



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE „GEORGE EMIL PALADE”
DIN TÂRGU MUREȘ - ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

Rezumat al tezei de doctorat:

Tumorile tiroidiene cu origine în celula foliculară: studiu epidemiologic, morfologic și de biologie moleculară pentru identificarea unor factori cu posibil impact asupra managementului clinic.

Doctorand: **Elena Ancuța Zahan**

Conducător de doctorat : **Prof. Univ. Dr. Angela Borda**

Tumorile tiroidiene cu origine în celula foliculară sunt cele mai frecvente tumori endocrine, cu un trend ascendent al incidenței în ultimele decade. Având în vedere evoluția spectaculoasă a clasificării tumorilor tiroidiene între anii 1950-2017, înțelegerea istoricului, a rațiunii și impactului clinic al acestor schimbări, precum și elucidarea mecanismelor moleculare ale carcinogenezei tiroidiene sunt esențiale pentru un diagnostic și management corect pentru acești pacienți. În acest context cercetarea noastră își propune o abordare multidisciplinară a acestui subiect din perspective diferite, absolut necesară pentru a realiza în viitor o clasificare mai corectă a tumorilor tiroidiene și a putea aplica o terapie individualizată.

Primul studiu aduce informații valoroase despre epidemiologia și trendul evolutiv histopatologic al tumorilor cu origine în celula foliculară în ultimii 26 ani în Județul Mureș și areal. Rata de apariție a tumorilor cu origine în celula foliculară în instituția noastră a urmat un trend ascendent în ultimele trei decenii, creșterea fiind direct proporțională cu numărul de intervenții chirurgicale. Acest lucru se poate datora accesibilității ridicate la serviciile de îngrijire a sănătății precum și utilizării tot mai frecvente a metodelor imagistice de diagnostic. Trendul histopatologic s-a modificat semnificativ, fiind dominat de o creștere marcată a carcinoamelor tiroidiene papilare varianta foliculară, respectiv microcarcinomul papilar tiroidian fenomen numit "epidemic of overdiagnosis".

Având în vedere acest trend evolutiv al incidenței a fost necesară o reevaluare a caracteristicilor morfologice de diagnostic și de management ale carcinoamelor tiroidiene bine diferențiate cu origine în celula foliculară, care s-a realizat în cadrul celui

de-al doilea studiu. Noua Clasificare a Organizației Mondiale a Sănătății 2017 a Tumorilor Tiroidiene, precum și noua Stadializare TNM a Tumorilor Endocrine ediția 8 2016 au adus modificări majore în cea ce privește criteriile histopatologice de diagnostic și stadializarea a carcinoamelor tiroidiene. În studiul nostru, după aplicarea noilor criterii TNM 2016 un procent semnificativ de pacienții au fost re-stadializați într-un stadiu tumoral mai favorabil (stadiul I sau II), observându-se o rată de „downstaging” de 53%. Această rată se datorează pe de o parte reclasificării carcinoamelor papilare tiroidiene încapsulate neinvazive în neoplasme foliculare tiroidiene neinvazive precum și modificării definiției extensiei extratiroidiene și a “cut-off”-ului de vârstă în stadializarea carcinoamelor tiroidiene. Aceste rezultate demonstrează faptul că, în trecut, unii pacienți au primit un tratament mai agresiv decât era necesar, cu costuri ridicate, dar și cu un impact fizic și psihologic semnificativ. După cunoștințele noastre, niciun alt studiu nu a abordat până în prezent această problemă, acest lucru constituind unul dintre aspectele originale ale acestei lucrări.

Pentru o mai bună clasificare și caracterizare a carcinogenezei leziunilor tiroidiene am efectuat un studiu de biologie moleculară prin intermediul căruia am evaluat profilul molecular al tumorilor tiroidiene cu origine în celula foliculară. Rezultatele obținute demonstrează profilul clinic, morfologic și evolutiv distinct al tumorilor *BRAF*-like versus *RAS*-like. Astfel, pacienții cu carcinoame tiroidiene *BRAF*^{V600E} pozitive, diferit față de cei cu tumori *RAS* pozitive, aveau vârsta mai avansată la momentul diagnosticului, au fost predominant bărbați, și au prezentat o rată semnificativ mai mare a multifocalității, extensiei extratiroidiene și a metastazelor limfonodulare. Rata de supraviețuire, fără evenimente negative la 5 ani, a fost de asemenea semnificativ mai mică comparativ cu lotul pacienților cu mutație *RAS* care nu au prezentat niciun eveniment negativ, subliniind caracterul indolent al acestor tumori. Corelațiile obținute au demonstrat rolul prognostic al mutației *BRAF*^{V600E} în apariția evenimentelor negative (boală persistentă/recurentă) în cazul carcinoamelor papilare tiroidiene.

Un alt aspect original al acestei lucrări îl reprezintă ultimul studiu, care a constatat în traducerea și validarea unui instrument de măsurare a calității vieții, specific pacienților cu afecțiuni tiroidiene. ThyPRO reprezintă primul chestionar validat care poate fi aplicat pacienților romani cu afecțiuni tiroidiene. Studiul calității vieții este o problemă actuală, extrem de necesar în practica curentă, în cazul pacienților cu boli tiroidiene.

Prin aceste studii considerăm că am obținut rezultate prețioase cu privire la tumorile tiroidiene cu origine în celula foliculară, care pot avea un impact semnificativ asupra managementului terapeutic individualizat și care pot fi aplicate în practica medicală de zi cu zi.