

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 3(89), p. 164–170.

Molekulinių žymenų tyrimo vertė diagnozuojant skydliaukės karcinomą, esant folikulinei skydliaukės neoplazmai: sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė

Marius Kantautas¹
Žygimantas Židonis^{1,2}
Romėna Laukienė^{1,3}

Santrauka

Darbo tikslas. Šios sisteminės literatūros apžvalgos ir metaanalizės tikslas – nustatyti įvairių molekulinų, genetinių tyrimų diagnostinę vertę, vertinant tyrimų jautrumą bei specifiskumą, siekiant diferencijuoti piktybines ir gerybines ligas pagal tarpinės kategorijos citologinio tyrimo rezultatus, kas leistų pasirinkti tinkamiausią gydymo ir stebėjimo taktiką.

Tyrimo metodai. Mokslinių straipsnių paieška vykdyta remiantis suprojektuota paieškos strategija, pasitelkiant studijų įtraukimo bei atmetimo kriterijus. Straipsnių paieška vykdyta *PubMed* duomenų bazėje, taip pat naudojant *MeSH* poskyrį. Vykdytą duomenų ekstrakciją surinktos pagrindinės tyrimų charakteristikos, vertinamųjų baigčių rezultatai, atlikta statistinė duomenų analizė naudojant *WINPEPI* (*PEPI for WINDOWS*) programą.

Rezultatai. Į sisteminę literatūros apžvalgą ir metaanalizę buvo įtraukta 12 straipsnių. Specifiškiausias ir jautriausias tyrimas buvo genų, dalyvaujančių vystantis skydliaukės onkologiniams procesams, DNR metilinimo lygio nustatymas: jautrumas 100 % (95 % pasikliautinis intervalas 0,95–1), specifiskumas 97 % (95 % pasikliautinis intervalas 0,8–1). Atlikus duomenų statistinės analizės skaičiavimus, bendras tyrimų jautrumas buvo 87 % (95 % pasikliautinis intervalas 0,81–0,93), bendras tyrimų specifiskumas 90 % (95 % pasikliautinis intervalas 0,86–0,94).

Išvados. Apibendrinus galima teigti, jog šiuo metu yra pakankamai jautrių ir specifiskų diagnostikos metodų, kurie padėtų diferencijuoti piktybines ir gerybines ligas, nustatius tarpinę citologinę kategoriją pagal *Bethesda* klasifikavimo sistemą.

Reikšminiai žodžiai: plonos adatos aspiracinė biopsija, mutacijos, tarpinė citologinė kategorija, karcinoma, žymenys.

IVADAS

Per paskutinius 10 metų didėja skydliaukės vėžio atvejų diagnozavimo

dažnis, ir tai daugiausia lemia geresnis prieinamumas atlikti aukštos kokybės ultragarsinį skydliaukės tyrimą [1]. Bendras skydliaukės mazgų daž-

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University Faculty of Medicine
El. paštas:
marius.kantautas@mf.stud.vu.lt

²Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pilvo ir onkochirurgijos centras
Vilnius University Hospital Santaros klinikos, Department of Abdominal and Oncologic Surgery

³Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Endokrinologijos centras
Vilnius University Hospital Santaros klinikos, Department of Endocrinology

nis populiacijoje siekia 20–75 %. Mažuma šių mazgų būna piktybinės kilmės. Standartinis ištirimas radus skydliaukės mazgą apima skydliaukę stimuliuojančio hormono nustatymą, ultragarsinį skydliaukės tyrimą ir plonos adatos aspiracinę biopsiją [2]. Kai kurių autorių duomenimis, tik 7 % aptiktų skydliaukės mazgų patvirtinami kaip piktybiniai. Geros diferenciacijos skydliaukės vėžys sudaro 90 % visų skydliaukės piktybinių navikų, šiems navikams priklauso papilinė ir folikulinė skydliaukės karcinoma [3]. Pradėjus įprastai naudoti ultragarsinį tyrimą skydliaukės mazgų diagnostikai, atlikus plonos adatos aspiracinę biopsiją, 60–80 % visų tiriamųjų galima tiksliai nustatyti, ar mazgas piktybinis, ar gerybinis. Nuo 10 % iki 25 % atvejų, atlikus plonos adatos aspiracinę biopsiją, negalima tiksliai atsakyti remiantis citologiniu ištirimu, ar mazgas gerybinis, ar piktybinės kilmės. Tokiu atveju citologinio tyrimo atsakymas priskiriamas vienai iš trijų tarpinių kategorijų, pagal *Bethesda* klasifikavimo sistemą skydliaukės citopatologijai, kuri gali būti: 1) nežinomos reikšmės atipija / nežinomos reikšmės folikulinis pažeidimas (angl. *atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance*, AUS/FLUS); 2) folikulinė neoplazma / įtariama folikulinė neoplazma ar Hürthle ląstelių neoplazma / įtariama Hürthle ląstelių neoplazma; 3) įtariamasis piktybiškumas [4]. Kiekvienais metais apie 50 000 pacientų Jungtinėse Amerikos Valstijose atliekama tiroidektomija, kurios būtų galima išvengti. Šios tiroidektomijos atliekamos dėl sunkumų diferencijuoti piktybinius skydliaukės navikus nuo gerybinių. Nors kai kurios operacijos reikalingos dėl kitų priežasčių nei skydliaukės vėžys, nustatyta, jog 70 % tiroidektomijų buvo nereikalingos. Chirurginės komplikacijos, apimančios tiroidektomijos operaciją, gali būti grįžtamojo gerklų nervo pažeidimas, dėl kurio gali atsirasti nuolatinis trūkumas [5]. Šia sisteminė literatūra su metaanalize apžvalga siekta aptarti tobulinamus molekulinis, genetinius tyrimus, siekiant kuo tiksliau diferencijuoti piktybines ligas nuo gerybinių, esant tarpinei citologinei kategorijai pagal *Bethesda* sistemą. Į apžvalgą

įtraukti moksliniai tyrimai, kuriuose dalyvavo asmenys, turintys nustatytą skydliaukės mazgą, ir atlikus plonos adatos aspiracinę biopsiją įtarta diferencijuota skydliaukės karcinoma. Taip pat šiems pacientams turėjo būti atlikti molekuliniai aspirato tyrimai. Galiausiai vertinama, kaip tam tikri testai sugeba atskirti ir nustatyti piktybinę patologiją nuo gerybinės.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Sisteminės literatūros apžvalgos protokolas ir studijų atrankos kriterijai

Sistemei literatūros apžvalgai ir metaanalizei atlikti buvo parengtas protokolas, pagal kurį apžvalga atlikta nuo 2021 m. vasario 4 d. iki 2021 m. kovo 25 d. Protokole taip pat apibrėžtas darbo klausimas ir tikslas. Į sisteminę literatūros apžvalgą ir metaanalizę įtrauktiems straipsniams buvo taikomi studijų įtraukimo kriterijai, pagal kuriuos buvo atrinktos analizuojamos mokslinės publikacijos:

- pacientai, kuriems atlikus aspiracinę skydliaukės mazgų punkciją įtariama geros diferenciacijos skydliaukės karcinoma (*Bethesda* III–V kategorijos);
- pacientai, kuriems atlikti molekuliniai, genetiniai skydliaukės mazgo aspirato tyrimai;
- pacientai, kuriems buvo atlikta skydliaukės operacija ir mazgas ištirtas histologiškai;
- studijos, atliktos 2015–2021 metų laikotarpiu;
- studijos lietuvių ir anglų kalbomis.

Siekiant pašalinti netinkamus mokslinius straipsnius buvo taikomi šie studijų atmetimo kriterijai:

- atlikti tyrimai ne anglų ar lietuvių kalba;
- senesni nei 2015 metų tyrimai;
- pasikartojantys tyrimai;
- ne viso teksto moksliniai straipsniai;
- jaunesni nei 18 metų pacientai.

Duomenų paieškos strategija

Duomenys, įtraukti į sisteminę literatūros apžvalgą, buvo ieškomi *PubMed* duomenų bazėje, kartu naudojant ir *MeSH* poskyrį. Mokslinių straipsnių paieška vykdyta 2021 m. vasario 4 d. – kovo 10 d. Paieškai naudoti reikšminių žodžių deriniai: „*fine needle aspiration AND molecular markers*“, arba „*fine needle biopsy AND molecular*

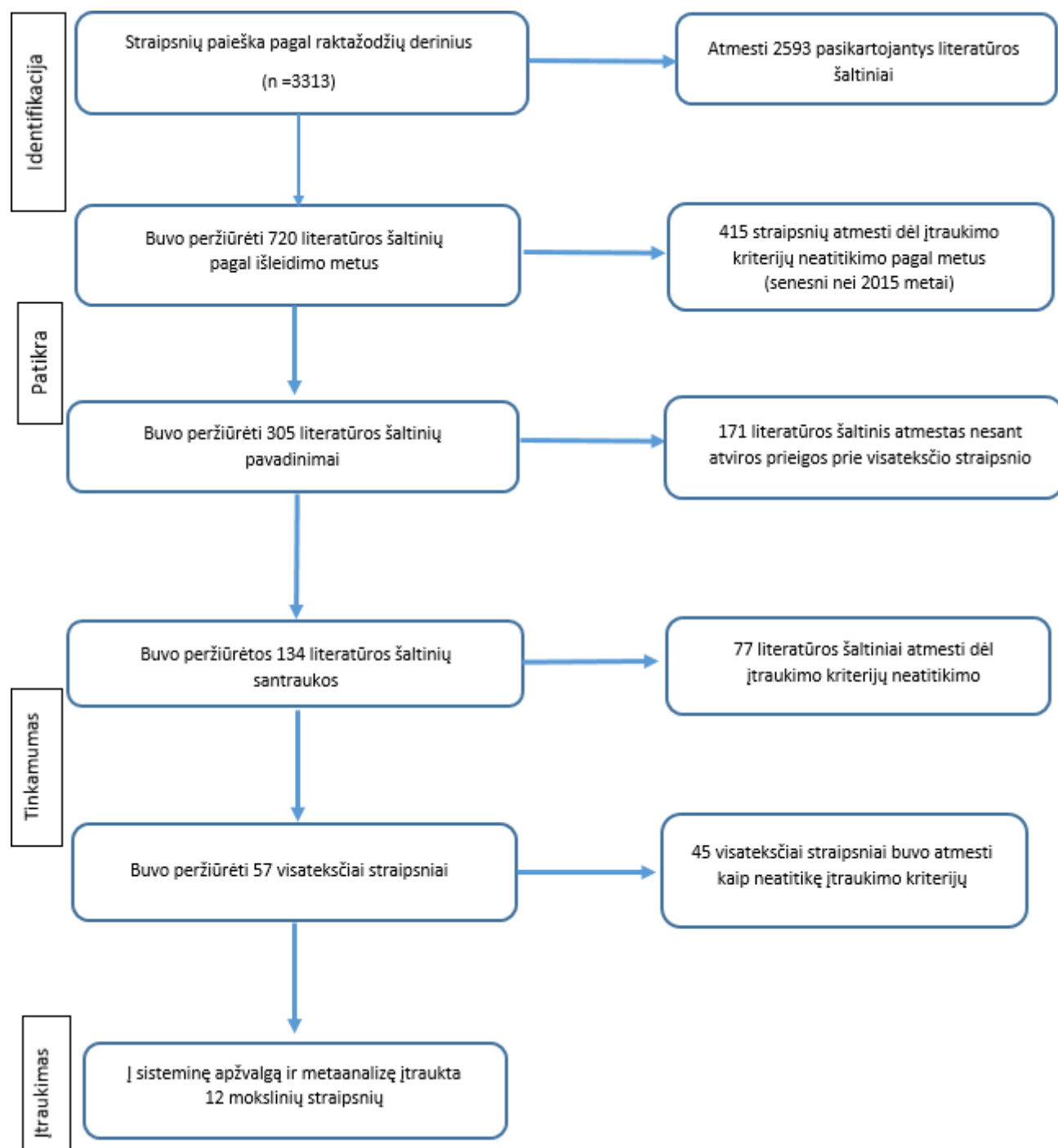
testing“, arba „*fine needle aspiration biopsy AND molecular markers*“, arba „*thyroid carcinoma AND fine needle aspiration AND molecular markers*“, arba „*follicular thyroid carcinoma AND fine needle biopsy AND molecular testing*“, arba „*papillary thyroid carcinoma AND fine needle aspiration biopsy AND molecular markers*“, arba „*differentiated thyroid carcinoma AND fine needle aspiration AND molecular markers*“. Taip pat naudoti liekuviški reikšminių žodžių atitikmenys: „skydliaukės karcinoma IR plonos adatos aspiracinė biopsija IR molekuliniai tyrimai“, arba „folikulinė skydliaukės karcinoma IR plonos adatos biopsija IR molekulinis tyrimas“, arba „papilinė skydliaukės karcinoma IR plonos adatos aspiracinė biopsija IR molekuliniai tyrimai“, arba „diferencijuota skydliaukės karcinoma IR plonos adatos aspiracinė biopsija IR molekuliniai tyrimai“.

Duomenų gavimas, vertinamosios baigtys ir statistinė analizė

Iš atrinktų tyrimų sisteminės apžvalgos rezultatams apibendrinti buvo atrinktos bendrosios tyrimų charakteristikos: pirmasis tyrimo autorius, publikavimo metai, šalis, kurioje atliktas tyrimas, tyrimo tipas, tiriamas žymuo, tyrime dalyvavusių pacientų skaičius, tirta *Bethesda* kategorija, pacientų amžius, tirtas mazgo dydžio vidurkis, teigiama tyrimo nuspėjamoji vertė, neigiama tyrimo nuspėjamoji vertė bei tyrimo atlikimo laikotarpis. Sisteminėje literatūros apžvalgoje nagrinėjamos vertinamosios baigtys – tyrimų jautrumas ir specifiskumas, diferencijuojant tarpinės kategorijos pagal *Bethesda* sistemą citologinius rezultatus kaip piktybinius ar gerybinius, patvirtintus histologiniu ištirimu, kartu naudojant pasikliautinius intervalus (95 % CI). Statistinės analizės skaičiavimai, *Forest plot* grafikai gauti naudojant programą WINPEPI (PEPI-for-WINDOWS), taikytas atsitiktinių efektų modelis, apskaičiuota 2 , I^2 , p reikšmės, nustatytas studijų heterogeniškumas.

TYRIMO REZULTATAI

Naudojant reikšminių žodžių derinius, pagal sukurta paieškos strategiją buvo rasta 3313 mokslinių straipsnių. Taikant studijų įtraukimo ir atmetimo kriterijus, galutinai į sisteminę literatūros apžvalgą ir metaanalizę buvo įtraukta 12 straipsnių



1 pav. Sisteminės literatūros apžvalgos ir metaanalizės šaltinių paieškos strategija ir atrankos schema
Fig. 1. Search strategy and selection scheme for studies included in systematic literature review and meta-analysis

(1 pav.) [1–12]. Vykdamas duomenų ekstrakciją buvo surinktos pagrindinės tyrimų charakteristikos (1 ir 2 lentelės). Tyrimų publikavimo datos – nuo 2015 iki 2020 metų, tiriami tokie diagnostiniai metodai kaip *BRAFV600E* geno mutacija, Thyroseq V2.1, ThyroseqV3 genų klasifikatoriai, *BRAF*, *NRAS*, *TERT* promotoriaus genų mutacijos ir kiti. ThyroseqV2.1 genų klasifikatorius tiria 14 genų taškinės mutacijos ir 42 genų susiliejimams nustatyti. ThyroseqV3 genų klasifikatorius tiria 112 genų, nustatomos taškinės

mutacijos, tarpai, iškritos, genų susiliejimai, kopijų skaičiaus ir genų ekspresijos pokyčiai. Mažiausias tyrimų dalyvių skaičius buvo 35, didžiausia pacientų imtis – 4875 asmenys. Į analizę įtraukti straipsniai, kuriuose nagrinėjama bent viena kategorija, patenkanti į tarpinės kategorijos rezultatus pagal *Bethesda* klasifikavimo sistemą, kas apibrėžiama kaip *Bethesda* III, IV, V. Taip pat bendrosiose tyrimų charakteristikose pateikiamos tyrimų neigiamos ir teigiamos nuspėjamosios vertės, kurios prisideda vertinant tyrimo kaip piktybišku-

mo įtraukimo testo (angl. *rule-in malignancy*) ar piktybiškumo atmetimo testo (angl. *rule-out malignancy*) tinkamumą.

Iš rezultatų matoma, jog didžiausią jautrumą turėjęs tyrimas buvo genų, susijusių su onkologiniais pokyčiais skydliaukėje, DNR metilinimo lygio nustatymas – jautrumas 100 % (95 % pasikliautinis intervalas – 0,95–1). Didžiausiu specifiškumu pasižymėjo du tyrimai: *BRAFV600E* geno mutacijos tyrimas – specifiškumas buvo 97 % (95 % pasikliautinis intervalas 0,832–1), ir genų, susijusių su

1 lentelė. Pagrindinės ir sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų charakteristikos

Table 1. Main characteristics of studies, included in systematic literature review

Eil. nr.	Tyrimo autorius, metai	Šalis	Tyrimo tipas	Tiriamas dydis	Dalyvavusių pacientų skaičius	Bethesda kategorija
1.	Gonzalez et al., 2017	Čilė	Perspektyvusis daugiacentris kohortinis tyrimas	10 genų paletė	67	III – IV – V – VI
2.	Gill et al., 2015	Kanada	Retrospektyvusis kohortinis tyrimas	<i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>HRAS</i>	60	III – IV – V
3.	Mazeh et al., 2018	Izraelis, JAV	Perspektyvusis kohortinis tyrimas	microRNR (19 miRNR)	35	III – IV – V
4.	Nikiforov et al., 2015	JAV	Perspektyvusis kohortinis tyrimas	ThyroseqV2.1	441	III
5.	Yim et al., 2019	JAV	Retrospektyvusis kohortinis tyrimas	Genų, susijusių su onkologiniais pokyčiais skydliaukėje, DNR metilinimo lygis	41	III – IV – V
6.	Kim et al., 2016	Pietų Korėja	Retrospektyvusis kohortinis tyrimas	<i>BRAFV600E</i>	904	III
7.	Steward et al., 2019	JAV	Perspektyvusis dvigubai aklas daugiacentris kohortinis tyrimas	Thyroseq V3	256	III – IV – V
8.	Nikiforova et al., 2018	JAV	Retrospektyvusis kohortinis tyrimas	Thyroseq V3	175	III – IV – V
9.	Fradet et al., 2018	Kanada	Nenurodyta	PACE4-FL	41	III – IV – V
10.	Li et al., 2016	Kinija	Perspektyvusis kohortinis tyrimas	<i>BRAFV600E</i>	4875	III – IV – V
11.	Perdana et al., 2020	Indonezija	Perspektyvusis kohortinis tyrimas	<i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> , <i>TERT</i> promotoriaus mutacijos	50	III – IV – V
12.	Cantara et al., 2017	Italija	Retrospektyvusis kohortinis tyrimas	7 genų paletė: <i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> , <i>KRAS</i> , <i>HRAS</i> , <i>TERT</i> , <i>RET/PTC1-3</i> , <i>PAX8/PPAR</i>	176	III – IV – V

2 lentelė. Pacientų duomenys ir nuspėjamosios tyrimų vertės

Table 2. Patients information and predictive values of the studies

Eil. nr.	Tyrimo autorius, metai	Pacientų amžius	Mazgo dydžio vidurkis, cm	Teigiama nuspėjamoji vertė (PPV – positive predictive value)	Neigiama nuspėjamoji vertė (NPV – negative predictive value)	Tyrimo atlikimo laikotarpis
1.	Gonzalez et al., 2017	–	–	78 % (95 % CI 57–90 %)	98 % (95 % CI 85–100 %)	2013–2014
2.	Gill et al., 2015	–	–	55,5 % (95 % CI 31–78 %)	69 % (95 % CI 53–82 %)	2007–2012
3.	Mazeh et al., 2018	47 (32–57)	–	91 % (95 % CI 69–98 %)	85 % (95 % CI 54–97 %)	2015
4.	Nikiforov et al., 2015	–	–	76,9 % (95 % CI 60,7–93,1 %)	97,2 % (95 % CI 78,8–100 %)	2014–2015
5.	Yim et al., 2019	47,49	–	97 % (95 % CI 82–100 %)	100 % (95 % CI 85–100 %)	–
6.	Kim et al., 2016	48,1 (17–86)	1,2 cm (0,2–9,4 cm)	56 % (95 % CI 33–77 %)	90 % (95 % CI 84–94 %)	2011–2015
7.	Steward et al., 2019	53 (18–90)	2,4 cm (0,5–7 cm)	68 % (95 % CI 58–76 %)	97 % (95 % CI 93–99 %)	2015–2016
8.	Nikiforova et al., 2018	–	–	–	–	2015–2016
9.	Fradet et al., 2018	–	–	–	–	2014–2016
10.	Li et al., 2016	43,29 (10–66)	–	100 % (95 % CI 98,7–100 %)	32,8 % (95 % CI 21,3–46 %)	–
11.	Perdana et al., 2020	50,9 (30–75)	5 cm (1–14 cm)	100 % (95 % CI 100–100 %)	35 % (95 % CI 19–52 %)	2013–2014
12.	Cantara et al., 2017	–	–	88,2 % (95 % CI 62–98 %)	91,3 % (95 % CI 70–98 %)	2011–2017

CI – pasikliautinis intervalas (angl. *confidence interval*)

onkologiniais pokyčiais skydliaukėje, DNR metilinimo lygio nustatymas – specifiskumas buvo 97 % (95 % pasikliautinis intervalas 0,8–1) (3 lentelė).

Pagal susistemintus literatūros rezultatus buvo atlikta tyrimų metaanalizė, taikytas atsitiktinio efekto modelis. Bendras suminis studijų jautrumas buvo 87 % (95 % CI = 81–93 %), ² reikšmė – 16,24, DF = 1. Atlikus I^2 testą gauta reikšmė 88,8 % (95 % CI = 82,4–92,9 %), kas rodo, jog studijų

variabilumas turi didelę įtaką efekto dydžiui jautrumo atžvilgiu. $p = 0,00005$ – stiprus studijų heterogeniskumas (2 pav.).

Bendras studijų specifiskumas buvo 90 % (95 % CI = 86–94 %), ² reikšmė – 21,65, DF = 1. Atlikus I^2 testą gauta reikšmė 49,7 % (95 % CI = 2,3–74,1 %), kas rodo, jog studijų variabilumas turi vidutinę įtaką efekto dydžiui specifiskumo atžvilgiu. $p = 0,0000033$ – stiprus studijų heterogeniskumas (3 pav.).

DISKUSIJA

Iš atliktos sisteminės literatūros apžvalgos ir metaanalizės galime matyti, jog šiuo metu ieškoma molekulinis, genetinis žymenų, kurie padėtų kuo tiksliau atskirti gerybines skydliaukės ligas nuo piktybinių, esant tarpinei citologinei Bethesda kategorijai, atlikus plonos adatos aspiracinę biopsiją. Iš gautų rezultatų matome, jog didžiausią jautrumą šiuo metu turi tam tikrų ge-

3 lentelė. I sisteminę literatūros apžvalgą ir metaanalizę įtrauktų tyrimų jautrumas ir specifiškumas
Table 3. Sensitivity and specificity of studies, included in systematic literature review and meta-analysis

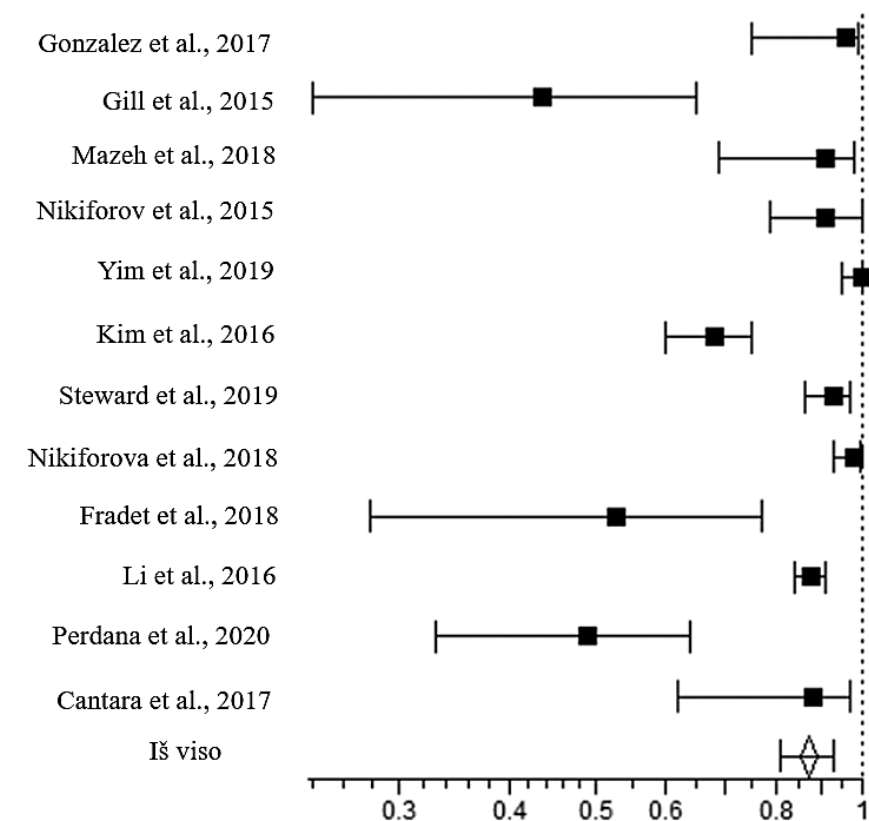
Eil. nr.	Tyrimo autorius, metai	Jautrumas (95 % CI)			Specifiškumas (95 % CI)		
		Jautrumas, %	Apatinis CI	Viršutinis CI	Specifiškumas, %	Apatinis CI	Viršutinis CI
1.	Gonzalez et al., 2017	96	0,75	0,99	87	0,75	0,95
2.	Gill et al., 2015	43,5	0,24	0,65	78,4	0,61	0,90
3.	Mazeh et al., 2018	91	0,69	0,98	85	0,54	0,97
4.	Nikiforov et al., 2015	90,9	0,788	1	92,1	0,86	0,982
5.	Yim et al., 2019	100	0,95	1	97	0,8	1
6.	Kim et al., 2016	68	0,6	0,75	94	0,71	1
7.	Steward et al., 2019	93	0,86	0,97	81	0,75	0,86
8.	Nikiforova et al., 2018	98	0,929	0,994	81,8	0,718	0,889
9.	Fradet et al., 2018	52,9	0,278	0,77	95,8	0,788	0,999
10.	Li et al., 2016	87,69	0,837	0,91	97	0,832	1
11.	Perdana et al., 2020	49	0,33	0,64	94	0,86	1
12.	Cantara et al., 2017	88,2	0,62	0,97	91,3	0,70	0,98

CI – pasikliautinis intervalas (angl. *confidence interval*)

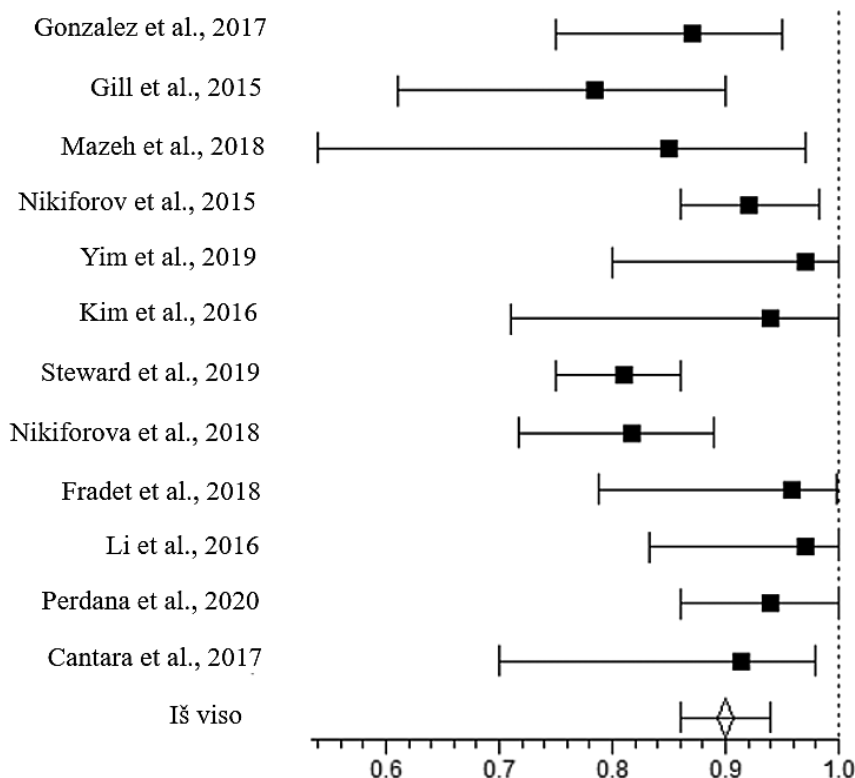
nu, dalyvaujančių skydliaukės onkologiniuose procesuose, DNR metilinimo lygio nustatymas – šio metodo jautrumas siekia 100 % (95 % CI 0,95–1) [5]. Pagal jautrumą nedaug atsilieka Thyroseq V3 genų klasifikatoriaus 112 genų pokyčių tyrimas, kurio jautrumas yra 96 % (95 % CI 0,929–0,994) [8]. Trečioje vietoje pagal jautrumą – 10 genų paletės tyrimas, kurio jautrumas yra 96 % (95 % CI 0,75–0,99) [1]. Tyrimo jautrumas kartu su neigiama nuspėjama verte leidžia formuoti piktybiškumo atmetimo kriterijų (angl. *rule-out malignancy*): esant kuo didesniai jautrumui ir didesnei neigiamai nuspėjama vertei, galime teigti, jog tiriamas mazgas bus gerybinis, todėl galima taikyti aktyvų stebėjimą, o ne diagnostinę operaciją. Atsižvelgus į neigiamas nuspėjamas vertes, galima matyti, jog DNR metilinimo lygio nustatymo ši vertė siekė 100 % (95 % CI 0,85–1), o 10 genų paletės tyrimo – 98 % (95 % CI 0,85–1), kas leistų teigti, jog šie du testai galėtų būti tikslius siekiant atmesti piktybiškumą. Kalbant apie specifiškumą, iš apžvelgtų tyrimų didžiausią specifiškumą demonstravo *BRAFV600E* geno mutacijos tyrimas, šią mutaciją nagrinėjo dvi studijos: Kim ir bendraautoriai nustatė 94 % (95 % CI 0,71–1) specifiškumą, Li ir bendraautoriai – 97 % (95 % CI 0,832–1) specifiškumą [6, 10]. Taip pat didelį specifiškumą parodė genų DNR metilinimo lygio tyrimas – jis siekė 97 % (95 % CI 0,8–1) [5]. Tyrimo specifiškumas kartu su teigiama nuspėjama verte formuoja piktybiškumo įtraukimo kriterijų (angl. *rule-in malignancy*): esant kuo didesniai tyrimo specifiškumui ir kuo didesnei tyrimo teigiamai nuspėjama vertei, galima tvirtiau teigti, jog navikas bus piktybinis, ir pasirinkti operacinį gydymą, nepailginti laiko skiriant

tinkamą gydymą. Atsižvelgus į teigiamas nuspėjamas vertes, Li ir bendraautorių atliktame tyrime ji siekė 100 % (95 % CI 0,987–1), Yim ir bendraautorių atliktame tyrimo teigiama nuspėjamoji vertė buvo 97 % (95 % CI 0,82–1), kas leidžia teigti, jog *BRAFV600E* geno mutacijos tyrimas ir genų DNR metilinimo lygio nustatymo tyrimas yra geri testai pagal piktybiškumo įtraukimo kriterijų. Jeigu apžvelgtume kartu jautrumą ir specifiškumą bei nusprę-

tume, kuris testas galėtų būti tinkamas kaip piktybiškumo įtraukimo ir kartu atmetimo tyrimas, arčiausiai to būtų Yim ir bendraautorių atliktas genų DNR metilinimo lygio tyrimas, kurio jautrumas – 100 % (95 % CI 0,95–1) ir specifiškumas – 97 % (95 % CI 0,8–1), toliau eitų Nikiforov ir bendraautorių tyrimas, kuriame naudotas ThyroseqV2.1 genų klasifikatorius, parodęs 90,9 % (95 % CI 0,788–1) jautrumą bei 92,1 % (95 % CI 0,86–0,982) specifišku-



2 pav. **Forest plot** grafikas, nurodantis studijų jautrumo rezultatus su pasikliautinaisiais intervalais, ir bendras studijų jautrumas
Fig. 2. Forest plot, showing study-specific sensitivity with confidence intervals and pooled studies sensitivity



3 pav. Forest plot grafikas, nurodantis studijų specifiškumo rezultatus su pasikliautiniais intervalais, ir bendras studijų specifiškumas
Fig. 3. Forest plot, showing study-specific specificity with confidence intervals and pooled studies specificity

ma [4, 5]. Liekamoji vėžio rizika negali viršyti 5 %, kadangi mažesnė nei 5 % riba yra atliekant aspiracinę plonos adatos biopsiją su ultragarsu, esant aiškiam ultragarsiniam ir citologiniam vaizdui. Nustatyta, jog atliekamų molekulinis, genetinį tyrimų neigiama nuspėjamoji vertė turi būti 95 % ir daugiau ir tik tokiu atveju galima neatlikti diagnostinės operacijos ir aktyviai stebėti mazgą. Iš analizuotų studijų šį kriterijų tenkintų keturios: Nikiforov ir bendraautorius atlikto ThyroseqV2.1 genų klasifikatoriaus tyrimo neigiama nuspėjamoji vertė (angl. *negative predictive value*, NPV) buvo 97,2 % (95 % CI 0,788–1), Steward ir bendraautorius, tyrusių Thyroseq V3 genų klasifikatorių, nustatyta neigiama nuspėjamoji vertė – 97 % (95 % CI 0,93–0,99), Yim ir bendraautorius, tyrusių DNR metilini- mo lygį tam tikruose genuose, susijusiuose su skydliaukės onkologiniais procesais, nustatyta neigiama nuspėjamoji vertė siekė 100 % (95 % CI 0,85–1) [1, 4, 5, 7]. Apibendrinus galima teigti, kad šiuo metu yra pakankamai jautrių ir specifinių testų gerybinėms skydliaukės ligoms atskirti nuo piktybinių esant tarpinei citologinei kategorijai pagal Bethesda klasifikavimo sistemą. Taip pat nemaža dalis žymenų dar kuriami ir tobulinami, tačiau iš pateiktų rezultatų galima matyti, jog šie tyrimai teikia daug vilčių ir turės vis didesnę

įtaką klinikinėje praktikoje. Ši sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė turi trūkumų: darbą atliko vienas asmuo, todėl neišvengta šališkumo veiksnio; daugelio apžvelgtų studijų tiriamosios imtys buvo nedidelės, jų autoriai nurodė, jog susidurta su sunkumais

renkant imtį, nes sąlygos gana specifinės, dėl to duomenys gali neatspindėti didesnės populiacijos. Iš apžvelgtųjų šiuo metu Lietuvoje atliekami BRAFV600E mutacijos tyrimai, NRAS, KRAS genų mutacijos tyrimai.

Iš atliktos sisteminės literatūros apžvalgos gali išsirutulioti kitas mokslinis darbas, kurio tikslas būtų apskaičiuoti Lietuvos sveikatos priežiūros išlaidas, susijusias su šiuo metu atliekamomis diagnostinėmis tiroidektomijomis ir pakaitine hormonų terapija tiroksinu, ir jas palyginti su vieno ar kito naujo diagnostinio molekulinio tyrimo diegimo išlaidomis (mūsų šalis galbūt galėtų aptarnauti ir kaimynines ar Baltijos šalis). Sisteminė apžvalga ir metaanalizė rengta remiantis sisteminių apžvalgų ir metaanalizių vykdymo ir aprašymo gairėmis (PRISMA CHECKLIST 2009).

IŠVADOS

Šiuo metu esami ir kuriami skydliaukės karcinomos esant folikulinei skydliaukės neoplazmai diagnostikos žymenys pasižymi gana aukšta diagnostine verte ir didele įvairove. Net ir tie testai, kurių jautrumas ar specifiškumas nėra pakankami, vis tiek gali būti naudojami kaip piktybiškumo įtraukimo ar atmetimo testai ir taip prisidėti prie geresnės tarpinės kategorijos citologinių skydliaukės aspiracinių biopsijos rezultatų diferenciacijos. ◆

Gauta: 2021 04 20
Priimta spaudai: 2021 09 29

Summary

DIAGNOSTIC VALUE OF MOLECULAR MARKERS IN DIAGNOSIS OF THYROID CARCINOMA, IN FOLLICULAR THYROID NEOPLASIA: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND META-ANALYSIS

Marius Kantautas, Žygimantas Židonis, Romėna Laukienė

Objective. The aim of this systematic literature review and meta-analysis is to evaluate various molecular, genetic diagnostic methods, evaluating studies sensitivity and specificity, with vision for better differentiation between benign and malignant tumors in indeterminate thyroid cytopathology, which could lead for better treatment or follow-up tactics.

Methods. Study search was made according to search strategy, inclusion and exclusion criteria of the studies. Studies were searched in PubMed database, also

using MeSH section. In data extraction phase, main studies characteristics, evaluation outcomes were concluded, statistical analysis was performed using WINPEPI (PEPI-for-WINDOWS) meta-analysis tool.

Results. 12 studies were included in this systematic literature review and meta-analysis. Most sensitive and specific diagnostic test was genes, which take part in thyroid oncologic process development, DNA methylation level measurement – sensitivity 100% (95% confidence interval 0.8–1). After statistical analysis methods, pooled test sensitivity was 87% (95% confidence interval 0.81–0.93), specificity 90% (95% confidence interval 0.86–0.94).

Conclusion. According to the results, these days, there are sensitive and specific diagnostic methods for differentiation between malignant and benign thyroid nodules, when results fall in to indeterminate category, according to Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.

Keywords: fine needle aspiration biopsy, mutations, indeterminate cytology category, carcinoma, markers.

LITERATŪRA

- González HE, Martínez JR, Vargas-Salas S, Solar A, Veliz L, Cruz F, et al. A 10-gene classifier for indeterminate thyroid nodules: development and multicenter accuracy study. *Thyroid* 2017; 27(8): 1058–67.
- Gill MS, Nayan S, Kocovski L, Cutz J-C, Archibald SD, Jackson BS, et al. Local molecular analysis of indeterminate thyroid nodules. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 44: 52.
- Mazeh H, Deutch T, Karas A, Bogardus KA, Mizrahi I, Gur-Wahnon D, et al. Next-generation sequencing identifies a highly accurate miRNA panel that distinguishes well-differentiated thyroid cancer from benign thyroid nodules. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27(8): 858–63.
- Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Impact of the multi-gene ThyroSeq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significance/Follicular lesion of undetermined significance cytology. *Thyroid* 2015; 25(11): 1217–23.
- Yim JH, Choi AH, Li AX, Qin H, Chang S, Tong S-WT, et al. Identification of tissue-specific DNA methylation signatures for thyroid nodule diagnostics. *Clin Cancer Res* 2019; 25(2): 544–51.
- Kim TH, Jeong DJ, Hahn SY, Shin JH, Oh YL, Ki C-S, et al. Triage of patients with AUS/FLUS on thyroid cytopathology: effectiveness of the multimodal diagnostic techniques. *Cancer Med* 2016; 5(5): 769–77.
- Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, Sipos JA, et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol* 2019; 5(2): 204–12.
- Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, Barbi de Moura M, Callenberg K, Santana-Santos L, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer* 2018; 124(8): 1682–90.
- Fradet L, Temmar R, Couture F, Belzile M, Fortier P-H, Day R. Evaluation of PACE4 isoforms as biomarkers in thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 47(1): 63.
- Li X-J, Mao X-D, Chen G-F, Wang Q-F, Chu X-Q, Hu X, et al. High BRAFV600E mutation frequency in Chinese patients with papillary thyroid carcinoma increases diagnostic efficacy in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(28): e16343.
- Perdana AB, Putri RI, Rachmawati R, Andinata B, Brahma B. Clinical utility of BRAF, NRAS, and TERT promoter mutation in preoperative thyroid fine-needle aspiration biopsy: a diagnostic study from Dharmas cancer hospital. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020; 21(11): 3267–77.
- Cantara S, Marzocchi C, Pilli T, Cardinale S, Forleo R, Castagna MG, et al. Molecular signature of indeterminate thyroid lesions: current methods to improve Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) diagnosis. *Int J Mol Sci* 2017; 18(4): 775.