

CZU: 616.441-006.04-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.2-73.08>

## PARTICULARITĂȚI IMUNOHISTOCHEMICE PERSONALIZATE ALE CANCERULUI TIROIDIAN LA COPII

<sup>1,2</sup>ȚÎBÎRNĂ Andrei, dr. în med., conf. univ.<sup>1</sup>STANCU Irina, medic morfofopatolog<sup>1</sup>BEJENARU Lilian, doctorand,<sup>1</sup>IMSP Institutul Oncologic<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”

Conferința este organizată în cadrul proiectului: Programul de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii” cu cifrul: 20.80009.8007.06 – conducător prof. univ. Gh. Țîbîrnă, mun. Chișinău, Republica Moldova.

*andrei.tibirna@usmf.md*

### Rezumat.

Ideea lucrării date din programul științific de stat sub denumirea „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. La prima etapă executorii au efectuat cercetări statistice în privința incidenței a cancerului glandei tiroide la copii. Pe parcursul a 40 ani din 18549 cu patologii tiroidiene nodulare au fost depistați 1078 de copii: 105 – (9,7%) cu cancer, adenomă 534 – (49,5%), gușă toxică nodulară 213 – (19,7%), struma Hashimoto 226 – (21%), raportul fată - băieți 6:1. Vârsta cea mai afectată este de 9 – 16 ani. Cea mai înaltă morbiditate revine copiilor de 12 – 15 ani.

Structura morfologică a cancerului glandei tiroide la copii (105 pacienți) a fost următoarea: cea mai afectată cancer papilar- 68,6%, pe locul doi folicular 23,8%, al treilea loc medular – 5,7% și pe locul patru cancerul anaplastic – 1,9%.

Scopul prioritar al autorilor a fost medicina personalizată care presupune selectarea unui tratament adecvat pentru pacient, în funcție de volumul focarului primar, tipul morfologic și evoluția biologică a tumorii. În plan de diagnostic pentru aprecierea agresiei tumorii, autorii vor propune cercetări imunohistochimice în aprecierea agresivității angioinvasive a carcinoamelor tiroidiene la copii. Se propune de a cerceta expresia tiroiglobulinei, keratinei și vimentinei, peroxidazei. Expresia peroxidazei a fost studiată la 22 de copii. Expresia tiroiglobulinei a fost studiată la 31 copii. Iar expresia keratinei și vimentinei a fost studiată la 16 copii [2, 4-6].

**Cuvinte cheie:** cancer tiroidian, copii, cancer papilar, cancer folicular, cancer medular.

### Summary. Personalized immunohistochemical particulars of thyroid cancer in children.

The idea of the paper from the state scientific program under the name „Modern personalized surgery in the diagnosis and complex treatment of tumors in children”. In the first stage, the executors conducted statistical research on the incidence of thyroid cancer in children. During 40 years from 18549 cases of nodular thyroid pathology, 1078 cases were detected at children: 105 – (9.7%) with cancer, adenomas 534 (49.5%), toxic nodular goiter 213 (19.7%), struma Hashimoto 226 (21%), ratio girl : boys 6: 1. The most affected age is 9-16 years. The highest morbidity is in children aged from 12 to 15 years.

The morphological structure of thyroid cancer in children (105 patients) was as follows: first – papillary cancer – 68.6%, the second follicular cancer 23.8%, the third medullary cancer – 5.7% and the fourth anaplastic cancer – 1.9%.

The priority goal of the authors was personalized medicine, which involves selecting an appropriate treatment for the patient, depending on the volume of the primary tumor, the morphological type and the biological evolution of the tumor. In the diagnostic plan for the assessment of tumor aggression, the authors will propose immunohistochemical research in assessing the angioinvasive aggression of thyroid carcinomas in children. It is proposed to investigate the expression of thyroglobulin, keratin and vimentin, peroxidase. Peroxidase expression was studied in 22 children. Thyroglobulin expression was studied in 31 children. And the expression of keratin and vimentin was studied in 16 children [2, 4-6].

**Key words:** thyroid cancer, children, papillary cancer, follicular cancer, medullary cancer.

### Резюме. Персонализированные иммуногистохимические особенности рака щитовидной железы у детей.

Данная работа исходит из государственной программы „Современная персонализированная хирургия, и роль в диагностике и комплексном лечении опухолей у детей”. На первом этапе были осуществлены статистические исследования заболеваемости раком щитовидной железы у детей. В течение 40 лет из 18549 больных с узловатой патологией щитовидной железы 1078 больных составили дети: 105 (9,7%) случаев рака щитовидной железы, 534 (49,5%) – с аденомами, 213 (19,7%) – с узловатым токсическим зобом, 226 (21%) – со струмой Хашимото, соотношение девочки/мальчики 6:1. Наиболее поражаемый возраст был 9-16 лет. Самая высокая заболеваемость наблюдалась в возрасте 12-15 лет.

По морфологической структуре рака щитовидной железы из 105 больных 68,6% составил папиллярный рак, на втором месте 23,8% составил фолликулярный рак, и на третьем месте медулярный рак 5,7%. Анапластический рак составил лишь 1,9%.

Приоритетной целью авторов была выучение персонализированной медицины, предполагающая подбор правильного лечения для больного, учитывая объем первичного очага и биологическую эволюцию конкретной опухоли. С целью определения ангиоинвазивной агрессивности опухоли авторы исследовали иммуногистохимическая исследования: экспрессию тиреоглобулина, кератина и виментина, и пероксидаза. Экспрессия пероксидазы была исследована у 22 детей. Экспрессия тиреоглобулина у 31 ребёнка, кератина и виментина у 16 детей [2, 4-6].

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, дети, папиллярный рак, фолликулярный рак, медулярный рак.

### Scopul lucrării.

Studierea și aprecierea rolului cercetărilor imunohistochimice în aprecierea agresivității cancerului glandei tiroide la copii, în dependență de răspîndirea procesului, forma morfologică, evoluția biologică a tumorii.

1. Expresia tireoglobulinei;
2. Expresia keratinei si vimentinei;
3. Expresia peroxidazei.

**Abordarea personalizată a problemei tratamentului maladiilor canceroase.**

**La momentul actual principiul medicinei personalizate în oncologie se dezvoltă în 3 direcții:**

- **Metodele moderne** de diagnostic genético-molecular se folosesc pentru a determina probabilitatea dezvoltării cancerului și pentru a propune pacienților cu risc înalt onco-logic examene-screening cât mai precoce. Diagnosticul de acest tip este necesar și atunci, când maladia canceroasă deja a apărut și trebuie elaborată o tactică adecvată de tratament.

- **A doua direcție** constă în posibilitatea de a înțelege, dacă tratamentul selectat în baza proprietăților genético-moleculare ale tumorii respective, va fi eficient și suportabil.

- **A treia direcție:** Savanții au determinat genomul uman și au studiat mutațiile lui somatice – ce schimbări suferă genomul în celulele tumorale. Au fost depistate genele responsabile de apariția cancerului prin mutații. Pentru diferențierea adenoamelor atipice de cele malignizate este deosebit de utilă testarea imunohistochimică a peroxidazei tiroidiene, iar pentru aprecierea gradului de diferențiere funcțională a tirocitelor în carcinoame este indicată testarea imunoglobulinei. O categorie nouă de carcinom, cel cu tranziție epitelio-mezenchimală a tirocitelor, se atestă prin prezența expresiei imunohistochimice a vimentinei. În rezultat s-au elaborat noi tipuri de intervenții chirurgicale organomenajante în volum adecvat pentru patologia nodulară și cancerul incipient al glandei tiroide.

**Medicina personalizată în oncologia cancerului glandei tiroide.**

Abordarea tacticii individuale în tratamentele aplicate în medicină întotdeauna a fost în atenția medicilor. Principiul de a lecuimul bolnav și nu boala în sine a fost proclamat încă de Marele Hipocrate.

### Esența medicinei personalizate

Ca punct de pornire a servit un proiect internațional „Genomul uman” lansat în a. 1990. În rezultatul desfășurării acestui proiect, datorită dezvoltării vertiginose a tehnologiilor de distingere a ADN-ului, a devenit posibilă implementarea geneticii medicale în practica clinică. Astfel, genomul pacientului permite să fie găsită varianta optimală de acordare a asistenței medicale individuale, personalizate fie cu scop profilactic, diagnostic sau terapeutic.

Medicina personalizată este, în primul rând, o medicină integrală, care include elaborarea metodelor personalizate de tratament, testarea predisunerii la unele maladii, profilaxia maladiilor date, diagnosticul, tratamentul și monitorizare [1, 3, 7, 8].

**Principiile de bază ale medicinei personalizate sunt:**

- Posibilitatea de a „prezice” sau de a prevedea maladia (predicție);
- Aplicarea unor măsuri concrete pentru a preveni boala (profilaxia);
- A elabora tratamentul individual (personalizat).

### Epidemiologia

Glande tiroidă la copii și adolescenți este extrem de sensibilă la deficitul de Iod și la radiație ionizantă.

După catastrofa de la Cernobil a fost înregistrată o creștere masivă a patologiilor nodulare ale glandei tiroide la copii. În unele țări incidența a crescut de cca 65-70 de ori, ceea ce a confirmat impactul radiației cu Iod radioactiv.

Pe parcursul a 39 de ani din 18549 cu patologie tiroidiană nodulară au fost depistați 1078 de copii cu patologie nodulară tiroidiană, 105 – (9,7%) cu cancer, adenoame 534 – (49,5%), gușă toxică nodulară 213 – (19,7%), struma Hashimoto 226 – (21%). După datele noastre menționăm că mai frecvent sunt afectate fetele: raportul fată - băieți 6:1. Vârsta cea mai afectată este de 9 – 16 ani. Cea mai înaltă morbiditate revine copiilor de 12 – 15 ani (Tabelul 1 și Diagrama 1).

Tabelul 1

#### Epidemiologia

Morfologia	În %	c. a.
Papilar	68,6%	72
Folicular	23,8%	25
Medular	5,7%	6
Anaplastic	1,9%	2

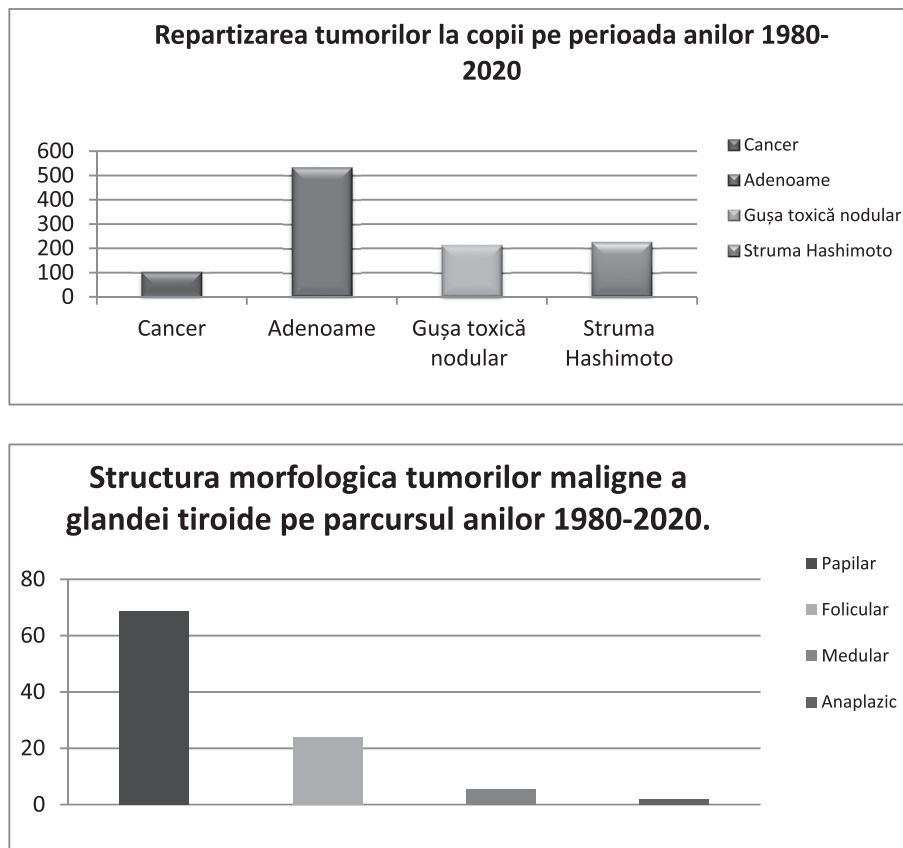


Diagrama 1.

Din diagramă reiese morfologic, că cancerul glandei tiroide la copii s-a repartizat în următorul mod: Papilar – primul loc (68,6%), al II-lea – folicular (23,8%), al III-lea loc – cancerul medular (5,7%), ultimul loc – cancerul anaplazic (1,9%) [2, 4-7].

#### Expresia peroxidazei tiroidiene

Imunohistochimic peroxidaza tiroidiană, implicată în sinteza hormonilor glandei tiroide:

– triiodotironinei (T3), tetraiodotironinei (T4) sau tiroxinei, a fost cercetată în 7 adenoame foliculare, dintre care 3 au fost cu atipii tireocitare, și în 15 carcinoame, printre care 7 au fost de tip folicular, 7 de tip papilar și 1 de tip medular cu un amestec de structuri foliculare atipice. Expresia pronunțată a peroxidazei (Fig. 1), care este considerată ca pozitivă când peste 80% de tireocite sunt intens colorate, s-a constatat în toate adenoamele cu excepția unui singur caz de adenom folicular fără atipie, în care sub 80% de tireocite conțineau produsul colorant.

Absența expresiei peroxidazei tiroidiene, când tireocitele sunt slab colorate (Fig. 2) sau se colorează intens – mai puțin de 80% de celule, a fost constatată în majoritatea carcinoamelor foliculare și papilare: în 10 din 14 cazuri

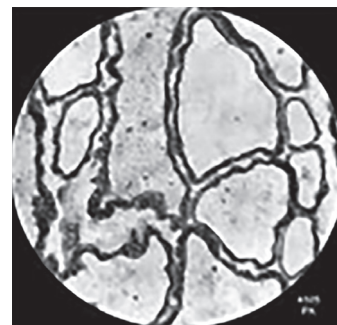


Figura 1. Expresia pronunțată a peroxidazei tiroidiene de tireocitele adenomului folicular. Colorație imunohistochimică. x 400

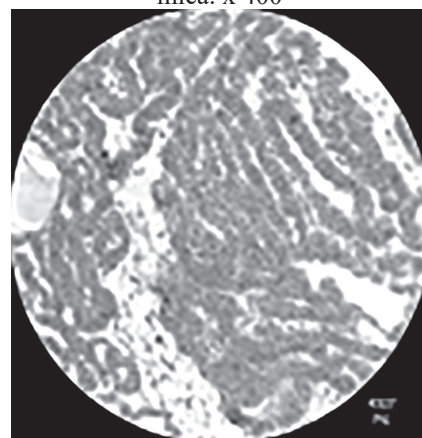


Figura 2. Expresia abia decelabilă a peroxidazei tiroidiene (reacție negativă) în carcinomul papilar – folicular. Reacție imunohistochimică. x400

În ceea ce privește expresia peroxidazei tiroidiene în funcție de gradul de diferențiere a tumorii, în carcinoamele foliculare moderat diferențiate cu atipii nucleare sporite (Fig. 3) și în carcinoamele foliculare puțin diferențiate, reacția imunohistochimică a fost întotdeauna negativă, cu absența aproape totală a produsului cromogen (Fig. 4).

În carcinoamele papilare (Fig. 5, 6) expresia peroxidazei a fost de asemenea negativă.

În ceea ce privește expresia peroxidazei tiroidiene în funcție de gradul de diferențiere a tumorii, în carcinoamele foliculare moderat diferențiate cu atipii nucleare sporite (Fig. 3) și în carcinoamele foliculare puțin diferențiate, reacția imunohistochimică a fost întotdeauna negativă, cu absența aproape totală a produsului cromogen (Fig. 4)

În carcinoamele papilare (Fig. 5, 6) expresia peroxidazei a fost de asemenea negativă.

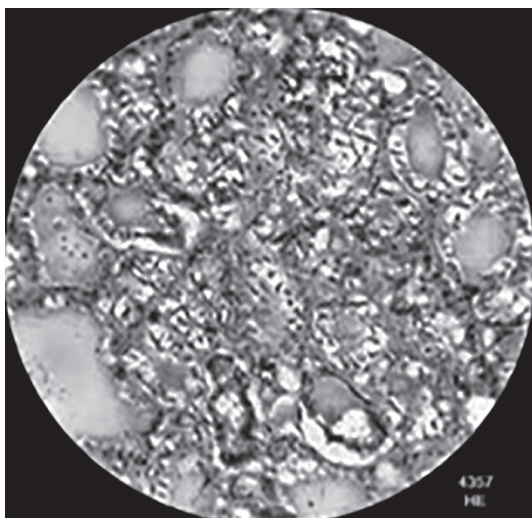


Figura 3. Carcinom folicular moderat diferențiat cu nucleee celulare foarte atipice. Colorație cu hematoxilina și eozină. x 400

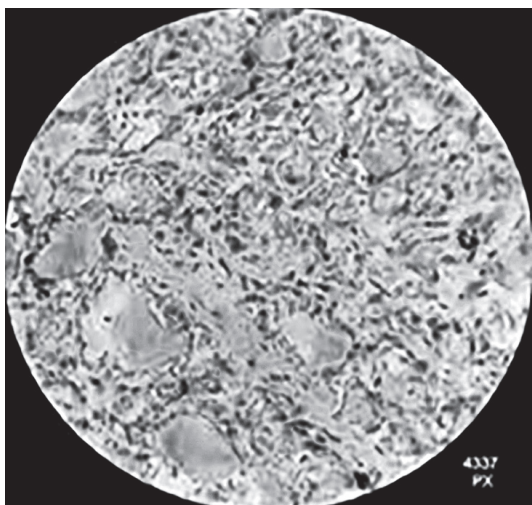


Figura 4. Expresie negativă a peroxidazei tiroidiene în carcinom. Colorație imunohistochimică. x 400

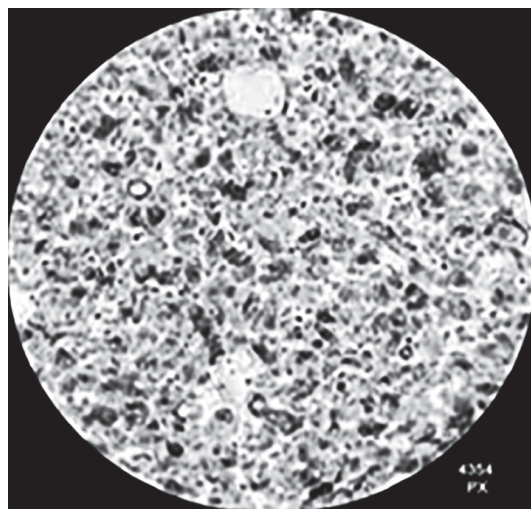


Figura 5. Expresie negativă a peroxidazei tiroidiene, expresia fiind prezentă într-un număr mai mic de 80 % de tirocite Colorație imunohistochimică. x 400

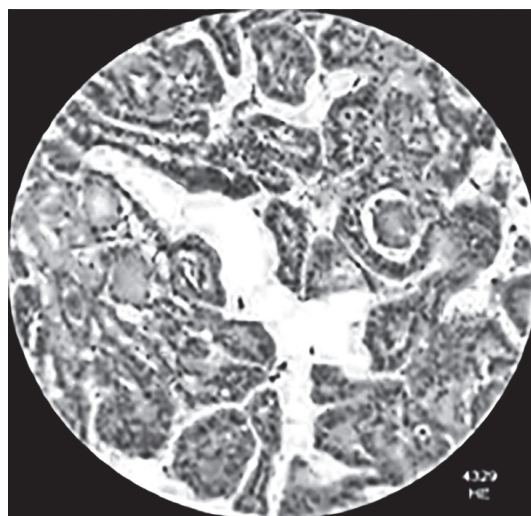


Figura 6. Carcinom papilar. Colorație cu hematoxilina și eozină. x 400

Din datele obținute reiese că reacția imunohistochimică la peroxidaza tiroidiană poate să prezinte un procedeu de diagnostic, suplimentar la cel histopatologic. (9, 10)

#### Expresia tireoglobulinei

Tireoglobulina, care rezultă din cuplarea intracitoplasmatică a globulinei cu  $T_3$  și  $T_4$  și care este componentul principal al coloidului folicular, a fost investigată imunohistochimic în 6 adenoame foliculare, dintre care 4 au fost atipice, și în 25 carcinoame, dintre care 15 au fost de tip folicular și 10 – de tip papilar.

Expresia imunohistochimică a tireoglobulinei a fost pronunțată în adenoame, inclusiv în cele atipice, tireoglobulina fiind prezentă atât în coloidul folicular, cât și în tirocite. Nivelul de expresie a tireoglobulinei în carcinoame a fost foarte variabil de la caz la caz, de asemenea în diferite arii. În tirocitele carcinoamelor foliculare, inclusiv din cele puțin diferențiate (Fig. 7.), tireoglobulina a fost bine sau moderat expresată, această expresie fiind corelată în ma- jori-

tatea cazurilor cu prezența grupelor celulare pozitive la peroxidaza tiroidiană. (11, 12) (Fig. 8.).

Unul dintre carcinoamele cercetate imunohisto-chimic a avut dimensiuni mici, prezentându-se ca un microcarcinom folicular încapsulat cu diametrul până la 2 mm (Fig. 10). În acest microcarcinom, tireoglobulina a fost moderat expresată în majoritatea tirocitelor și slab expresată în coloidul folicular (Fig. 11).

În carcinoamele papilare, expresia tireoglobulinei a fost sever suprimată (Fig. 9,10).

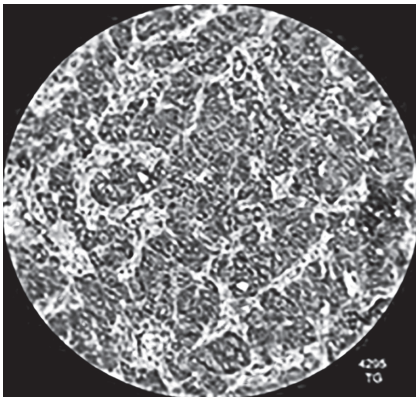


Figura 7. Expresie imunohistochimică pronunțată a tireoglobulinei în carcinomul folicular puțin diferentiat. x 400

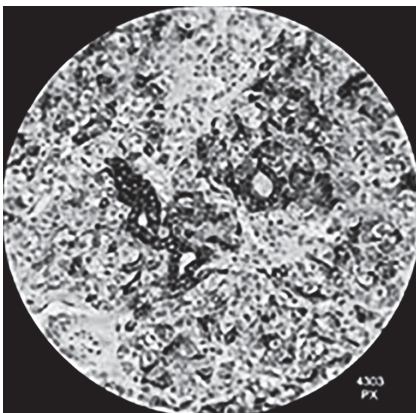


Figura 8. Reacție negativă la peroxidaza tiroidiană (mai puțin de 80% de celule sunt pozitive), însă o parte din celulele foliculare sunt intens colorate.

Colorație imunohistochimică. x 400

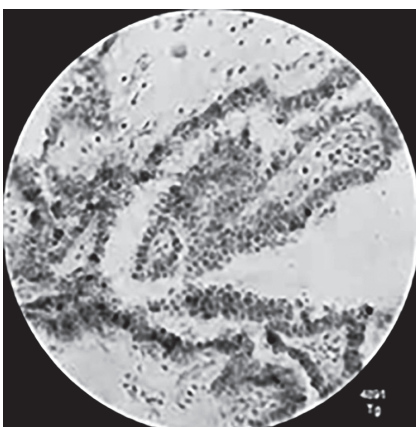


Figura 9. Carcinom papilar cu expresia tireoglobulinei numai în unele tirocitate. Colorație imunohistochimică. x 400

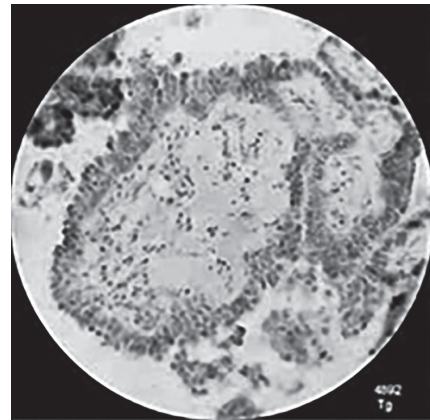


Figura 10. Reacție abia decelabilă la tireoglobulină în carcinomul papilar. Colorație imunohistochimică. x 400

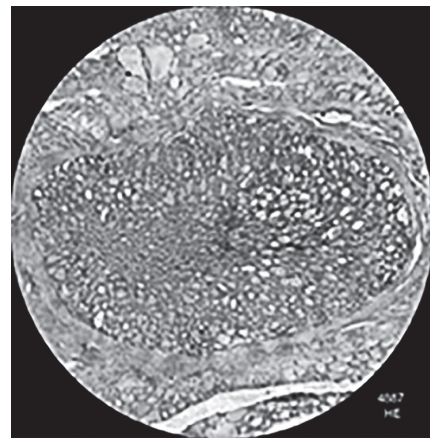


Figura 11. Microcarcinom folicular cu diametrul până la 2 mm fără coloid în unii foliculi.

Colorație cu hematoxilină și eozină x 80.

### Expresia keratinei și vimentinei

Keratina, component al citoscheletului celulelor epiteliale, și vimentina, proteina din filamentele intermediare citoplasmice ale celulelor de origine mezenchimală, inclusiv a endoteliocitelor, au fost studiate în 5 adenoame foliculare, dintre care 3 au fost atipice, și în 11 carcinoame, dintre care 7 au fost de tip folicular și 4 de tip papilar.

În adenoamele foliculare fără atipie, precum și în parenchimul tiroidian, învecinat adenomului, keratina nu a fost expresată în reacțiile imunohistochemice cu utilizarea anticorpilor monoclonali ai clonei celulare MNF 116 (Fig. 12.). Absența expresiei este legată, probabil, de prezența în tirocitatele nemalignizate a variantelor de keratină, care nu se cuplează cu anticorpii utilizați. S-a reușit punerea în evidență a expresiei keratinei, mai mult sau mai puțin pronunțată în tirocitatele adenoamelor atipice (Fig.13, 14), în 2 dintre 3 cazuri cercetate imunohisto-chimic. În adenoamele fără atipie și în cele cu atipie tirocitară, vimentina a fost expresată numai în endoteliul vascular (Fig.15, 16), de asemenea în unele fibroblaste din stroma interfoliculară, puțin dezvoltată. (13, 14)

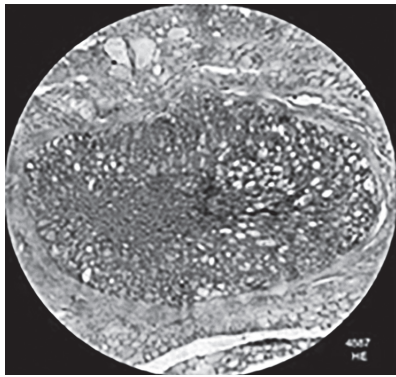


Figura 12. Microcarcinom folicular cu diametrul până la 2 mm fără coloid în unii foliculi. Colorație cu hematoxilină și eozină x 80.

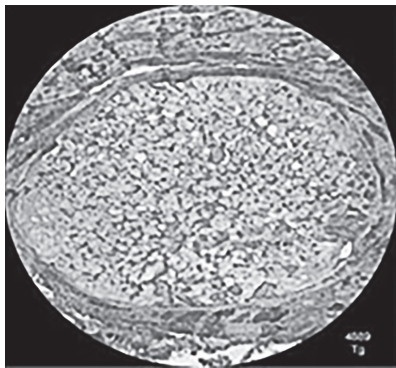


Figura 13. Expresie puțin pronunțată a tireoglobulinei în coloidul folicular. Colorație imunohistochimică. x 80

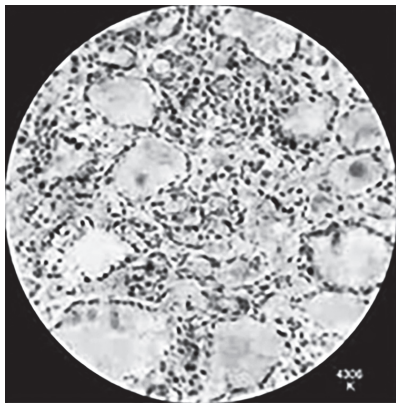


Figura 14. Expresia keratinei în unele tireocite ale adenomului folicular atipic.

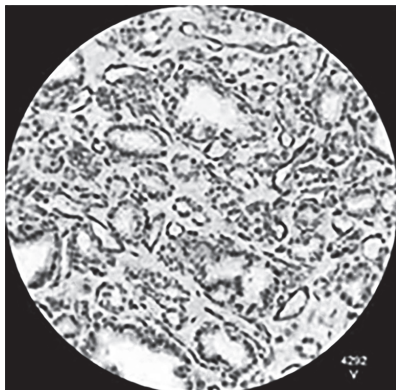


Figura 15. Expresia vimentinei în endoteliul vascular și în rare celule stromale din adenomul folicular. Colorație imunohistochimică. x 400

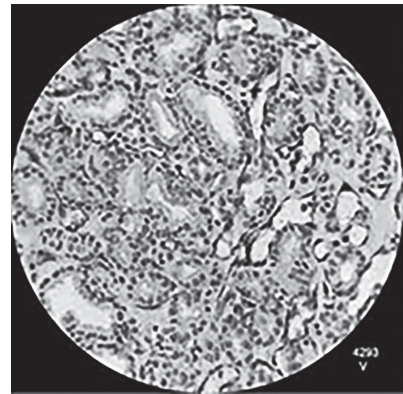


Figura 16. Expresia vimentinei în endoteliul vascular al adenomului folicular cu rare celule atipice. Colorație imunohistochimică. x 400

O atare expresie au manifestat-o 3 carcinoame foliculare, 2 dintre care au fost puțin diferențiate (Fig.17, 18), unul moderat diferențiat și unul bine diferențiat (Fig.17.). 3 dintre 4 carcinoame puțin diferențiate au fost angioinvasive. În ceea ce privește carcinomul papilar, expresia concomitentă a keratinei și vimentinei în keratinocite (Fig. 19, 20) s-a constatat într-un singur caz dintre cele 6 investigate imunohistochimic.

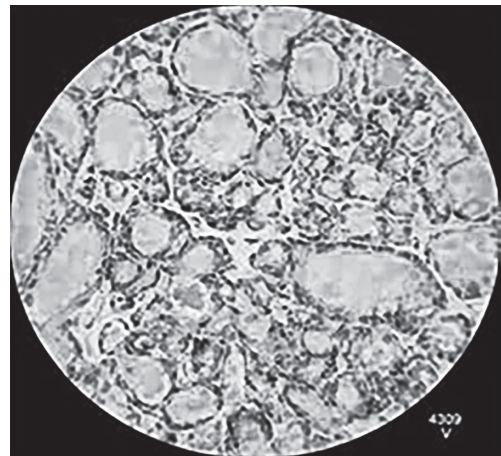


Figura 17. Expresia vimentinei în tireocitele carcinomului folicular bine diferențiat. Colorație imunohistochimică. x 400

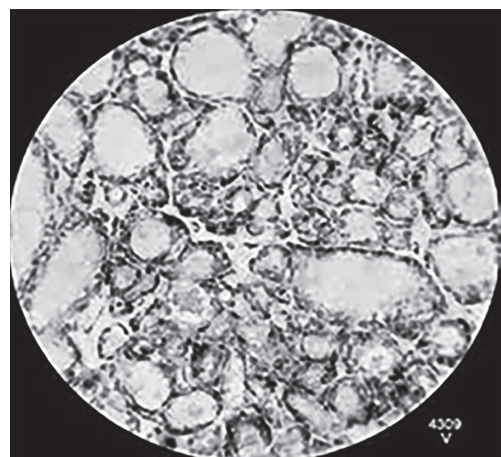


Figura 18. Expresia vimentinei în celulele carcinomului folicular puțin diferențiat. Colorație imunohistochimică. x 400

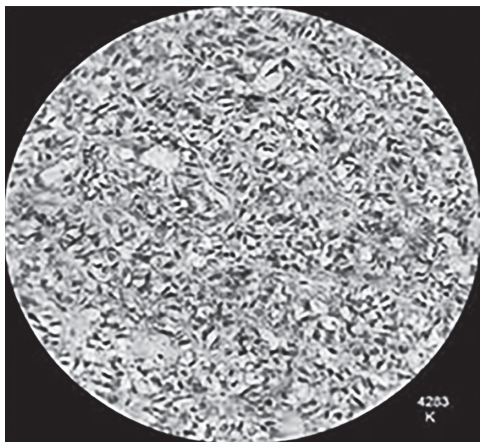


Figura 19. Expresia keratinei în carcinomul papilar-folicular.



Figura 20. Expresia vimentinei în carcinom.

Astfel, prin cercetările realizate am scos în evidență un fenomen neobișnuit – expresia în tireocitele unor adenoame și carcinoame a vimentinei care este un marker al celulelor țesutului conjunctiv. Acest fenomen merită ca ulterior să fie discutat.

#### Detectarea prin cercetări imunohistochimice a invaziei vasculare

Angioinvasia, anterior descrisă, a fost decelată în cadrul diagnosticului carcinoamelor tiroidiene. Menționăm, însă, că depistarea fenomenului de angioinvasie în secțiunile histologice colorate cu hematoxilină și eozină, necesită o examinare minuțioasă la amplificarea microscopului 100x400 și chiar impune uneori folosirea obiectivului de imersie, care amplifică maximal imaginea. Tirocitele, care infiltrază peretele vascular, se disting în secțiunile histologice obișnuite prin nuclee celulare rotunde (Fig. 21), deseori deformată, de asemenea printr-o citoplasmă mai voluminoasă (Fig. 22), comparativ cu endoteliocitele vasculare, care posedă nuclee ovale turtite și o citoplasmă abia decelabilă. În cercetările noastre imunohistochimice 6 carcinoame foliculare au fost angioinvasive. Tirocitele marcate, cele care conțineau tiroglobulina, keratina (Fig. 23) sau peroxidaza tiroidiană (Fig. 24) se distingeau ușor datorită produsului cromogen de endoteliocitele vasculare. (15, 16)

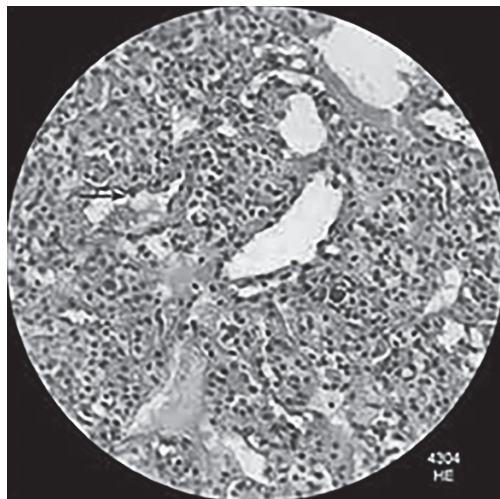


Figura 21. Carcinom folicular angioinvasiv. Sunt prezente arii de pereți vasculari, în care endoteliocitele sunt absente și tireocitele mărginesc lumenul vascular. (→). Colorație cu hematoxilină și eozină. x 400

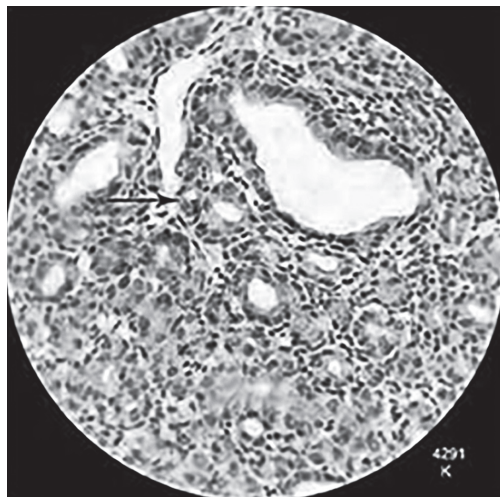


Figura 22. Carcinom folicular angioinvasiv. Sunt indicate (→) tirocitate keratin pozitive, care infiltrază peretele vascular. Colorație imunohistochimică. x 400

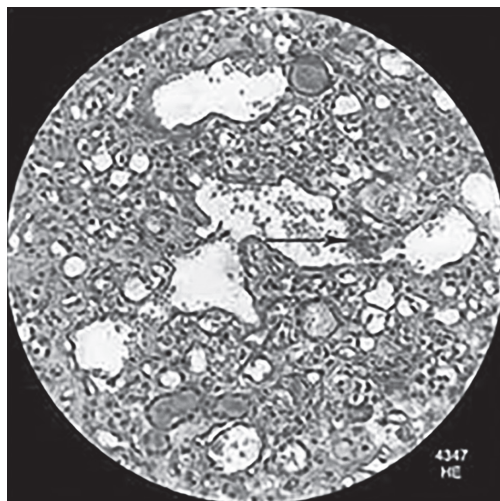


Figura 23. Carcinom folicular angioinvasiv. Este indicată (→) penetrarea tirocitelor a peretelui capilarului dilatat. Colorație cu hematoxilină și eozină. x 400

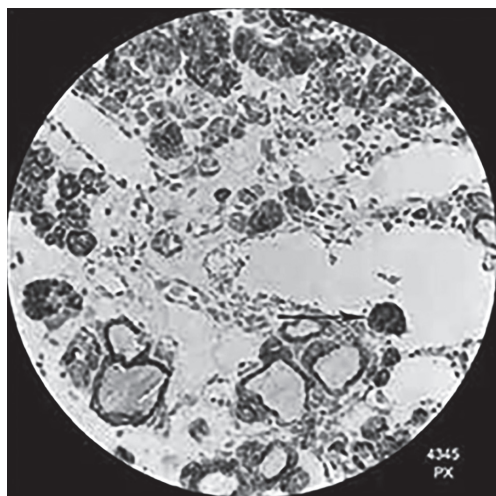


Figura 24. Carcinom angioinvasiv.

Este indicat (→) un grup de tireocite pozitive la peroxidază tiroidiană, care se află în lumenul capilarului dilatat și aderă la peretele acestuia. Colorație imunohistochimică. x 400

### Concluzii.

1) Rezumând datele obținute în cercetările imunohistochimice, se poate afirma, că peroxidaza tiroidiană este exprimată în adenoame și manifestă o expresie mai redusă în carcinoame, fiind considerate negative cazurile de carcinom, în care mai puțin de 80% de tireocite sunt marcate. În acest context majoritatea carcinoamelor au fost negative la peroxidază și testul la această enzimă poate avea valoare de diagnostic. În cercetările noastre pentru adenoame sensibilitatea testului constituie 93%, specificitatea fiind de 96%; pentru carcinoame sensibilitatea este de 96%, iar specificitatea – de 93%. Considerăm că testarea imunohistochimică a peroxidazei poate fi una decisivă în diferențierea adenoamelor atipice de cele malignizate

2) Keratina ca marker epitelial și vimentina ca marker mezenchimal pot fi expresate concomitent în keratinocitele unor carcinoame, iar în altele se exprimă numai vimentina. Acest fenomen de tranziție epitelio-mezenchimală sau de metaplazie mezenchimală poate să se producă în diferite tipuri de carcinoame, deseori în cele angioinvasive. De menționat, că prezența în carcinoame a angioinvasiei se constată mult mai ușor în secțiunile colorate imunohistochimic decât după colorația cu hematoxilină și eozină.

3) **Rezultatele cercetărilor imunohistochimice ale cancerului glandei tiroide la adulți și copii au permis să elaborăm noi tipuri din intervenții chirurgicale organomenajante în tratamentul cancerului tiroidian înalt diferențiat la adulți și copii.**

### Prezentăm caz clinic de intervenție chirurgicală organomenojantă

Pacienta, a.n. 1979, s-a tratat în secția „Tumori cap și gât” a IMSP Institutul Oncologic de pe 08.02.2014 până pe 10.02.2014 cu diagnosticul: „Ca

*glandei tiroide  $T_2N_0M_0$  st IIa*”. La adresare primară bolnava acuza: prezența unei formațiuni tumorale a glandei tiroide, slăbiciune generală; USG-fic în LS al glandei tiroide – formațiune tumorală hipoechogenă, bine conturată de 1,4 x 1,0 cm. La palpare semidură, indoloră, parțial mobilă la actul de glutiție.

În mod planic pe 08.02.2016, sub anestezie generală intravenoasă a fost efectuată intervenția chirurgicală mini-invasivă în volum de: „**Rezecția glandei tiroide pe dreapta+**”. Perioada postoperatorie a decurs relativ satisfăcător.

Plaga s-a epitelizat *per-primam*, firele plăgii s-au înlăturat la a treia zi. Concomitent s-a administrat tratament conservativ corespunzător. La pacientă s-a manifestat o clinică de insuficiență paratiroidiană postrezecțională moderată, care a fost cupată prin administrarea intravenos a sol.

CaCl – 10% - 10 ml zilnic.

Rez. histologic Nr. 8683-7/2014 „**Carcinom papilar, cu invazia tumorală masivă în capsula proprie a tumorii. Capsula tiroidiană este intactă,  $pT_{2a}N_0M_0$** ”.

### Etapele intervenției chirurgicale



Figura 25. Marcarea liniei inciziei

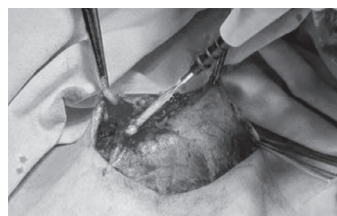


Figura 26. Incizia pielii regiunii cricotiroidiene



Figura 27. Mobilizarea lobului afectat





Figura 28. Vizualizarea nervului recurent

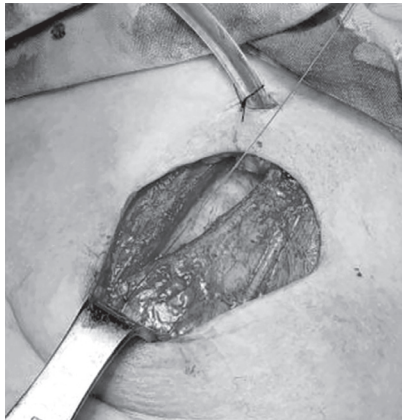


Figura 29. Suturarea plăgii cu aplicarea drenului activ

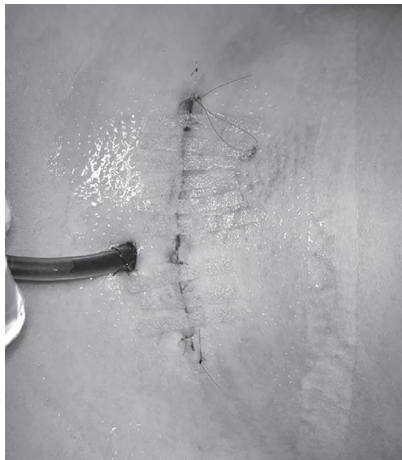


Figura 30. Suturarea plăgii în straturi



Figura 31. Extragerea drenului activ

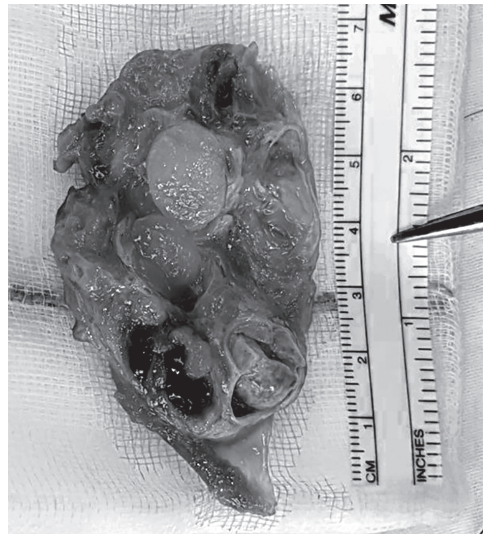


Figura 32. Piesa postoperatorie înlăturată

### Bibliografie.

1. Varodi Viorica. „Studii comparative ale metodelor imagistice în stadializarea cancerului de col uterin”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2010, pag. 206
2. Țîbîrnă A. Aspecte epidemiologice ale morbidității prin adenom, tiroidită autoimună și cancer tiroidian în Republica Moldova. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, științe medicale, nr.5 (19), Chișinău, 2008, p.282-286.
3. Țîbîrnă Gh. „Ghid clinic de oncologie”. Editura „Universul”, Chișinău, 2003, 828 p., Capitolul 12.7. Cancerul glandei tiroide, pp. 268-282.
4. Валдина Е. А. “Папиллярный рак щитовидной железы: (особенности клиники, морфологии и лечебной тактики): Автореф. докт. дис. – Ленинград, 1981, с. 45.
5. Пачес А.И., Пропп Р. М. “Рак щитовидной железы”. Москва. “Медицина”, 1985, 320 стр.
6. Пачес А.И., Пропп Р. М. „Опухоли головы и шеи“ М., 1997, с.379-408.
7. Романчишен А.Ф., Колосюк В. А. “Рак щитовидной железы у беременных”. Амбулатор. хирургия, 2004, №3, с.27-29.
8. Immunohistochemical Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma, *Modern Pathology*, volume 14, pages 338–342 (April, 2001).
9. Subramaniam Ramkumar, Shanthakumari Sivanandham. The Combined Utility of HBME-1 and Galectin-3 Immunohistochemistry and BRAF V600E Mutations in the Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma Free PMC article (December, 2021).
10. S Palo, D S Biligi. Differential diagnostic significance of HBME-1, CK19 and S100 in various thyroid lesions Free article (April, 2017).
11. Diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Significance of immunohistochemistry. (Feb, 2003).
12. Expression of cytokeratin19, galectin-3 and HBME-1 in thyroid lesions and their differential diagnoses, Article (June, 2004).

13. Ivan Paunovic, Tijana Isic, Marija Havelka et al. Combined immunohistochemistry for thyroid peroxidase, galectin-3, CK19 and HBME-1 in differential diagnosis of thyroid tumors, E-pub (November, 2011).

14. F. Noroozina, A. Gheibi, B. Ilkhanizadeh, A. Abbasi. K19 is a useful marker in distinguishing follicular variant of papillary thyroid carcinoma from benign thyroid lesions with follicular growth pattern. (Oct/Nov, 2016).

15. Svetlana Savin, Dubravka Cvejic, Tijana Isic, Ivana Petrovic, Ivan Paunovic, Svetislav. Tatic, Marija Havelka. Thyroid peroxidase immunohistochemistry in differential diagnosis of thyroid tumors. Article (spring, 2006).

16. Singh, V., Bagga P.K., Singh B., Jaideep. Application of Thyroid Peroxidase (TPO) and Hectof Battifora Mesothelial-1 (HBME-1) immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma of the thyroid (2020).