,2)	35,5 - 54,0
2,0-2,9	32 (25,8)	18,5 - 33,9
3,0-3,9	20 (16,1)	9,7 - 22,6
4,0-4,9	11 (8,9)	4,0 - 14,5
5,0-6,0	5 (4,0)	0,8 - 8,1
Total	124 (100,0)	100,0 - 100,0

Respectând terminologia sistemului internațional de raportare a imagisticii GT și anume a NiT, am descris compoziția, ecogenitatea, forma, marginile și prezența sau absența calcinatelor la subiecții din studiu.

Compoziția NiT la mai mult din jumătate de pacienți 80 (64,5%) (95% ÎÎ 55,6 - 72,6) a fost combinată, noduli solizi s-au apreciat în 38 (30,6%) (95% ÎÎ 22,6 - 37,9) cazuri și în 6 (4,8%) (95% ÎÎ 1,6 - 8,9) cazuri s-au evidențiat noduli chistici (figura 27). Conținutul NiT se reflectă și asupra ecogenității acestora (figura 28, 29). Ecogenitate obișnuită (izo-ecogenitate) a NiT am înregistrat la 52 (41,9%) (95% ÎÎ 33,9 - 51,6) pacienți, hipoecogenitate - la 46 (37,1%) (95% ÎÎ 28,2 - 45,9) pacienți, iar NiT hiperecoici și anecoici s-au determinat la 24 (19,4%) (95% ÎÎ 1,9 - 25,8) și respectiv la 2 (1,6%) (95% ÎÎ 0,0 - 4,0) pacienți.

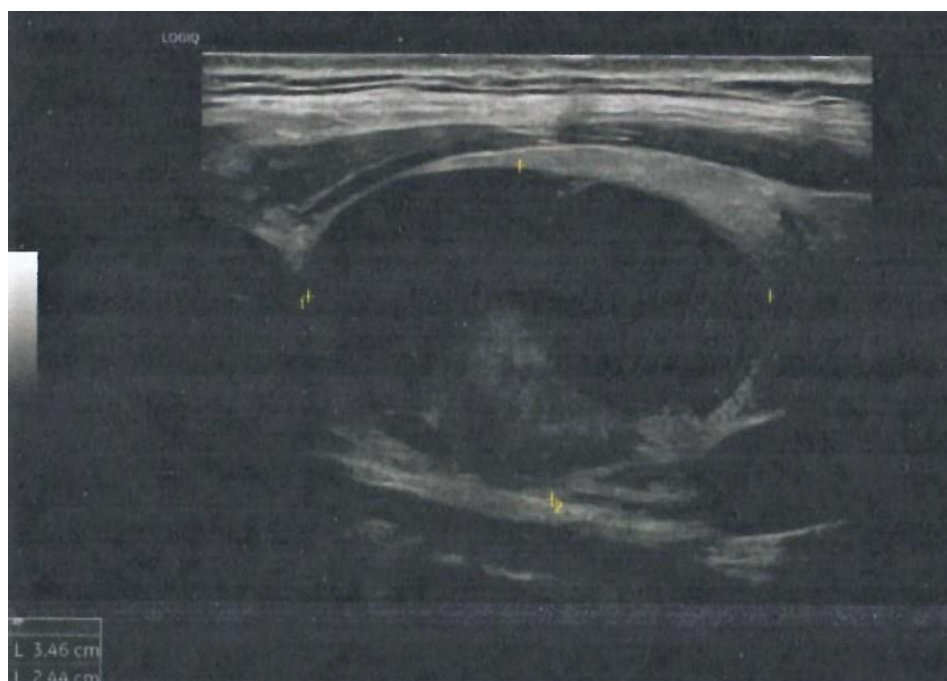


Figura 27. Aspectul ecografic al NT chistic, predominant anecoic, cu margini netede (TI-RADS 1-2)

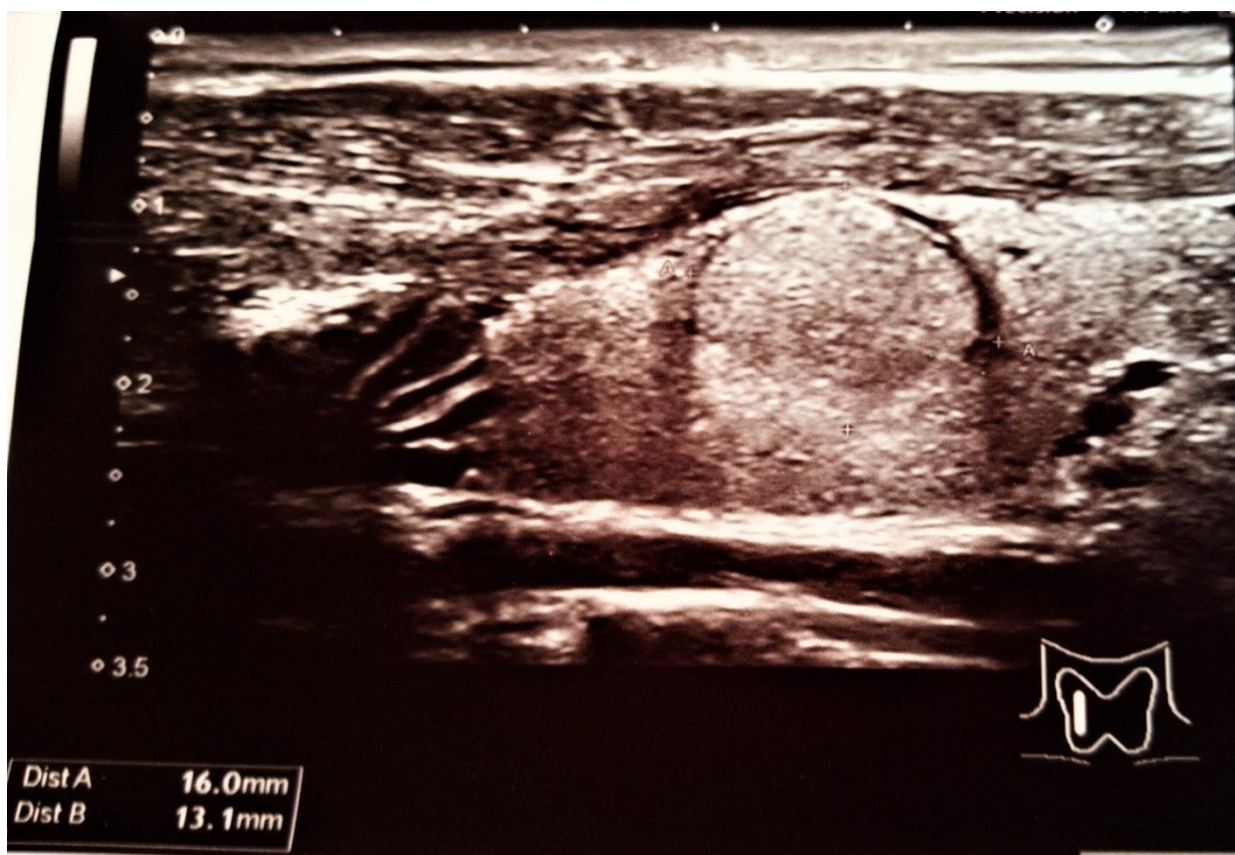


Figura 28. Aspectul ecografic al NT solid, izoechoic, contur regulat (TI-RADS 3)

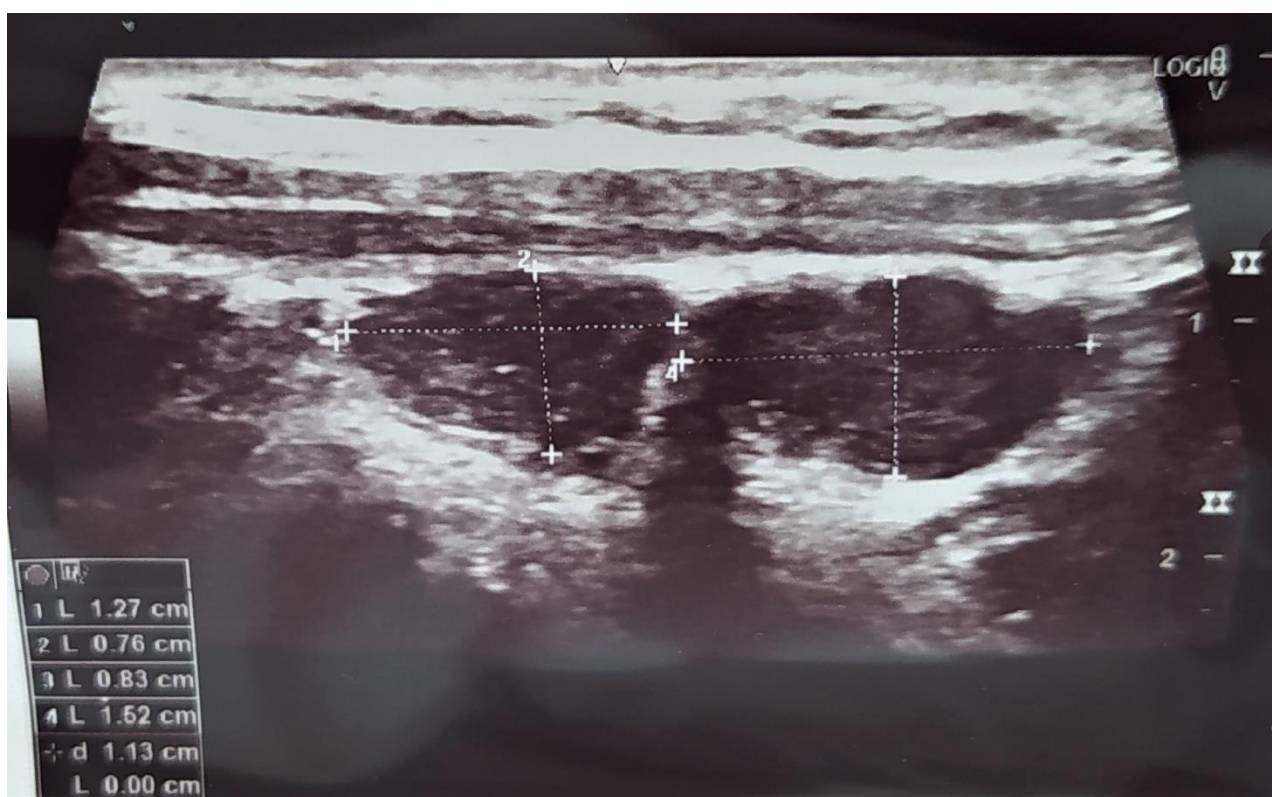


Figura 29. Aspectul ecografic al NiT solizi cu incluziuni coloidale, intens hipoechoici, contur boselat (TI-RADS 4)

După formă au predominat NiT „mai lați decât înalți”, „mai înalți decât lați” constituind doar 11 (8,9%) (95% ÎÎ 4,0 - 13,7). Și marginile nodulilor cel mai des au fost vizualizate clar, fiind netede în 106 (85,5%) (95% ÎÎ 79,0 - 91,1) cazuri. Extensie extratiroidiană nu s-a constatat în rândul nodulilor evaluați.

Focare ecogenice sub aspect de macrocalcinate și calcinate punctiforme s-au apreciat în 10 (8,1%) (95% ÎÎ 3,2 - 13,7) și corespunzător în 9 (7,3%) (95% ÎÎ 3,2 - 12,1) cazuri (figura 30).

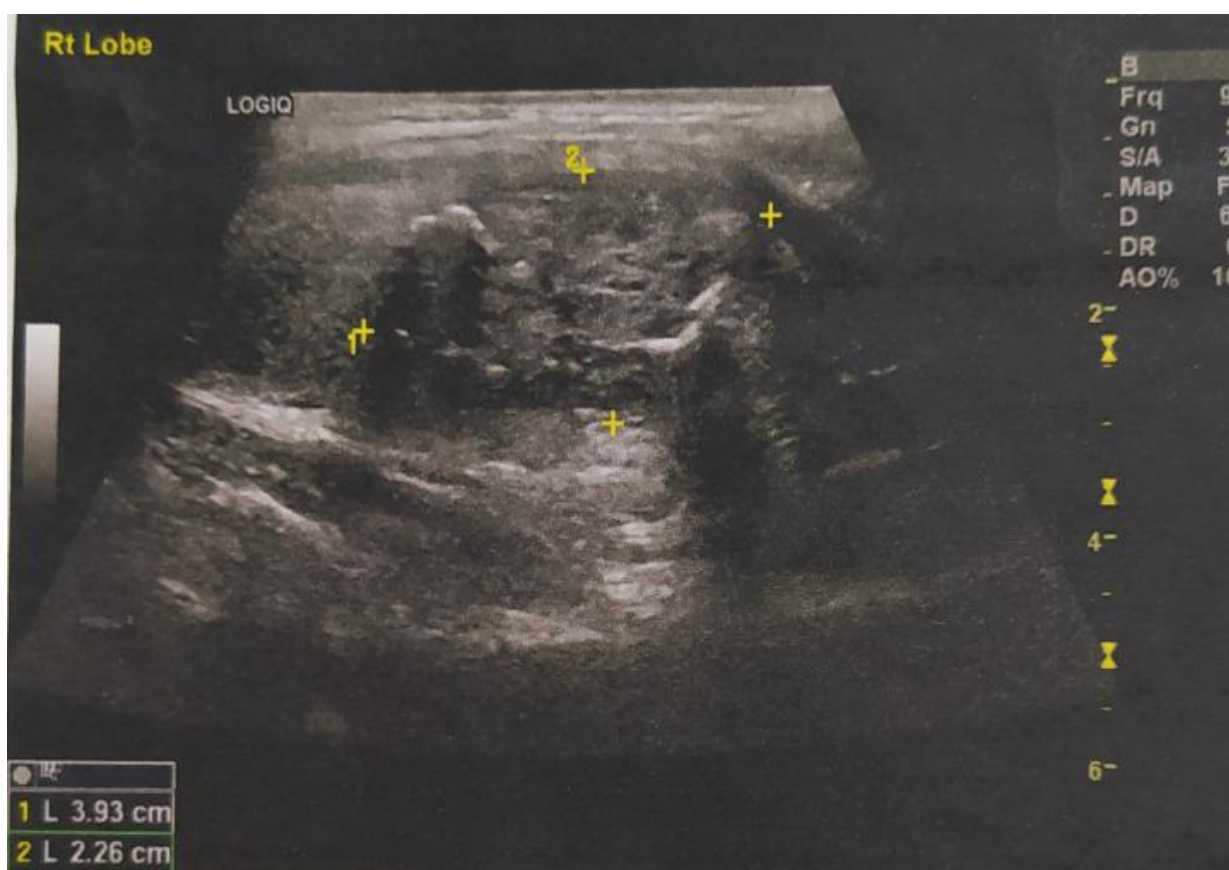


Figura 30. Aspectul ecografic al NT de structură neomogenă cu incluziuni lichidiene, hipoechoic, contur neregulat, calcificări periferice și punctiforme centrale (TI-RADS 5)

La explorarea regiunii cervicale, exceptând aprecierea NiT conform criteriilor TI-RADS, s-au examinat și ganglionii cervicali regionali. Adenopatie cervicală a fost depistată ecografic la 10 (8,1%) (95% ÎÎ 3,2 - 12,9) pacienți. Într-un singur caz adenopatia a conturat semne ecografice suspecte de malignitate, pe când în restul cazurilor s-au raportat modificări de ordin reactiv.

Arhetipul cel mai frecvent de vascularizare a NiT, estimat prin Doppler Color, a fost cel mixt, ceea ce semnifică o vascularizare intra- și perinodulară, urmat de vascularizarea periferică, intranodulară și într-un procent mai redus NiT erau lipsiți de vascularizare, după cum este afișat în figura 31.

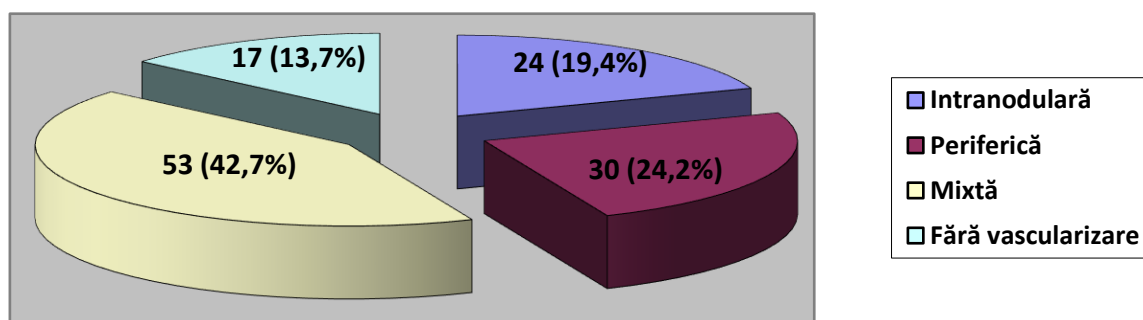
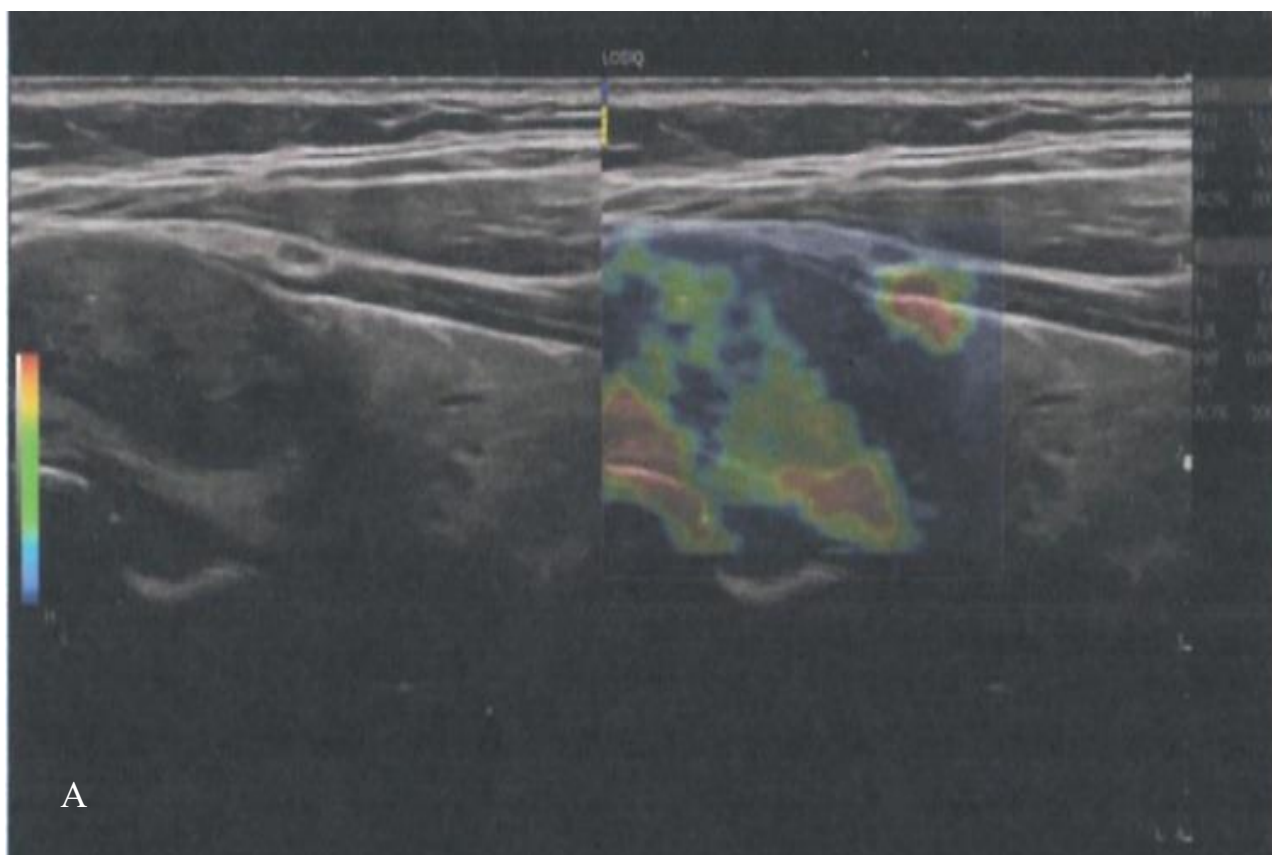


Figura 31. Arhetipurile de vascularizare ale nodulilor tiroidieni

Sonoelastografia a fost posibil de efectuat la 114 pacienți. NiT sonoelastografic s-au manifestat prin țesuturi elastice la 93 (74,4%) (95% ÎI 66,9 - 81,5) pacienți, iar cu țesuturi rigide s-au remarcat în 21 (16,9%) (95% ÎI 10,5 - 23,4) cazuri.

Combinarea imaginii ecografice 2D cu sonoelastografia și dopplerografia crește calitatea tabloului imagistic al NiT prin delimitarea certă față de țesuturile adiacente, îndeosebi a nodulilor izoecogeni, identificarea zonelor solide cu rigiditate crescută și vascularizare intensă peri- și/sau intranodulară (figura 32).



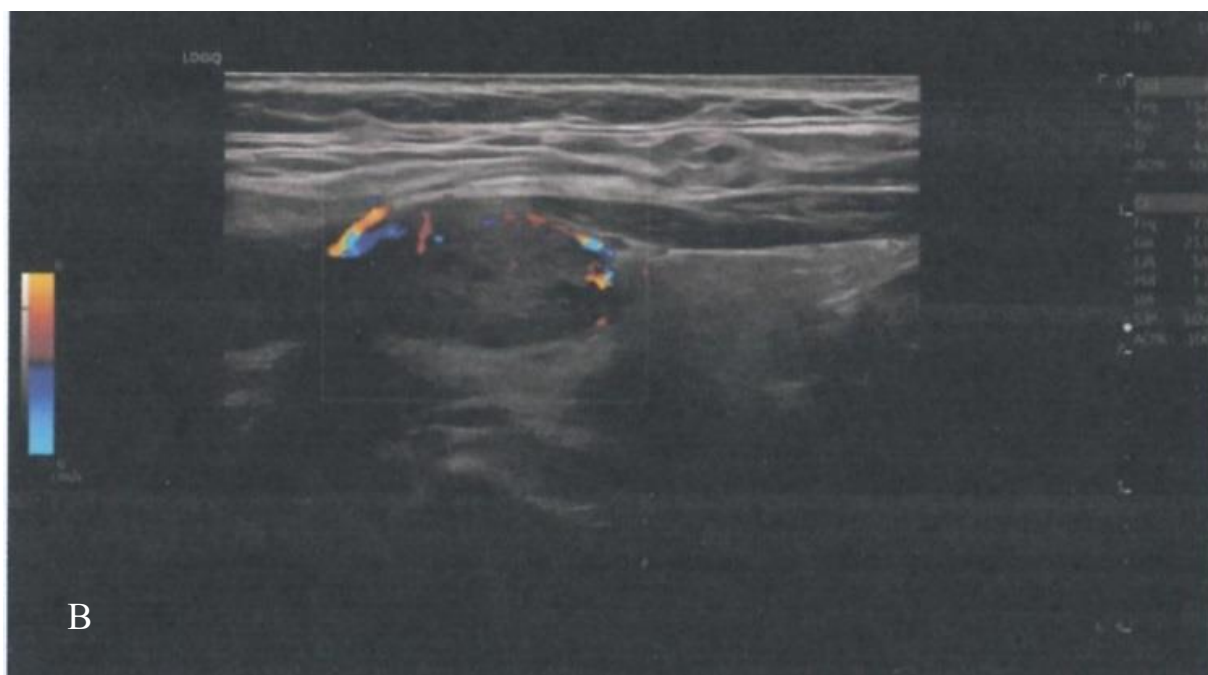
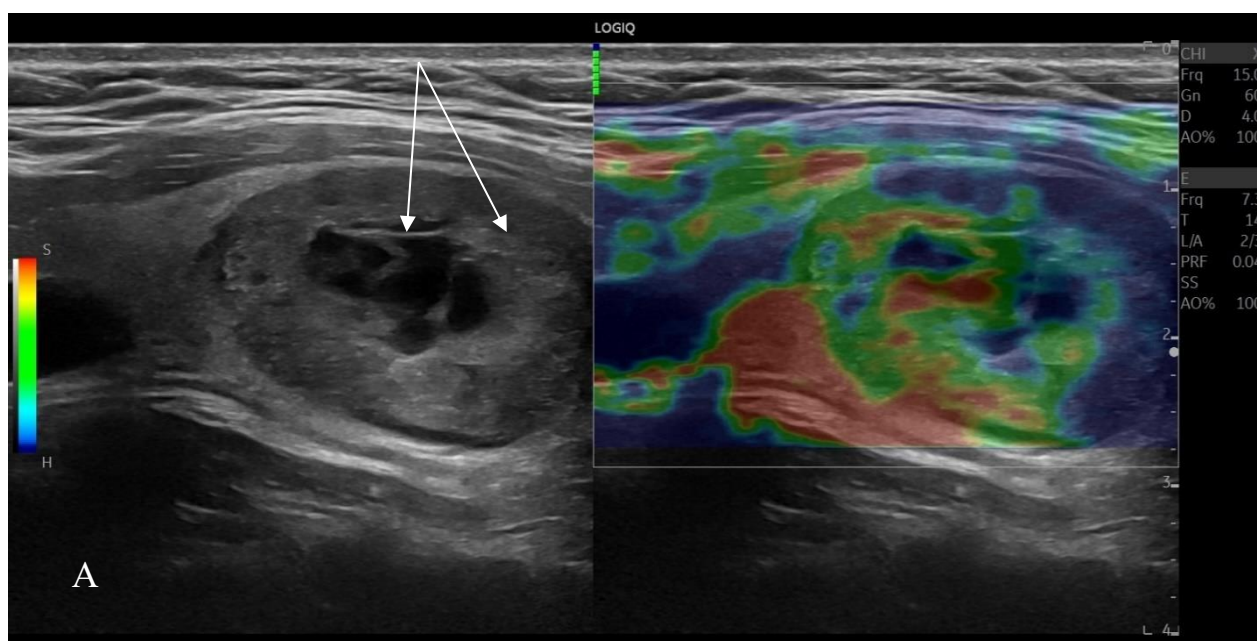


Figura 32. Imaginea ecografică al NT rigid sonoelastografic (A) cu vascularizare predominantă periferică și unice vase intranodulare (B)

În contextul îmbinării acestor procedee, utilizarea lor își are rostul și în nodulii cu incluziuni lichidiene. Acești noduli fiind coloizi sau fiind supuși unui proces de degenerescență chistică datorită unei hemoragii intranodulare spontane sau post FNA, evocă semne de malignitate cu ridicarea problemelor de diagnostic [72,76]. Reziduurile procesului de degenerescență se pot depune sub formă de calcificări, iar septurile intrachistice pot mima structurile papilare ale PTC, demascate de țesuturile elastice și lipsa vascularizării (figura 33).



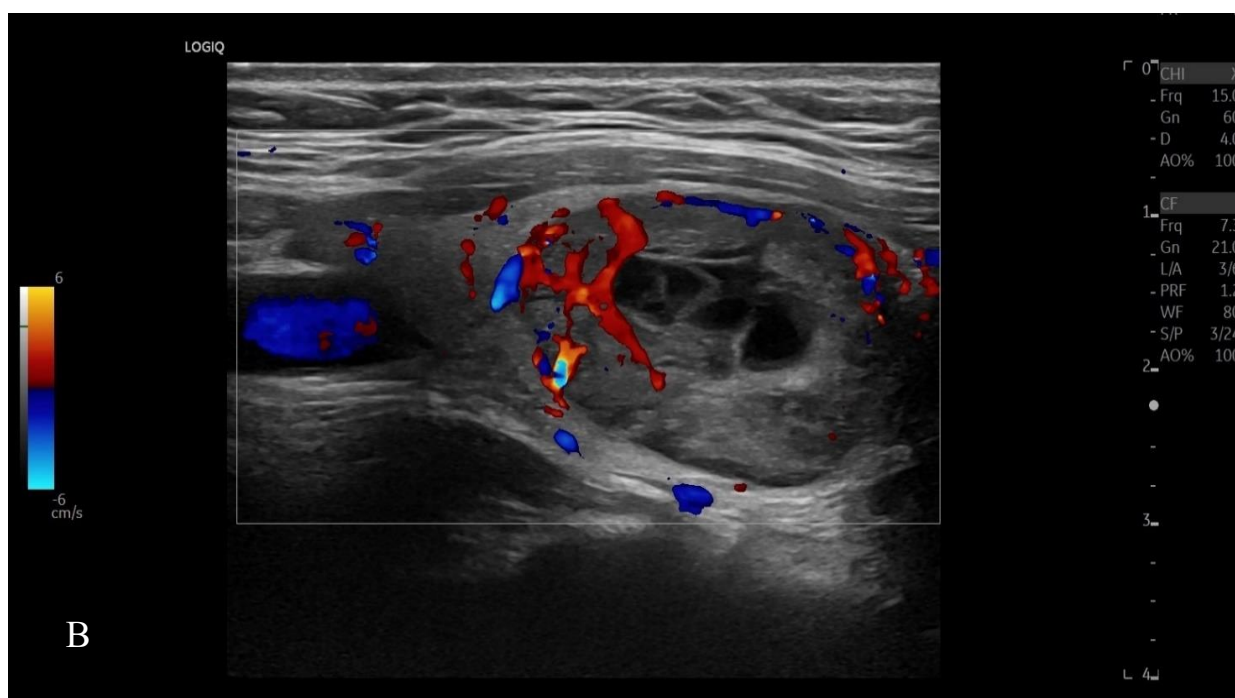


Figura 33. **Imaginea ecografică al NT cu incluziuni lichidiene delimitate de țesut elastic (A) (săgețile indică calcificări liniare și punctiforme) și avasculare (B)**

În urma criteriilor de evaluare ultrasonografice, majoritatea NiT cercetați s-au atribuit claselor TI-RADS III-V, care sugerează suspiciune de malignitate de la joasă la ridicată. O sistematizare pe aceste categorii este dificil de realizat datorită polimorfismului NiT, care deși aparțin aceleiași clase TI-RADS prin însumarea punctajului, se disting prin conținut, ecogenitate, formă, margini și focare ecogenice. În cercetarea noastră nu s-au regăsit noduli, care să integreze toate semnele ecografice înalt suspecte de malignitate - conținut solid, foarte hipoecegen, „mai înalt decât lat”, cu extensie extratiroidiană și microcalcificări.

3.4. Rezultatele și particularitățile diagnosticului citologic și histologic

Examenul citologic este recomandat de ghidurile internaționale ca etapă următoare în diagnosticul NiT cu semne ecografice de suspiciune. După obținerea rezultatelor imagistice, 53 pacienți au fost supuși FNA. Conform citogramei, în tabelul 14 este reprezentată distribuția pacienților pe categorii taxonomice TBSRTC.

Se remarcă caracterul benign al NiT, categoria în care s-a încadrat cel mai mare număr de pacienți. Un număr impunător de pacienți au fost diagnosticați cu Atipie de semnificație nedeterminată și Neoplasm folicular sau oncocitar, cele 2 categorii Bethesda considerate nedeterminate, care necesită confirmarea sau infirmarea caracterului malign prin utilizarea altor metode.

Tabelul 14. Distribuția pacienților cu noduli tiroidieni conform rezultatului citologic

Categoria Bethesda	Frecvența nr. (%)	95% ÎÎ
Nondiagnostic	2 (1,6)	0,0 – 4,0
Benign	17 (13,7)	8,1- 20,2
Atipie cu semnificație nedeterminată	14 (11,3)	5,6 - 16,9
Neoplasm folicular/oncocitar	11 (8,9)	4,0 - 14,5
Suspiciune de malignitate	8 (6,5)	2,4 - 11,3
Malign	1 (0,8)	0,0 - 2,4

Refuzul categoric la efectuarea FNA a survenit din partea a 6 pacienți, consemnat în fișa de observație medicală, care prezentau indicații pentru această procedură. Motivele refuzului fiind legate de complicațiile posibile ale FNA. Pe lângă durerea determinată de invazivitatea procedurii, în literatură sunt descrise hemoragia activă sau formarea hematomului în 1,9% - 6,4%, diseminarea procesului tumoral în țesuturile alăturate – 0,14% și foarte rar procese acute purulente sau paralizie tranzitorie de coarde vocale [192]. În studiul efectuat complicații după puncție-aspirație a NiT nu s-au înregistrat.

Am utilizat IFS pentru excluderea procesului malign, certificarea diagnosticului citologic nedeterminat și ghidare în necesitatea extinderii tiroidectomiilor, cu efectuarea în total a 83 de proceduri. Leziuni benigne ca nodulii hiperplastici, tiroiditici, coloizi sau adenomatoși (figura 34) au constituit 69 (55,6%) (95% ÎÎ 46,8 - 63,7) cazuri. Secțiuni la „gheață” cu rezultat malign s-au constatat în 14 (11,3%) (95% ÎÎ 5,6 - 16,9) cazuri.

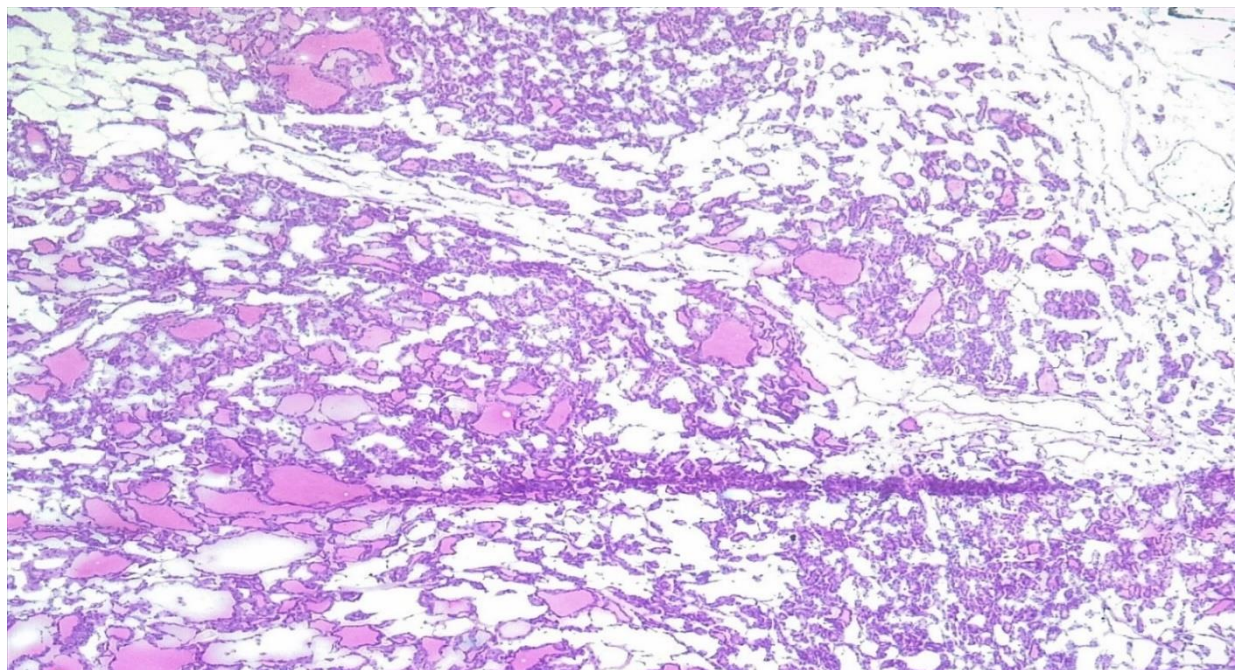


Figura 34. Secțiune la „gheață” a nodulului cu adenom folicular (structuri foliculare benigne cu pattern mixt micro- normofolicular și solid) (x 4). H-E

Diferențierea leziunilor foliculare benigne de cele maligne presupune vizualizarea capsulei nodulului, a cărei invazie semnifică un proces malign și poate fi depistată doar prin examen histologic, citogramele nefiind concludente în aceste situații (figura 34).

IFS deține întâietate și în cazul diagnosticului carcinomului papilar datorită atestării structurilor papilare formate din axe fibro-vasculare tapetate cu celule atipice cu caracteristici nucleare specifice (figura 35).

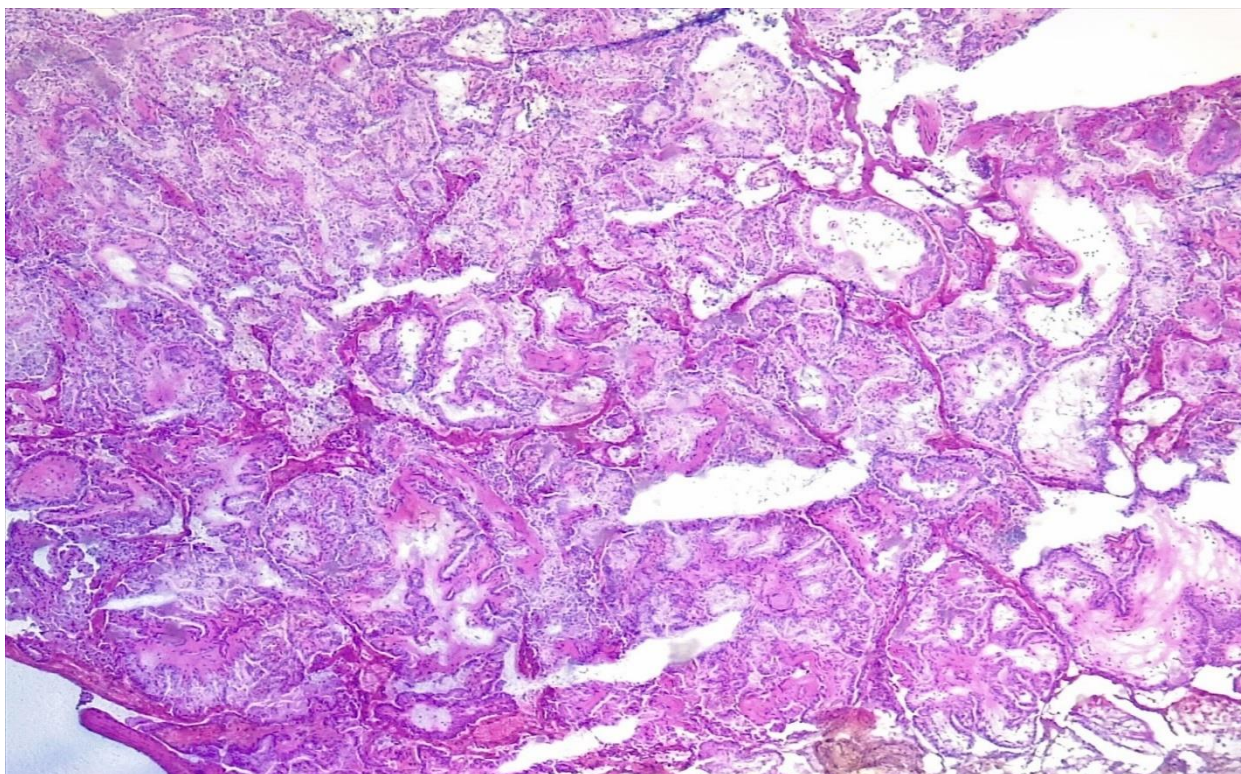


Figura 35. Secțiune la „gheață” a nodulului cu carcinom papilar (x 4). H-E

Rezultatele benigne obținute la examen histologic extemporaneu au determinat finisarea intervenției chirurgicale în volumul de exereză inițial. În cazul raportării rezultatelor maligne am recurs la tiroidectomii totale. Acordul pacienților la extinderea volumului operator a fost primit preoperator, după informarea, explicațiile și discuțiile consensuale.

Piese postoperatorii la toți pacienții au fost supuse investigației histopatologice prin care s-a precizat diagnosticul final (figura 36, 37).

La examinarea materialului histopatologic al NiT s-au confirmat un șir de nosologii benigne și maligne expuse în tabelul 15.

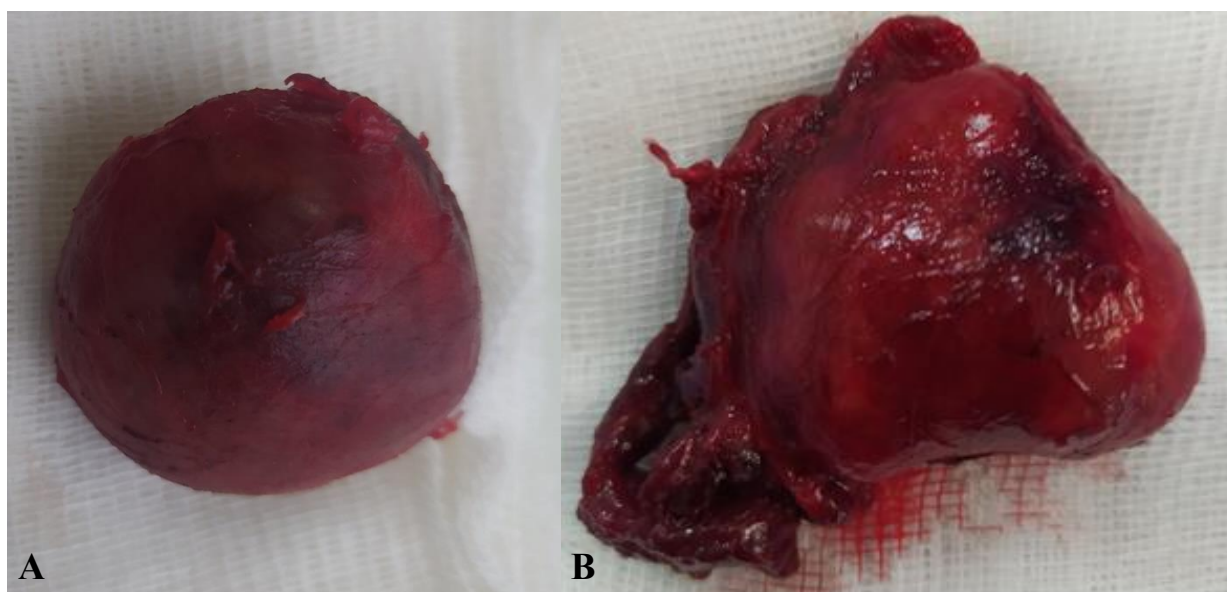


Figura 36. Aspect macroscopic al NiT solitar:
A - nodul totolobar, B – nodul ce ocupă 3/4 din lobul tiroidian



Figura 37. Aspect macroscopic al nodulilor multipli în ambii lobi ai glandei tiroide

Tabelul 15. Repartizarea pacienților cu NiT conform rezultatului histopatologic

Rezultat histopatologic	Frecvența nr. (%)	95% ÎÎ
Gușă	43 (34,7)	26,6 – 43,5
Carcinom papilar	8 (6,5)	2,4 - 11,3
Carcinom papilar, varianta foliculară	3 (2,4)	0,0 - 5,6
Carcinom folicular	10 (8,1)	4,0 - 12,9
Carcinom cu celule Hürthle	1 (0,8)	0,0 - 2,4
Adenom folicular	57 (46,0)	36,3 - 54,0
Oncocitom	2 (1,6)	0,0 – 4,0
Total	124 (100,0)	100,0 - 100,0

Majoritatea NiT au fost de etiologie benignă reprezentată esențial de adenomul folicular în 46,0% și de gușă în 34,7%.

Gușile nodulare sau multinodulare s-au vizualizat ca micro- și/sau macrofoliculare cu modificări coloidale, adenomatoase degenerative și stromale (figura 38, 39). În unele cazuri au fost descrise și evenimente de fibroză cicatricială, focare cristaloide și pietrificate.

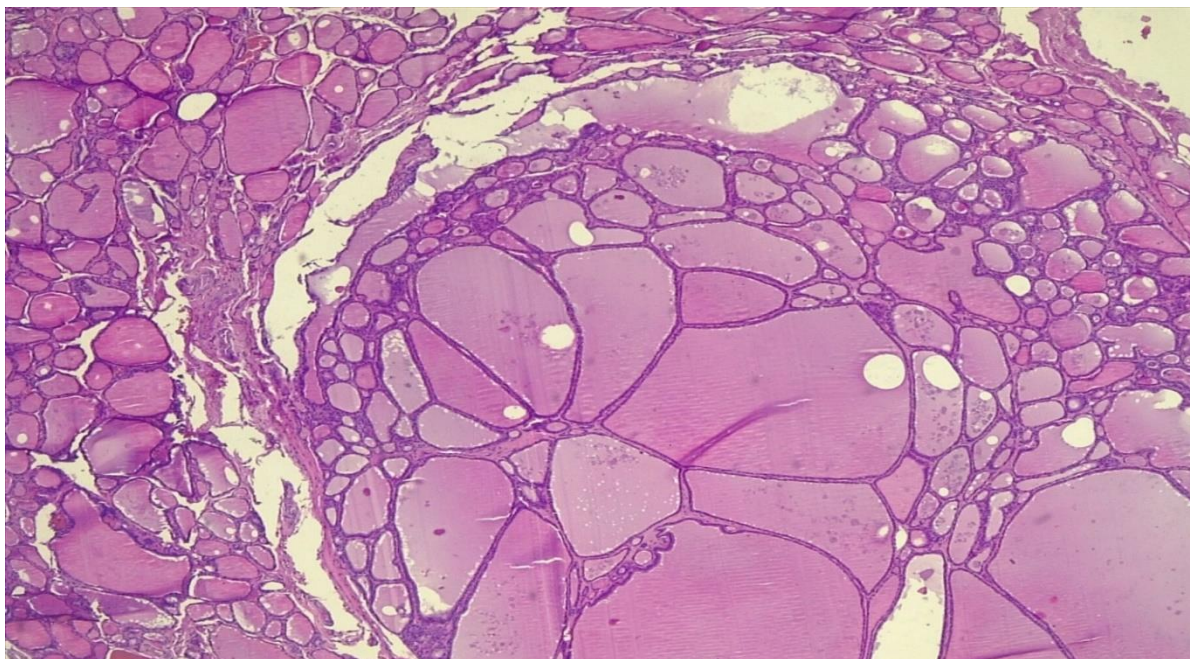


Figura 38. Tabloul microscopic al gușii nodulare micro- macrofoliculară (x 10). H-E

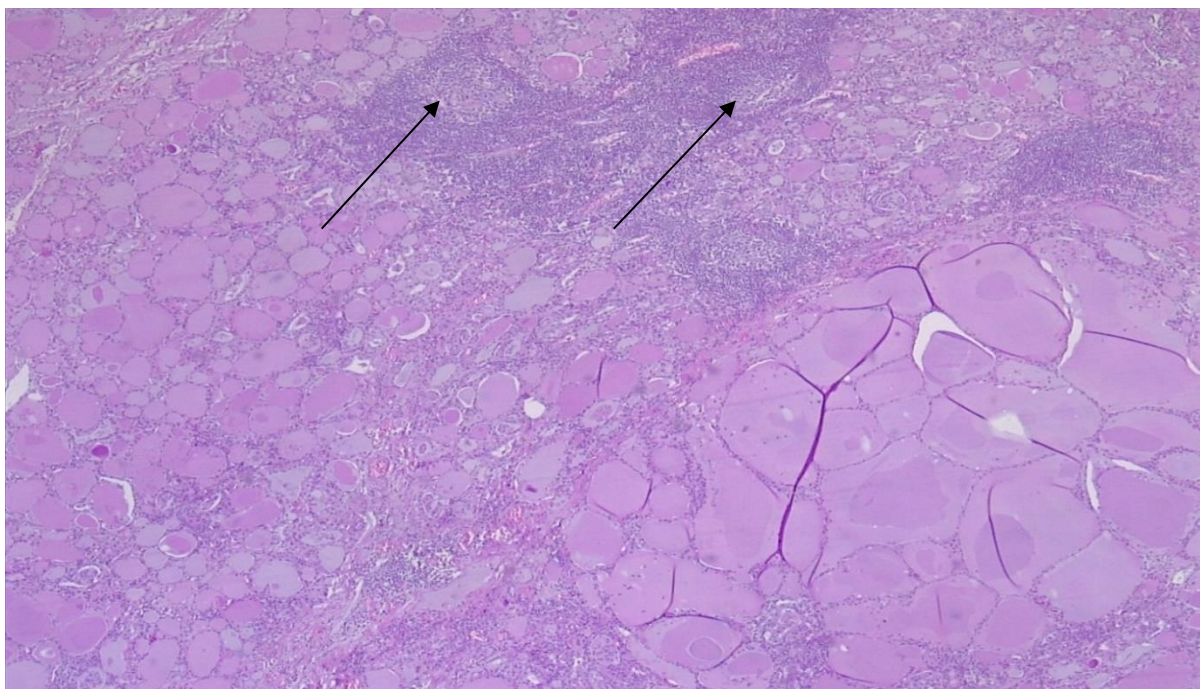


Figura 39. Tabloul microscopic al gușii nodulare pe fondal de Tiroidită autoimună Hashimoto (interstițiu infiltrat de limfocite ce formează foliculi reactivi cu centre germinative) (x 4). H-E

Adenoamele foliculare s-au caracterizat prin pattern micro-, macro- și/sau normofolicular, solid sau papilar în particular sau în asociere (figura 40). Adenoame cu pattern solid dominant nu am depistat.

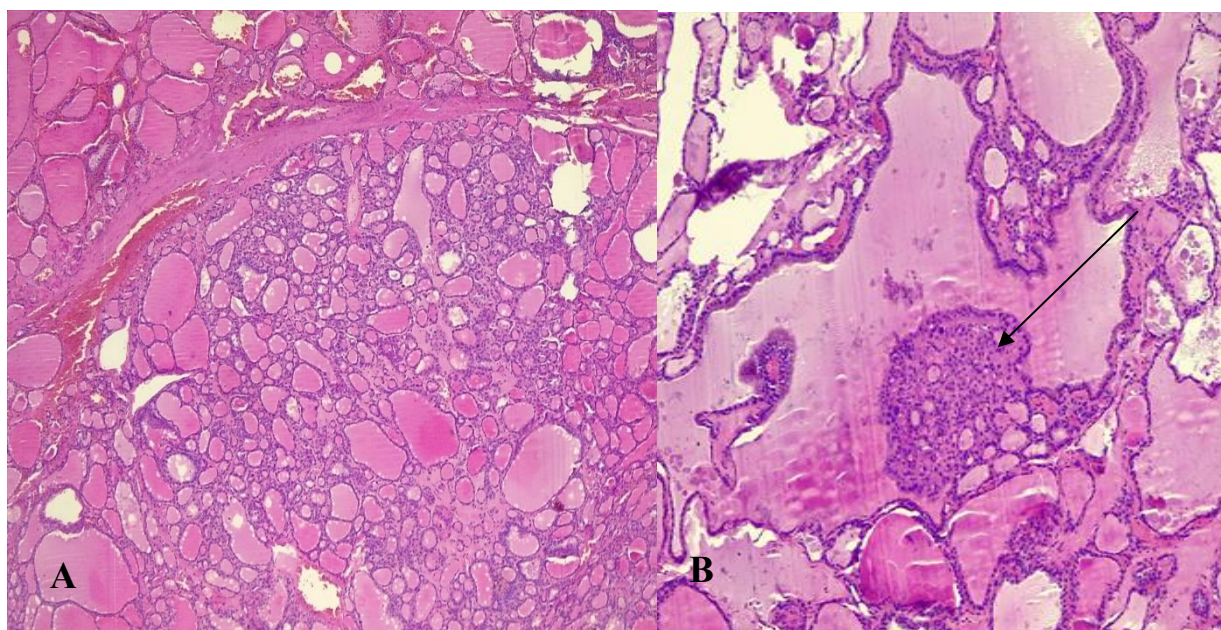


Figura 40. Tabloul microscopic al adenomului folicular:
A - cu pattern micro- macrofolicular (x 4), B – cu pattern papilar (săgeata indică polsterul Sanderson) (x 10). H-E

Adenoamele oncocitice au constituit 2 (1,6%) (95% ÎI 0,0 – 4,0) cazuri și s-au manifestat prin structuri foliculare formate de celule cu citoplasma eozinofilă (celule Hürthle) (figura 41).

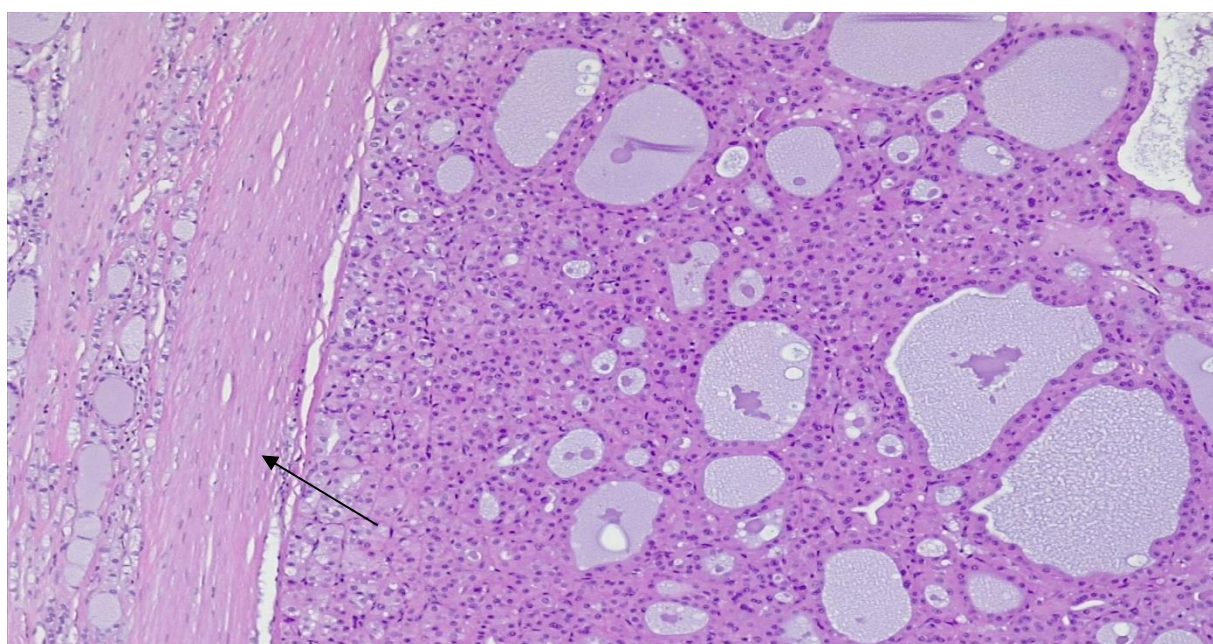


Figura 41. Tabloul microscopic al adenomului oncocitic cu capsula tumorală intactă (x 10). H-E

Tumorile maligne au fost detectate în 22 (17,74%) (95% ÎI 10,4 - 24,6) cazuri, fiind reprezentate de carcinoame diferențiate. În comparație cu datele literaturii, frecvența NiT maligni în studiul nostru depășește cifrele relatate de 5 - 15%.

Carcinomul papilar în varianta convențională a încadrat structuri papilare cu caracteristici nucleare papilare și prezența corpiilor psamomatoși, fiind evidențiat în 8 (6,5%) (95% ÎI 2,4 - 11,3) cazuri (figura 42). Varianta foliculară a PTC s-a depistat doar în 3 (2,4%) (95% ÎI 0,8 - 7,3) cazuri, microscopic cu apariția structurilor neoplazice foliculare.

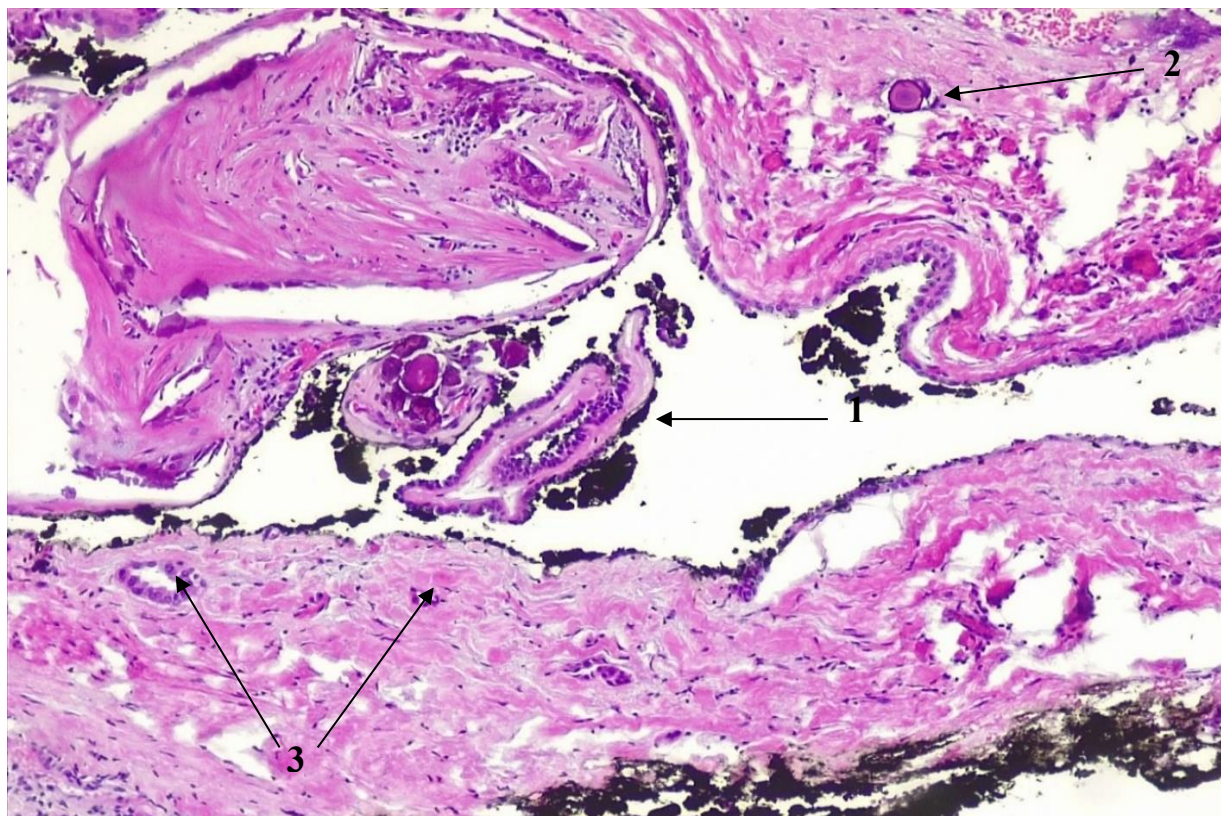


Figura 42. Tabloul microscopic al carcinomului papilar, varianta convențională cu structuri papilare (1), corpi psamoma (2) și invazie focală în capsula proprie a tumorii (3) (x 10). H-E

Carcinomul folicular a fost confirmat în 10 (8,1%) (95% ÎI 4,0 - 12,9) cazuri și pe lângă morfologia foliculară a prezentat o invazivitate minimă în capsula tumorală (figura 43).

Histopatologic, într-un caz NT s-a dovedit a fi carcinom oncotic cu includerea celulelor Hürthle (figura 44). Carcinoame medulare și slab diferențiate nu s-au decelat la investigația histopatologică.

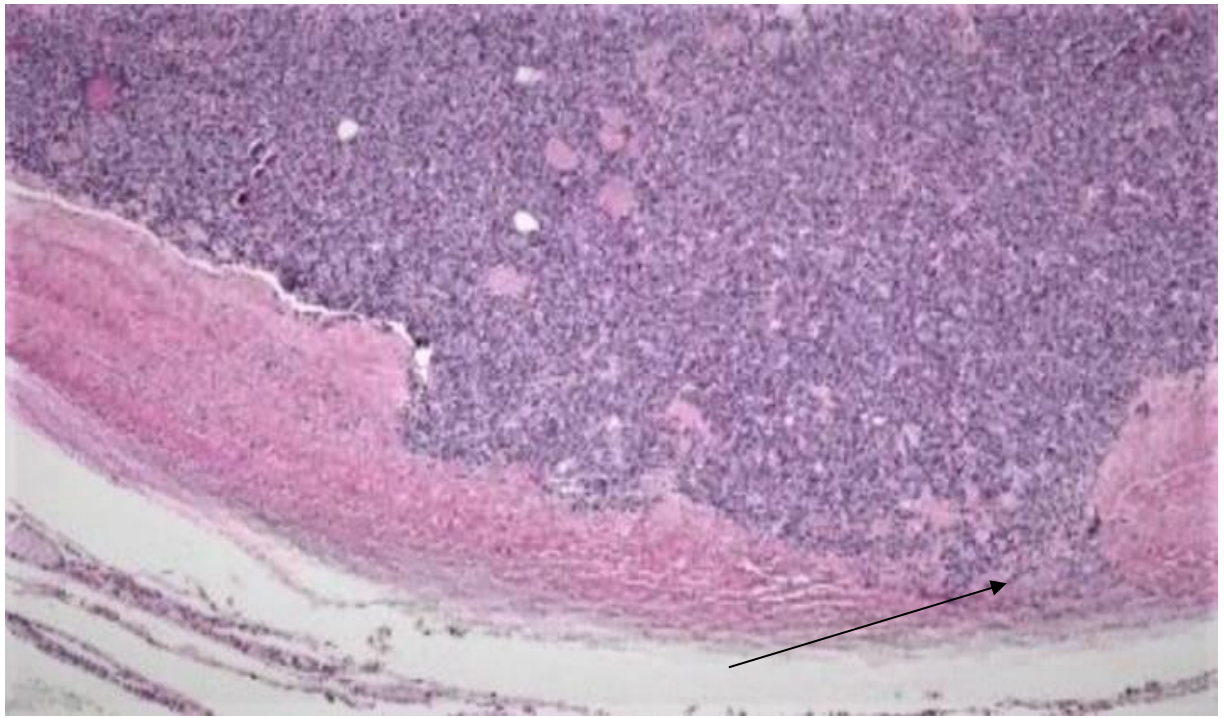


Figura 43. Tabloul microscopic al carcinomului folicular cu invazia incompletă a capsulei tumorale (x 20). H-E

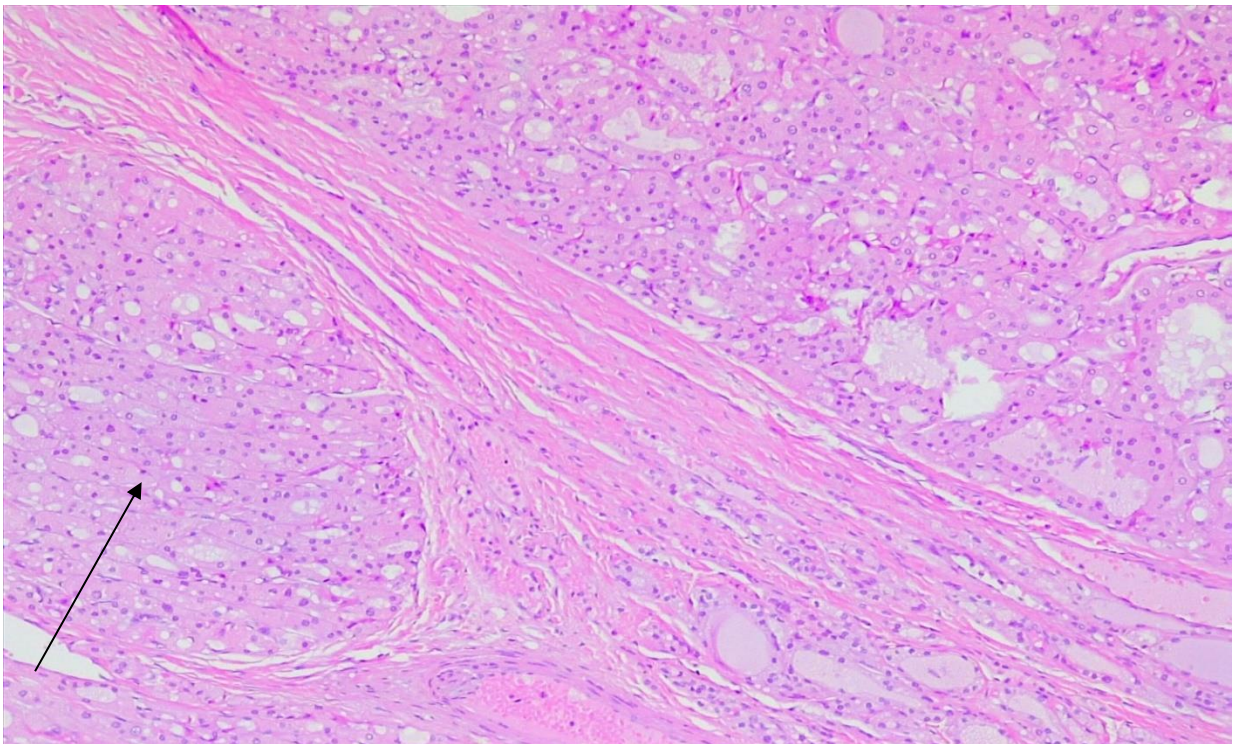


Figura 44. Tabloul microscopic al carcinomului oncotic cu invazie în capsula tumorală îngroșată (x 10). H-E

În urma examinării fragmentelor tisulare nu am constatat invazia completă a capsulei tumorale și respectiv a celei tiroidiene, ceea ce semnifică lipsa extensiei extratiroidiene și păstrarea intactă a marginii de rezecție chirurgicală.

3.5. Manifestările clinice ale nodulilor tiroidieni maligni și acuratețea metodelor de diagnostic.

Confirmarea naturii maligne a NiT permite rezumarea datelor legate de aspectele clinice, paraclinice și morfologice ale acestora.

Referindu-ne la grupurile de vârstă, CT a afectat majoritar în 8 (36,4%) (95% ÎÎ 15,8 - 57,9) cazuri pacienții cu vârsta cuprinsă între 25 și 34 ani, într-un număr mai mic pacienții cu vârsta între 55 și 64 ani, în celelalte grupuri prezentând o frecvență constantă după cum urmează în tabelul 16.

Tabelul 16. Repartizarea pacienților cu noduli tiroidieni maligni după grupuri de vârstă

Grup de vârstă, ani	Frecvența nr. (%)	95% ÎÎ
25-34	8 (36,4)	15,8 - 57,9
35-44	4 (18,2)	4,3 - 35,0
45-54	4 (18,2)	4,0 - 36,4
55-64	2 (9,1)	0,0 - 23,5
65-74	4 (18,2)	3,8 - 35,0
Total	22 (100,0)	100,0 - 100,0

La bărbați NiT maligni s-au depistat în 5 (25%) (95% ÎÎ 4,3 - 39,1) cazuri și a predominant carcinomul papilar, într-o proporție egală a variantelor convențională și foliculară, iar carcinom folicular s-a evidențiat doar într-un singur caz. Cele mai multe cazuri de FTC s-au depistat în rândul femeilor, inclusiv și un caz de HTC, urmate de PTC în varianta clasică și cea foliculară (figura 45). Deci, femeile sunt mai predispuse la tumorile tiroidiene cu risc de invazivitate și metastazare la distanță.

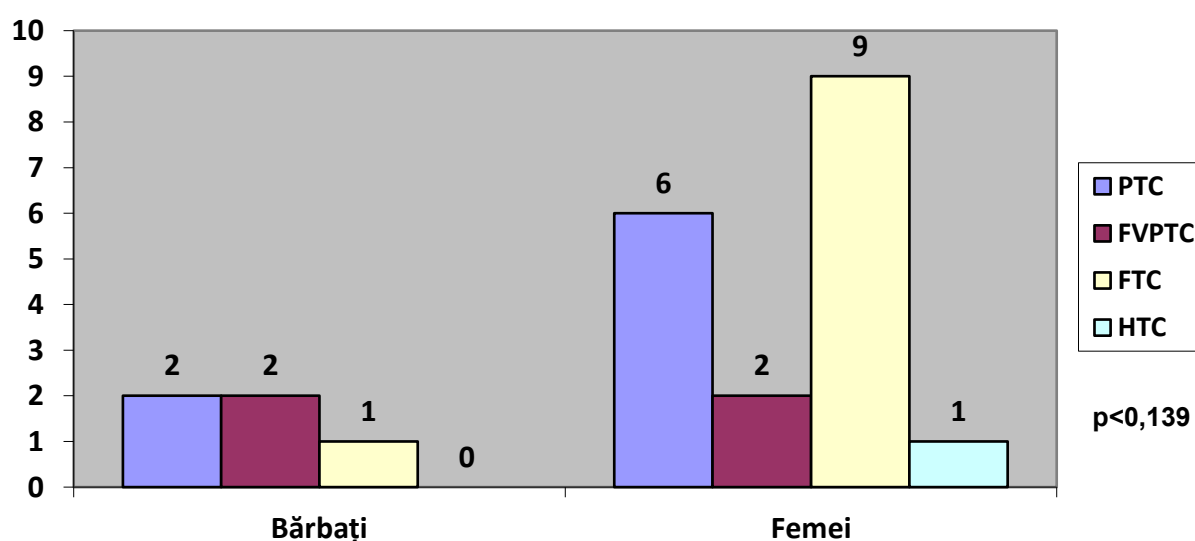


Figura 45. Repartizarea pacienților cu noduli tiroidieni maligni după apartenența la gen

Este de remarcat că, NiT maligni după dimensiuni s-au integrat cu precădere în grupul de 1,0 - 1,9 cm și nu au depășit diametrul de 4,0 cm (tabelul 17).

Tabelul 17. Repartiția pacienților cu noduli tiroidieni maligni după dimensiunile nodulilor

Dimensiunile nodulilor (cm)	Frecvența nr. (%)	95% ÎÎ
1,0-1,9	9 (40,9)	20,8 - 63,2
2,0-2,9	5 (22,7)	5,3 - 40,9
3,0-4,0	8 (36,4)	10,0 - 47,6
Total	22 (100,0)	100,0 - 100,0

În studiile anterioare, se incrimina că dimensiunile NiT > 3,0 cm asociau un risc crescut de malignitate, însă mai recent Al-Hakami et. al (2020) demonstrează că NiT cu dimensiuni cuprinse între 1,0-1,9 cm domină în rândul pacienților cu cancer, iar vizând tipul histopatologic susține că riscul de carcinom folicular se mărește liniar cu dimensiunile nodulilor [193,194]. Aceiași tendință observăm și în cercetarea noastră, unde pacienții cu NiT pozitivi la FTC au avut dimensiuni cuprinse între > 1,5 - ≤ 2,0 cm (n=5) și > 3,0 - ≤ 4,0 cm (n=5).

Statutul funcțional al NiT maligni a fost prioritar normotiroidian, în stare de eutiroidie s-au aflat 19 (86,4%) pacienți. Pacienta depistată cu carcinom oncotic a prezentat hipotiroidie, iar 2 (9,1%) pacienți, confirmați cu PTC, au manifestat hipertiroidie. La estimarea indicatorilor statistici am obținut valorile redate în tabelul 18.

Tabelul 18. Indicatori statistici de acuratețe diagnostică ai testelor hormonale

Indicator	Valoare	95% ÎÎ
Sensibilitate	13,64%	2,91% - 34,91%
Specificitate	94,12%	87,64% - 97,81%
RFP	2,32	0,63 - 8,57
RFN	0,92	0,77 - 1,09
VPP	33,33%	11,92% - 64,88%
VPN	83,48%	80,95% - 85,73%
Acuratețe	79,84%	71,69% - 86,51%

Valori elevate ale Tg s-au constatat la 3 pacienți cu FTC și un pacient cu PTC, dar și la 3 pacienți cu adenom folicular, ceea ce presupune o informativitate redusă preoperatorie în calitate de marker tumoral, însă indirect ne orientează la un proces degenerativ în foliculii tiroidieni.

După cum am menționat, histopatologic nu a fost detectat nici-un caz de MTC, astfel valorile preoperatorii crescute ale calcitoninei nu au prezentat relevanță, fiind asociate cu adenom folicular, carcinom cu celule Hürtle și carcinom papilar.

Scintigrafic la 17 (89,5%) pacienți cu NiT maligni au fost hipofuncționali, iar 2 (10,5%) au fost hiperfuncționali, ultimii fiind confirmați ca FTC. Valoarea diagnostică a scintigrafiei este redată în tabelul 19.

Tabelul 19. Indicatori statistici de acuratețe diagnostică ai scintigrafiei glandei tiroide

Indicator	Valoare	95% Î
Sensibilitate	10,53%	1,30% - 33,14%
Specificitate	89,29%	80,63% - 94,98%
RFP	0,98	0,23 - 4,18
RFN	1,00	0,84 - 1,19
VPP	18,18%	4,96% - 48,62%
VPN	81,52%	78,80% - 83,96%
Acuratețe	74,76%	65,24% - 82,80%

Procentajul înalt al specificității și VPN semnifică că scintigrafia determină corect subiecții care nu prezintă CT.

Pentru estimarea valorii diagnostice a USG în evaluarea și depistarea NiT maligni parametrii statistici au fost calculați pentru fiecare aspect ecografic (tabelul 20).

Tabelul 20. Indicatori statistici de acuratețe diagnostică ai ultrasonografiei nodulilor tiroidieni

Indicator	Compoziție	
	Valoare	95% Î
Sensibilitate	100,00%	84,56% - 100,00%
Specificitate	5,88%	2,19% - 12,36%
RFP	1,06	1,01 - 1,12
RFN	0,00	
VPP	18,64%	17,92% - 19,39%
VPN	100,00%	
Acuratețe	22,58%	15,56% - 30,96%

Indicator	Ecogenitate	
	Valoare	95% Î
Sensibilitate	72,73%	49,78% - 89,27%
Specificitate	45,10%	35,22% - 55,26%

RFP	1,32	0,97 - 1,81
RFN	0,60	0,30 - 1,24
VPP	22,22%	17,32% - 28,04%
VPN	88,46%	78,95% - 94,00%
Acuratețe	50,00%	40,89% - 59,11%

Indicator	Formă	
	Valoare	95% ÎÎ
Sensibilitate	22,73%	7,82% - 45,37%
Specificitate	94,12%	87,64% - 97,81%
RFP	3,86	1,29 - 11,53
RFN	0,82	0,65 - 1,04
VPP	45,45%	21,82% - 71,33%
VPN	84,96%	81,75% - 87,68%
Acuratețe	81,45%	73,48% - 87,86%

Indicator	Margini	
	Valoare	95% ÎÎ
Sensibilitate	9,09%	1,12% - 29,16%
Specificitate	84,31%	75,78% - 90,76%
RFP	0,58	0,14 - 2,34
RFN	1,08	0,92 - 1,26
VPP	11,11%	3,00% - 33,55%
VPN	81,13%	78,62% - 83,41%
Acuratețe	70,97%	62,14% - 78,77%

Indicator	Focare ecogenice	
	Valoare	95% ÎÎ
Sensibilitate	9,09%	1,12% - 29,16%
Specificitate	83,33%	74,66% - 89,98%
RFP	0,55	0,14 - 2,19
RFN	1,09	0,93 - 1,28
VPP	10,53%	2,84% - 32,10%
VPN	80,95%	78,39% - 83,27%
Acuratețe	70,16%	61,29% - 78,04%

Indicator	Limfadenopatie cervicală	
	Valoare	95% ÎÎ
Sensibilitate	18,18%	5,19% - 40,28%

Specificitate	94,12%	87,64% - 97,81%
RFP	3,09	0,95 - 10,04
RFN	0,87	0,71 - 1,06
VPP	40,00%	17,03% - 68,41%
VPN	84,21%	81,32% - 86,72%
Acuratețe	80,65%	72,58% - 87,19%

Se reliefează o sensibilitate ridicată a nodulilor solizi și hipocogeni, invers proporțională cu acuratețea. Pe când nodulii de formă „mai înalt decât lat”, cu margini neregulate, focare ecogenice însoțiți de limfadenopatie cervicală neoplazică se remarcă prin specificitate și acuratețe elevate.

NiT maligni totuși au posedat în mare parte vascularizare mixtă și activă, în pofida datelor raportate de alți autori prin care tipul intranodular desemnează un CT. Vascularizarea intranodulară s-a atestat la 2 pacienți cu PTC și un pacient confirmat cu FTC. Astfel valoarea diagnostică a dopplerografiei este indicată în tabelul 21.

Tabelul 21. Indicatori statistici de acuratețe diagnostică ai dopplerografiei nodulilor tiroidieni

Indicator	Dopplerografie	
	Valoare	95% ÎÎ
Sensibilitate	75,00%	47,62% - 92,73%
Specificitate	38,81%	27,14% - 51,50%
RFP	1,23	0,87 - 1,72
RFN	0,64	0,26 - 1,59
VPP	22,64%	17,22% - 29,16%
VPN	86,67%	72,54% - 94,12%
Acuratețe	45,78%	34,79% - 57,08%

Deci remarcăm o sensibilitate de 75% a dopplerografiei, care ajută la stabilirea caracterului malign al nodulilor.

De asemenea, au fost apreciați parametrii statistici ai sonoelastografie în raport cu NiT maligni (tabelul 22). Ca și alte metode de diagnostic sonoelastografia a prezentat o specificitate, VPN și acuratețe semnificative.

Tabelul 22. Indicatori statistici de acuratețe diagnostică ai sonoelastografiei nodulilor tiroidieni

Indicator	Sonoelastografie	
	Valoare	95% ÎI
Sensibilitate	53,00%	48,32% - 89,37%
Specificitate	89,69 %	76,54% - 95,18%
RFP	0,1	0,08 - 0,6
RFN	0,53	0,11 - 0,6
VPP	47,36%	36,79% - 57,08%
VPN	91,57%	84,75% - 97,27%
Acuratețe	84,21%	80,63% - 94,98%

Ținem să specificăm că, tabloul ecografic nu este identic la toate cancerele. Se cunoaște că criteriile TI-RADS au fost acceptate în baza manifestărilor ecografice comune ale PTC, care însă nu se regăsesc cu aceeași probabilitate în FTC. Ne-am propus sistematizarea caracterelor ecografice ale pacienților confirmați cu FTC (tabelul 23).

Tabelul 23. Manifestările ecografice ale nodulilor tiroidieni cu FTC

Indicatori	Număr de pacienți
<i>Compoziție</i>	
Solid	n=1
Chistic	n=1
Combinat	n=8
<i>Ecogenitate</i>	
Izoecogen	n=8
Hipoecogen	-
Hiperecogen	n=2
<i>Formă</i>	
Mai înalt decât lat	-
Mai lat decât înalt	n=10
<i>Margini</i>	
Regulate	n=9
Neregulate	n=1
<i>Focare ecogenice</i>	
Prezente	-
Absente	n=10
<i>Limfadenopatie</i>	
Prezentă	n=1
Absentă	n=9
<i>Vascularizare</i>	
Perinodulară	n=3
Intranodulară	n=1
Mixtă	n=6

Sunt notabile divergențele NiT purtători de FTC față de cei cu PTC și se caracterizează prin compoziție solidă cu incluziuni lipidice, predominant izocogeni, de formă ovoidă cu diametrul orizontal mai mare față decât cel antero-posterior, cu margini regulate și vascularizare mixtă. Prezența calcinatelor și limfadenopatia nu sunt tipice pentru FTC.

Diagnosticul definitiv al NiT maligni a fost corelat și cu speciemenle citologice preoperatorii (tabelul 24).

Tabelul 24. Categoriile citologice determinate preoperator și frecvența nodulilor tiroidieni maligni confirmați histopatologic

Categoria Bethesda	Frecvența nr. (%)	95% Î
Benign	4 (18,2)	4,2 - 36,8
Atipie cu semnificație nedeterminată	2 (9,1)	0,0 - 25,0
Neoplasm folicular/oncocitar	3 (13,6)	0,0 - 30,0
Suspiciune de malignitate	2 (9,1)	0,0 - 22,2

Se determină rezultate histologice maligne printre categoriile Bethesda cu suspecție de malignitate, care variază de la 3% până la 40%, după Cibas et al. (2017) [133]. Valoarea diagnostică a FNA este redată în tabelul 25.

Tabelul 25. Indicatori statistici de acuratețe diagnostică ai FNA în nodulii tiroidieni maligni

Indicator	FNA	
	Valoare	95% Î
Sensibilitate	69,20%	55,51% - 82,89%
Specificitate	29,51%	17,17% - 41,85%
RFP	1,06	0,79 – 1,33
RFN	0,97	0,29 – 2,23
VPP	22,50%	13,45% - 31,55%
VPN	76,47%	71,24% - 81,70%
Acuratețe	61,40%	50,17% - 72,63%

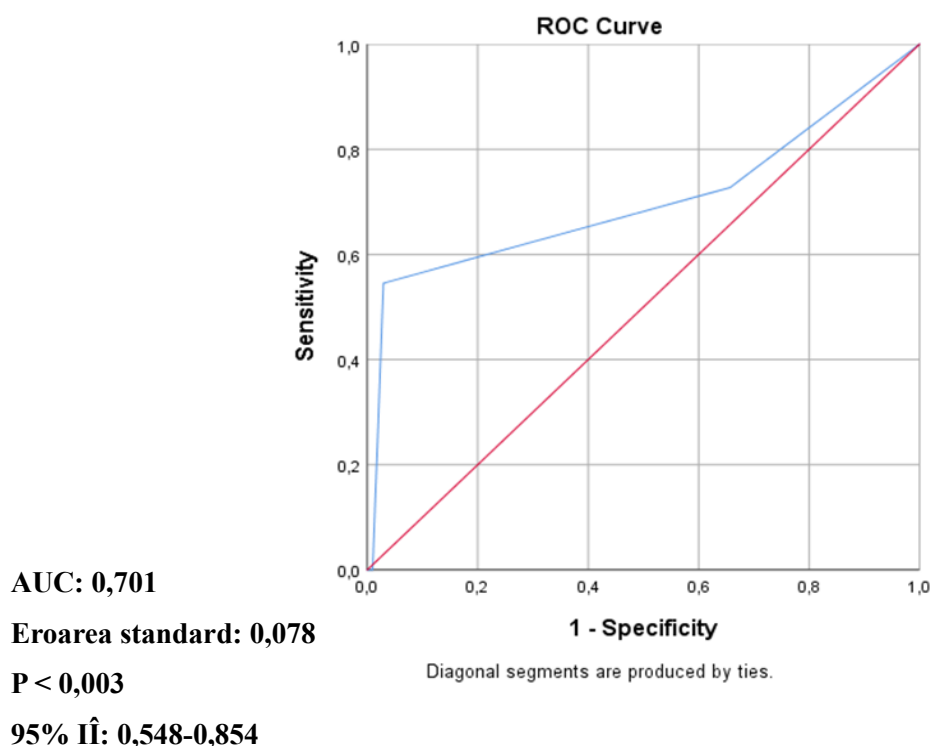
Informativitatea joasă a metodei în cercetarea noastră posibil este determinată de unii factori tehnici și de anatomie patologică. Tehnic este important de prelevat material celular adecvat, chiar dacă majoritatea NiT sunt combinați. De asemenea, este dificilă diferențierea structurilor foliculare benigne și maligne, fără vizualizarea capsulei tumorale [134,195]. Nu se exclude și apariția modificărilor tisulare în urma FNA repetate, care determină fibroză, necroză, hemoragie, tromboză vasculară, metaplazie scuamoasă, degenerare chistică și adenomatoasă, invazie pseudocapsulară [196].

Rezultatele histologice intraoperatorii, de asemenea au fost corelate cu rezultatul histopatologic, parametrii statistici fiind afișați în tabelul de mai jos.

**Tabelul 26. Indicatori statistici de acuratețe diagnostică ai IFS
în nodulii tiroidieni maligni**

Indicator	IFS	
	Valoare	95% ÎÎ
Sensibilitate	75,00%	47,62% - 92,73%
Specificitate	96,97%	89,48% - 99,63%
RFP	24,75	6,14 - 99,74
RFN	0,26	0,11 - 0,60
VPP	85,71%	59,82% - 96,03%
VPN	94,12%	87,25% - 97,40%
Acuratețe	92,68%	84,75% - 97,27%

IFS în studiul nostru este testul de diagnostic aproape ideal datorită valorilor sensibilității și specificității. Conform reprezentării curbei ROC și estimării AUC deține o acuratețe diagnostică moderată (figura 46).



**Figura 46. Curba ROC și AUC a investigației histologice extemporanee în
evaluarea NiT maligni**

4. TRATAMENTUL DIFERENȚIAT MEDICO-CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU NODULI TIROIDIENI

4.1. Factori decizionali în selectarea volumului operator al nodulilor tiroidieni.

NiT simptomatici cu dimensiuni de 1,0 cm prevăd în perspectivă abordare chirurgicală. Potrivit opiniilor experților internaționali, studiului efectuat și experienței acumulate trasăm următoarele indicații ale NiT la tratament chirurgical:

- Nodul $\geq 1,0$ cm cu semne de malignitate (clinice și/sau imagistice și/sau citologice);
- Nodul „rece” scintigrafic asociat cu vascularizare mixtă și activă sau rigiditate;
- Nodul în continuă creștere în pofida tratamentului de supresie tireotropă și preparate de iod;
- Nodul tiroidian sau gușă nodulară cu hipertiroidie refractară la tratament antitiroidian;
- Gușă nodulară sau multinodulară cu semne de compresie;
- Gușă cu multipli noduli $\geq 0,8$ cm.

Contraindicații la efectuarea tratamentului chirurgical comportă pacienții cu maladii concomitente cu risc anestezic sau chirurgical înalt, alte contraindicații ce țin de patologia nodulară și intervenția chirurgicală nu am constatat.

Din considerentul rolului și funcției GT asupra organismului, eminamente în interferență cu NiT, stabilirea volumului tiroidectomiei este o sarcină cheie care îi revine prioritar medicului chirurg. Afectarea unilaterală (a unui lob) oferă opțiuni chirurgicale mai cruțătoare comparativ cu regăsirea NiT în ambii lobi tiroidieni.

Prezența metastazelor regionale impune extinderea volumului operator cu înlăturarea compartimentelor ganglionare implicate. La depistarea pre- sau intraoperator a PTC, conform unor autori, tiroidectomia totală trebuie să fie acompaniată de limfodisekție cervicală centrală, în pofida ganglionilor limfatici „negativi”, argumentată prin rata de 33% de apariție a metastazelor ganglionare în acest tip de carcinom tiroidian [197,198]. Reieșind din experiența proprie, în care intraoperator marginile de rezecție au fost intacte, nu am determinat extensie extratiroidiană și lipsa limfadenopatiei palpator și macroscopic, deci nu susținem efectuarea profilactică sau de rutină a limfodisekției cervicale centrale în cazurile NiT purtători de PTC.

Alegerea tipului tiroidectomiei este dictată și de recomandările Ghidurilor internaționale, atunci când cazurile corespund criteriilor de eligibilitate.

Analiza fiecărui caz individual prin prisma manifestărilor clinice și rezultatelor investigațiilor trebuie puse în balanță și cu preferințele pacientului. Opinia medicului chirurg privind amploarea tiroidectomiei este comunicată și argumentată pacientului, iar decizia comună este contemplată în consimțământul informat.

Alt factor de decizie a volumului operator este vârsta pacientului. Până la vârsta de 35 ani a pacientului nu optăm pentru tiroidectomie totală, cu excepția cazurilor extreme când nu e posibilă preservarea țesutului tiroidian. Vârsta pacientului este considerată și un factor de prognostic atunci când se depistează NiT maligni. Prognostic nefavorabil se remarcă la bărbații diagnosticați cu CT la vârsta cuprinsă între 40-50 ani, iar femeile - la vârsta cuprinsă între 45-60 ani, cu o vârstă medie de 45 ani indiferent de sex, ceea ce impune radicalitatea actului chirurgical [199].

Un rol deosebit de valoros în stabilirea intraoperatorie a volumului intervenției chirurgicale necesare pacientului îi revine examenului histologic extemporaneu. Beneficiul aplicării metodei constă în efectuarea intervențiilor chirurgicale organomenajante cu evitarea tiroidectomiilor totale în cazurile nepotrivite sau la obținerea unui rezultat malign extinderea tiroidectomiei în aceeași ședință operatorie. Este importantă decizia asupra volumului de exereză inițial, justificată de rezultatul IFS, și pentru prevenirea tiroidectomiilor de „completare” care însoțesc complicații postoperatorii de cicatrizare și inflamație a plăgii, lezarea NRL, glandelor paratiroide prin modificarea reperelor anatomice, dar și risc anestezic, stresul psihologic al pacientului [167].

Prezentăm un șir de cazuri clinice cu privire la evaluarea pacienților și stabilirea volumului tiroidectomiilor.

Caz clinic nr. 1

Pacienta E, 27 ani, fișa medicală 1028, internată la 28.09.2021 cu diagnosticul de Gușă nodulară gr. IV pe stânga. Eutiroidie.

Acuze: disconfort și prezența unei formațiuni de volum în regiunea cervicală anterioară, senzație de «nod în gât», periodic dispnee, transpirații, tremor, slăbiciune generală.



Figura 47. **Imagina pacientei: A - imaginea anterioară; B - imaginea de profil**

Istoricul bolii: Durata bolii de aproximativ 1 an cu evidență la medicul endocrinolog și creștere rapidă a formațiunii de volum cervicale în ultima lună (figura 47).

Anamneza patologică: Neagă. Investigațiile paraclinice standarde fără devieri de la normă.

TSH – 1,52 uIU/ml, **FT₃** – 1,6 pg/ml, **FT₄** – 0,94 pmol/l, **Anti-TPO** – 0,4 IU/ml, **Anti-Tg** -2,4 IU/ml, **Tg** < 59,9 ng/ml, **calcitonina** < 2,0 pg/ml.

USG glandei tiroide: În lob drept unici foliculi coloidali de 2-3 mm. Formațiune de volum al lobului stâng ce ocupă tot lobul și îl deformează cu dimensiuni 57,0 x 38,8 mm, neomogenă cu incluziuni lichidiene de 10,7 mm în interior - TI-RADS 3-4 (figura 48 A). Vascularizare de tip mixt. Țesuturi elastice. Ganglionii limfatici fără modificări.

Scintigrafia glandei tiroide: Imaginea glandei tiroide se contrastează clar, deformată din cauza disproporției în dimensiunile lobilor: Lob stâng mărit în dimensiuni din contul nodulului cu acumulare crescută din contul dimensiunilor, mărit lobul cu extindere inferiolaterală unde se remarcă o zonă de hipofixare – nod masiv „rece” (figura 48 B).

Puncția-aspirație a glandei tiroide: Bethesda IV – citograma concludentă cu un neoplasm folicular.

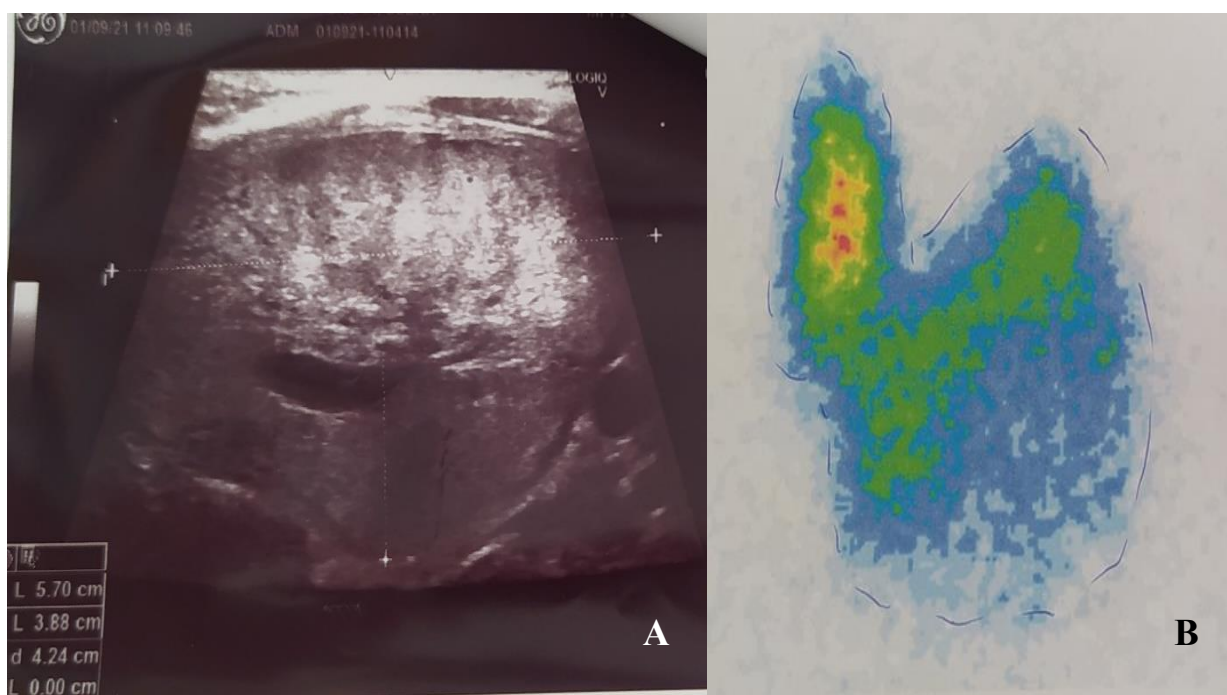


Figura 48. Imaginea USG (A) și scintigrafiei (B) glandei tiroide

Investigația histologică extemporanee (28.09.2021): nodul bine delimitat cu pattern folicular și solid constituit din celule cu citoplasma eozinofilă.

Intervenția chirurgicală (28.09.2021): Hemitiroidectomie pe stânga (figura 49).

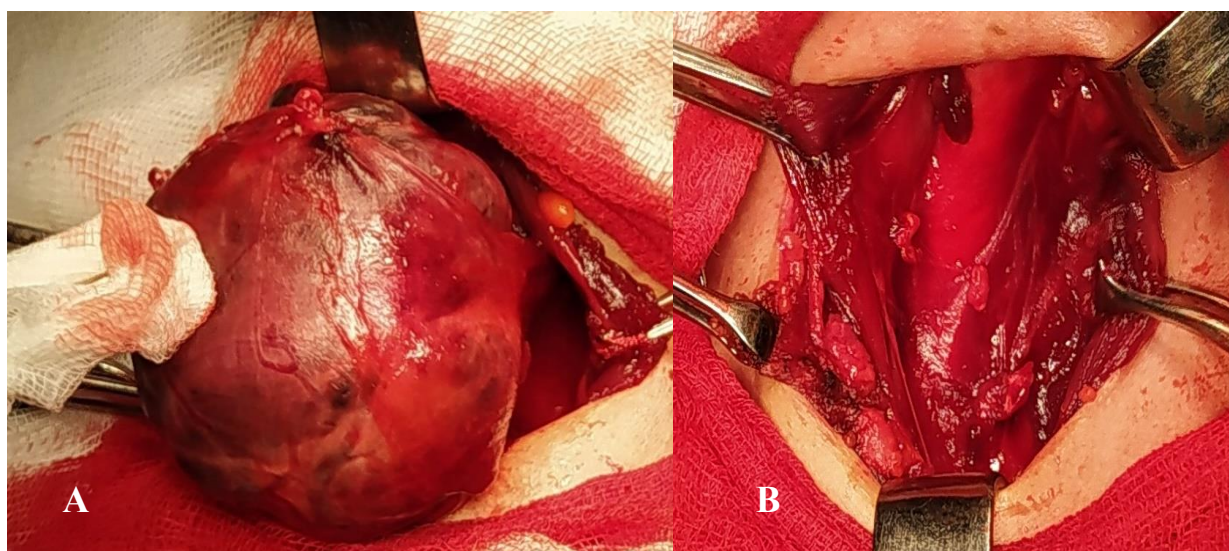


Figura 49. **Imagina intraoperatorie a nodulului (A) și lojei restante (B)**

Diagnostic histopatologic: Gușă nodulară cu modificări adenomatoase, coloidale și stromale manifeste.

Perioada postoperatorie favorabilă. Tratament de substituție hormonală cu comp. L-thyroxini 50 mcg/ zi. Externată la 01.10.2021 cu evidența la medicul endocrinolog și chirurg.

În cazul expus, pe parcursul investigării, am determinat la pacientă exponenți de suspiciune la un proces malign al GT, anamnesthic sugerat de mărirea dimensiunilor lobului stâng într-un timp scurt, ecografic formațiune nodulară apartenentă clasei TI-RADS 3 - 4 cu vascularizare mixtă și scintigrafic „rece”. Conform ghidului ACR TI-RADS (figura 2) pentru NiT TR3 și TR4 se recomandă FNA la dimensiunile nodulului de $\geq 2,5$ cm și respectiv $\geq 1,5$ cm. În urma efectuării FNA rezultatul citologic obținut a fost de neoplasm folicular (Bethesda IV). Dacă în anul 2007 rata de malignitate în categoria Bethesda IV constituia 15 - 30%, studiile recente efectuate pe diverse grupuri populaționale estimează acest risc de la 16,8% la 72,4% [200]. Per ansamblu, datele apreciate clinic și paraclinic pledau pentru CT și anume tipul FTC, susținute și de sintagma că riscul de FTC crește liniar cu dimensiunea nodulului [193,194], astfel tratamentul de elecție fiind tiroidectomia totală.

În raport cu vârsta tânără (27 ani), nu am considerat oportună privarea completă a pacientei de GT și pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului de FTC am decis efectuarea IFS a lobului tiroidian stâng. Rezultatul „secțiunilor la gheață” a confirmat caracterul benign al NT și nu a prezentat divergențe față de rezultatul histologic definitiv, iar intervenția chirurgicală a fost realizată în volumul stabilit inițial de hemitiroidectomie pe stânga, cu rezolvarea cazului într-o ședință operatorie și păstrarea atât a țesutului tiroidian, cât și a funcției tiroidiene, importante în coordonarea altor organe endocrine.

Caz clinic nr. 2

Pacientul S, 38 ani, fișa medicală 2913, internat la 13.10.2016 cu diagnosticul de Gușă difuz-nodulară toxică gr. IV. Tireotoxicoză forma gravă. Oftalmopatie gr. III. Cord tireotoxic. IC II-III NYHA.

Acuze: disconfort și prezența formațiunii de volum în regiunea cervicală anterioară (figura 50), senzație de «nod în gât», palpitații, tremor, pierdere ponderală (25 kg pe parcursul a 3 luni), slăbiciune generală.

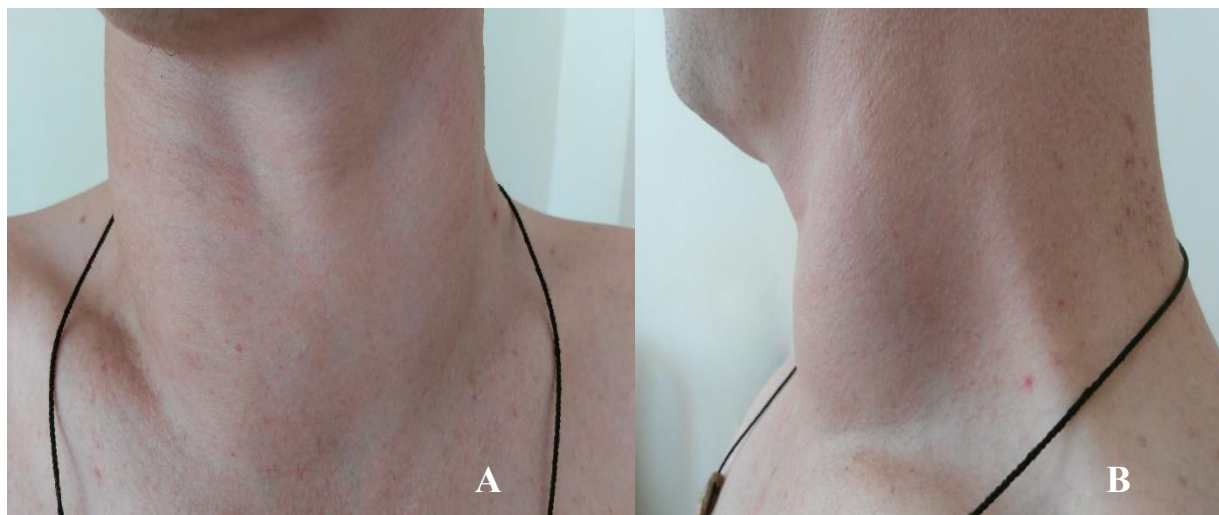


Figura 50. Imaginea anterioară (A) și de profil (B) a pacientului

Istoricul bolii: S-a aflat la evidența medicului endocrinolog pe parcursul a 5 ani fără obținerea remisiiei hipertrofiei de GT și hipertiroidiei. Cu scop de pregătire preoperatorie a administrat comp. Tirozol 10 mg 1 comp. x 3 ori/zi, comp. Anaprilin 40 mg ¼ comp. x 4 ori/zi, sol. Dexametazon 4 mg i/m.

Anamneza eredocolaterală: Mama a suportat hemitiroidectomie.

Anamneza patologică: Neagă. Investigațiile paraclinice standarde fără devieri de la normă.

EKG: Tahicardie sinusală cu FCC 94-96 bătă/min. Poziția AEC normală. Dereglări moderate ale proceselor de repolarizare.

TSH – 0,010 uIU/ml, **T₃** – 0,742 nmol/l, **T₄** – 77,1 nmol/l, **Anti-TPO** <10,0 IU/ml, **Anti-Tg** < 20,0 IU/ml, **Tg** < 59,9 ng/ml, **calcitonina** < 0,59 pmol/l.

USG glandei tiroide: ecostructură neomogenă, difuz-nodulară, ecogenitate scăzută (figura 51). Vascularizare pronunțată „thyroid inferno” (figura 52). Țesuturi predominant elastice. Ganglionii limfatici regionali patologic neschimbați.

Investigația histologică extemporanee (18.10.2016): Carcinom folicular pe fondal de adenomatoză a lobului tiroidian drept.



Figura 51. **Imaginea USG a glandei tiroide**

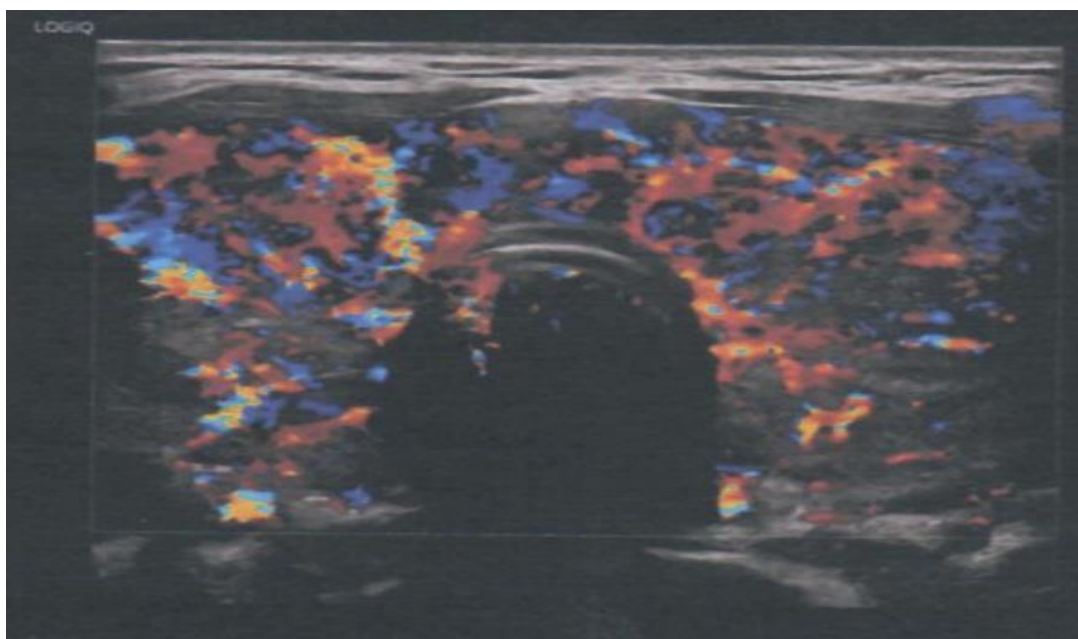


Figura 52. **Imaginea Doppler color a glandei tiroide - „thyroid inferno”**

Intervenția chirurgicală (18.10.2016): Tiroidectomie totală. (figura 53).

Diagnostic histopatologic: Carcinom folicular multinodular pe alocuri cu infiltrarea capsulei pe fondal de adenom folicular.

Perioada postoperatorie favorabilă. Tratament medicamentos recomandat: comp. Tirozol 10 mg 1 comp. x 2 ori/zi, comp. Anaprilin 40 mg 1 comp. x 3-4 ori/zi, comp. L-thyroxini 50 mcg ½ comp/zi, comp. CaD₃ 1 comp. x 2 ori/zi, comp. Mg B₆ 1 comp. x 2 ori/zi. Externat la 26.10.2016. Evidența la medicul endocrinolog, oncolog și chirurg.

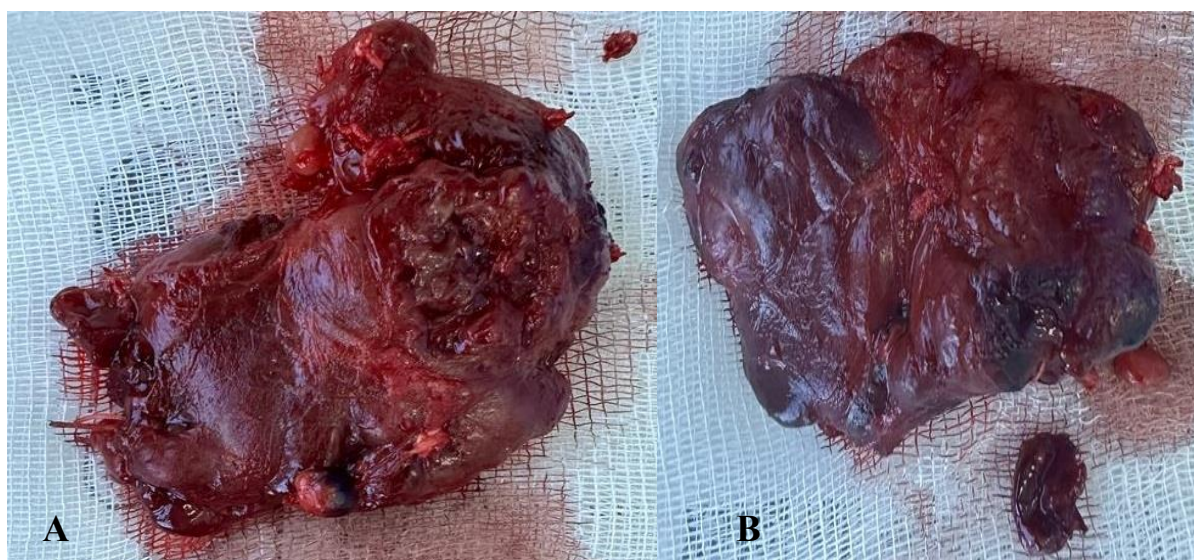


Figura 53. Piesa macroscopică a lobului drept (A) și lobului stâng (B)

Persistența tabloului clinic, serologic și imagistic de Gușă difuz-nodulară toxică gr. IV însoțită de oftalmopatie și cardiopatie tireotoxică, refractară la tratament medicamentos constituie o indicație la tratament chirurgical. Volumul tiroidectomiei în aceste cazuri continuă să fie un subiect al dezbaterilor între chirurgii endocrini referitor la tiroidectomia totală care prezintă un risc crescut de complicații postoperatorii și necesită substituție hormonală postoperator sau tiroidectomia subtotală care nu asociază un risc înalt de complicații postoperatorii, iar funcția GT fiind păstrată cu obținerea eutiroidiei datorită țesutului restant [201].

Marcant pentru cazul dat este creșterea predominantă în dimensiuni a lobului drept, pierderea ponderală accelerată și excesivă în ultimele 3 luni, dar și imagistic vascularizarea pronunțată „thyroid inferno” apreciată prin dopplerografie. Deși coexistența unui CT cu tireotxicoza în literatura de specialitate este descrisă foarte rar, reieșind din faptul că, valorile scăzute ale TSH-ului nu permit creșterea și diferențierea celulelor maligne [202], am decis efectuarea IFS pentru excluderea CT și stabilirea volumului operator optim. Rezultatul histologic extemporaneu comunicat a fost FTC, ceea ce ne-a determinat să recurgem la tiroidectomie totală. Diagnosticul de FTC s-a confirmat și la investigația histopatologică.

Conduita postoperatorie a pacientului a inclus măsuri generale, dar și măsuri de evitare a crizei tireotoxice, de substituție tiroidiană și evidență oncologică, fără înregistrarea complicațiilor.

Caz clinic nr. 3

Pacienta O, 59 ani, fișa medicală 1357, internată la 15.07.2019 cu diagnosticul de Gușă multinodulară gr. III. Eutiroidie.

Acuze: disconfort în regiunea cervicală anterioară, senzație de «nod în gât», periodic dispnee, fatigabilitate.

Istoricul bolii: Cunoscută cu patologia de 3 ani fiind la evidența medicului endocrinolog. După apariția nodulilor în lobul contralateral a întrerupt tratamentul de supresie tireotropă.

Anamneza patologică: Neagă. Investigațiile paraclinice standarde fără devieri de la normă.

TSH – 0,1 μ IU/ml, **FT₃** – 4,6 ng/dl, **FT₄** – 1,12 ng/dl, **Anti-Tg** < 20,0 – IU/ml, **Anti-TPO** < 10,0 IU/ml, **Tg** < 59,9 ng/ml, **calcitonina** < 2,0 pg/ml.

USG glandei tiroide: În lob stâng - noduli 12,0 mm, 7,3 mm; în lob drept – noduli 11,7 mm, 13,0 mm, cu degenerații chistice, 9,8 mm; în istm nodul 20,0 mm. Vascularizare periferică. Țesuturi elastice. Ganglioni limfatici cu formă și structură neschimbată.

Scintigrafia glandei tiroide: Imaginea glandei tiroide se contrastează clar, formă și localizare tipică, mărită în dimensiuni din contul lobului drept. Zonă de captare sporită a PRF în ½ inferioară a lobului drept - nodul „fierbinte” și zone de captare redusă în ½ inferioară la hotar cu istmul a lobului drept și infero-laterală a lobului stâng - noduli „reci” (figura 54).

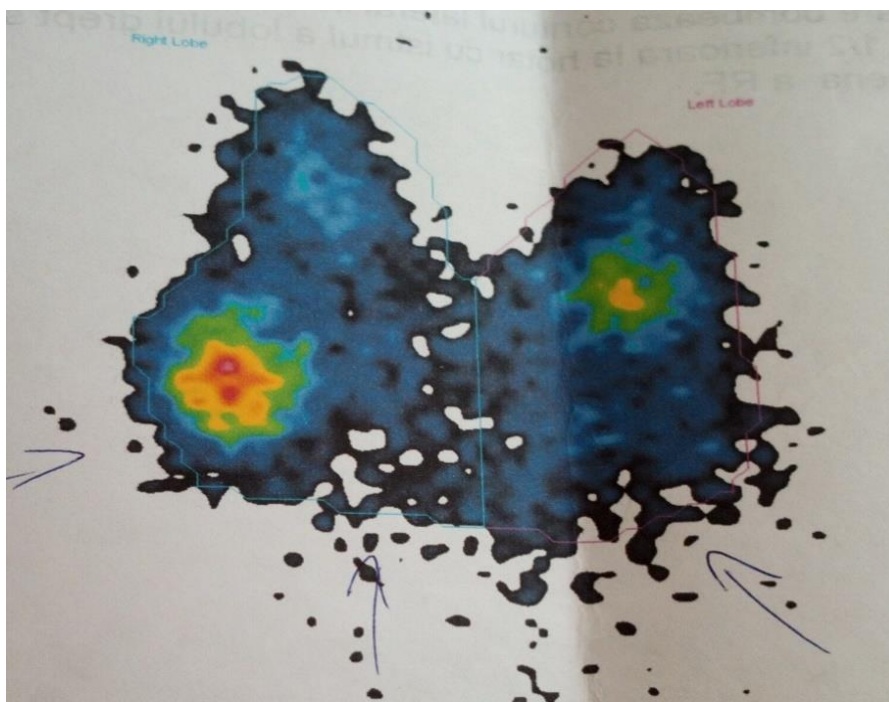


Figura 54. **Imaginea scintigrafiei glandei tiroide**

Puncția-aspirație a glandei tiroide: Tablou citologic de neoplazie foliculară (Bethesda IV).

Intervenția chirurgicală (16.07.2019): Tiroidectomie totală (figura 55).

Diagnostic histopatologic: Adenom folicular pe fondal de gușă nodulară.

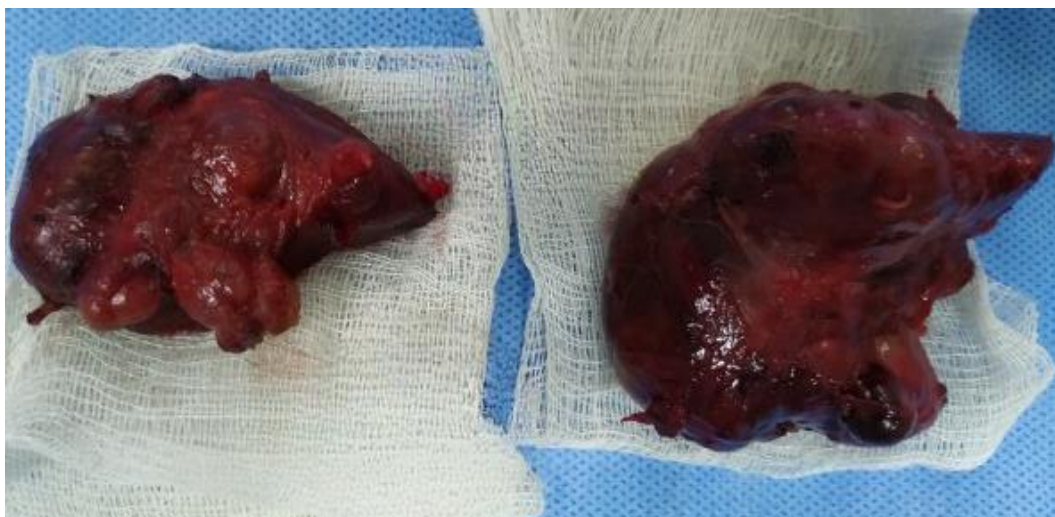


Figura 55. Piesa postoperatorie a lobilor tiroidieni drept și stâng

Perioada postoperatorie favorabilă. *Tratament de substituție hormonală cu comp. L-thyroxini 50 mcg/ zi. Externată la 19.07.2019 cu evidența la medicul endocrinolog și chirurg.*

În gușile multinodulare apare o varietate clinică și imagistică rezultată din caracteristicile individuale ale NiT, ceea ce se oglindește și asupra volumului intervenției chirurgicale. Astfel ultimele tendințe ale chirurgiei endocrine sunt orientate spre abandonarea tiroidectomiei subtotale, care până nu demult se considera standardul de aur în tratamentul chirurgical al formațiunilor nodulare benigne din motivul ratei înalte de recurență de până la 78% și localizarea posterioară în proximitatea capsulei a 40% NiT dintr-o gușă multinodulară, care pot fi lăsați în țesutul restant după rezecția subtotală [203, 204].

Luând în considerație datele literaturii, rezultatul citologic Bethesda IV, dar și cazul pacientei incluse în studiu cu recidiva patologiei nodulare ipsilaterale după 3 ani de la efectuarea lobectomiei subtotale pe dreapta în altă clinică chirurgicală, în cazul pacientei O. și în alte cazuri similare am decis tratamentul chirurgical în volum de tiroidectomie totală.

Caz clinic nr. 4

Pacienta A, 43 ani, fișa medicală 538, internată la 29.03.2022 cu diagnosticul de Carcinom papilar pe fondal de Gușă multinodulară gr. III și Tiroidită autoimună. Eutiroidie. Obezitate morbidă (IMC - 48,88).

Acuze: disconfort și prezența formațiunii de volum în regiunea cervicală anterioară, disconfort la deglutiție, periodic dispnee, iritabilitate, fatigabilitate.

Istoricul bolii: Este monitorizată de aproximativ 1 an de către medicului endocrinolog, cu întreruperea la moment a tratamentului cu comp. Eutirox 50 mcg.

Anamneza patologică: HTA gr.II, risc adițional înalt.

Investigațiile paraclinice standard de fără devieri de la normă.

TSH – 1.1 μ IU/ml, **FT₄** – 0.98 ng/dl, **FT₃** – 3.74 pg/ml, **calcitonina** < 2.0 pg/ml, **anti-TPO** – 1000.0 IU/ml, **Anti-Tg** - 318,0 IU/ml, **Tg** - 2.5 ng/ml.

USG glandei tiroide: Glanda tiroidă mărită în volum. Semne ecografice de schimbări difuze în parenchimul glandei tiroide (tiroidită autoimună). Formațiuni nodulare bilaterale TI-RADS 3 - 4, hiper-hipoecogene, cu contur regulat, predomină axa orizontală față de axa verticală, vascularizare parțial periferică, pe dreapta cu dimensiuni până la 28,6 x 18,1 mm, pe stânga cu dimensiuni până la 32,5 x 30,4 mm; calcificat în lobul drept al glandei tiroide (figura 56). Ganglionii limfatici pe dreapta cu dimensiuni 11,1 mm de formă ovală solidă, contur regulat, hilul hiperecogen, vascularizat, stratul cortical hipoecogen, simetric.

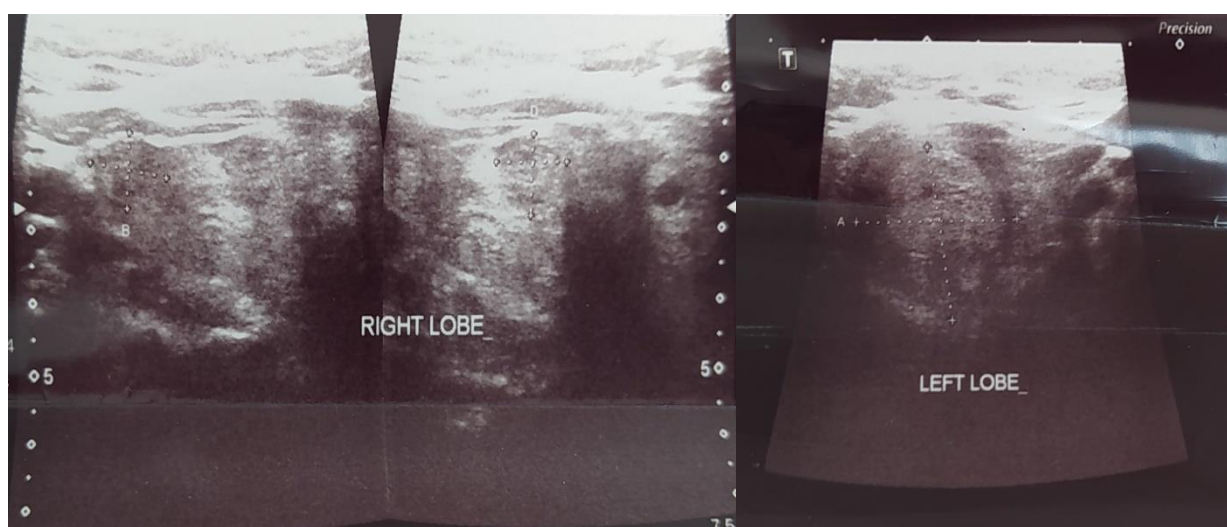


Figura 56. **Imagina ecografică a glandei tiroide**

Puncția-aspirație a glandei tiroide și ganglionului limfatic: Structuri celulare tiroidiene cu un set incomplet de trăsături ale carcionomului papilar. Tiroidită limfocitară – Suspect pentru carcinom papilar (Categorie V Bethesda). Metastază a carcinomului papilar al glandei tiroide (ganglionul limfatic).

Intervenția chirurgicală (30.03.2022): Tiroidectomie totală. Limfadenectomie cervicală pe dreapta (figura 57,58).

Diagnostic histopatologic: Carcinom papilar multifocal, varianta foliculară cu afectarea ambilor lobi tiroidieni cu invazie limfo-vasculară, implicată (LV1), fără extensie extratiroidiană (pT1b). Tiroidită Hashimoto. Metastaze de carcinom papilar tiroidian în 3 limfonoduli din 5 ganglioni examinați (pN1).

Perioada postoperatorie favorabilă. Tratament de substituție hormonală cu comp. L-thyroxini 100 mcg/ zi. Externată la 02.04.2022 cu evidență la medicului endocrinolog, oncolog și chirurg.

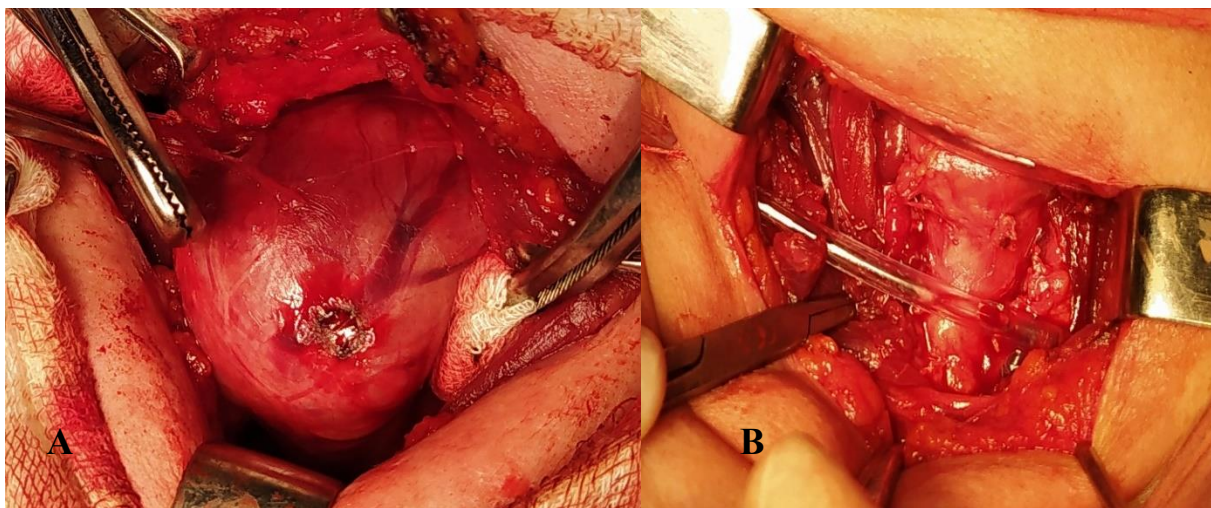


Figura 57. **Imaginea intraoperatorie a nodulului tiroidian (A) și lojei restante (B)**

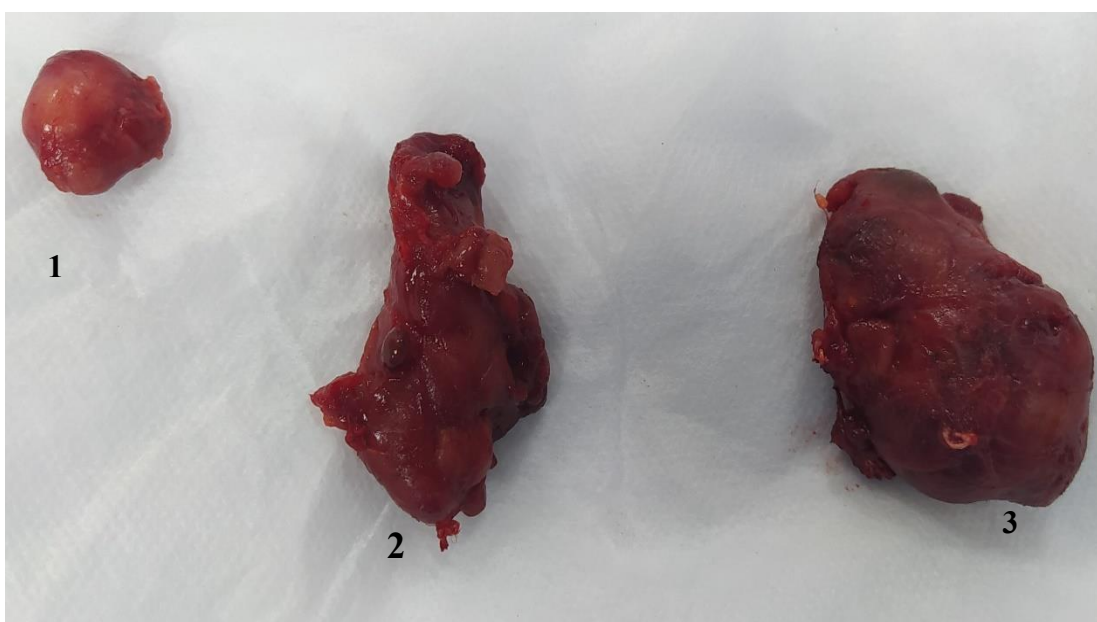


Figura 58. **Macropreparatul ganglionului limfatic cervical (1), lobilor tiroidieni drept (2) și stâng (3)**

Asocierea TH cu CT, în special forma nodulară a TH cu PTC, încă nu și-a găsit explicațiile definitive în cercetările existente, dar se presupune o reacție autoimună încrucișată dată de răspunsul autoimun (formarea anticorpilor Anti-TPO; Anti-Tg) în comun cu răspunsul autoimun antitumoral [205]. În cazul expus, geneza autoimună a gușii multinodulare este argumentată de valorile serice înalte ale Anti-TPO și Anti-Tg și modificările ecografice caracteristice, însă cu o suspiciune moderată față de un proces malign. Este de remarcat limfadenopatia cervicală pe dreapta, apreciată și palpator, care manifestă aceleași trăsături ecografice ca și formațiunile nodulare, astfel majorând suspiciunea față de un proces malign. Deci, în următoarea etapă a fost efectuată FNA atât a nodulilor respectivi, cât și a ganglionilor limfatici cu rezultatul suspiciunii

de carcinom papilar - Bethesda V și metastază a PTC, în care se indică tratament chirurgical. Volumul decis al intervenției chirurgicale a fost de tiroidectomie totală cu limfodisecție. Diagnosticul histopatologic nu a prezentat disensiune față de cel citologic.

4.2. Algoritmul de diagnostic și tratament al pacienților cu noduli tiroidieni

Derivând din rezultatele obținute, particularitățile individuale ale fiecărui caz, abordarea personalizată chirurgicală și pe de altă parte studiul recomandărilor ghidurilor internaționale, datele noi publicate și punctele controversate dintre profesioniștii preocupați de managementul NiT, am elaborat și propunem un algoritm eficient de conduită a pacienților cu NiT solitari și multipli pentru a evita hiperdiagnosticul cu testarea și tratamentul excesiv nejustificat și pentru a satisface așteptările și nevoile pacienților cu NiT.

De primă linie în evaluarea pacienților cu NiT, este necesar de a stabili prezența unui nodul $\geq 1,0$ cm solitar sau dominant (cu dimensiuni și semne clinice/ecografice suspecte) dintr-o gușă multinodulară sau multipli noduli $\geq 0,8$ cm, care devin semnificativi clinic prin dimensiuni, autonomie sau potențial malign.

Obligator, atât pentru nodulii solitari dar și multipli, este aprecierea statutului funcțional clinic și prin teste serice (TSH, formele libere sau totale ale hormonilor tiroidieni). Pentru pacienții cu hipertiroidie recomandăm efectuarea scintigrafiei, care decelează autonomia funcțională a NiT, dar și suspiciunea de malignitate în cazul nodulilor „reci” și, mai recent demonstrat și în cercetarea noastră, a celor „fierbinți”. După unii autori scintigrafia de sine stătător poate înlocui valoarea TSH-ului și USG la pacienții cu hipertiroidie [107]. Datorită însă heterogenității NiT din afectarea multinodulară a GT, scintigrafia pierde teren informativ pentru că pot fi depistați NiT normo-, hiper- sau hipofuncționali la același pacient cu imposibilitatea evaluării obiective sau din cauza localizării posterioare a NiT, care nu se vizualizează. Pacienții cu hipotiroidie clinică, subclinică sau în antecedente, cât și toți pacienții cu guși multinodulare necesită determinarea markerilor autoimuni, cel puțin Anti – TPO, fiind mai sensibil decât Anti – Tg, geneza cea mai frecventă a acestor modificări fiind TH.

Datele proprii obținute asupra markerilor tumorali – calcitonina și Tg, nu au corelat cu procesele neoplazice maligne depistate, însă la discreția medicilor specialiști se pot include în evaluarea pacienților cu NiT suspecti. Calcitonina este singurul hormon produs de celulele parafoliculare și nu poate fi omisă ca valoare diagnostică în depistarea MTC. Nivelurile preoperatorii semnificativ elevate ale Tg pot fi hotărâtoare în consilierea pacienților cu NiT privind necesitatea unei intervenții chirurgicale, mai ales în asocieră cu alte semne paraclinice [100]. USG GT, de asemenea, prezintă o investigație primordială a tuturor pacienților cu NiT, dar considerăm

că, trebuie să fie însoțită în fiecare caz de Sonoelastografie și Dopplerografie, a căror informativitate substituie uneori FNA. Nodulii predominant chistici foarte rar întrunesc criterii de malignitate fiind monitorizați în timp, însă odată cu apariția semnelor de compresie rezumă exereză. Nodulii ecografic combinați cu component predominant solid posedă cel mai înalt risc de malignitate. Depistarea criteriilor TI-RADS în comun cu pattern vascular mixt și țesuturi rigide la acești noduli orientează spre diagnosticul de PTC și efectuarea FNA. NiT izo – hiperecogeni, cu formă „mai lat decât înalt”, margini regulate, vascularizare mixtă și țesuturi rigide, care sugerează neoplasm folicular pot fi supuși FNA, dar cu risc de erori diagnostice, în această situație sustenabilă fiind folosirea IFS. Nodulii de dimensiuni mari $\geq 4,0$ cm, care depășesc dimensiunea anatomică a unui lob tiroidian obișnuit, ca și NiT multipli nu sunt potriviți pentru FNA, din motivul probabilității înalte de a obține un material citologic neadecvat. Gușile multinodulare nu pot fi supuse puncției din cauza traumatismului (fiecare nodul se punctează de obicei de minim 2 ori) cu dezvoltarea complicațiilor.

La obținerea rezultatului citologic non-diagnostic recomandăm repetarea FNA și dacă în mod repetat nu primim un rezultat concludent trebuie inițiată lobectomia diagnostică. Un rezultat citologic benign presupune monitorizare sau terapie medicamentoasă cu preparate de iod, iar la preferința pacientului sau în cazurile de asociere cu semne de compresie indicăm lobectomie sau hemitiroidectomie. Medicația cu Levotiroxină pentru supresia TSH, cu scop de reducere a dimensiunilor NiT, nu este recomandată din motivul dezvoltării tireotoxicozei iatrogene și ratei joase de eficiență, fiind rezervată pentru pacienții cu hipotiroidie. Susținem administrarea preparatelor de iod în doză zilnică de 150 mg, care prin producerea hormonilor tiroidieni induce supresia TSH și respectiv reducerea dimensiunilor NiT, argumentată de faptul că Republica Moldova este o zonă endemică prin deficit de iod. Pentru NiT benigni, confirmați repetat citologic și dimensiuni < 3 cm, pot fi considerate și metodele de ablație cu etanol, terapie cu iod radioactiv și termoablație cu laser, cu radiofrecvență, cu microunde și cu ultrasunete focalizate de mare intensitate, dar care necesită ședințe repetate, sunt ineficiente în NiT multipli și nu pot substitui tratamentul chirurgical [172,206,207,208,209].

În cazul pacienților cu NiT citologic nedeterminați și cu suspiciune înaltă de malignitate recomandăm efectuarea IFS pentru certitudine diagnostică și ghidare în aprecierea volumului optim al tiroidectomiilor.

Algoritmul de diagnostic și tratament al pacienților cu noduli tiroidieni solitari și multipli elaborat este direcționat și spre depistarea precoce a NiT maligni cu furnizarea tratamentului radical, dar în același timp organomenajant după cum este redat în figura 59 și 60.

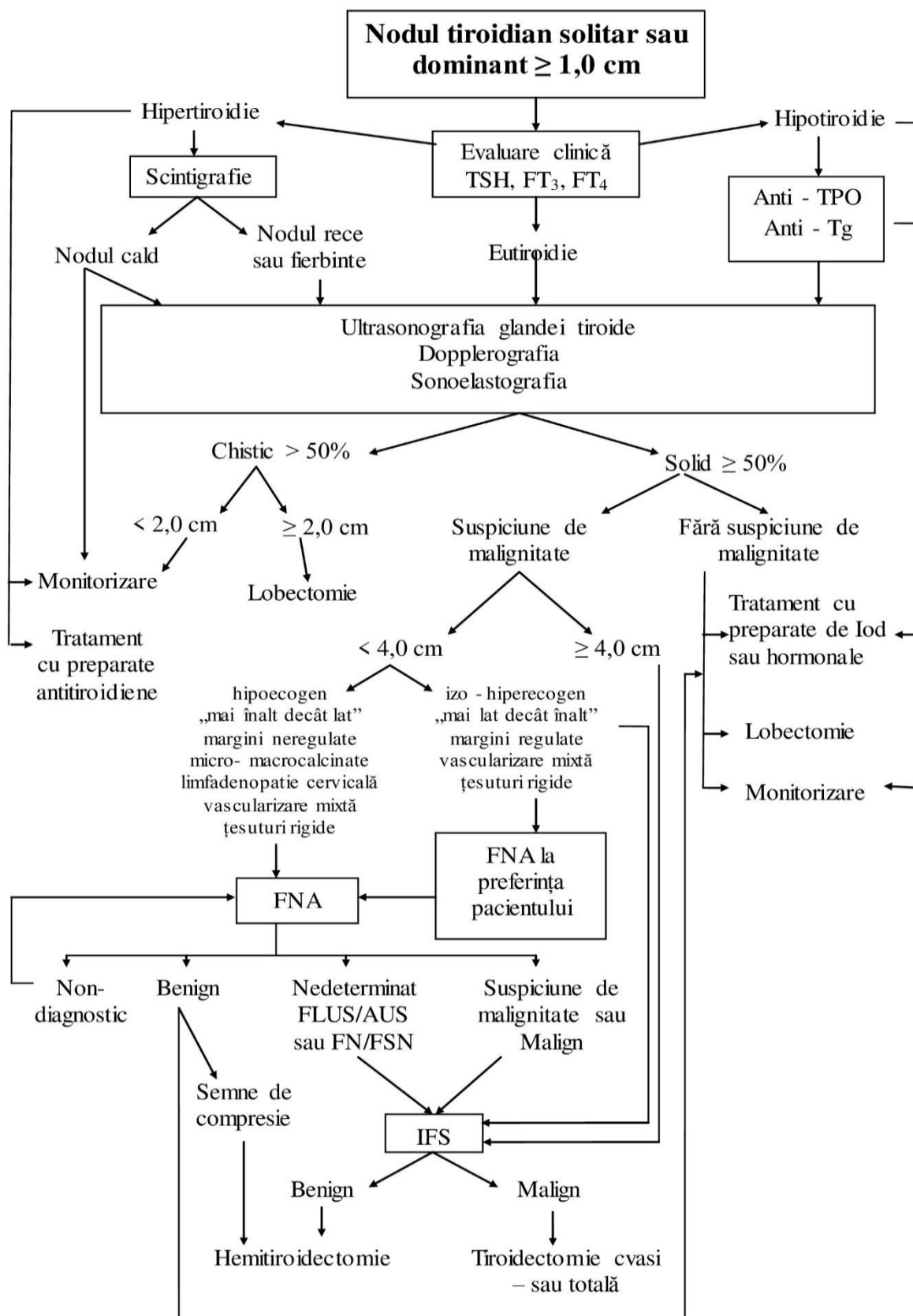


Figura 59. Algoritmul de diagnostic și tratament al pacienților cu noduli tiroidieni solitari sau dominanți

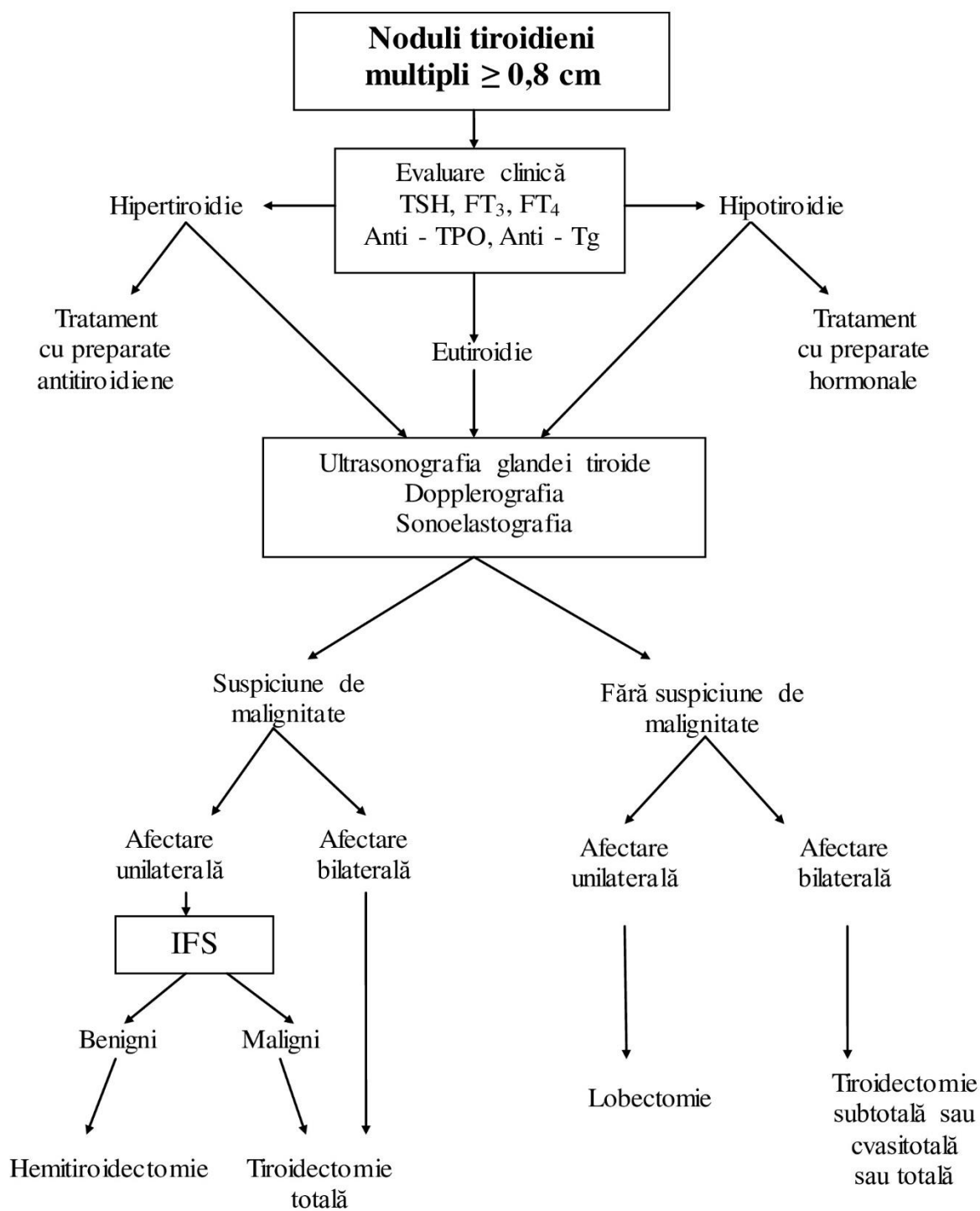


Figura 60. Algoritmul de diagnostic și tratament al pacienților cu noduli tiroidieni multipli

4.3. Rezultatele tratamentului chirurgical al pacienților cu noduli tiroidieni

Pregătirea preoperatorie a pacienților cu NiT nu a inclus măsuri speciale. Au necesitat pregătire preoperatorie cu preparate antitiroidiene (comp. Tirozol 10 mg 1 comp. x 2-3 ori /zi) pacienții cu tireotxicoză, iar pacienții cu hipotiroidie au prelungit terapia cu Levotiroxină în dozele ajustate în particular de medicul endocrinolog. Profilaxia antibacteriană a fost efectuată la toți pacienții, iar prevenirea complicațiilor tromboembolice venoase (TEV) cu preparate anticoagulante s-a efectuat doar în cazurile cu risc înalt, rata TEV menționată de Patel et al. în intervențiile chirurgicale pe GT fiind de aproximativ 0,16% [24].

Perioada preoperatorie a durat de la 0 până la 7 zile, cu o medie de 1,52 zile. Un pacient cu tireotxicoză a urmat pregătirea preoperatorie 5 zile, iar în cazul a 2 paciente cu Diabet zaharat tip 2, unde persistau valori instabile ale glicemiei, durata corijării a fost de 6 zile și respectiv 7 zile (DZ primar depistat).

Intervențiile chirurgicale efectuate se alinează în următoarea structură:

- Hemitiroidectomii (lobectomii) - 72 (58,1%) (95% ÎÎ 49,2 - 66,9);
- Tiroidectomii totale - 28 (22,6%) (95% ÎÎ 15,3 - 30,6);
- Intervenții combinate (hemitiroidectomie unilaterală și enuclearea nodulului din lobul contralateral sau hemitiroidectomie unilaterală și rezecție parțială de lob contralateral) - 11 (8,9%) (95% ÎÎ 4,0 - 13,7);
- Tiroidectomii subtotale - 5 (4,0%) (95% ÎÎ 0,8 - 8,0);
- Istmectomii - 3 (2,4%) (95% ÎÎ 0,0 - 5,6);
- Nodulectomii (enuclearea nodulului) - 3 (2,4%) (95% ÎÎ 0,0 - 4,8);
- Intervenție repetată (ablația nodulilor ipsilaterali) - 1 (0,8%) (95% ÎÎ 0,0 - 2,4);
- Tiroidectomie totală cu limfadenectomie - 1 (0,8%) (95% ÎÎ 0,0 - 2,4).

Durata medie a intervențiilor chirurgicale per ansamblu a fost de 129,35 minute. Timpul intervențiilor chirurgicale a variat în dependență de tipul acestora. Tiroidectomiile totale au fost efectuate în medie în 177,86 minute (95% ÎÎ 157,86 - 197,86); Tiroidectomiile subtotale - în 156,0 minute (95% ÎÎ 121,05 - 190,95); Intervențiile combinate - în 136,82 minute (95% ÎÎ 108,66 - 164,97); Hemitiroidectomiile - în 109,17 minute (95% ÎÎ 100,20 - 118,13); Istmectomii - în 86,67 minute (95% ÎÎ 43,05 - 130,29); Nodulectomii - în 100,0 minute (95% ÎÎ 79,13 - 129,13). Intervenția de ablație a nodulilor ipsilaterali a durat 165,0 minute, iar Tiroidectomia totală cu limfadenectomie - 190,0 minute.

Interpretarea grafică a timpului intervențiilor chirurgicale din studiul realizat este reprezentată prin diagrama Box Plot (figura 61).

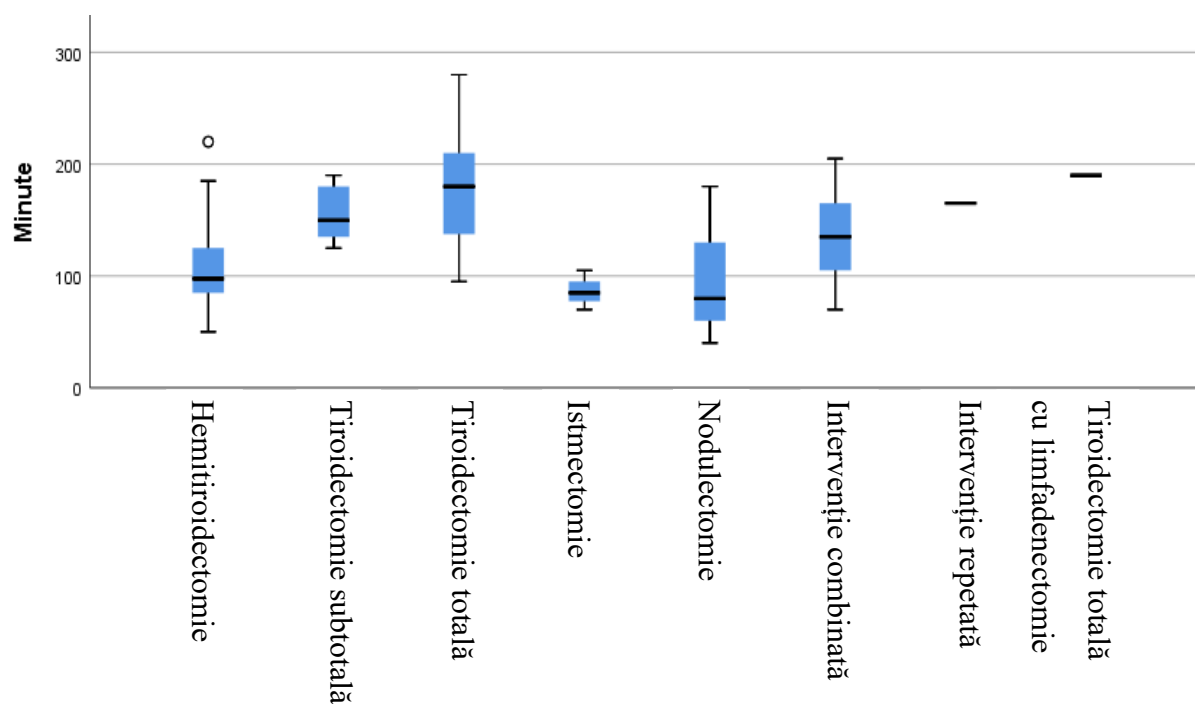


Figura 61. **Durata intervențiilor chirurgicale efectuate**

Durata tiroidectomiilor a fost influențată de durata IFS. Rezultatul examenului histologic extemporaneu a fost obținut în decurs de 15 până la 85 minute, cu o medie de 41,08 minute și mediana de 40,00 minute (95% ÎI 38,08 - 44,09) (figura 62).

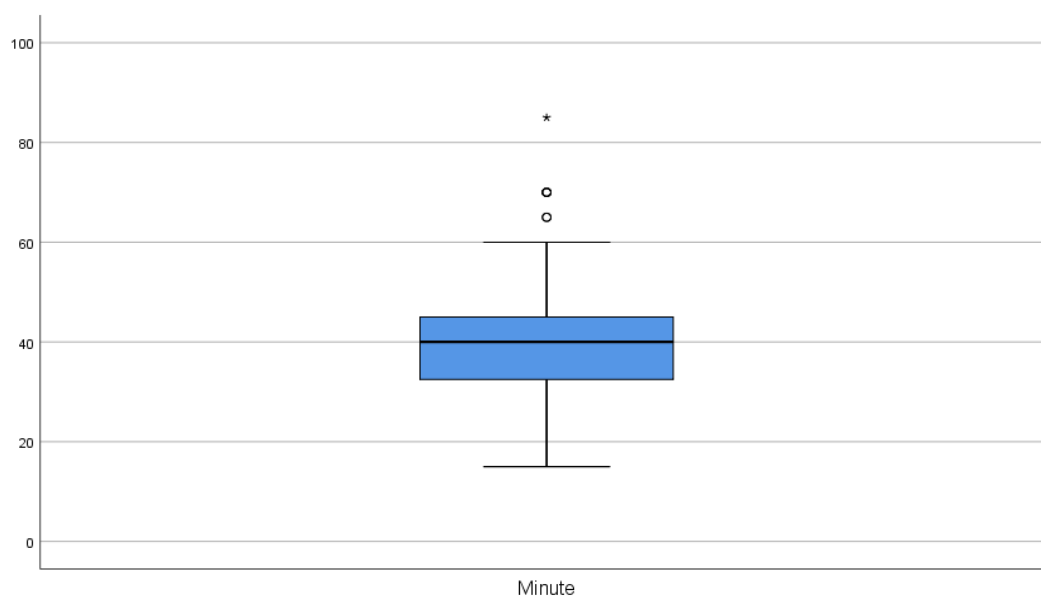


Figura 62. **Durata investigației histologice extemporanee**

Prelungirea intervenției chirurgicale în mediu cu 40 minute, pentru efectuarea IFS și extinderea volumului operator la obținerea rezultatului malign cu soluționarea cazului într-o ședință operatorie, prezintă un avantaj față de efectuarea tiroidectomiei de „completare” care necesită spitalizare, expunerea la anestezie generală în mod repetat și reintervenția pe țesuturile cicatriciale modificate cu risc de complicații postoperatorii.

În studiul nostru, am recurs la tiroidectomii totale, după volumul inițial de hemitiroidectomii, în 14 cazuri de CT confirmat prin IFS.

4.4. Evoluția perioadei postoperatorii și follow-up-ul pacienților cu noduli tiroidieni la distanță

În perioada postoperatorie s-a urmărit conduita activă a pacienților. Terapia de substituție cu levotiroxină a fost instituită din 1-a zi postoperator în doze de 50-75 mcg după hemitiroidectomii sau intervenții combinate și 100 mcg după tiroidectomii (sub)totale, corijate individual de către medicii endocrinologi în ambulator, în conformitate cu valorile serice ale hormonilor tiroidieni.

În CT diferențiate se notează aportul levotiroxinei în supresia TSH-ului și inhibiția diferențierii celulare [54]. Pentru profilaxia hipocalcemiei am administrat parenteral preparate de calciu 10%-10 ml pentru 3-5 zile.

Relatăm apariția unei complicații în perioada postoperatorie precoce. *Pacienta S., 58 ani, internată la data de 07.04.2021 cu diagnosticul de Gușă multinodulară gr. III-IV. Eutiroidie. Din datele anamnestice suferea de laringită cronică, laringoscopic fără modificări distinctive. Particularități intraoperatorii: ambii lobi ai glandei tiroide fixați intim de trahee cu plonjarea posterioară de aceasta; ceea ce a creat dificultăți în mobilizarea lobilor, dar și datorită fragilității țesutului glandular. În pofida situației date, NRL și glandele paratiroide au fost respectate cu efectuarea tiroidectomiei totale (07.04.2021). Disfonia s-a constatat în primele 24 ore postoperator, cu efectuarea laringoscopiei, unde s-a evidențiat coarda vocală dreaptă imobilă, iar coarda vocală stângă hipomobilă. A urmat tratament cu preparate anticolinesterazice, neuroregeneratoare, vitaminoterapie, fiind externată în stare satisfăcătoare cu tabloul laringoscopic ameliorat și revenirea parțială a vocii la 14.04.2021. Tratamentul inițiat în staționar a fost prelungit la domiciliu cu recuperare definitivă a vocii după o lună.*

Din datele literaturii de specialitate, pareza tranzitorie a NRL este descrisă în 2 - 11% cazuri cu afectarea predominantă a femeilor și rezolvare în 4 săptămâni [210]. În studiul nostru această complicație a survenit în 1 (0,8%) (95% ÎI 0,0 - 2,4) cazuri și probabil a fost cauzată de edemul posttraumatic (posttiroidectomie).

Perioada postoperatorie a decurs favorabil la toți pacienții incluși în studiu fiind externați în stare satisfăcătoare la domiciliu. Durata medie de spitalizarea a constituit 6,95 zile. Plaga a regenerat per primum în toate cazurile (figura 63, 64).



Figura 63. Imaginea regiunii cervicale anterioare 3 luni postoperator



Figura 64. Imaginea regiunii cervicale anterioare 24 luni postoperator

Toți pacienții au fost monitorizați clinic și hormonal 1-a lună postoperator, fără decelarea altor complicații, decât cazul raportat cu pareză tranzitorie de NRL. La 3 luni postoperator toți pacienții au fost evaluați clinic, hormonal și imagistic, fără semnalarea complicațiilor. Pacienta după tiroidectomie cu limfadenectomie pe dreapta confirmată cu PTC a efectuat o ședință de terapie cu iod radioactiv, cu rezultate foarte bune clinice și imagistice. La 6 luni postoperator, toți pacienții au repetat controlul clinic, hormonal și imagistic. La 12 luni au fost monitorizați în același volum 114 (91,9%) pacienți, iar la 24 luni - 103 (83,1%) pacienți.

Recidiva patologiei nu s-a depistat nici într-un caz, iar alte complicații postoperatorii precoce și tardive nu au fost înregistrate. Supravegherea pacienților în perioada postoperatorie este reflectată în tabelul 27.

Tabelul 27. Monitorizarea postoperatorie a pacienților cu noduli tiroidieni

Perioada evaluată (luni)	Frecvența nr. (%) pacienți monitorizați	95% ÎI	Manifestări clinice (frecvența nr., %)	Statut funcțional (frecvența nr., %)	USG glandei tiroide (frecvența nr., %)	Complicații post-operatorii (frecvența nr., %)
1	124 (100,0)	100,0 - 100,0	Asimptomatici 123 (99,0%)	Eutiroidie 124 (100,0%)	---	Disfonie tranzitorie 1 (0,8%)
3	124 (100,0)	100,0 - 100,0	Asimptomatici 124 (100,0%)	Eutiroidie 124 (100,0%)	Fără modificări 124 (100,0%)	0
6	124 (100,0)	100,0 - 100,0	Asimptomatici 124 (100,0%)	Eutiroidie 124 (100,0%)	Fără modificări 124 (100,0%)	0
12	114 (91,9%)	87,1 - 96,8	Asimptomatici 114 (100,0%)	Eutiroidie 114 (100,0%)	Fără modificări 114 (100,0%)	0
24	103 (83,1%)	76,6 - 89,5	Asimptomatici 103 (100,0%)	Eutiroidie 103 (100,0%)	Fără modificări 103 (100,0%)	0

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE ÎN STUDIU

Conform datelor OMS afecțiunile GT se plasează pe locul II în spectrul patologiilor endocrine, iar substratul organic al multiplelor tireopatii îl constituie NT, descris de Asociația Americană de Glandă Tiroidă ca o leziune distinctă a parenchimului tiroidian [3,37].

NiT se remarcă prin prevalența înaltă în populația generală de până la 76%, primordial în regiunile cu carență de iod, din care face parte și Republica Moldova și devin relevanți clinic când provoacă semne de compresie pe structurile anatomice anexe și/sau disfuncție tiroidiană, însă mai substanțială este masca de carcinom tiroidian [6]. La momentul actual NiT au devenit cauza discuțiilor multidisciplinare din motivul impasului de a stabili un echilibru rezonabil între hiperdiagnosticul NiT, urmat de hipertratamentul acestora și riscul de a neglija un CT invaziv.

În pofida implementării Ghidului ATA 2015 de management pentru pacienții adulți cu noduli tiroidieni și cancer tiroidian diferențiat; Ghidului AACE/ACE/AME pentru practica clinică de diagnostic și management al nodulilor tiroidieni actualizat în 2016; ACR Sistem de Date și Raportare a Imagisticii Glandei Tiroide (TI-RADS): Raportul Comitetului ACR TI-RADS și Ghidului Asociației Europene a Glandei Tiroide de stratificare a riscului ultrasonografic de malignitate la adulți: EU-TIRADS, care încearcă să unifice managementul asupra NiT, totuși un consens de nivel internațional nu a fost setat, fapt explicat prin divergențe regionale geografice de prevalență a bolii, factorilor de risc locali, disponibilității metodelor de diagnostic și strategiilor de tratament aplicate.

Pornind de la dezideratul că, pacientul cu NiT clinic importanți necesită o abordare personalizată de evaluare și tratament în lipsa unui ghid sau protocol național de conduită, am fost motivați să realizăm această cercetare și să atingem scopul de optimizare a metodelor de diagnostic a pacienților cu noduli tiroidieni pentru ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical.

Obiectivele urmărite în realizarea studiului au fost:

1. Studiul clinic, hormonal, imunologic, imagistic, morfologic pre- și intraoperator al pacienților cu noduli tiroidieni și aprecierea corelației modificărilor morfologice și parametrilor clinico-evolutivi a formațiunilor nodulare.
2. Estimarea sensibilității și specificității metodelor de diagnostic a nodulilor tiroidieni.
3. Aprecierea indicațiilor și contraindicațiilor către tratamentul chirurgical al pacienților cu formațiuni nodulare și selectarea volumului adecvat al intervenției chirurgicale.
4. Studiul rezultatelor tratamentului chirurgical în perioada postoperatorie la diferiți termeni (1 lună, 3 luni, 6 luni, 12 luni și 24 luni) în conformitate cu particularitățile individuale clinico-morfologice.

5. Elaborarea algoritmului rațional de diagnostic și tratament al pacienților cu formațiuni nodulare tiroidiene.

Cercetarea în esență constituie studiul clinic seriat interdisciplinar, care s-a desfășurat etapizat în cadrul Catedrei de Chirurgie nr. 5 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” cu acumularea materialului clinic pe parcursul anilor 2012 - 2022. După aplicarea criteriilor de selecție și excludere, au fost integrați în studiu un eșantion de 124 pacienți cu noduli tiroidieni solitari sau multipli confirmați clinic și/sau imagistic.

În prima etapă pacienții cu NiT au fost examinați anamnestice, clinic și prin investigații standarde de laborator și instrumentale, pentru a depista nodulii suspecti de malignitate. În etapa următoare, pentru a crește informativitatea rezultatelor obținute o serie de pacienți au fost investigați suplimentar prin ultrasonografia Doppler, sonoelastografia, investigații morfologice pre- (puncția-aspirație cu ac fin sub ghidaj ecografic) și intraoperatorii (investigație histologică extemporanee), astfel majorând reușita depistării formațiunilor nodulare cu risc de malignizare pentru confirmarea diagnosticului și determinarea volumului intervenției chirurgicale adecvate.

Durata de monitorizare activă a pacienților a constituit 24 luni și a fost divizată în 5 vizite - la 1 lună, 3 luni, 6 luni, 12 luni și respectiv la 24 luni.

Prelucrarea statistică a fost efectuată prin operarea cu metode matematico-statistice de ultimă generație și pachete instrumentale de analiză statistică recunoscute la nivel internațional - IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences), versiunea 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, SUA) și WinSTAT pentru Microsoft Excel, versiunea 2012.1 (R. Fitch Software).

Pacienții incluși în cercetare au fost identificați de către medicii de familie, medicii endocrinologi, medicii imagiști sau au apelat de sine stătător la personalul implicat în studiu.

Anamnestice pacienții au indicat durata bolii de la 1 lună până la 10 ani (240 luni) cu o durată medie a patologiei de 47,13 luni, ceea ce semnifică cca 4 ani. Deși s-au aflat la evidența medicului endocrinolog sau au primit consult endocrinologic, 104 (83,9%) (95% ÎI 77,4 - 90,3) pacienți nu au obținut remisia maladiei, în pofida tratamentului medicamentos administrat, 17 (13,7%) (95% ÎI 8,1 - 19,4) pacienți din cauza suspiecției înalte la malignitate și creșterii evidente în scurt timp a dimensiunii NT nu au urmat tratament conservativ, iar 2 (1,6%) (95% ÎI 0,0 - 4,0) pacienți au dezvoltat recidiva contralaterală a maladiei după hemitiroidectomie și 1 (0,8%) (95% ÎI 0,0 - 2,4) - recidiva ipsilaterală după lobectomie subtotală.

Din cei 124 participanți în cercetare, 104 (83,87%) (95% ÎI 77,4 - 90,3) au fost femei, iar 20 (16,13%) (95% ÎI 9,7 - 22,6) bărbați. Raportul dintre bărbați și femei constituind 1:5, cu o mică divergență față de 1:4 calculat în alte studii clinice. Vârsta subiecților a fost cuprinsă în limitele de 19 și 71 ani. Vârsta medie a constituit 46,79 ani, în rândul femeilor fiind de 47,55 ani, iar în

rândul bărbaților 42,85 ani. Majoritatea pacienților s-au plasat în grupele de vârstă 55-64 ani, 45-54 ani și 35-44 ani, structură care se urmărește predominant la sexul feminin, pe când bărbații au fost mai afectați în grupele de vârstă 35-44 ani și 25-34 ani.

Diagnosticul clinic inițial la 75 (60,49%) (95% ÎI 52,4 - 69,4) pacienți a fost de NT solitar, iar 49 (39,51%) (95% ÎI 30,6 - 47,6) pacienți s-au prezentat cu guși multinodulare. Frecvența femeilor depistate cu NiT solitari 57 (54,8%) (95% ÎI 45,1 - 64,2) nu a depășit semnificativ frecvența femeilor cu NiT multipli 47 (45,2%) (95% ÎI 35,8 - 54,9). La bărbați, totuși, au predominat NiT solitari 18 (90%) (95% ÎI 73,7 - 100,0), față de NiT multipli 2 (10%) (95% ÎI 0,0 - 26,3).

Una din acuzele cele mai frecvente a pacienților cu NiT a fost disconfortul în regiunea cervicală anterioară sau chiar durerea, fiind întâlnită în 119 (96%) (95% ÎI 91,9 - 99,2) pacienți, la 106 (85,5%) (95% ÎI 79,0 - 91,1) pacienți s-a constatat senzația de globus. Prezența formațiunii de volum în regiunea cervicală anterioară a fost sesizată de către pacienți în 75 (60,5%) (95% ÎI 51,6 - 69,3) cazuri, iar acuze la episoade de dispnee și disfonie tranzitorii s-au notat la 20 (16,1%) (95% ÎI 9,7 - 22,6) și respectiv 4 (3,2%) (95% ÎI 0,8 - 7,3) pacienți, legate de compresia parțială a traheii și NRL.

Fatigabilitatea a fost întâlnită în rândul a 90 (72,6%) (95% ÎI 65,3 - 80,6) pacienți și a constituit motivul inițial de adresare pentru servicii medicale. Alte semne subiective manifestate de pacienți, care sugerează hiperfuncție tiroidiană, au fost labilitate emoțională și/sau iritabilitate în 55 (44,4%) (95% ÎI 35,5 - 52,4), palpitații cardiace - 43 (34,7%) (95% ÎI 25,8 - 42,7), tremor - 15 (12,1%) (95% ÎI 6,5 - 18,5), transpirații, în special nocturne - 11 (8,9%) (95% ÎI 4,8 - 14,5), pierdere ponderală - 5 (4,0%) (95% ÎI 0,8 - 8,1) cazuri.

Antecedente personale patologice s-au înregistrat la 58 (46,77%) (95% ÎI 47,1 - 66,0) pacienți și au constituit afecțiuni tiroidiene și non-tiroidiene. Fundalul tiroidian asociat mai frecvent a fost tiroidita autoimună Hashimoto 19 (15,3%), urmată de forme de tireotoxicoză compensate 2 (1,6%) și grave 2 (1,6%), dintre care un caz de BGB, iar concomitențe non-tiroidiene au cuprins patologii ca hipertensiunea arterială (HTA) gr. I-III la 30 (24,2%) pacienți, DZ tip 2 la 11 (8,9%), primar depistat la 2 (1,6%), obezitate gr. I-III la 6 (4,8%), cardiopatii cronice la 4 (3,2%).

Examenul clinic obiectiv a inclus cele 2 etape importante inspecția și palparea. La inspecția regiunii cervicale am urmărit forma gâtului, culoarea tegumentelor, prezența și dimensiunile formațiunilor de volum din proiecția GT, mobilitatea în actul de deglutiție. Palpator s-au apreciat consistența GT și NiT, dimensiunile, elasticitatea și mobilitatea NiT, prezența limfadenopatiei cervicale regionale.

Sediul NiT la pacienții din studiu a fost predominant în lobul tiroidian drept 44 (35,5%) (95% ÎI 27,4 - 44,4). Afectarea bilaterală s-a determinat la 37 (29,8%) (95% ÎI 21,8 - 37,9) pacienți, iar noduli în lobul tiroidian stâng s-au apreciat la 36 (29,0%) (95% ÎI 21,8 - 37,9) pacienți. Noduli cu localizare în istmul GT s-au înregistrat la 5 (4,0%) (95% ÎI 0,8 - 8,1) pacienți și doar în 2 (1,6%) (95% ÎI 0,0 - 4,0) cazuri au cuprins istmul și o porțiune a unui lob. Adenopatie cervicală a fost depistată palpator doar la o pacientă în compartimentul ganglionar III pe dreapta.

Aprecierea statutului funcțional al NiT s-a efectuat în baza valorilor T3/FT3, T4/FT4 și TSH. Valori ale triioditironinei sub limita de jos a intervalului de referință s-au identificat la 4 (3,2%) pacienți, iar depășirea limitei superioare s-a constatat la 2 (1,6%) pacienți. Valorile tiroxinei au fost sub nivelul normei la 1 (0,8%) pacienți, valori înalte fiind determinate la 4 (3,2%) pacienți. Un TSH micșorat s-a decelat în 9 (7,2%) cazuri, pe când un TSH mărit s-a observat la 2 (1,6%) pacienți. Astfel 115 (92,7%) (95% ÎI 87,9 - 96,8) pacienți s-au aflat în stare de eutiroidie, 7 (5,6%) (95% ÎI 1,6 - 9,7) în hipertiroidie și 2 (1,6%) (95% ÎI 0,0 - 4,0) în hipotiroidie. Hipertiroidie subclinică a fost depistată la 2 (1,6%) pacienți.

Markerii proceselor autoimune Anti-TPO și Anti-Tg au prezentat cote înalte la 2 (1,6%) (95% ÎI 0,0 - 4,0) pacienți. De sine stătător, Anti-TPO a fost majorat la 7 (5,6%) (95% ÎI 1,6 - 9,7) pacienți, iar Anti-Tg la 2 (1,6%) (95% ÎI 0,0 - 4,0) pacienți.

Testarea pentru calcitonină a relevat valori peste nivelul de referință la 3 (2,4%) (95% ÎI 0,8 - 7,3) pacienți, iar Tg obținut a fost elevat la 7 (5,6%) (95% ÎI 1,6 - 9,7) pacienți. Majorarea sincronă a ambilor markeri tumoralii nu s-a depistat la nici-un pacient.

După sistemul ABO, pacienții cu grupa sanguină A (II) au dezvoltat predominant NiT -64 (51,6%) (95% ÎI 42,7 - 60,5) cazuri, urmați de pacienții cu grupa sanguină O (I) - 33 (26,6%) (95% ÎI 19,4 - 34,7) cazuri și B (III) - 21 (16,9%) (95% ÎI 10,5 - 24,2) cazuri, iar posesorii grupei AB (IV) au fost afectați într-un număr mai mic - 6 (4,8%) (95% ÎI 1,6 - 8,9) cazuri. O prevalență a NiT s-a constatat și la pacienții cu Rh factor pozitiv 106 (85,5%) (95% ÎI 79,0 - 91,1) cazuri, spre deosebire de pacienții cu Rh factor negativ - 18 (14,5%) (95% ÎI 8,9 - 21,0) cazuri.

Urogramele la pacienții din studiu nu au dezvăluit modificări. La radiografia cutiei toracice particularități nu au fost, fiind încadrată în limita normelor de vârstă. În EKG pacienților studiați au intervenit modificări la 18 (14,5%) (95% ÎI 8,9 - 21,0) pacienți, care s-au manifestat prin tulburări de ritm - 5 (4,0%) (95% ÎI 0,8 - 8,1), tulburări de conducere - 4 (3,2%) (95% ÎI 0,8 - 7,3), hipertrofii de ventricol stâng - 2 (1,6%) (95% ÎI 0,0 - 4,0) și schimbări combinate - 7 (5,6%) (95% ÎI 1,6 - 9,7) cazuri.

Scintigrafia GT a fost efectuată la 115 pacienți și a urmărit estimarea funcțională individuală a NiT. Cei mai mulți NiT au fost hipofuncționali, fiind depistați la 92 (74,2%) (95% ÎI 66,9 - 81,5)

pacienți, noduli hiperfuncționali au fost decelați la 11 (8,9%) (95% ÎÎ 4,0 - 14,5) pacienți și în 8 (6,5%) (95% ÎÎ 2,4 - 11,3) cazuri au fost „calzi”.

Dimensiunile NiT studiate au fost cuprinse între 0,8 și 6,0 cm. Conform repartizării pe grupuri dimensionale, cei mai mulți pacienți au prezentat NiT cu dimensiuni $\geq 0,8$ și $\leq 1,9$ cm, numărul de pacienți fiind în descreștere în următoarele grupuri cu cel mai redus număr în grupul 5,0-6,0 cm.

Luând în considerație criteriile acceptate, au fost descrise ecotextura nodulilor, ecogenitatea, forma, marginile și prezența focarelor ecogenice. Compoziția NiT la mai mult din jumătate de pacienți 80 (64,5%) (95% ÎÎ 55,6 - 72,6) a fost combinată, noduli solizi s-au apreciat în 38 (30,6%) (95% ÎÎ 22,6 - 37,9) cazuri și în 6 (4,8%) (95% ÎÎ 1,6 - 8,9) cazuri s-au evidențiat noduli chistici. Ecogenitate obișnuită (izoecogenitate) a NiT am înregistrat la 52 (41,9%) (95% ÎÎ 33,9 - 51,6) pacienți, hipoecogenitate - la 46 (37,1%) (95% ÎÎ 28,2 - 45,9) pacienți, iar NiT hiperecoici și anecoici s-au determinat la 24 (19,4%) (95% ÎÎ 1,9 - 25,8) și respectiv la 2 (1,6%) (95% ÎÎ 0,0 - 4,0) pacienți. După formă au predominat NiT „mai lați decât înalți”, „mai înalți decât lați” constituind doar 11 (8,9%) (95% ÎÎ 4,0 - 13,7). Și marginile nodulilor cel mai des au fost vizualizate clar, fiind netede în 106 (85,5%) (95% ÎÎ 79,0 - 91,1) cazuri. Extensie extratiroidiană nu s-a constatat în rândul nodulilor evaluați. Focare ecogenice sub aspect de macrocalcinat și calcinate punctiforme s-au apreciat în 10 (8,1%) (95% ÎÎ 3,2 - 13,7) și corespunzător în 9 (7,3%) (95% ÎÎ 3,2 - 12,1) cazuri. Adenopatie cervicală a fost depistată ecografic la 10 (8,1%) (95% ÎÎ 3,2 - 12,9) pacienți. Într-un singur caz adenopatia a conturat semne ecografice suspecte de malignitate, pe când în restul cazurilor s-au raportat modificări de ordin reactiv. Arhetipul cel mai frecvent de vascularizare a NiT, estimat prin Doppler Color, a fost cel mixt, ceea ce semnifică o vascularizare intra- și perinodulară (43%), urmat de vascularizarea periferică (24%), intranodulară (19%) și într-un procent mai redus NiT erau lipsiți de vascularizare (14%). NiT sonoelastografic s-au manifestat prin țesuturi elastice la 93 (74,4%) (95% ÎÎ 66,9 - 81,5) pacienți, iar cu țesuturi rigide s-au remarcat în 21 (16,9%) (95% ÎÎ 10,5 - 23,4) cazuri.

Interpretarea și raportarea rezultatelor citologice s-a realizat în conformitate cu cele 6 categorii Bethesda: TBSRTC I - Nondiagnostic/Nesatisfăcător 2 (1,6%) (95% ÎÎ 0,0 - 4,0); TBSRTC II – Benign 17 (13,7%) (95% ÎÎ 8,1- 20,2); TBSRTC III - Atipii cu semnificație nedeterminată/Leziuni foliculare cu semnificație nedeterminată 14 (11,3%) (95% ÎÎ 5,6 - 16,9); TBSRTC IV - Neoplasm folicular/oncocitar sau Suspiciune de neoplasm folicular/oncocitar 11 (8,9%) (95% ÎÎ 4,0 - 14,5); TBSRTC V - Suspiciune de malignitate 8 (6,5%) (95% ÎÎ 2,4 - 11,3) și TBSRTC VI - Malign 1 (0,8%) (95% ÎÎ 0,0 - 2,4). Am utilizat IFS pentru excluderea procesului malign, certificarea diagnosticului citologic nedeterminat și ghidare în necesitatea extinderii

tiroidectomiilor, cu efectuarea în total a 83 de proceduri. Leziuni benigne ca nodulii hiperplastici, tiroiditici, coloizi sau adenomatoși au constituit 69 (55,6%) (95% ÎI 46,8 - 63,7) cazuri. Secțiuni la „gheață” cu rezultat malign s-au constatat în 14 (11,3%) (95% ÎI 5,6 - 16,9) cazuri. La examinarea materialul histopatologic al NiT s-au confirmat Gușă – 43 (34,7%) cazuri, Carcinom papilar - 8 (6,5%) cazuri, Carcinom papilar (variante foliculară) - 3 (2,4%) cazuri, Carcinom folicular - 10 (8,1%) cazuri, Carcinom cu celule Hürtle – 1 (0,8%) cazuri, Adenom folicular - 57 (46,0%) cazuri, Oncocitom - 2 (1,6%) cazuri. Astfel tumori maligne s-au depistat în 22 (17,74%) cazuri.

După confirmarea naturii maligne a NiT am analizat aspectele clinice, paraclinice și morfologice ale acestora. CT a afectat majoritar în 8 (36,4%) cazuri pacienții cu vârsta cuprinsă între 25 și 34 ani, într-un număr mai mic pacienții cu vârsta între 55 și 64 ani. La bărbați NiT maligni s-au depistat în 5 (25%) cazuri și a predominant carcinomul papilar, într-o proporție egală a variantelor convențională și foliculară, iar carcinom folicular s-a evidențiat doar într-un singur caz. În datele literaturii se remarcă despre incidența joasă a CT la bărbați, însă ei întrunesc forme invazive limfovaskulare cu prognostic nefavorabil, cazuri care necesită a fi gestionate precoce și radical [211]. Cele mai multe cazuri de FTC s-au depistat în rândul femeilor, inclusiv și un caz de HTC, urmate de PTC în varianta clasică și cea foliculară.

Este de remarcat că, NiT maligni după dimensiuni s-au integrat cu precădere în grupul de 1,0 - 1,9 cm și nu au depășit diametrul de 4,0 cm. Statutul funcțional al NiT maligni a fost prioritar normotiroidian, în stare de eutiroidie s-au aflat 19 (86,4%) pacienți. Pacienta depistată cu carcinom oncocitic a prezentat hipotiroidie, iar 2 (9,1%) pacienți, confirmați cu PTC, au manifestat hipertiroidie. Valori elevate ale Tg s-au constatat la 3 pacienți cu FTC și un pacient cu PTC. Histopatologic nu a fost detectat nici-un caz de MTC, astfel valorile preoperatorii crescute ale calcitoninei nu au prezentat relevanță, fiind asociate cu adenom folicular, HTC și FTC. Scintigrafic 17 (89,5%) din NiT maligni au fost hipofuncționali, iar 2 (10,5%) au fost hiperfuncționali, ultimii fiind confirmați ca FTC. Se reliefează o sensibilitate ridicată a nodulilor solizi și hipoecogeni, invers proporțională cu acuratețea. Pe când nodulii de formă „mai înalt decât lat”, cu margini neregulate, focare ecogenice însoțiți de limfadenopatie cervicală neoplazică se remarcă prin specificitate și acuratețe elevate. NiT maligni au posedat în mare parte vascularizare mixtă și activă. Sunt notabile divergențele NiT purtători de FTC față de cei cu PTC și se caracterizează prin compoziție solidă cu incluziuni lipidice, predominant izoecogeni, de formă ovoidă cu diametrul orizontal mai mare față decât cel antero-posterior, cu margini regulate și vascularizare mixtă. Prezența calcinatelor și limfadenopatia nu sunt tipice pentru FTC.

În studiul nostru FNA nu a adus rezultate satisfăcătoare în diagnosticul cert al leziunilor nodulare maligne, cu o sensibilitate de 69,20% și o specificitate de 29,51%, în pofida datelor excelente comunicate de alți autori. Examenul histologic extemporaneu a demonstrat o sensibilitate de 75%, specificitate de 96,97% și acuratețe de 92,68%, care presupune rezultate minore fals negative și fals pozitive, fiind etalat ca o metodă ideală de diagnostic a NiT.

Indicații ale tratamentului chirurgical au constituit: noduli $\geq 1,0$ cm cu semne de malignitate (clinice și/sau imagistice și/sau citologice); noduli „reci” scintigrafic asociați cu vascularizare mixtă și activă sau rigiditate; noduli în continuă creștere în pofida tratamentului de supresie tireotropă și preparate de iod; noduli sau gușă nodulară cu hipertiroidie refractară la tratament antitiroidian; gușă nodulară sau multinodulară cu semne de compresie; gușă cu multipli noduli $\geq 0,8$ cm. Contraindicații la efectuarea tratamentului chirurgical comportă pacienții cu maladii concomitente cu risc anestezic sau chirurgical înalt, alte contraindicații ce țin de patologia nodulară și intervenția chirurgicală nu am constatat.

Din considerentul rolului și funcției GT asupra organismului, emnamente în interferență cu NiT, stabilirea volumului tiroidectomiei este o sarcină cheie care îi revine prioritar medicului chirurg. Factorii decizionali în selectarea volumului operator al nodulilor tiroidieni sunt afectarea uni- sau bilaterală a glandei tiroide; prezența metastazelor regionale; recomandările Ghidurilor internaționale; preferința pacientului; vârsta pacientului și rezultatul examenului histologic extemporaneu. Pregătirea preoperatorie a pacienților cu NiT nu a inclus măsuri speciale. Au necesitat pregătire preoperatorie cu preparate antitiroidiene (comp. Tirozol 10 mg 1 comp. x 2-3 ori /zi) pacienții cu tireotoxicoză, iar pacienții cu hipotiroidie au prelungit terapia cu Levotiroxină în dozele ajustate în particular de medicul endocrinolog. Profilaxia antibacteriană a fost efectuată la toți pacienții, iar prevenirea complicațiilor tromboembolice venoase (TEV) cu preparate anticoagulante s-a efectuat doar în cazurile cu risc înalt. Perioada preoperatorie a durat de la 0 până la 7 zile, cu o medie de 1,52 zile. Un pacient cu tireotoxicoză a urmat pregătirea preoperatorie 5 zile, iar în cazul a 2 pacienți cu Diabet zaharat tip 2, unde persistau valori instabile ale glicemiei, durata corijării a fost de 6 zile și respectiv 7 zile (DZ primar depistat).

Intervențiile chirurgicale efectuate se alinează în următoarea structură: Hemitiroidectomii (lobectomii) - 72 (58,1%) (95% ÎI 49,2 - 66,9); Tiroidectomii totale - 28 (22,6%) (95% ÎI 15,3 - 30,6); Intervenții combinate (hemitiroidectomie unilaterală și enuclearea nodulului din lobul contralateral sau hemitiroidectomie unilaterală și rezecție parțială de lob contralateral) - 11 (8,9%) (95% ÎI 4,0 - 13,7); Tiroidectomii subtotale - 5 (4,0%) (95% ÎI 0,8 - 8,0); Istmectomii - 3 (2,4%) (95% ÎI 0,0 - 5,6); Nodulectomii (enuclearea nodulului) - 3 (2,4%) (95% ÎI 0,0 - 4,8); Intervenție

repetată (ablația nodulilor ipsilateral) - 1 (0,8%) (95% Î 0,0 – 2,4); Tiroidectomie totală cu limfadenectomie - 1 (0,8%) (95% Î 0,0 – 2,4).

Durata medie a intervențiilor chirurgicale per ansamblu a fost de 129,35 minute. Durata tiroidectomiilor a fost influențată de durata IFS. Rezultatul examenului histologic extemporaneu a fost obținut în decurs de 15 până la 85 minute, cu o medie de 41,08 minute (95% Î 38,08 - 44,09).

Perioada postoperatorie a decurs favorabil la toți pacienții incluși în studiu fiind externati în stare satisfăcătoare la domiciliu. Durata medie de spitalizarea a constituit 6,95 zile. Plaga a regenerat per primum în toate cazurile. Relatăm apariția unei complicații în perioada postoperatorie precoce - disfonia tranzitorie la o pacientă după tiroidectomie totală probabil cauzată de edemul posttraumatic (posttiroidectomie), care s-a restabilit complet la 1 lună postoperator, după administrarea preparatelor anticolinesterazice, neuroregeneratoare, vitaminoterapie. Toți pacienții au fost monitorizați clinic și hormonal 1-a lună postoperator, fără decelarea altor complicații. La 3 luni postoperator toți pacienții au fost evaluați clinic, hormonal și imagistic, fără semnalarea complicațiilor. Pacienta după tiroidectomie cu limfadenectomie pe dreapta confirmată cu PTC a efectuat o ședință de terapie cu iod radioactiv, cu rezultate foarte bune clinice și imagistice. La 6 luni postoperator, toți pacienții au repetat controlul clinic, hormonal și imagistic. La 12 luni au fost monitorizați în același volum 114 (91,9%) pacienți, iar la 24 luni - 103 (83,1%) pacienți. Recidiva patologiei nu s-a depistat nici într-un caz, iar alte complicații postoperatorii precoce și tardive nu au fost înregistrate.

Reieșind din rezultatele obținute, particularitățile individuale ale fiecărui caz, abordarea personalizată chirurgicală și pe de altă parte studiul recomandărilor ghidurilor internaționale, datele noi publicate și punctele controversate dintre profesioniștii preocupați de managementul NiT, am elaborat și propunem un algoritm eficient de conduită a pacienților cu NiT solitari și multipli pentru a evita hiperdiagnosticul cu testarea și tratamentul excesiv nejustificat și pentru a satisface așteptările și nevoile pacienților cu NiT (figura 59, 60).

Algoritmul de diagnostic și tratament al pacienților cu noduli tiroidieni solitari și multipli elaborat este direcționat și spre depistarea precoce a NiT maligni cu furnizarea tratamentului radical, dar în același timp organomenajant, considerând incidența în creștere rapidă a carcinomului tiroidian spre deosebire de tumorile maligne din alte organe [98].

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. Aspectul ecografic al nodulilor tiroidieni bazat pe dimensiuni, compoziție, ecogenitate, formă, margini, prezența sau absența calcinatelor și limfadenopatiei în comun cu tipul de vascularizare a nodulului și elasticitatea țesuturilor, semnifică repere de triere în etapa următoare de investigație, monitorizare sau tratament. Depistarea nodulilor cu punctaje elevate TI-RADS sau noduli solizi, izoecogeni, ovoizi cu margini regulate asociați cu vascularizare activă mixtă și țesuturi rigide ridică suspiciunea de malignitate.
2. Sensibilitatea (Sn) și Specificitatea (Sp) metodelor de evaluare a nodulilor tiroidieni, recomandate și utilizate în cercetare, au fost estimate în valori de: testele serologice hormonale - Sn 13,64%, Sp 94,12%; scintigrafia - Sn 10,53%, Sp 89,29%; compoziția ecografic - Sn 100,0%, Sp 5,88%; ecogenitate - Sn 72,73%, Sp 45,10%; forma ecografic - Sn 22,73%, Sp 94,12%; margini ecografic - Sn 18,18%, Sp 94,12%; focare ecogenice - Sn 9,09%, Sp 83,33%; limfadenopatie ecografic - Sn 9,09%, Sp 84,31%; sonoelastografie - Sn 53,0%, Sp 89,70%; dopplerografie - Sn 75,0%, Sp 38,81%; FNA - Sn 69,20%, Sp 29,51%.
3. Investigația histologică extemporanee s-a constatat a fi metodă de diagnostic, care întrunește o sensibilitate de 75,0%, specificitate de 96,97% și acuratețe de 92,68% în evaluarea nodulilor tiroidieni, fiind instrumentul cel mai important de certitudine diagnostică și de ghidare intraoperatorie.
4. Indicațiile tratamentului chirurgical în nodulii tiroidieni sunt nodulii $\geq 1,0$ cm cu semne de malignitate (clinice și/sau imagistice și/sau citologice); noduli „reci” scintigrafic asociați cu vascularizare mixtă și activă sau rigiditate; noduli în continuă creștere în pofida tratamentului de supresie tireotropă și preparate de iod; noduli tiroidieni sau gușă nodulară cu hipertiroidie refractară la tratament antitiroidian; gușă nodulară sau multinodulară cu semne de compresie; gușă cu multipli noduli $\geq 0,8$ cm. Contraindicații la efectuarea tratamentului chirurgical sunt maladiile concomitente cu risc anestezic sau chirurgical înalt.
5. Selectarea volumului de exereză tiroidiană este decis în consens cu afectarea uni- sau bilaterală a glandei tiroide; prezența metastazelor regionale; recomandările Ghidurilor internaționale; preferința pacientului; vârsta pacientului și rezultatul examenului histologic extemporaneu.
6. În urma tratamentului chirurgical efectuat complicații postoperatorii precoce au fost depistate la 1 (0,8%) pacientă după tiroidectomie totală, manifestată prin disfonie tranzitorie care s-a

restabilit peste o lună. În supravegherea pacienților la distanța de 1 lună, 3 luni, 6 luni, 12 luni și 24 luni semne de recidivă a patologiei sau alte complicații nu s-au decelat.

7. Optimizarea metodelor de diagnostic și tratament chirurgical al pacienților cu noduli tiroidieni se realizează prin implementarea unui algoritm rațional de management, întemeiat pe principii de depistare precoce a neoplaziilor maligne, evaluarea completă și individualizată a pacienților, excluderea metodelor de diagnostic invazive și costisitoare în cazurile neargumentate, selectarea metodelor de tratament optimale și tendința spre tratament chirurgical organomenajant.

RECOMANDĂRI

1. În consilierea pacienților cu noduli tiroidieni $\geq 1,0$ cm trebuie vizată și opinia medicului chirurg sau oncolog pentru stabilirea momentului oportun al intervenției chirurgicale în scop de evitare a carcinomului tiroidian, cel mai frecvent întâlnit în nodulii cu dimensiuni 1,0 - 2,0 cm și prevenirea semnelor de compresie, în special cu extindere posterioară.
2. Examenul ultrasonor în combinație cu regimurile Doppler color și sonoelastografie sunt necesare a fi efectuate de rutină în aprecierea ecografică a nodulilor și obligator de un medic imagist specializat în domeniu.
3. Puncția-aspirație cu ac fin trebuie să fie rezervată cazurilor informative și suspecte din punct de vedere ultrasonografic cu punctaj înalt TI-RADS și scintigrafic pentru noduli reci.
4. Investigația histologică extemporanee este indicată la toți pacienții cu afectarea nodulară unilaterală, în cazurile citologic nedeterminate (Bethesda III și IV), ceea ce permite optimizarea volumului intervenției chirurgicale într-o ședință operatorie.
5. Tratamentul medicamentos destinat reducerii dimensiunilor nodulilor tiroidieni se va efectua cu preparate de iod, luând în considerație reședința populației autohtone într-o zonă endemică iod-deficientă, iar administrarea Levotiroxinei să fie indicată în cazurile de hipotiroidie și de necesitate a substituției hormonale.
6. Recomandăm implementarea în conduita nodulilor tiroidieni a Algoritmului de diagnostic și tratament diferențiat pentru nodulii solitari și multipli elaborat în temeiul studiului efectuat, atât pentru medicii de familie, endocrinologi, imagiști, cât și pentru medicii chirurghi și oncologi.

BIBLIOGRAFIE:

1. Dubinin O. Metodele de diagnostic și tratament în gușa nodulară. *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu"*. 2005. Vol. 4, p. 117-120.
2. Sturza R., Ghendov-Moșanu A. Food, nutrition, and health in Moldova. In: *Nutritional and Health Aspects of Food in the Balkans*. Amsterdam. Netherlands: Elsevier, 2021; 249-262. ISBN 978-012820782-6.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
4. Mu C, Ming X, Tian Y, Liu Y, Yao M, Ni Y, et al. Mapping global epidemiology of thyroid nodules among general population: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12:1029926. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.1029926>
5. Clipca A. Aspecte clinico-morfologice ale cancerului tiroidian "ocult" și incipient. *Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale*. Chișinău, 2008, 26 p.
6. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;22(6):901-11. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.019. PMID: 19041821.
7. Cojocaru C, Bour A. Relevanța clinică a nodulilor tiroidieni. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2020, vol. 76 (3), pp. 44-47. ISSN 1810-1852.
8. Țîbîrnă A. Particularitățile epidemiologice, clinico - morfologice și chirurgicale ale adenomului și cancerului glandei tiroide. *Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale*. Chișinău, 2010, 38 p.
9. Zamora EA, Khare S, Cassaro S. Thyroid Nodule. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535422/>
10. Floridi C, Cellina M, Buccimazza G, Arrichiello A, Sacchini A, Arrigoni F, et al. Ultrasound imaging classifications of thyroid nodules for malignancy risk stratification and clinical management: state of the art. *Gland Surg*. 2019;8(Suppl 3):S233-44. <http://dx.doi.org/10.21037/gs.2019.07.01>.
11. Mittal M, Ganakumar V, Shukla R, Kumar Garg M. Thyroid nodule: approach and management. In: Agrawal NK, editor. *Goiter - Causes and Treatment*. London, England: IntechOpen; 2020.
12. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust*. 2018;209(2):92-98. doi: 10.5694/mja17.01204. PMID: 29996756.
13. Protocol clinic național „Cancerul glandei tiroide”, Chișinău, 2013.
14. Țîbîrnă A. *Cancerul glandei tiroide*. Chișinău: Universul; 2017: 24-30.
15. Zaid AM, Eid E, Gouda SI, Aboelnaga MM, Abdelsalam RA, Elbeltagy AMG, et al. Evaluation of risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules. *J Endocrinol Metab*. 2022;12(2):66-72. <http://dx.doi.org/10.14740/jem770>.

16. Țîbîrnă Gh, Țîbîrnă A, Lișița N, Bejenaru L. Particularitățile evoluției clinice ale cancerului glandei tiroide în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* 2020;1(65): 312-326.
17. Валдина Е. А. *Заболевания щитовидной железы: Руководство*. СПб: Питер, 2006, с. 142-159.
18. Рудницкий Л. В. *Заболевания щитовидной железы: лечение и профилактика*. Питер, 2009, с. 99-114.
19. Arora N, Scognamiglio T, Zhu B, Fahey TJ 3rd. Do benign thyroid nodules have malignant potential? An evidence-based review. *World J Surg.* 2008;32(7):1237–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-008-9484-1>.
20. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task force on thyroid nodules. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update. *Endocr Pract.* 2016;22(5):622-39. doi: 10.4158/EP161208.GL. PMID: 27167915.
21. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): White paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):587–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>
22. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225-237. doi: 10.1159/000478927. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895.
23. Ullmann TM, Gray KD, Moore MD, Zarnegar R, Fahey TJ III. Current controversies and future directions in the diagnosis and management of differentiated thyroid cancers. *Gland Surg.* 2018;7(5):473–86. <http://dx.doi.org/10.21037/gs.2017.09.08>.
24. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American association of endocrine surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg.* 2020;271(3): e21–93. <http://dx.doi.org/10.1097/sla.0000000000003580>
25. Cojocaru C, Bour A. The time for surgery in thyroid nodules. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iași,* 2022;126(4):520-527. <http://dx.doi.org/10.22551/msj.2022.04.08>.
26. Lydiatt DD, Bucher GS. Historical vignettes of the thyroid gland. *Clin Anat.* 2011;24(1):1-9. doi: 10.1002/ca.21073. PMID: 21120907.
27. Sakorafas GH. Historical evolution of thyroid surgery: from the ancient times to the dawn of the 21st century. *World J Surg.* 2010;34(8):1793-804. doi: 10.1007/s00268-010-0580-7. PMID: 20401481.
28. Beynon ME, Pinneri K. An overview of the thyroid gland and thyroid-related deaths for the forensic pathologist. *Acad Forensic Pathol.* 2016;6(2):217-236. doi: 10.23907/2016.024. Epub 2016 Jun 1. PMID: 31239894; PMCID: PMC6507001.
29. Higuchi M, Hirokawa M, Suzuki A, Masuoka H, Miyauchi A. Thyroid tubercle of Zuckerkandl may not arise from the ultimobranchial body: Results from histological analysis. *Pathobiology.* 2020;87(3):193–7. doi:10.1159/000506231.

30. Nussey S, Whitehead S. The thyroid gland. London, England: *Bios Scientific*; 2001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28>.
31. Yildirim Simsir I, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of factors contributing to nodular goiter and thyroid carcinoma. *Med Princ Pract*. 2020;29(1):1-5. doi: 10.1159/000503575. PMID: 31542786; PMCID: PMC7024874.
32. Allen E, Fingeret A. Anatomy, head and neck, thyroid. In: *StatPearls. Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452>.
33. Monaco F. Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1428–32. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021260>.
34. Gavryutina I, Fordjour L, Chin VL. Genetics of thyroid disorders. *Endocrines*. 2022;3(2):198–213. <http://dx.doi.org/10.3390/endocrines3020018>.
35. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E and de León EL. Comprehensive Review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 2018;7, 160-188. <https://doi.org/10.4236/ijohns.2018.74019>.
36. Fabian O, Pătruț E, Șimon I, Muntean V. Principiile anatomice ale menajării nervilor laringei în cursul tiroidectomiei. *Jurnalul de Chirurgie*. Iași. 2011;7(3). ISSN 1584 – 9341.
37. Protocol clinic național „Tireotxicoza”, Chișinău, 2008.
38. Jameson J et al. Disorders of the thyroid gland. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Kasper ED, 19 edition. 2014.
39. Ghid de diagnostic și terapie al nodulilor tiroidieni pentru România 2010. www.ms.ro/.../1324%20anexa%207_8732_670
40. Maxwell C, Sipos JA. Clinical diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):61–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2018.11.001>.
41. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140 (4): 317–22. doi:10.1001/jamaoto.2014.1. PMID 24557566.
42. Salabè GB. Pathogenesis of thyroid nodules: histological classification? *Biomed Pharmacother*. 2001;55(1):39-53. doi: 10.1016/s0753-3322(00)00010-x.
43. Drake T, Gravely A, Westanmo A, Billington C. Prevalence of Thyroid Incidentalomas from 1995 to 2016: A Single-Center, Retrospective Cohort Study. *J Endocr Soc*. 2019;4(1):bvz027. doi: 10.1210/jendso/bvz027. PMID: 31993553; PMCID: PMC6977946.
44. de Leijer JF, Metman MJH, van der Hoorn A, Brouwers AH, Kruijff S, van Hemel BM, et al. Focal thyroid incidentalomas on 18F-FDG PET/CT: A systematic review and meta-analysis on prevalence, risk of malignancy and inconclusive fine needle aspiration. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.723394>.
45. Stanicić J, Prpić M, Jukić T, Borić M, Kusić Z. Thyroid nodularity--true epidemic or improved diagnostics. *Acta Clin Croat*. 2009;48(4):413-8. PMID: 20405636.
46. Hawkins SP, Jamieson SG, Coomarasamy CN, Low IC. The global epidemic of thyroid cancer overdiagnosis illustrated using 18 months of consecutive nodule biopsy correlating clinical

- priority, ACR-TIRADS and Bethesda scoring. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2021;65(3):309-316. doi: 10.1111/1754-9485.13161. PMID: 33665957.
47. Ma R, Morshed SA, Latif R, Davies TF. A stem cell surge during thyroid regeneration. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:606269. doi: 10.3389/fendo.2020.606269. PMID: 33551997; PMCID: PMC7859487.
48. Meier CA. Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2000;14(4):559-75. doi: 10.1053/beem.2000.0103. PMID: 11289735.
49. Lam S, Lang BHH. A Review of the Pathogenesis and Management of Multinodular Goiter. Thyroid Disorders - Focus on Hyperthyroidism. *InTech*; 2014. <http://dx.doi.org/10.5772/57547>.
50. Xu C, Liang Z, Luo Y-J. Role of medical resource level in iodine deficiency disorder. *Mil Med Res*. 2017;4(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-017-0126-5>.
51. Sturza R. Deficiențe nutriționale de iod și strategii de eradicare. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”* 2015; 1(36): 113-118.
52. Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M, Russo M, Vermiglio F. Female reproductive factors and differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:111. doi: 10.3389/fendo.2017.00111. PMID: 28588554; PMCID: PMC5440523.
53. Sahin SB, Ogullar S, Ural UM, Ilkkilic K, Metin Y, Ayaz T. Alterations of thyroid volume and nodular size during and after pregnancy in a severe iodine-deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(5):762-8. doi: 10.1111/cen.12490. PMID: 24811142.
54. Krátký J, Vítková H, Bartáková J, Telička Z, Antošová M, Límanová Z, et al. Thyroid nodules: Pathophysiological insight on oncogenesis and novel diagnostic techniques. *Physiol Res*. 2014;S263–75. <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.932818>.
55. Elbalka SS, Metwally IH, Shetiwy M, Awany S, Hamdy O, Kotb SZ, Shoman AM, Shahda E, Elzahaby IA. Prevalence and predictors of thyroid cancer among thyroid nodules: a retrospective cohort study of 1,000 patients. *Ann R Coll Surg Engl*. 2021;103(9):683-689. doi: 10.1308/rcsann.2021.0057. PMID: 34448415.
56. Munteanu M, Ciobanu E. Factorii predispozanți în apariția gușii tiroidiene: repere teoretice. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2019;(4):196–203. ISSN 1729-8687.
57. Can AS, Rehman A. Goiter. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562161/>.
58. Bacinschi N, Bacinschi A. Mecanismele afecțiunilor tiroidiene produse de medicamente. In: *Arta Medica*. 2014;(2):53–56. ISSN 1810-1852.
59. Dudnic E, Dudnic N. Tiocianatul – antagonistul natural al iodului. In: *Integrare prin cercetare și inovare.: Științe ale naturii. Științe exacte*. 2014;50-53.
60. Dvorak HF. Reconciling VEGF with VPF: the importance of increased vascular permeability for stroma formation in tumors, healing wounds, and chronic inflammation. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:660609. doi: 10.3389/fcell.2021.660609. PMID: 33834026; PMCID: PMC8021773.
61. Hlozek J, Pekova B, Rotnagl J, Holý R, Astl J. Genetic changes in thyroid cancers and the importance of their preoperative detection in relation to the general treatment and determination

- of the extent of surgical intervention - A review. *Biomedicines*. 2022;10(7):1515. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10071515>.
62. Kruger E, Toraih EA, Hussein MH, Shehata SA, Waheed A, Fawzy MS, et al. Thyroid carcinoma: A review for 25 years of environmental risk factors studies. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24):6172. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14246172>.
 63. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:102. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00102>.
 64. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization classification of thyroid tumors: A standardized diagnostic approach. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022;37(5):703–18. <http://dx.doi.org/10.3803/enm.2022.1553>.
 65. Simionică E. Căile de transducție a semnalelor moleculare și rolul lor în proliferarea și supraviețuirea celulelor normale și canceroase. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2013;1(14):148-153. ISSN 1857-1719.
 66. Zhao L, Wang L, Jia X, Hu X, Pang P, Zhao S, et al. The coexistence of genetic mutations in thyroid carcinoma predicts histopathological factors associated with a poor prognosis: A systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol*. 2020;10:540238. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.540238>.
 67. Song J-Y, Sun S-R, Dong F, Huang T, Wu B, Zhou J. Predictive value of BRAFV600E mutation for lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Curr Med Sci*. 2018;38(5):785–97. <http://dx.doi.org/10.1007/s11596-018-1945-7>.
 68. Macerola E, Poma AM, Vignali P, Basolo A, Ugolini C, Torregrossa L, et al. Molecular genetics of follicular-derived thyroid cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):1139. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13051139>.
 69. McKelvey BA, Umbricht CB, Zeiger MA. Telomerase reverse transcriptase (TERT) regulation in thyroid cancer: A review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:485. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00485>.
 70. Nikitski AV, Nikiforova MN, Yip L, Karslioglu-French E, Carty SE, Nikiforov YE. Can TP53-mutant follicular adenoma be a precursor of anaplastic thyroid carcinoma? *Endocr Relat Cancer*. 2021;28(9):621-630. doi: 10.1530/ERC-21-0095. PMID: 34264855.
 71. Manea CA, Badiu DC, Ploscaru IC, Zgura A, Bacinschi X, Smarandache CG, et al. A review of NTRK fusions in cancer. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103893>.
 72. Ren J, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Jung CK, Lee JH. Degenerating thyroid nodules: ultrasound diagnosis, clinical significance, and management. *Korean J Radiol*. 2019;20(6):947-955. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0599>.
 73. Covino M, Princi P, De Luca G, Del Ciello A, Simeoni B, Bianchi A, et al. Spontaneous thyroid nodule hemorrhage in the Emergency Department. *Endocr Pract*. 2020;26(2):192–6. <http://dx.doi.org/10.4158/EP-2019-0326>.
 74. Yang H, Zhao S, Zhang Z, Chen Y, Wang K, Shang M, Chen B. The associated factors for spontaneous intranodular hemorrhage of partially cystic thyroid nodules: A retrospective study of

- 101 thyroid nodules. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(51):e23846. doi: 10.1097/MD.00000000000023846. PMID: 33371167; PMCID: PMC7748308.
75. Mauri G, Bernardi S, Palermo A, Cesareo R, Italian Minimally-Invasive Treatments of the Thyroid group. Minimally-invasive treatments for benign thyroid nodules: recommendations for information to patients and referring physicians by the Italian Minimally-Invasive Treatments of the Thyroid group. *Endocrine*. 2022;76(1):1–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-022-03005-y>
76. Hoang VT, Trinh CT. A review of the pathology, diagnosis and management of colloid goitre. *Eur Endocrinol*. 2020;16(2):131-135. doi: 10.17925/EE.2020.16.2.131. PMID: 33117444; PMCID: PMC7572169.
77. Tan TSE, Sanamandra SK. Mummified thyroid nodule: a diagnostic and management conundrum. *BMJ Case Rep*. 2021;14(5):e242238. doi: 10.1136/bcr-2021-242238. PMID: 34031088; PMCID: PMC8149304.
78. Li Z, Huang Y, Chen X, Wei C, Yang P, Xu W. The effect of inflammation on the formation of thyroid nodules. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:9827349. doi: 10.1155/2020/9827349. PMID: 32695162; PMCID: PMC7368952.
79. Akçakaya A. Current status of approach to thyroid nodules. *Bezmialem Sci*. 2022;10(2):131–4. <http://dx.doi.org/10.14235/bas.galenos.2022.30075>.
80. Sit M, Aktas G, Erkol H, Yaman S, Keyif F, Savli H. Neutrophil to lymphocyte ratio is useful in differentiation of malign and benign thyroid nodules. *P R Health Sci J*. 2019;38(1):60–3.
81. Caleo A, Vigliar E, Vitale M, Di Crescenzo V, Cinelli M, Carlomagno C, et al. Cytological diagnosis of thyroid nodules in Hashimoto thyroiditis in elderly patients. *BMC Surg*. 2013;13 Suppl 2(S2):S41. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2482-13-S2-S41>.
82. Silva de Moraes N, Stuart J, Guan H, Wang Z, Cibas ES, Frates MC, et al. The impact of Hashimoto thyroiditis on thyroid nodule cytology and risk of thyroid cancer. *J Endocr Soc*. 2019;3(4):791–800. <http://dx.doi.org/10.1210/js.2018-00427>.
83. Mikoś H, Mikoś M, Obara-Moszyńska M, Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol*. 2014;65(2):150-5. doi: 10.5603/EP.2014.0021. PMID: 24802739.
84. Allelein S, Feldkamp J, Schott M. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. *Internist (Berl)*. 2017;58(1):47–58. <http://dx.doi.org/10.1007/s00108-016-0171-2>.
85. Franco J-S, Amaya-Amaya J, Anaya J-M. *Thyroid disease and autoimmune diseases*. El Rosario University Press; 2013. Chapter 30 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459466/>.
86. Baker KJ, Houston A, Brint E. IL-1 family members in cancer; Two sides to every story. *Front Immunol*. 2019;10. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01197>.
87. Lima PCM, Moura Neto A, Tambascia MA, Zantut Wittmann DE. Risk factors associated with benign and malignant thyroid nodules in autoimmune thyroid diseases. *ISRN Endocrinol*. 2013;2013:673146. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/673146>.
88. Bailey S, Wallwork B. Differentiating between benign and malignant thyroid nodules: An evidence-based approach in general practice. *Aust J Gen Pract*. 2018;47(11):770-774. doi: 10.31128/AJGP-03-18-4518. PMID: 31207674.

89. Eng OS, Potdevin L, Davidov T, Lu SE, Chen C, Trooskin SZ. Does nodule size predict compressive symptoms in patients with thyroid nodules? *Gland Surg.* 2014 Nov;3(4):232-6. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.08.03. PMID: 25493254; PMCID: PMC4244507.
90. Brinch FA, Døssing H, Nguyen N, Bonnema SJ, Hegedüs L, Godballe C, et al. The impact of esophageal compression on goiter symptoms before and after thyroid surgery. *Eur Thyroid J.* 2019;8(1):16–23. <http://dx.doi.org/10.1159/000493542>.
91. Nam IC, Choi H, Kim ES, Mo EY, Park YH, Sun DI. Characteristics of thyroid nodules causing globus symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(5):1181-8. doi: 10.1007/s00405-015-3525-9. Epub 2015 Jan 31. PMID: 25636252.
92. Neta G, Rajaraman P, Berrington de Gonzalez A, Doody MM, Alexander BH, Preston D, et al. A prospective study of medical diagnostic radiography and risk of thyroid cancer. *Am J Epidemiol.* 2013;177(8):800–9. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws315>.
93. Angell TE, Vyas CM, Medici M, Wang Z, Barletta JA, Benson CB, et al. Differential growth rates of benign vs. Malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4642–7. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-01832>.
94. Lau LW, Ghaznavi S, Frolkis AD, Stephenson A, Robertson HL, Rabi DM, et al. Malignancy risk of hyperfunctioning thyroid nodules compared with non-toxic nodules: systematic review and a meta-analysis. *Thyroid Res.* 2021;14(1):3. <http://dx.doi.org/10.1186/s13044-021-00094-1>.
95. Muhammad H, Tehreem A, Russell JO, Tufano RP. Radiofrequency ablation and autonomous functioning thyroid nodules: Review of the current literature. *Laryngoscope.* 2022;132(4):906–14. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.29811>.
96. Rey Y Formoso V, Salazar D, Fernandes S, Ferreira S, Estevinho N, Castro Correia C. Autonomous functioning thyroid nodule - a rare paediatric diagnosis. *Endokrynol Pol.* 2020;71(6):587-588. doi: 10.5603/EP.a2020.0071. PMID: 33125700.
97. Duccini K, de Souza MVL, Delfim R, Aguiar AP, Teixeira P, Vaisman M. High serum thyrotropin concentrations within the reference range: A predictor of malignancy in nodular thyroid disease. *Med Princ Pract.* 2018;27(3):272–7. <http://dx.doi.org/10.1159/000488196>.
98. Golbert L, de Cristo AP, Faccin CS, Farenzena M, Folgieri H, Graudenz MS, et al. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188123. doi: 10.1371/journal.pone.0188123. PMID: 29145466; PMCID: PMC5690674.
99. Rabiee A, Salman M, Tourky M, Ameen M, Hussein A, Salman A, et al. Antithyroid peroxidase antibodies and histopathological outcomes in Egyptian patients subjected to total thyroidectomy for non-malignant nodular goiter. *Int J Gen Med.* 2021;14:2421–5. <http://dx.doi.org/10.2147/ijgm.s318398>.
100. Hulikal N, Re A, Banoth M, Chowhan AK, Yutla M, Sachan A. Can preoperative serum thyroglobulin levels predict the risk of malignancy? Results from prospective analysis of biochemical predictors of malignancy in thyroid nodules. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2020;40(1):33-37. doi: 10.14639/0392-100X-N0276. PMID: 32275647; PMCID: PMC7147539.
101. Verbeek HH, de Groot JWB, Sluiter WJ, Muller Kobold AC, van den Heuvel ER, Plukker JT, et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with

- thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):CD010159. doi: 10.1002/14651858.CD010159.pub2. PMID: 32176812; PMCID: PMC7075519.
102. Rager O, Radojewski P, Dumont RA, Treglia G, Giovanella L, Walter MA. Radioisotope imaging for discriminating benign from malignant cytologically indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg.* 2019;8(Suppl 2):S118-S125. doi: 10.21037/gs.2019.03.06. PMID: 31475099; PMCID: PMC6694024.
 103. Kane SM, Davis DD. Technetium-99m. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559013/>.
 104. Campenni A, Siracusa M, Ruggeri RM, Laudicella R, Pignata SA, Baldari S, et al. Differentiating malignant from benign thyroid nodules with indeterminate cytology by 99mTc-MIBI scan: a new quantitative method for improving diagnostic accuracy. *Sci Rep.* 2017;7(1). <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06603-3>.
 105. Ahmed Mohamed EL-Sayed M. Incidence of malignancy in egyptian patients with cold thyroid nodule(s): retrospective study. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2018; 72(2): 3867-3872. doi: 10.21608/ejhm.2018.9062.
 106. Moreno-Reyes R, Kyrilli A, Lytrivi M, Bourmorck C, Chami R, Corvilain B. Is there still a role for thyroid scintigraphy in the workup of a thyroid nodule in the era of fine needle aspiration cytology and molecular testing? *F1000Res.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-763. doi: 10.12688/f1000research.7880.1. PMID: 27158470; PMCID: PMC4850874.
 107. Almohammed HI, Mansour S, Alhulwah AH, Mayhoub FH, Arafah AM. Scintigraphy has the potential to replace thyroid stimulating hormone and ultrasonography in hyperthyroidism diagnosis. *Saudi J Biol Sci.* 2020;27(7):1722-1725. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.05.015. PMID: 32565688; PMCID: PMC7296473.
 108. Alexander LF, Patel NJ, Caserta MP, Robbin ML. Thyroid ultrasound: diffuse and nodular disease. *Radiol Clin North Am.* 2020;58(6):1041–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2020.07.003>.
 109. Malhi HS, Grant EG. Ultrasound of thyroid nodules and the Thyroid Imaging Reporting and Data System. *Neuroimaging Clin N Am.* 2021;31(3):285–300. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2021.04.001>.
 110. Li F, Pan D, He Y, Wu Y, Peng J, Li J, et al. Using ultrasound features and radiomics analysis to predict lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. *BMC Surg.* 2020;20(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12893-020-00974-7>.
 111. Stenman A, Kjellman M, Zedenius J, Juhlin CC. Synchronous lateral lymph node metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Thyroid Res.* 2022;15(1):1. doi: 10.1186/s13044-022-00120-w. PMID: 35120551; PMCID: PMC8815265.
 112. Kim S-Y, Lee E, Nam SJ, Kim E-K, Moon HJ, Yoon JH, et al. Ultrasound texture analysis: Association with lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176103. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0176103>.
 113. Agyekum EA, Ren Y-Z, Wang X, Cranston SS, Wang Y-G, Wang J, et al. Evaluation of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma using clinical-ultrasound

- radiomic machine learning-based model. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21):5266. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14215266>.
114. Ye F, Gong Y, Tang K, Xu Y, Zhang R, Chen S, et al. Contrast-enhanced ultrasound characteristics of preoperative central cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol*. 2022;13. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.941905>.
 115. Zhou L, Yao J, Ou D, Li M, Lei Z, Wang L, et al. A multi-institutional study of association of sonographic characteristics with cervical lymph node metastasis in unifocal papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:965241. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.965241>.
 116. Biermann M. Lymph node mapping with ultrasound is highly useful in the preoperative workup of patients with thyroid cancer. *Clin Thyroidol*. 2017;29(1):16–8. <http://dx.doi.org/10.1089/ct.2017;29.16-18>
 117. Moraes PHM, Sigrist R, Takahashi MS, Schelini M, Chammas MC. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules: evolution of a promising diagnostic tool for predicting the risk of malignancy. *Radiol Bras*. 2019;52(4):247-253. doi: 10.1590/0100-3984.2018.0084. PMID: 31435087; PMCID: PMC6696751.
 118. Borlea A, Cotoi L, Paul C, Bende F, Stoian D. Elastography methods in the prediction of malignancy in thyroid nodules. In: *Elastography - Applications in Clinical Medicine*. IntechOpen; 2022.
 119. Zhao C-K, Xu H-X. Ultrasound elastography of the thyroid: principles and current status. *Ultrasonography*. 2019;38(2):106–24. <http://dx.doi.org/10.14366/usg.18037>.
 120. Liao LJ, Chen HW, Hsu WL, Chen YS. Comparison of Strain Elastography, Shear Wave Elastography, and Conventional Ultrasound in diagnosing thyroid nodules. *J Med Ultrasound*. 2019;27(1):26-32. doi: 10.4103/JMU.JMU_46_18. PMID: 31031532; PMCID: PMC6445028.
 121. Khamis MEM, Ismail AAA, Alaa El-deen AM, Amin MF. Additional value of qualitative strain ultrasound elastography and strain ratio in predicting thyroid malignancy. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2017;48(4):913–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejnm.2017.04.006>.
 122. Chung J, Lee YJ, Choi YJ, Ha EJ, Suh CH, Choi M, et al. Clinical applications of Doppler ultrasonography for thyroid disease: consensus statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Ultrasonography*. 2020;39(4):315–30. <http://dx.doi.org/10.14366/usg.20072>.
 123. Baz AAA, Mohamed AHI, El-Esawy YFG, El-kaffas KH. Conventional ultrasound, color Doppler, TI-RADS, and shear wave elastography for thyroid nodule differentiation: a study of efficacy compared with the histopathology results. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2021;52(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s43055-021-00474-5>.
 124. Zhao D, Jing Y, Lin X, Zhang B. The value of color Doppler ultrasound in the diagnosis of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg*. 2021;10(12):3369-3377. doi: 10.21037/gs-21-752. PMID: 35070897; PMCID: PMC8749106.
 125. Darvish L, Khezri M, Teshnizi SH, Roozbeh N, Dehkordi JG, Amraee A. Color Doppler ultrasonography diagnostic value in detection of malignant nodules in cysts with pathologically proven thyroid malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(12):1712–29. <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-019-02105-y>.

126. Wang M, Wang X, Zhang H. Grayscale, subjective color Doppler, combined grayscale with subjective color Doppler in predicting thyroid carcinoma: a retrospective analysis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(2):220-227. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.05.024. PMID: 32727669; PMCID: PMC9422397.
127. Peng W, Liu C, Xia S, Shao D, Chen Y, Liu R, et al. Thyroid nodule recognition in computed tomography using first order statistics. *Biomed Eng Online*. 2017;16(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12938-017-0367-2>
128. Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Performance of CT in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer: A systematic review and meta analysis. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 2017;38(1):154–61.
129. Wang H, Wei R, Liu W, Chen Y, Song B. Diagnostic efficacy of multiple MRI parameters in differentiating benign vs. malignant thyroid nodules. *BMC Med Imaging*. 2018;18(1):50. doi: 10.1186/s12880-018-0294-0. PMID: 30509198; PMCID: PMC6278127.
130. de Koster EJ, de Geus-Oei L-F, Brouwers AH, van Dam EWCM, Dijkhorst-Oei L-T, van Engen-van Grunsven ACH, et al. [18F]FDG-PET/CT to prevent futile surgery in indeterminate thyroid nodules: a blinded, randomised controlled multicentre trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(6):1970–84. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05627-2>.
131. Abelleira E, García Falcone MG, Bueno F, Pitoia F. Role of 18F-FDG-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer with biochemical incomplete or indeterminate response to treatment. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(8):517–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2020.02.007>.
132. Algin E, Uner A, Akdemir UO, Gumusay O, Kapucu O, Ozet A. The assessment of incidental thyroid lesions on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: A single centre experience. *J Oncol Sci*. 2017;3(2):57–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jons.2017.03.003>.
133. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341–6. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2017.0500>.
134. Pasha HA, Mughal A, Wasif M, Dhanani R, Haider SA, Abbas SA. The efficacy of Bethesda system for prediction of thyroid malignancies - A 9 year experience from a tertiary center. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2021;33(117):209-215. doi: 10.22038/ijorl.2021.50538.2687. PMID: 34395320; PMCID: PMC8339890.
135. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, et al. Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas. *Gland Surg*. 2018;7(S1):S19–29. <http://dx.doi.org/10.21037/gs.2017.11.07>.
136. Rao SN, Bernet V. Indeterminate thyroid nodules in the era of molecular genomics. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(9):e1288. doi: 10.1002/mgg3.1288. PMID: 32436637; PMCID: PMC7503096.
137. Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, Nguyen DT, Kim J, Tseng C-H, et al. Effectiveness of molecular testing techniques for diagnosis of indeterminate thyroid nodules: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(1):70–7. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5935>.

138. Rajab M, Payne RJ, Forest V-I, Pusztaszeri M. Molecular testing for thyroid nodules: The experience at McGill university teaching hospitals in Canada. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4140. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14174140>.
139. Silaghi CA, Lozovanu V, Georgescu CE, Georgescu RD, Susman S, Năsui BA, et al. Thyroseq v3, Afirma GSC, and microRNA panels versus previous molecular tests in the preoperative diagnosis of indeterminate thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2021;12:649522. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.649522>
140. Chen T, Gilfix BM, Rivera J, Sadeghi N, Richardson K, Hier MP, et al. The role of the ThyroSeq v3 molecular test in the surgical management of thyroid nodules in the Canadian public health care setting. *Thyroid*. 2020;30(9):1280–7. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2019.0539>.
141. Endo M, Nabhan F, Porter K, Roll K, Shirley LA, Azaryan I, et al. Afirma gene sequencing classifier compared with gene expression classifier in indeterminate thyroid nodules. *Thyroid*. 2019;29(8):1115–24. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2018.0733>.
142. Krane JF, Cibas ES, Endo M, Marqusee E, Hu MI, Nasr CE, et al. The Afirma Xpression Atlas for thyroid nodules and thyroid cancer metastases: Insights to inform clinical decision-making from a fine-needle aspiration sample. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(7):452–9. <http://dx.doi.org/10.1002/cncy.22300>.
143. Ciarletto AM, Narick C, Malchoff CD, Massoll NA, Labourier E, Haugh K, et al. Analytical and clinical validation of pairwise microRNA expression analysis to identify medullary thyroid cancer in thyroid fine-needle aspiration samples. *Cancer Cytopathol*. 2021;129(3):239–49. <http://dx.doi.org/10.1002/cncy.22365>.
144. Nishino M, Bellevicine C, Baloch Z. Molecular tests for risk-stratifying cytologically indeterminate thyroid nodules: An overview of commercially available testing platforms in the United States. *Journal of Molecular Pathology*. 2021;2(2):135–46. <http://dx.doi.org/10.3390/jmp2020014>.
145. Nylén C, Mechera R, Maréchal-Ross I, Tsang V, Chou A, Gill AJ, et al. Molecular markers guiding thyroid cancer management. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2164. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12082164>.
146. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050. PMID: 25417114; PMCID: PMC4243044.
147. Borowczyk M, Szczepanek-Parulska E, Dębicki S, Budny B, Verburg FA, Filipowicz D, et al. Differences in mutational profile between follicular thyroid carcinoma and follicular thyroid adenoma identified using next generation sequencing. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3126. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20133126>.
148. Stewardson P, Eszlinger M, Paschke R. Diagnosis of endocrine disease: usefulness of genetic testing of fine-needle aspirations for diagnosis of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2022;187(3):R41–52. <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/187/3/EJE-21-1293.xml>
149. Doerfler WR, Nikitski AV, Morariu EM, Ohori NP, Chiosea SI, Landau MS, et al. Molecular alterations in Hürthle cell nodules and preoperative cancer risk. *Endocr Relat Cancer*. 2021;28(5):301-309. doi: 10.1530/ERC-20-0435. PMID: 33792557.

150. Mohammadi M, Hedayati M. A brief review on the molecular basis of medullary thyroid carcinoma. *Cell J*. 2017;18(4):485–92. <http://dx.doi.org/10.22074/cellj.2016.4715>
151. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016;2(1):17. <http://dx.doi.org/10.1186/s40842-016-0035-7>.
152. Guevara N, Lassalle S, Benaim G, Sadoul J-L, Santini J, Hofman P. Role of frozen section analysis in nodular thyroid pathology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(2):67–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2014.02.006>.
153. Goemann IM, Paixão F, Migliavacca A, Guimarães JR, Scheffel RS, Maia AL. Intraoperative frozen section performance for thyroid cancer diagnosis. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(1):50-57. doi: 10.20945/2359-3997000000445. PMID: 35263048.
154. Najah H, Tresallet C. Role of frozen section in the surgical management of indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg*. 2019;8(2):S112-S117. doi: 10.21037/gs.2019.04.07. PMID: 31475098; PMCID: PMC6694029.
155. Staubitz JJ, Musholt TJ. Current surgical management of follicular thyroid carcinoma. *Ann Thyroid*. 2020;5:23–23. <http://dx.doi.org/10.21037/aot-20-28>.
156. Bollig CA, Jorgensen JB, Zitsch RP, Dooley LM. Utility of Intraoperative Frozen Section in Large Thyroid Nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160(1):49-56. doi: 10.1177/0194599818802183. PMID: 30322356.
157. Li H, Goh JPN, Anand KA, Bundele MM, Fu EWZ, Gan JY, et al. Routine intraoperative frozen section adds little value to the management of thyroid nodules with Bethesda III cytology. *Ann Acad Med Singap*. 2021;50(11):865-867. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.2021186. PMID: 34877593.
158. Huang J, Luo J, Chen J, Sun Y, Zhang C, Xu K, et al. Intraoperative frozen section can be reduced in thyroid nodules classified as Bethesda categories V and VI. *Sci Rep*. 2017;7(1):5244. doi: 10.1038/s41598-017-05459-x. PMID: 28701706; PMCID: PMC5507921.
159. Kennedy JM, Robinson RA. Thyroid frozen sections in patients with preoperative fnas: review of surgeons' preoperative rationale, intraoperative decisions, and final outcome. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(5):660-5. doi: 10.1093/ajcp/aqw042. PMID: 27124950.
160. Fridrihsone I, Strumfa I, Strumfs B, Vanags A, Balodis D, Jakovlevs A, et al. Thyroid nodules in diagnostic pathology: from classic concepts to innovations. *Histopathology - An Update*. 2018. doi:10.5772/intechopen.77117.
161. Tarigan TJE, Anwar BS, Sinto R, Wisnu W. Diagnostic accuracy of palpation versus ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for diagnosis of malignancy in thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):181. <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-022-01085-5>.
162. Khan YS, Farhana A. Histology, thyroid gland. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>
163. Dema A., et al. Morfopatologie Specială, Editura „Victor Babeș”, Timișoara, 2022 268p ISBN 978-606-786-277-5.

164. Pandiar D, Smitha T. Sanderson's polster. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018;22(1):9-10. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_45_18. PMID: 29731550; PMCID: PMC5917549.
165. Sarkar S, Banerjee S, Sarkar R, Sikder B. A review on the history of 'thyroid surgery'. *Indian J Surg.* 2016;78(1):32-6. doi: 10.1007/s12262-015-1317-5. PMID: 27186037; PMCID: PMC4848216.
166. Christoforides C, Dionigi G, Vasileiou I, Vamvakidis K. A historical account for thyroid surgery. *J Endocr Surg.* 2018;18(1):1-9. <https://doi.org/10.16956/jes.2018.18.1.1>
167. Bin Saleem R, Bin Saleem M, Bin Saleem N. Impact of completion thyroidectomy timing on post-operative complications: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg.* 2018;7(5):458-465. doi: 10.21037/gs.2018.09.03. PMID: 30505767; PMCID: PMC6234247.
168. Fermo D, Sforza F, Rosmarin N, Morosan Allo M, Parisi Y, Santamaria C, et al. Comparison of different systems of ultrasound (US) risk stratification for malignancy in elderly patients with thyroid nodules. Real world experience. *Endocrine.* 2020;69(2):331-338. doi: 10.1007/s12020-020-02295-4. PMID: 32291736.
169. Koc AM, Adibelli ZH, Erkul Z, Sahin Y, Dilek I. Comparison of diagnostic accuracy of ACR-TIRADS, American Thyroid Association (ATA), and EU-TIRADS guidelines in detecting thyroid malignancy. *Eur J Radiol.* 2020;133:109390. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109390. PMID: 33181485.
170. Lauria Pantano A, Maddaloni E, Briganti SI, Beretta Anguissola G, Perrella E, Taffon C, et al. Differences between ATA, AACE/ACE/AME and ACR TI-RADS ultrasound classifications performance in identifying cytological high-risk thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(6):595-603. doi: 10.1530/EJE-18-0083. PMID: 29626008.
171. Seminati D, Capitoli G, Leni D, Fior D, Vacirca F, Di Bella C, et al. Use of diagnostic criteria from ACR and EU-TIRADS systems to improve the performance of cytology in thyroid nodule triage. *Cancers (Basel).* 2021;13(21):5439. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13215439>.
172. Kobaly K, Kim CS, Mandel SJ. Contemporary management of thyroid nodules. *Annu Rev Med.* 2022;73:517-528. doi: 10.1146/annurev-med-042220-015032. PMID: 34416120.
173. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *JAMA.* 2018;319:914–924. doi: 10.1001/jama.2018.0898.
174. Morris LGT. Molecular profiling of thyroid nodules-are these findings meaningful, or merely measurable?: A review: A review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(9):845–850. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2020.1851>.
175. Scola WH, Linhares SM, Handelsman RS, Picado O, Khan ZF, Farrá JC, Lew JI. Molecular Testing Has Limited Utility in the Surgical Evaluation of Bethesda III Thyroid Nodules. *J Surg Res.* 2021;268:209-213. doi: 10.1016/j.jss.2021.06.026. PMID: 34358733.
176. Khan TM, Zeiger MA. Thyroid nodule molecular testing: Is it ready for prime time? *Front Endocrinol.* 2020;11:590128. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.590128>
177. Liu J, Wang Y, Da D, Zheng M. Hyperfunctioning thyroid carcinoma: A systematic review. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(6):535-550. doi: 10.3892/mco.2019.1927. PMID: 31798874; PMCID: PMC6870051.

178. Noto B, Eveslage M, Pixberg M, Gonzalez Carvalho JM, Schäfers M, Riemann B, et al. Prevalence of hyperfunctioning thyroid nodules among those in need of fine needle aspiration cytology according to ATA 2015, EU-TIRADS, and ACR-TIRADS. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(6):1518–26. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-020-04740-y>
179. Baser H, Topaloglu O, Bilginer MC, Ulusoy S, Kılıcarslan A, Ozdemir E, et al. Are cytologic and histopathologic features of hot thyroid nodules different from cold thyroid nodules? *Diagn Cytopathol*. 2019;47(9):898-903. doi: 10.1002/dc.24251. PMID: 31190472.
180. Negro R. What happens in a 5-year follow-up of benign thyroid nodules. *J Thyroid Res*. 2014;2014:459791. doi: 10.1155/2014/459791. PMID: 25538855; PMCID: PMC4236885.
181. Cohen O, Zornitzki T, Yarkoni TR, Lahav Y, Schindel D, Halperin D, et al. Follow-up of large thyroid nodules without surgery: Patient selection and long-term outcomes. *Head Neck*. 2019;41(6):1696–1702. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.25641>.
182. Detweiler K, Elfenbein DM, Mayers D. Evaluation of Thyroid Nodules. *Surg Clin North Am*. 2019;99(4):571-586. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.001. PMID: 31255192.
183. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary thyroid nodule evaluation and management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):2869–83. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa322>.
184. *Fiziopatologia dishomeostaziilor hormonale*. Curs teoretic. Profesorul universitar Vasile Lutan. Chișinău, 2022
185. Tayal B, Graff C, Selmer C, Kragholm KH, Kihlstrom M, Nielsen JB, et al. Thyroid dysfunction and electrocardiographic changes in subjects without arrhythmias: a cross-sectional study of primary healthcare subjects from Copenhagen. *BMJ Open*. 2019;9(6):e023854. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023854>.
186. Chouhan B, Verma R, Razdan M, Bordiya N, Sharma SS, Bansal P. Study of ECG changes in different thyrotoxic states and their correlation with thyroid hormone levels. *Panacea J Med Sci*. 2022;12(2):447–54. <http://dx.doi.org/10.18231/j.pjms.2022.084>
187. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: White paper of the ACR thyroid imaging, reporting and data system (TIRADS) committee. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(12):1272–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2015.07.011>.
188. Baicus C, Pinte L, Stoichițoiu LE, Bălănescu P. Medicina bazată pe dovezi. Cum înțelegem studiile. Editura: Medicală. 2022. 184 p. ISBN: 9789733909330.
189. Pastor VJF, Gil VJA, De Paz Fernández FJ, Cachorro MB. Agenesis of the thyroid isthmus. *Eur J Anat*. 2006;10:83–84.
190. Pulbere V, Zatușevschi A. Integrarea funcțională a emisferelor mari și activitatea de învățare a stângacilor. In: Pledoarie pentru educație – cheia creativității și inovării. Chișinău, Republica Moldova: Institutul de Științe ale Educației, 2011, pp. 161-164. ISBN 978-9975-56-010-8.
191. Shokripour M, Imanieh MH, Garayemi S, Omidifar N, Shirazi Yeganeh B, Althabhawee F. Thyroid Stimulating Hormone, T3 and T4 population-based reference range and children

- prevalence of thyroid dysfunction: first report from South of Iran. *Iran J Pathol.* 2022;17(4):427-434. doi: 10.30699/IJP.2022.541736.2812. PMID: 36532638; PMCID: PMC9745748.
192. Ito Y, Hirokawa M. Complications of fine needle aspiration biopsy. *Thyroid FNA cytology.* 2019;425–428. doi:10.1007/978-981-13-1897-9_56.
 193. Hammad AY, Noureldine SI, Hu T, Ibrahim Y, Masoodi HM, Kandil E. A meta-analysis examining the independent association between thyroid nodule size and malignancy. *Gland Surg.* 2016;5(3):312-7. doi: 10.21037/gs.2015.11.05. PMID: 27294039; PMCID: PMC4884695.
 194. Al-Hakami HA, Alqahtani R, Alahmadi A, Almutairi D, Algarni M, Alandejani T. Thyroid nodule size and prediction of cancer: a study at tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Cureus.* 2020;12(3):e7478. doi: 10.7759/cureus.7478. PMID: 32351856; PMCID: PMC7188016.
 195. Cojocaru C. Limitations of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in thyroid nodules diagnosis. In: *Abstract Book. The 9th International Congress for students and young doctors MedEspera.* Chisinau, Republic of Moldova, 12-14 may 2022 p.422. ISBN 978-9975-151-11-5.
 196. Jang EK, Song DE, Gong G, Baek JH, Choi YM, Jeon MJ, et al. Positive cytology findings and a negative histological diagnosis of papillary thyroid carcinoma in the thyroid: is it a false-positive cytology or a disappearing tumor? *Eur Thyroid J.* 2013;2(3):203–10. <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/2/3/ETJ353624.xml>.
 197. Zhong X, Lu Y, Yin X, Wang Q, Wang F, He Z. Prophylactic central lymph node dissection performed selectively with cN0 papillary thyroid carcinoma according to a risk-scoring model. *Gland Surg.* 2022;11(2):378-388. doi: 10.21037/gs-21-906. PMID: 35284301; PMCID: PMC8899424.
 198. Dolidze DD, Shabunin AV, Mumladze RB, Vardanyan AV, Covantsev SD, Shulutko AM, et al. A narrative review of preventive central lymph node dissection in patients with papillary thyroid cancer - A necessity or an excess. *Front Oncol.* 2022;12:906695. doi: 10.3389/fonc.2022.906695. PMID: 35847927; PMCID: PMC9278848.
 199. Țîbîrnă Gh, Țîbîrnă A, Tarnaruțcaia R. Pronosticul cancerului glandei tiroide. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale.* 2018;(2–3):20–31. ISSN 1857-0011.
 200. Zahid A, Shafiq W, Nasir KS, Loya A, Abbas Raza S, Sohail S, Azmat U. Malignancy rates in thyroid nodules classified as Bethesda categories III and IV; a subcontinent perspective. *J Clin Transl Endocrinol.* 2021;23:100250. doi: 10.1016/j.jcte.2021.100250. PMID: 33643850; PMCID: PMC7887641.
 201. Liu Y, Liu B, Liu RL, Jiang H, Huang ZN, Huang Y. A new method of subtotal thyroidectomy for Graves' disease leaving a unilateral remnant based on the upper pole. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(6):e5919. doi: 10.1097/MD.0000000000005919. PMID: 28178132; PMCID: PMC5312989.
 202. Liu J, Wang Y, Da D, Zheng M. Hyperfunctioning thyroid carcinoma: A systematic review. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(6):535-550. doi: 10.3892/mco.2019.1927. PMID: 31798874; PMCID: PMC6870051.
 203. Yoldas T, Makay O, Icoz G, Kose T, Gezer G, Kismali E, et al. Should subtotal thyroidectomy be abandoned in multinodular goiter patients from endemic regions requiring surgery? *Int Surg.* 2015;100(1):9-14. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00275.1. PMID: 25594634; PMCID: PMC4301299.

204. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Nowak W. Ten-year follow-up of a randomized clinical trial of total thyroidectomy versus Dunhill operation versus bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular non-toxic goiter. *World J Surg.* 2018; 42(2):384-392. doi: 10.1007/s00268-017-4230-1. PMID: 28942461; PMCID: PMC5762805.
205. Graceffa G, Patrone R, Vieni S, Campanella S, Calamia S, Laise I, et al. Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 305 patients. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):26. doi: 10.1186/s12902-019-0351-x. PMID: 31142293; PMCID: PMC6541562.
206. Șuparski S, Vudu L. Tratatamentul nodulilor tiroidieni benigni prin ablație cu radiofrecvență. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2019;(3):88–91. ISSN 1729-8687.
207. Nambron R., Rosenthal R., Bahl D. Diagnosis and Evaluation of Thyroid Nodules-the Clinician's Perspective. *Radiol Clin North Am.* 2020;58(6):1009-1018. doi: 10.1016/j.rcl.2020.07.007. PMID: 33040844.
208. Kant R., Davis A., Verma V. Thyroid Nodules: Advances in Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2020;102(5):298-304. PMID: 32866364.
209. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European thyroid association clinical practice guideline for the use of image-guided ablation in benign thyroid nodules. *Eur Thyroid J.* 2020;9(4):172–185. <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/9/4/ETJ508484.xml>.
210. Fei Y, Li Y, Chen F, Tian W. Intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve is indispensable during complete endoscopic radical resection of thyroid cancer: A retrospective study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2022;7(4):1217-1223. doi: 10.1002/lio2.822. PMID: 36000043; PMCID: PMC9392392.
211. Yan H-X, Pang P, Wang F-L, Tian W, Luo Y-K, Huang W, et al. Dynamic profile of differentiated thyroid cancer in male and female patients with thyroidectomy during 2000–2013 in China: a retrospective study. *Sci Rep.* 2017;7(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-14963-z>.

ANEXA 1. Acordul informat al pacientului pentru participare în studiu

Comitetul de Etică a Cercetării
Aprobat ședința din 15.05.2017

Acord informat (formular de acceptare)

- Titlul studiului: **Optimizarea metodelor de diagnostic și tratament chirurgical a pacienților cu noduli tiroidieni**
- Numele și adresa centrului de desfășurare a studiului:

Spitalul Clinic Central stația Chișinău, str. Gh. Cașu, 37

- Numele/Prenumele participantului la studiu: _____
- Data de naștere a participantului la studiu: _____
- *Când e cazul:* Numele/Prenumele reprezentantului legal (martorul) al participantului la studiu: _____
- Declarație:
Eu subsemnatul, (numele), confirm că:
am citit și înțeles formularul de informare (numărul versiunii și data acestuia)
- știu că participarea mea în acest studiu este voluntară și că oricând mă pot retrage din studiu fără a explica motivele retragerii
- știu că retragerea mea din studiu nu-mi va afecta nici într-un fel dreptul la asistență medicală ulterioară
- permit prelevarea mostrelor de țesut tiroidian pre- și intraoperatorie pentru investigație morfologică
- solicit ca în cazul retragerii mele din studiu probele biologice să fie distruse
- înțeleg că datele mele personale (inclusiv cele medicale) pot fi examinate în regim de confidențialitate de către cei care monitorizează studiul, comitetul de etică a cercetării, de către autoritățile de reglementare din domeniu
- accept efectuarea imaginilor și înregistrărilor video a regiunii cervicale anterioare cu condiția de a nu mi se divulga identitatea

- ACCEPT SĂ PARTICIP LA STUDIUL “OPTIMIZAREA METODELOR DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL A PACIENȚILOR CU NODULI TIROIDIENI”

Numele participantului la cercetare (sau a reprezentantului legal)

Semnătura participantului la cercetare (sau a reprezentantului legal)

Data:

Când e cazul: Tipul relației dintre reprezentantul legal și participantul la cercetare

Persoana care a obținut acordul informat

**INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE**

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste Web of Science**

1. Cojocaru C., Bour A. The time for surgery in thyroid nodules. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.*, Iași, 2022; 126(4): 520-527. <http://dx.doi.org/10.22551/msj>. ISSN 2286-2560.

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

2. **Cojocaru C.**, Bour A. The current assessment and management of thyroid nodules. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2023, vol. 10, (1), pp. 73-81. ISSN 2345-1467. doi: 10.52645/MJHS.2023.1.11.
3. **Cojocaru C.**, Bour A. Vigilența oncologică în nodulii tiroidieni. În: *Buletinul Academiei De Științe A Moldovei, Științe Medicale*. Chișinău, 2020; 4 (68), pp 88-92. ISSN 1857-0011.
4. **Cojocaru C.**, Bour A. Relevanța clinică a nodulilor tiroidieni. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2020; 76 (3), 44-47. ISSN 1810-1852.

- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**

- ✓ **naționale cu participare internațională**

5. Bour A., **Cojocaru C.** Aspecte clinico-practice în diagnosticul și tratamentul chirurgical al nodulilor tiroidieni. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină consacrată celebrării Zilelor Medicale ale Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail” 21 noiembrie 2022, I-a ediție*, pp. 22-27. ISSN: 1729-9697.

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

6. Bour A., **Cojocaru C.** Acuratețea metodelor de diagnostic în depistarea nodulilor tiroidieni maligni. În: *CONFER 2022. Volum de rezumate*, vol. 11, 2022, Iași, România, 23-26 noiembrie 2022, pp.80-81
7. **Cojocaru C.**, Bour A. Selectarea volumului tiroidectomiei la pacienții cu noduli tiroidieni. În: *Moldovan Journal of Health Sciences. Culegere de Rezumate. Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță"*, 19-21 octombrie 2022, Chișinău, nr. 3 (29), p.309. ISSN 2345-1467.
8. **Cojocaru C.**, Bour A. Optimizarea tratamentului chirurgical al pacienților cu noduli tiroidieni. În: *Chirurgia*, 117 (Supplement 1), 2022. Sinaia, Romania, 8-11 iunie 2022, pp. 56-57. ISSN 1221-9118. (SCOPUS, IF 1,0)
9. **Cojocaru C.** Limitations of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in thyroid nodules diagnosis. In: *Abstract Book. The 9th International Congress for students and young doctors MedEspera*. Chisinau, Republic of Moldova, 12-14 may 2022 p.422. ISBN 978-9975-151-11-5.

10. **Cojocaru C., Bour A.** Paraclinical features of thyroid nodules harboring follicular carcinoma. In: *SECEBT 2022, Abstracts volume*, 2022, Iasi, Romania, april 14-16, 2022, p. 17.
11. **Cojocaru C., Bour A.** Abordarea chirurgicală actuală a nodulilor tiroidieni. Caz clinic. In: *Abstract book Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță"*, Chișinău, 20-22 octombrie 2021, p.249.
12. **Cojocaru C., Bour A.** Diagnosticul histologic intraoperator - instrument de ghidaj în tratamentul chirurgical al nodulilor tiroidieni. În: *CONFER 2020 Volum de rezumate*, vol.9, 2020, Iași, România, 19-22 noiembrie 2020, pp. 180-181.
13. **Cojocaru C., Bour A.** Relevanța clinică a nodulilor tiroidieni. În: *Abstract book Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, Chișinău, 21-23 octombrie 2020, p.401.
14. **Cojocaru C.** Preoperative evaluation of patients with thyroid nodules. In: *Abstract Book. The 8th International Congress for students and young doctors MedEspera*. Chisinau, Republic of Moldova, 24-26 september 2020 pp.70-71. ISBN 978-9975-151-11-5.
15. Dolința V., **Cojocaru C.** Toxic goiter associated with carcinoma. In: *Abstract Book. The 8th International Congress for students and young doctors MedEspera*. Chisinau, Republic of Moldova, 24-26 september 2020 pp.25-26. ISBN 978-9975-151-11-5.
16. **Cojocaru C., Bour A.** Rolul investigației histologice extemporanee în tratamentul chirurgical al nodulilor tiroidieni. *Revista medicală științifico-practică "Arta Medica". Ediție specială*. Chișinău. 2019, nr.3 (72), pp.118-119. ISSN 1810-1852.
17. **Cojocaru C.** The surgical approach of thyroid nodule(s). In: *Abstract Book. The 7th International Congress for students and young doctors MedEspera*. Chisinau, Republic of Moldova. 3-5 may 2018, pp. 136-137. ISBN 978-9975-47-174-9.
18. Bour, A., **Cojocaru, C.**, Bazeliuc, Iu. Gușa nodulară: o indicație către tratament chirurgical. In: *Arta Medica*. Chișinău. 2016, nr. 3 (60), p. 37. ISSN 1810-1852.

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

- ✓ **internaționale**

19. Bour A., **Cojocaru C.** Acuratețea metodelor de diagnostic în depistarea nodulilor tiroidieni maligni. *Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași (CONFER)*. Iași, România, 23-26 noiembrie 2022.
20. **Cojocaru C., Bour A.** Optimizarea tratamentului chirurgical al pacienților cu noduli tiroidieni. *Congresul Național de Chirurgie*. Sinaia, Romania, 8-11 iunie 2022.
21. Dolința V., **Cojocaru C., Bour A.** Toxic goiter associated with carcinoma. The 8th International Congress for students and young doctors MedEspera. Chisinau, Republic of Moldova, 24-26 september 2020.

- ✓ **naționale**

22. Bour A., **Cojocaru C.** Aspecte clinico-practice în diagnosticul și tratamentul chirurgical al nodulilor tiroidieni. *Zilele Medicale ale Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”*, 21 noiembrie 2022, Chișinău. Moldova.
23. **Cojocaru C., Bour A.** Selectarea volumului tiroidectomiei la pacienții cu noduli tiroidieni. *Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță"*, 19-21 octombrie 2022, Chișinău. Moldova.

24. **Cojocaru C.,** Bour A. Abordarea chirurgicală actuală a nodulilor tiroidieni. Caz clinic. *Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 76-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 20-22 octombrie 2021, Chișinău, Moldova.
25. **Cojocaru C.** Experiența clinicii în managementul chirurgical al nodulilor tiroidieni. *Ședința Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova*. Chișinău, 24 septembrie 2021.

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

- ✓ **internaționale**

26. **Cojocaru C.,** Bour A. Paraclinical features of thyroid nodules harboring follicular carcinoma. *Southeastern European Club of Endocrine and Breast Tumors (SECEBT)*. Iasi, Romania, april 14-16, 2022.
27. **Cojocaru C.,** Bour A. Diagnosticul histologic intraoperator - instrument de ghidaj în tratamentul chirurgical al nodulilor tiroidieni. *CONFER 2020 Conferințele Institutului regional de oncologie Iași*. Iași, România. 19-22 noiembrie 2020. p. 49.

- ✓ **naționale**

28. **Cojocaru C.,** Bour A. Relevanța clinică a nodulilor tiroidieni. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, Chișinău, 21-23 octombrie 2020, p.39.
29. **Cojocaru C.,** Bour A. Rolul investigației histologice extemporanee în tratamentul chirurgical al nodulilor tiroidieni. *Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova (cu participare internațională)*. Chișinău, 18-20 septembrie 2019.
30. **Cojocaru C.,** Bour A. Criterii de malignitate a nodulilor tiroidieni. *Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, Republica Moldova. 17-19 octombrie 2018.

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

- ✓ **Certificate de inovator**

31. Bour A., **Cojocaru C.** Algoritm de diagnostic și tratament al pacienților cu noduli tiroidieni. Certificat de Inovator Nr. 6028, 2023.04.25.
32. Bour A., Parnov M., **Cojocaru C.** Investigația histologică extemporanee în diagnosticul pacienților cu noduli tiroidieni. Certificat de Inovator Nr. 6029, 2023.04.25.
33. Bour A., **Cojocaru C.,** Calistru N. Sonoelastografia și Dopplerografia în diagnosticul pacienților cu noduli tiroidieni. Certificat de Inovator Nr. 6030, 2023.04.25.

- ✓ **Acte de implementare**

34. Bour A., **Cojocaru C.** Algoritm de diagnostic și tratament al pacienților cu noduli tiroidieni. Act de implementare nr. 58, 2023.04.27.
35. Bour A., Parnov M., **Cojocaru C.** Investigația histologică extemporanee în diagnosticul pacienților cu noduli tiroidieni. Act de implementare nr. 59, 2023.04.27.
36. Bour A., **Cojocaru C.,** Calistru N. Sonoelastografia și Dopplerografia în diagnosticul pacienților cu noduli tiroidieni. Act de implementare nr. 60, 2023.04.27.



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6028**

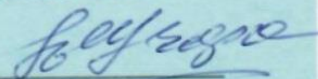
Pentru inovația cu titlul
**ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI
TRATAMENT AL PACIENȚILOR CU
NODULI TIROIDIENI**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)
BOUR Alin, COJOCARU Cristina



25 aprilie 2023


(Semnătura autorizată)



Instituție Publică
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 6 / 6

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.



Stanislav GROPPA

2023

ACTUL nr. 58

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic, științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** “ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL PACIENȚILOR CU NODULI TIROIDIENI”.
2. **Autori:** BOUR Alin, dr. hab. șt. med., prof. univ., COJOCARU Cristina, medic, asist. univ., doctoranda
3. **Numărul inovației:** Nr. 6028 din 25 aprilie 2023.
4. **Unde și când a fost implementată:** IMSP SCM „Sfântul Arhangel Mihail”, secție Chirurgie Generală, perioada anilor 2020 – 2023 și în cadrul Catedrei de chirurgie nr. 5, USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada anilor 2016-2023 pe parcursul desfășurării studiului „Optimizarea metodelor de diagnostic și tratament chirurgical a pacienților cu noduli tiroidieni”
5. **Rezultatele:** S-a obținut algoritmul de evaluare diagnostică și management medico-chirurgical al pacienților cu noduli tiroidieni solitari și multipli care permite depistarea precoce a nodulilor tiroidieni maligni, individualizarea tratamentului oportun și radical, prevenirea complicațiilor și sporirea calității vieții pacienților. Propunerea este recomandată medicilor specialiști care se preocupă de pacienții cu noduli tiroidieni și este utilizată în practica Catedrei de chirurgie nr. 5 la baza clinică IMSP SCM „Sfântul Arhangel Mihail”.
6. **Eficacitatea implementării:** constă în raționalizarea metodelor de diagnostic și tratament al pacienților cu noduli tiroidieni din considerentul relevanței clinice a nodulilor tiroidieni date de potențialul malign, disfuncția tiroidiană și compresia pe structurile cervicale adiacente.

Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic și Management
Academic, dr. șt. med., conf. univ.

Silvia STRATULAT

Director IMSP SCM „Sf. Arhangel Mihail”,
conf. univ., dr. șt. med.

Mihai CIOBANU

Coordonat: E. Groza



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6029**

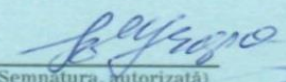
Pentru inovația cu titlul
**INVESTIGAȚIA HISTOLOGICĂ
EXTEMPORANEE ÎN DIAGNOSTICUL
PACIENȚILOR CU NODULI TIROIDIENI**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)
**BOUR Alin, PARNOV Mihail ,
COJOCARU Cristina**



Data eliberării **25 aprilie 2023**


(Semnătura autorizată)



Instituție Publică
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 5 / 5

APROB

Proector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA
2023

ACTUL nr. 50

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „INVESTIGAȚIA HISTOLOGICĂ EXTEMPORANEE ÎN DIAGNOSTICUL PACIENȚILOR CU NODULI TIROIDIENI”
2. **Autori:** BOUR Alin, dr. hab. șt. med., prof. univ., PARNOV Mihail, asist. univ., COJOCARU Cristina, medic, asist. univ., doctorandă.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6029 din 25 aprilie 2023
4. **Unde și când a fost implementată:** în cadrul Catedrei de chirurgie nr. 5 a USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada anilor 2016 - 2023 pe parcursul desfășurării studiului „Optimizarea metodelor de diagnostic și tratament chirurgical a pacienților cu noduli tiroidieni”
5. **Rezultatele:** Aplicarea investigației histologice extemporanee permite depistarea nodulilor tiroidieni maligni, în special cu forme invazive ce afectează capsula tumorală și facilitează decizia asupra volumului tratamentului chirurgical optim și radical, cu evitarea riscului repetat operator, anesteziologic, de complicații și de recurență. Propunerea este recomandată medicilor specialiști, care se preocupă de tratamentul chirurgical al pacienților cu noduli tiroidieni și este utilizată în practica Catedrei de chirurgie nr. 5.
6. **Eficacitatea implementării:** constă în faptul că prin aplicarea IFS se exclude procesul malign, se certifică diagnosticul citologic nedeterminat și cel mai important este contribuția decizională în necesitatea extinderii tiroidectomiilor, cu scop de a evita riscul recurențelor și a unei intervenții repetate. Metoda este recomandată spre utilizare colaboratorilor catedrelor și departamentelor clinice, unde se realizează tratamentul chirurgical al pacienților cu noduli tiroidieni.

Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic și Management
Academic, dr. șt. med., conf. univ.

Silvia STRATULAT

Director IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail”,
conf. univ., dr. șt. med.

Mihai CIOBANU

Coordonat: E. Groza



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6030

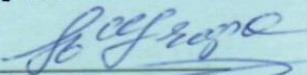
Pentru inovația cu titlul
**SONOELASTOGRAFIA ȘI
DOPPLEROGRAFIA ÎN DIAGNOSTICUL
PACIENTILOR CU NODULI TIROIDIENI**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)
**BOUR Alin, COJOCARU Cristina,
CALISTRU Natalia**



Data eliberării 25 aprilie 2023


(Semnătura autorizată)





Instituție Publică
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 6 / 6

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA
2023

ACTUL nr. 60

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic, științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „SONOELASTOGRAFIA ȘI DOPPLEROGRAFIA ÎN DIAGNOSTICUL PACIENȚILOR CU NODULI TIROIDIENI”.
2. **Autori:** BOUR Alin, dr. hab. șt. med., prof. univ., COJOCARU Cristina, medic, asist. univ., doctoranda, CALISTRU Natalia, medic imagist.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6030 din 25 aprilie 2023.
4. **Unde și când a fost implementată:** IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”, secție Chirurgie Generală și secție de diagnostic în perioada anilor 2020 – 2023 și în cadrul Catedrei de chirurgie nr. 5, USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada anilor 2016 -2023 pe parcursul desfășurării studiului „Optimizarea metodelor de diagnostic și tratament chirurgical a pacienților cu noduli tiroidieni”.
5. **Rezultatele:** Stabilirea criteriilor suplimentare diagnostice pentru pacienții cu noduli tiroidieni solitari și multipli suspecti clinico-ecografic de malignitate. Combinarea acestor procedee ecografice pot înlocui metode ca puncția-apirație cu ac fin, care devine neinformativă în nodulii de dimensiuni mari ($\geq 4,0$ cm), noduli multipli uni- sau bilateral și noduli cu incluziuni lichidiene, care nu prezintă specimen adecvat examenului citologic. Propunerea este recomandată medicilor specialiști care se preocupă de pacienții cu noduli tiroidieni și este utilizată în practica Catedrei de chirurgie nr.5 la baza clinică IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail”.
6. **Eficacitatea implementării:** Indexul sporit de rigiditate și vascularizarea activă intra- și perinodulară (combinată) reprezintă semne ecografice adiționale de suspiciune și de depistare timpurie a neoplasmului tiroidian malign. Sonoelastografia și Dopplerografia permit determinarea țesutului adecvat citologic, estimarea nodulilor din gușile multinodulare, care prin heterogenitatea lor limitează examenul citologic și scintigrafia și stabilirea indicațiilor pentru tratament chirurgical. Metoda este recomandată spre utilizare colaboratorilor catedrelor și departamentelor clinice, unde se află sub gestiune pacienții cu noduli tiroidieni.

Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic și Management
Academic, dr. șt. med., conf. univ.

Silvia STRATULAT

Director IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”,
conf. univ., dr. șt. med.

Mihai CIOBANU

Coordonat: E. Groza

Declarația privind asumarea răspunderii

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

Cojocaru Cristina

Semnătura

Data



Informații personale

Nume / Prenume

Adresă(e)

Telefon(oane)

E-mail(uri)

Naționalitate(-tăți)

Data nașterii

Sex

Cojocarui Cristina

Str. Ialoveni 96b, ap.32, MD-2070, mun. Chișinău, Republica Moldova

Mobil:(+373 67) 65 67 63

christinek86@mail.ru / cristina.cojocarui@usmf.md

Republica Moldova

06.08.1986

Feminin

Experiența profesională

Perioada

2015 - prezent

Funcția sau postul ocupat

Medic chirurg

Tipul activității sau sectorul de activitate

Activitate clinică, consultativă

Numele și adresa angajatorului

IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhangel Mihail”. Chișinău, str. Arhangel Mihail 38

Perioada

2015 - prezent

Funcția sau postul ocupat

Asistent universitar

Perioada

2021 - prezent

Funcția sau postul ocupat

Șef de studii

Activități și responsabilități principale

Activitate didactică, științifică, clinică, consultativă

Numele și adresa angajatorului

Catedra de Chirurgie nr. 5, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Educație și formare

Perioada

2016 - 2021

Calificarea / diploma obținută

Doctorat, Program de doctorat 321.13 Chirurgie, Catedra de Chirurgie nr. 5

Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Perioada

2011-2015

Calificarea / diploma obținută

Rezidențiat Specialitatea Chirurgie generală
Diploma seria AL nr.007045 din 23.06.2015

Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite

Specialitatea Chirurgie Generală

Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Perioada	2005-2011
Calificarea / diploma obținută	Facultatea Medicină Generală Diploma nr.511210012165 din 23.06.2011
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	Specialitatea Medic
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Perioada	2002-2005
Calificarea / diploma obținută	Liceului teoretic „Constantin Stere”, or. Soroca
Alte formări / instruiți:	24.01.-28.01.2011 - Lectura de iarnă ediția a VII-a: Aspecte de diagnostic și tratament al tumorilor cu diversă localizare. 23.01.-27.01.2012 - Lectura de iarnă ediția a VIII-a: Aspecte de diagnostic și tratament al patologiei zonei hepato-pancreato-biliare. 21.01.-25.01.2013 - Lectura de iarnă ediția a IX-a: Aspecte de diagnostic și tratament al patologiei cardiotoracice și vasculare. 20.01.-24.01.2014 - Lectura de iarnă ediția a X-a: Infecțiile chirurgicale. 19.01.-23.01.2015 - Lectura de iarnă ediția a XI-a: Malpraxisul în bolile profilului chirurgical, aspecte de diagnostic și tratament. 25.01.-29.01.2016 - Lectura de iarnă ediția a XII-a: Chirurgia ficatului. 23.01.-27.01.2017 - Lectura de iarnă ediția a XIII-a: Chirurgia vasculară. Boala ulceroasă gastro-duodenală. Complicații postoperatorii în chirurgia abdominală. 2017 Training-ul „Conduita diagnostică-curativă în trombozele venoase profunde”. 22.01.-26.01.2018 - Lectura de iarnă ediția a XIV-a: Profesor Eugen Maloman 90 ani. 23.01.-25.01.2019 - Lectura de iarnă ediția a XV-a: Particularități moderne ale infecției chirurgicale. Metodologia didactică. 28.01.-31.01.2020 - Lectura de iarnă ediția a XVI-a: Patologie chirurgicală rară. Metodologie didactică. 05.10.-15.10.2020 - Curs perfecționare „Chirurgie endocrină”, Catedra de Chirurgie nr. 4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova 05.10.-07.10.2022 - Lectura de iarnă ediția a XVII-a: „Chirurgia hepato-bilio-pancreatică, defectelor parietale abdominale, chirurgie laparoscopică avansată”

**Participarea la foruri
științifice naționale și
internaționale:**

05.10-09.10.2015

- Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, or. Chișinău, Republica Moldova.

23.09-30.09.2015

- Al XII-lea Congres al Asociației chirurgilor „N. Anestiadi” din RM, or. Chișinău, Republica Moldova.

18.10.-21.10.2016

- Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, or. Chișinău, Republica Moldova.

26.08.2016

- Conferința „Nicolae Anestiadi - nume etern al chirurgiei basarabene”, or. Chișinău, Republica Moldova.

28.02.2017

- Conferința națională „Ziua bolilor rare”, or. Chișinău, Republica Moldova.

03.03.2017

- Conferința națională cu participare internațională „Abordarea multidisciplinară a piciorului diabetic” or. Chișinău, Republica Moldova.

18.10-20.10.2017

- Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, or. Chișinău, Republica Moldova.

03.05.-05.05.2018

- Congresul internațional al studenților și tinerilor doctori MEDESPERA. or. Chișinău, Republica Moldova.

13.09.2018

- Conferința republicană științifico-practică „Farmacologia clinică a medicamentelor utilizate în patologia sistemului endocrin și a dereglărilor metabolice” Expoziția Internațională Specializată MoldMEDIZIN & MoldDENT. or. Chișinău, Republica Moldova.

17.10-19.10.2018

- Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, or. Chișinău, Republica Moldova.

26.02.2019

- Conferința națională “Ziua bolilor rare”, or. Chișinău, Republica Moldova.

18.09-20.09.2019

- Al XIII-lea Congres al Asociației chirurgilor „N. Anestiadi” din RM și al III-lea Congres al societății de endoscopie, chirurgie miniminvasivă și ultrasonografie „V.M. Guțu” or. Chișinău, Republica Moldova.

24.09-26.09.2020

- Congresul internațional al studenților și tinerilor doctori MEDESPERA. or. Chișinău, Republica Moldova.

24.09-26.09.2020

- Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF “Nicolae Testemițanu”, or. Chișinău, Republica Moldova.

Lucrări științifice publicate Apartenența la societăți/asociații științifice naționale Alte activități Limba(i) maternă(e) Limba(i) străină(e) cunoscută(e) Autoevaluare Nivel european (*) Rusa Engleza	21.10-23.10.2021 Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 76-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu", or. Chișinău, Republica Moldova.				
	14.04-16.04.2022 Southeastern European Club of Endocrine and Breast Tumors (SECEBT). Iasi, Romania.				
	29.09-30.09.2022 Biotechnology for economic & societal development in Southern and Eastern Europe Meeting on Science Communication - Republic of Moldova. Chisinau.				
	12.05-14.05.2022 The 9th International Congress for students and young doctors MedEspera. Chisinau, Republic of Moldova				
	08.06-11.06.2022 Congresul Național de Chirurgie. Sinaia, Romania, 8-11 iunie 2022.				
	19.10-21.10.2022 Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță". Chișinău. Republica Moldova.				
	21.11.2022 Zilele Medicale ale Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, Chișinău, Republica Moldova..				
	23.11-26.10.2022 CONFER 2022. Conferințele Institutului Regional				
	Autor și coautor: 2 Articole în diferite reviste și culegeri științifice internaționale 6 Articole în diferite reviste și culegeri științifice naționale 8 Teze la forumurile științifice internaționale 2 Teze la forumurile științifice naționale cu participare internațională 3 Teze la forumurile științifice naționale 12 Comunicări orale și postere				
	2011 - prezent Asociația Chirurgilor din Republica Moldova „Nicolae Anestiadi”				
	2021-prezent Membru al Consiliului Facultății de Stomatologie				
		română			
		rusa, engleza			
Înțelegere		Vorbire		Scriere	
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă	
C1	C1	B1	B1	B1	
C2	C2	C1	C1	B2	

Competențe și aptitudini organizatorice	▪ Punctualitate ▪ Lucru în echipă ▪ Planificare ▪ Coordonare
Competențe și aptitudini PC	Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point, SPSS; Epi Info .
Informații suplimentare	Permis de conducere - Categoria B.