

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Z. Marković

PROVERA STRAŽARSKIH LIMFNIH NODUSA
KOD DIFERENTOVANIH TIROIDNIH
KARCINOMA U ODLUCI ZA SELEKTIVNU
MODIFIKOVANU LATERALNU DISEKCIJU
VRATA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2014

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Ivan Z. Marković

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN
DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA IN
DECISION FOR SELECTIVE MODIFIED
LATERAL NECK DISSECTION

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2014

Mentor:

Prof. dr Radan Džodić,
Medicinski fakultet u Beogradu,

Članovi komisije:

Prof. dr Miloš Žarković,
Medicinski fakultet u Beogradu,
predsednik komisije

Doc. dr Vladan Živaljević,
Medicinski fakultet u Beogradu

VNS dr Jasna Mihailović,
Medicinski fakultet u Novom Sadu

PROVERA STRAŽARSKIH LIMFNIH NODUSA KOD DIFERENTOVANIH TIROIDNIH KARCINOMA U ODLUCI ZA SELEKTIVNU MODIFIKOVANU LATERALNU DISEKCIJU VRATA

Uvod: Diferentovani tiroidni karcinomi (DTK) čine do 90% svih tiroidnih maligniteta i najčešći su primarni maligniteti endokrinog sistema. Njihova učestalost je u značajnom porastu u poslednje tri decenije, a posebno malih papilarnih tiroidnih karcinoma (PTK). U vreme dijagnoze učestalost okultnih limfonodalnih metastaza (LNM) iznosi od 80 do 90%. U poslednjih 15 godina, LNM su prepoznate kao loš prognostički faktor za pojavu lokoregionalnog relapsa bolesti (LRR) i kancer-specifičnog preživljavanja. Postoji generalna saglasnost da su disekcije vrata indikovane kod klinički suspektnih LNM. Predmet aktuelnih kontroverzi predstavlja hirurški postupak sa okultnim LNM koje preoperativnom dijagnostikom ostaju neprepoznate (cN0). Opseg operacije na limfnim nodusima kreće se od teorije „sačekati i videti” takozvane „zapadne škole” argumentovane ulogom primene ablativne terapije J¹³¹ i učestalošću peroperativnih komplikacija (povrede povratnog laringealnog nerva i hipoparatiroidizma) posebno kod manje iskusnih timova, do obostranih profilaktičkih disekcija centralne i lateralne regije vrata takozvane „japanske škole” zbog ograničene upotrebe radioaktivnog joda u terapijske svrhe kao i značajno manjeg operativnog morbiditeta ukoliko se disekcija uradi u primarnom aktu. Uprkos visokoj prevalenci okultnih LNM, postojeće kontroverze u dijagnostici, dugoročnom prognostičkom značaju i opsegu operacija na limfnim nodusima, motivisale su neke autore da koncept provere stražarskih limfnih nodusa (SLN) primene kod pacijenata sa DTK, imajući u vidu odlične rezultate kod karcinoma dojke i melanoma kože.

Cilj: Cilj ovog istraživanja je da se ispita da li je intraoperativno markiranje metilen plavim i provera stražarskih limfnih nodusa pouzdana metoda u detekciji limfonodalnih metastaza u lateralnoj regiji vrata prilikom donošenja odluke za selektivnu modifikovanu lateralnu disekciju vrata pacijenata sa diferentovanim tiroidnim karcinomom sa klinički nezahvaćenim limfnim nodusima.

Materijal i metode: Istraživanjem su obuhvaćena 153 pacijenta primarno operisana zbog PTK sa preoperativno klinički nezahvaćenim limfnim nodusima vrata (cN0). Svi pacijenti su operisani na Klinici za onkološku hirurgiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu, u periodu od 2004. do 2011. godine. Kod svih su urađene totalne tiroidektomije sa profilaktičkom centralnom disekcijom vrata i provera SLN lateralne regije primenom rastvora metilen plavog, a u slučaju LNM i selektivne modifikovane lateralne disekcije vrata. Za analizu rezultata korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Rezultati: Svi pacijenti u ovoj studiji imali su PTK, a više od 80% imalo je tumore do 2 cm u prečniku (pT1), a čak 57% mikrokarcinome (pT1a). Limfonodalne metastaze u vratu patohistološki su dokazane u 40,9% slučajeva (pN1a - 36,3% i pN1b - 24%) PTK sa klinički nezahvaćenim limfnim nodusima (cN0). Postojanje LNM u centralnoj regiji vrata bilo je prediktivno za lateralne LNM u 80,5% slučajeva. Prediktivni faktori za postojanje LNM u vratu bili su: muški pol, pacijenti mlađi od 45 godina, tumori veći od 1 cm u prečniku, kapsularna i vaskularna invazija tumora. Našom metodom provere SLN detektovali smo metastaze u 21% SLN lateralne regije vrata koje su u preko 50% bile prediktivni faktor LNM u ostalim nodusima lateralne regije vrata. Stopa detekcije prebojenih SLN iznosila je 91,81%, senzitivnost metode 85,7%, specifičnost 96,7%, PPV 88,3%, NPV 95,9%, ukupna pouzdanost metode 94,3%, a testirano površinom ispod krive sa 91,2% (ROC AUC, 95% CI, 84,2–98,3%) verovatnoće možemo tvrditi da se ovakav rezultat može ostvariti i u drugom uzorku.

Zaključak: Naši rezultati stope detekcije, senzitivnosti, specifičnosti, negativne i pozitivne prediktivne vrednosti, ukupne pouzdanosti i visoke verovatnoće ponavljanja metode u drugom uzorku koreliraju sa najboljim rezultatima relevantnih studija. Primena predložene metode SLN biopsije je bezbedna i izvodljiva, i omogućila je detekciju dodatnih LNM i u lateralnoj regiji vrata u 24% slučajeva i terapijsku selektivnu modifikovanu lateralnu disekciju, kao i izbegavanje profilaktičkih modifikovanih radikalnih disekcija vrata kod pacijenata sa nezahvaćenim limfnim nodusima lateralne regije vrata. Naša hirurška strategija omogućila je detekciju, preciznije stažiranje LN statusa i adekvatnu i pravovremenu disekciju vrata i ablativnu terapiju J¹³¹ u 41% slučajeva PTK sa patohistološki dokazanim, a klinički nezahvaćenim limfnim nodusima vrata.

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA IN DECISION FOR SELECTIVE MODIFIED LATERAL NECK DISSECTION

Introduction: Differentiated thyroid carcinoma (DTC) account up to 90% of all thyroid malignancies, and represents the most common malignant tumors of endocrine system. The incidence of papillary thyroid carcinoma (PTC), especially small tumors is rapidly increasing during past three decades. At the time of diagnosis, the incidence of occult lymph node metastases (LNM) ranges from 80 to 90%. During the last 15 years, LNM were recognized as bad prognostic factor for both local-regional relapse (LRR) and cancer specific survival. There is general agreement that neck dissections are indicated in cases of clinically apparent LNM. The subject of the current controversy is the surgical treatment of occult LNM that remain unrecognized on preoperative diagnosis (cN0). The extent of operations of the lymph nodes ranges from "wait and see" so-called "Western school" principle substantiated the role of applying ablative I¹³¹therapy and frequency peroperative complications (recurrent laryngeal nerve injury and hypoparathyroidism), especially for less experienced teams to mutual prophylactic dissection of the central and lateral compartments so-called "Japanese school " due to the limited use of radioactive iodine therapy and significantly lower operating morbidity if dissection was done during primary operation. Despite high prevalence of occult LNM, existing controversies regarding diagnosis, longterm prognostic impact and extent of lymph node surgery, motivated some authors to apply concept of sentinel lymph node biopsy (SLNb) in DTC, taking into account excellent results of SLN concept in breast cancer and skin melanoma.

Aim: Aim of this study was to investigate is intraoperative mapping with methylen blue dye and sentinel lymph node biopsy accurate method in detection of LNM in lateral neck compartment and may help in decision for selective modified lateral neck dissection in patients with DTC with clinically negative lymph nodes (cN0).

Material and methods: Study included 153 patients with PTC and clinically negative lymph nodes (cN0), operated in the Clinic for surgical oncology of the Institute of

oncology and radiology of Serbia in Belgrade, from 2004. to 2011. All patients underwent total thyroidectomy with prophylactic central nec dissection, and SLNb of lateral lymph nodes using methylene blue dye, and selective modified lateral neck dissection of metastatic SLN. For the analysis of the results were used descriptive and analytical statistical methods.

Results: All patients in this study had a PTC. More than 80% had tumors up to 2 cm in diameter (pT1), and even 57% had microcarcinomas (pT1a). Lymph node metastases in the neck were histologically proven in 40.9% of cases (pN1a - 36.3% and pN1b - 24%) of PTC with clinically unaffected lymph nodes (cN0). The existence of LNM in the central neck compartment was predictive of lateral LNM in 80.5% of cases. Predictive factors for the existence of LNM in the neck were: male gender, patients younger than 45 years, tumors greater than 1 cm in diameter, capsular and vascular tumor invasion. Our method of SLNb enabled the detection of metastases in 21% of SLN in lateral neck compartment, which were over 50% have been predictive of the other nodes in the LNM lateral compartment. Stained SLN detection rate was 91.81%, sensitivity of the methods of 85.7%, specificity 96.7%, PPV 88.3%, NPV 95.9%, the overall accuracy of the method 94.3%, and the tested area under the curve with 91.2% (ROC AUC, 95% CI, 84.2 to 98.3%) probability, we can argue that this result can be achieved in the second sample.

Conclusion: Our results of detection rates, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, overall accuracy and high probability of repetition method in the second sample correlated with the best results of the relevant studies. The application of the proposed method of SLN biopsy is feasible and safe, and allowed the detection of additional LNM in the lateral neck compartment in 24% of cases and therapeutic selective modified lateral neck dissection and avoidance of prophylactic modified radical neck dissection in patients with unaffected lymph nodes lateral neck compartment. Our surgical strategy allowed the detection, accurate staging of pN status and adequate and timely neck dissections and ablative therapy I¹³¹ in 41% cases of the PTC with histologically proven, and clinically unaffected lymph nodes of the neck.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Učestalost tiroidnih karcinoma	4
1.2. Etiologija tiroidnih karcinoma	5
1.3. Klasifikacija tiroidnih karcinoma	7
1.4. Karakteristike diferentovanih tiroidnih karcinoma	9
1.4.1. Folikularni karcinom	10
1.4.2. Papilarni karcinom	10
1.5. Lokalno širenje papilarnog tiroidnog karcinoma	15
1.5.1. Multifokalnost	15
1.5.2. Ekstratiroidno širenje	16
1.5.3. Tumorska kapsularna invazija	16
1.5.4. Tumorska vaskularna invazija	17
1.6. Metastaziranje u limfne noduse vrata	17
1.6.1. Limfni nodusi vrata po regijama	18
1.6.2. Učestalost limfonodalnih metastaza kod papilarnog tiroidnog karcinoma	19
1.6.3. Prognostički značaj limfonodalnih metastaza kod papilarnog tiroidnog karcinoma	21
1.6.4. Profilaktičke disekcije vrata kod papilarnog tiroidnog karcinoma – <i>pro et contra</i>	23
1.7. Preoperativna dijagnostika limfonodalnih metastaza u vratu kod papilarnog tiroidnog karcinoma	26
1.8. Lateralna regija vrata – primarno ili sekundarno mesto metastaziranja?	27
1.9. Koncept stražarskih limfnih nodusa – SLN	28
2. CILJ	35
3. MATERIJAL I METODE	36
3.1. Izbor ispitanika	36
3.2. Izbor obeležja posmatranja	37
3.3. Metodologija rada	38
3.3.1. Preoperativna dijagnostika	38
3.3.2. Operativno lečenje	39
3.3.3. Patohistologija (metodologija)	46
3.3.4. Postoperativno lečenje (adjuvantna terapija)	47
3.3.5. Postterapijsko praćenje	47
3.4. Statistička analiza	49
4. REZULTATI	50
4.1. Ispitati značaj međusobne povezanosti demografskih karakteristika pacijenata i patohistoloških parametara papilarnog tiroidnog karcinoma	50
4.1.1. Demografske karakteristike pacijenata – životno doba i pol	50
4.1.2. Karakteristike tumora	51
4.1.3. Ispitati značaj međusobne povezanosti demografskih karakteristika pacijenata i kategorija veličina papilarnih tiroidnih karcinoma	53

4.1.4. Ispitati značaj međusobne povezanosti demografskih karakteristika pacijenata i morfoloških i patohistoloških karakteristika papilarnog tiroidnog karcinoma	55
4.1.5. Ispitati značaj međusobne povezanosti veličine tumora i ostalih morfoloških i patohistoloških karakteristika papilarnog tiroidnog karcinoma	58
4.2. Ispitati značaj međusobne povezanosti limfonodalnih metastaza sa demografskim karakteristikama pacijenata i patohistološkim karakteristikama papilarnog tiroidnog karcinoma	62
4.2.1. Karakteristike limfnih nodusa	62
4.2.2. Ispitati učestalost i distribuciju limfonodalnih metastaza kod pacijenata sa papilarnim tiroidnim karcinomom i cN0 klasifikacijom	65
4.2.3. Ispitati značaj međusobne povezanosti limfonodalnih metastaza i demografskih karakteristika pacijenata	68
4.2.4. Ispitati značaj međusobne povezanosti limfonodalnih metastaza i patohistoloških karakteristika papilarnog tiroidnog karcinoma	71
4.3. Prikazati patohistološke karakteristike stražarskih limfnih nodusa i ispitati značaj međusobne povezanosti sa ostalim limfnim nodusima lateralne regije vrata, demografskim karakteristikama pacijenata i patohistološkim karakteristikama papilarnog tiroidnog karcinoma	84
4.3.1. Patohistološke karakteristike stražarskih limfnih nodusa	84
4.3.2. Patohistološke karakteristike stražarskih limfnih nodusa i ostalih disekovanih limfnih nodusa lateralne regije vrata	85
4.3.3. Ispitati značaj međusobne povezanosti patohistološkog nalaza stražarskih limfnih nodusa sa demografskim karakteristikama pacijenata i patohistološkim karakteristikama PTK	85
4.3.4. Ispitati značaj povezanosti obostrano prebojenih stražarskih limfnih nodusa sa demografskim karakteristikama pacijenata i patohistološkim parametrima papilarnog tiroidnog karcinoma	89
4.3.5. Ispitati značaj povezanosti preoperativnih prediktivnih parametara i patohistološkog nalaza stražarskih limfnih nodusa	92
4.4. Testirati ukupnu pouzdanost metode provere stražarskih limfnih nodusa u lateralnoj regiji vrata prateći stopu detekcije stražarskih limfnih nodusa, senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost i površinu ispod ROC krive (ROC AUC)	93
4.4.1. Testirati ukupnu pouzdanost metode provere stražarskih limfnih nodusa u lateralnoj regiji vrata na broju procedura SLN biopsije	94
4.4.2. Testirati ukupnu pouzdanost metode provere stražarskih limfnih nodusa u lateralnoj regiji vrata na broju pacijenata	96
4.5. Prikazati vreme do pojave relapsa bolesti i preživljavanje u periodu praćenja	98
5. DISKUSIJA	100
6. ZAKLJUČCI	124
7. LITERATURA	126
SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU	150
BIOGRAFIJA	151

1. UVOD

Karcinomi štitaste žlezde predstavljaju oko 1,7% svih solidnih malignih tumora u ljudi. Preživljavanje bolesnika je dugoročno, ali tiroidni karcinomi i njihovo lečenje uzrokuju morbiditet i mortalitet.¹

Funkcionalno tkivo štitaste žlezde ima dvostruko embrionalno poreklo i izgrađeno je od folikularnih i parafolikularnih ćelija, pa i tumori poreklom iz tih ćelija pokazuju različito biološko ponašanje. Tumori poreklom iz folikularnih ćelija pokazuju širok spektar različitih fenotipskih karakteristika, od benignih adenoma, sporo progresivnih dobro diferentovanih papilarnih i folikularnih karcinoma do rapidno progresivnih i fatalnih anaplastičnih karcinoma.²

Diferentovani tiroidni karcinomi (DTK) čine do 90% svih tiroidnih maligniteta i najčešći su primarni maligniteti endokrinog sistema, a njihova učestalost raste.

U vreme prve kliničke prezentacije, 20 do 30% pacijenata sa papilarnim tiroidnim karcinomom (PTK) ima metastatski uvećane limfne noduse u vratu, a oko 90% ima mikrometastaze u limfnim nodusima.^{3,4,5,6}

Iako veoma česte, limfonodalne metastaze (LNM) su tek u poslednjih 10–15 godina prepoznate kao faktor lošijeg kancer-specifičnog preživljavanja.^{3,7,8,9,10,11}

Uprkos tome što limfonodalne metastaze imaju visoku prevalencu, pacijenti sa PTK imaju odličnu prognozu. U nekoliko prethodnih decenija, limfonodalne metastaze nisu smatrane značajnim faktorom za ukupno preživljavanje bolesnika i bile su predmet brojnih kontroverzi.^{12,13,14}

Konačno, u poslednje dve decenije LNM su prepoznate kao negativan prognostički faktor za pojavu recidiva bolesti i kancer-specifičnog preživljavanja, posebno starijih pacijenata sa velikim tumorima i probojem kapsule štitaste žlezde.^{11,15,16}

Studija *Podnosa* i saradnika na 19.918 pacijenata sa DTK pokazala je prisustvo LNM u vratu u oko 50% slučajeva i da LNM predstavljaju značajan nezavisni faktor loše prognoze u multivarijantnoj analizi.¹⁰

Uticaj LNM na pojavu recidiva bolesti je svakako manje kontroverzan. Postojanje LNM značajno povećava stopu lokoregionalnih recidiva. Štaviše, recidiv ili rest (ostatak

tumora, bolesti) u vratu posle navodno kurativne hirurgije ostaje glavni uzrok morbiditeta i predstavlja značajan terapijski izazov za kliničare.^{17,18,19,20}

Takođe smo svedoci relativno česte paradigme u definiciji izlečenja, od „ne umreti zbog bolesti” do „nepostojanja znakova bolesti sa dobrim kvalitetom života i nedetektabilnim vrednostima serumskog tireoglobulina”.^{3,21,22}

I pored terapijski najboljih napora, kod 10 do 30% pacijenata sa DTK razvije se lokoregionalni recidiv posle inicijalne hirurgije, što uzrokuje povećanje morbiditeta. Brojne studije su pokazale da su recidivi najčešći u regionalnim limfnim nodusima.^{19,20,5}

Zbog toga je hirurgija ključni terapijski modalitet u lečenju DTK. Totalna ili skoro (*near*) totalna tiroidektomija predstavlja standard u lečenju primarnog tiroidnog karcinoma. Terapijske disekcije centralnih ili lateralnih limfnih nodusa vrata rade se u slučaju klinički suspektih ili citološki, odnosno histološki dokazanih limfonodalnih metastaza.

Predmet aktuelnih kontroverzi je postupak sa okultnim LNM, koje su radiološki nedetektabilne (klinički N0, cN0), imajući u vidu visoku prevalencu histološki dokazanih mikrometastaza u limfnim nodusima kod profilaktičkih disekcija.

American Thyroid Association (ATA) u svojoj najnovijoj reviziji (2009) preporučuje profilaktičku disekciju centralnih limfnih nodusa vrata (*central neck dissection, CND*) pacijenata sa klinički nezahvaćenim limfnim nodusima i uznapredovalim tumorima (T3 i T4). *ATA* takođe priznaje da izbegavanje centralne disekcije u slučaju manjih tumora „može povećati rizik za lokoregionalni recidiv, ali ukupno može biti bezbednije u rukama neiskusnijih hirurga” zbog veće stope morbiditeta (povrede rekurentnog laringealnog nerva i hipoparatiroidizam) kada se radi zajedno sa totalnom tiroidektomijom.^{3,23,24}

U svojoj studiji „Hirurg kao faktor prognoze u endokrinološkim hirurškim bolestima” *Janice Pasioka* zaključila je da hirurg specijalizovan u toj oblasti mora da ponudi više od dobre hirurške tehnike. Osnovni preduslovi za lečenje pacijenata su poznavanje prirodnog toka bolesti, sposobnost da primeni nova saznanja i uradi operaciju sa minimalnim morbiditetom. Rezultati hirurškog lečenja mereni su sposobnošću hirurga da otkrije i operiše tumor uz minimalan postoperativni morbiditet.²⁵

Postoje i neslaganja u mišljenju da li profilaktičke disekcije lateralnih limfnih nodusa vrata poboljšavaju prognozu i preživljavanje pacijenata sa DTK.

U Evropi i SAD profilaktičke disekcije se ne rade rutinski zbog uloge ablativne terapije radioaktivnim jodom.^{13,26,27,28}

S druge strane, neki evropski autori, a posebno neki japanski, navode da profilaktičke lateralne disekcije vrata poboljšavaju prognozu. Prema nedavno objavljenim preporukama Japanskog udruženja tiroidnih hirurga i Japanskog udruženja endokrinih hirurga, disekcija limfnih nodusa u centralnoj regiji vrata obolelog od tiroidnog karcinoma jeste standard, a profilaktička modifikovana radikalna disekcija vrata (MRND) rutinski se primenjuje u većini centara koji se bave endokrinom hirurgijom u Japanu.^{11,16,29,30,31}

Aktuelne kontroverze u hirurškom pristupu i prognostičkom značaju limfonodalnih metastaza, kao i u ograničenjima preoperativne dijagnostike i adjuvantne terapije, navele su neke autore da primene koncept provere *stražarskih (sentinel) limfnih nodusa* pacijenata sa DTK.

Biopsija stražarskog limfnog nodusa (*sentinel lymph node biopsy, SLNB*) zasniva se na principu metastaziranja iz primarnog tumora najpre u stražarski limfni nodus ili noduse (SLN) u regionalnom limfnom području. Pretpostavka je da se postojanje ili nepostojanje metastaza u SLN očekivano odražava na status limfnih nodusa u regionalnom limfnom području.

Primarni cilj te procedure je da se postigne pouzdana detekcija LNM u klinički nezahvaćenim limfnim nodusima i tako izbegnu nepotrebne disekcije i njihove komplikacije kod pacijenata sa patohistološki nezahvaćenim limfnim nodusima, i da se omogući optimalno i pravovremeno selektivno hirurško lečenje.

Koncept SLNB postao je standard u detekciji okultnih LNM u slučaju ranog karcinoma dojke i melanoma kože.^{32,33}

Pionirskom studijom *Kelemena* i saradnika (1998) limfadenektomije SLN markiranih vitalnom bojom, kod tiroidnih nodusa, započela je serija studija koje su pokazale da SLNB može biti odgovarajuća procedura u stažiranju limfonodalnog statusa kod pacijenata sa diferentovanim tiroidnim karcinomom.³⁴

Ukoliko SLN nije zahvaćen metastazama, mogu se izbeći profilaktičke disekcije i peroperativni morbiditet. Štaviše, SLNB može pomoći u detekciji okultnih metastaza i

van centralne regije vrata, što hirurgu može da pomogne da donese neposrednu odluku za selektivnu modifikovanu lateralnu diskekciju vrata.

1.1. Učestalost tiroidnih karcinoma

Prema podacima GLOBOCAN-a iz 2008. godine, karcinom štitaste žlezde je najčešći karcinom endokrinog sistema i predstavlja oko 1,7% svih karcinoma. Učestalost je u stalnom porastu širom sveta u poslednje tri decenije.^{1,35}

Genetski faktori, uticaj okoline i dostupnost medicinskih usluga mogu objasniti veliku razliku (desetostruku) u distribuciji učestalosti tiroidnog karcinoma prema geografskim oblastima i etničkoj pripadnosti. Prema novijim podacima, tiroidni karcinom je peti po učestalosti karcinom kod žena u Italiji. Pad učestalosti beleži se samo u nekoliko zemalja, na primer u Norveškoj i Švedskoj.^{35,36,37}

Porast učestalosti se gotovo isključivo odnosi na papilarni histološki tip, bez značajnih promena u učestalostima folikularnog, medularnog i anaplastičnog karcinoma. Iako se uglavnom odnosi na male tumore, registruje se i porast učestalosti velikih tumora.^{38,39,40}

Prema podacima EUCAN-a, u Evropi je 2012. godine registrovano 52.937 novih slučajeva tiroidnog karcinoma sa prosečnom učestalosti od 6,3 i mortalitetom od 0,6 na 100.000 stanovnika. Procenjuje se da će u narednih pet godina oboleti oko 210.000 Evropljana. Žene tri puta češće oboljevaju od muškaraca (9,3 prema 3,1 na 100.000). Slična učestalost registruje se i u SAD.

U Srbiji je 2012. godine obolelo 288 stanovnika, a učestalost iznosi 2,7 na 100.000 sa mortalitetom od 0,6 na 100.000. Učestalost u ženskoj populaciji iznosi 4,0 na 100.000, a u muškoj 1,4 na 100.000 stanovnika. U narednih pet godina u Srbiji će od tiroidnog karcinoma oboleti oko 1.150 stanovnika.^{41,42}

Učestalost tiroidnih karcinoma kod žena je dva do tri puta veća nego kod muškaraca. Prema rezultatima japanskih autora, tiroidni karcinomi su čak devet do 13 puta češći kod žena.^{43,44}

Predominacija ženskog pola u obolevanju od diferentovanih tiroidnih karcinoma analizirana je u svetlu mogućeg uticaja seksualnih hormona. U analizama se iznose

podaci o ulozi faktora kao što su trudnoća, rana menopauza, korišćenje oralnih kontraceptiva i kasni prvi porođaj. Međutim, uticaj tih faktora rizika je slab, a podaci nekonkluzivni.^{45,46,47,48}

Incidenca tiroidnih karcinoma kod dece je u dramatičnom porastu posle akcidenta u Černobilu. Podaci ukazuju na to da u slučaju akcidentalne izloženosti latentni period može biti i kraći nego usled terapijske izloženosti.⁴⁹

1.2. Etiologija tiroidnih karcinoma

Tumori štitaste žlezde mogu se indukovati na životinjskim modelima delovanjem različitih agensa: deficijencija joda, strumogeni lekovi, spoljašnje zračenje ili radioaktivni jod. Zajednički faktor u svim eksperimentalnim modelima je produžena stimulacija tireostimulišućim hormonom (TSH).⁵⁰

Izloženost tkiva štitaste žlezde radioaktivnom zračenju jedini je faktor rizika za koji je definitivno utvrđeno da povećava incidencu obolevanja od dobro diferentovanih tiroidnih karcinoma ljudi.^{51,52} Dejstvo radioaktivnosti ogleda se u izloženosti spoljašnjim i unutrašnjim izvorima. Izlaganje spoljašnjim izvorima moguće je usled primene terapijskog zračenja ili kao posledica nuklearnih akcidenata.⁵²

Eksplodije nuklearnih bombi (Hirošima, Nagasaki, nuklearne probe) i akcidenti (Černobil) uzrokovali su akutnu izloženost stanovništva visokim dozama radioaktivnog zračenja.^{53,54,55,56}

Jonizujuće zračenje je povezano sa mutacijama DNK. Tiroidno tkivo je osetljivo na dejstvo jonizujućeg zračenja, što je pokazano povećanom učestalošću tiroidnog karcinoma posle nuklearnog akcidenta u Černobilu. Deca i mladi ljudi češće oboljevaju od papilarnog tiroidnog karcinoma. Štaviše, Svetska zdravstvena organizacija objavila je da novorođena deca i deca do pet godina starosti imaju visok rizik za dobijanje tiroidnog karcinoma za razliku od adolescenata i odraslih.^{57,58}

Početak šezdesetih godina prošlog veka, niske doze spoljašnjeg zračenja korišćene su u lečenju nekih benignih oboljenja glave i vrata. U dečjem uzrastu radioterapija se koristi u lečenju neuroblastoma i Wilms-ovog tumora bubrega. Pacijenti sa dugoročnim preživljavanjem imaju povećan rizik od oboljevanja od tiroidnog

karcinoma kasnije u životu. Spoljašnja radioterapija Hodgkin-ove bolesti, ne-Hodgkin-ovih limfoma i cerviksa žena povećava rizik od razvoja tiroidnog karcinoma.^{59,60}

Unutrašnje izlaganje se događa pri ingestiji radioaktivnih izotopa joda koji se koncentrišu u štitastoj žlezdi, bilo u terapijske svrhe ili akcidentalno. U više kliničkih studija proučeni su relativni rizik izloženosti različitim izvorima radioaktivnosti, uzrast, zavisnost od doze i latentni period do razvoja karcinoma.^{60,61,62,63,64}

Uzročno-posledična povezanost zračenja i tiroidnog karcinoma ljudi ispitivana je i dokazana u više kontrolisanih kliničkih studija. Gotovo sve su pokazale da ta povezanost zavisi od doze radioaktivnog zračenja i od uzrasta u vreme izlaganja. Latentni period iznosi od pet do 40 godina. Sve studije su pokazale da je rizik od obolevanja u daljem porastu i posle 40 godina od ekspozicije. Pokazano je i da se u 90% slučajeva radilo o papilarnom tiroidnom karcinomu. Prirodni tok bolesti i prognoza radijacijom indukovanih PTK ne razlikuje se od PTK koji etiološki nisu povezani sa radioaktivnošću, posmatrano po polu i uzrastu.^{65,66}

Ne postoje ubedljivi dokazi primarne TSH-indukcije tumora štiste žlezde u humanoj populaciji. Ne može se sigurno tvrditi da je incidenca tiroidnih karcinoma povećana u endemskim područjima. Ipak, količina joda u ishrani utiče na incidencu papilarnog i folikularnog karcinoma. Papilarni tiroidni karcinomi su češći u područjima sa visokim sadržajem joda u hrani.^{67,68,69}

Udruženost diferentovanih tiroidnih karcinoma sa familijarnim sindromima ili genetskim oboljenjima nije potpuno razjašnjena. Opisana je sklonost ka razvoju multifokalnih diferentovanih tiroidnih karcinoma u malom broju porodica.⁷⁰

Nemedularni familijarni tiroidni karcinom (NMFTK) predstavlja retko oboljenje u kojem je pojava tiroidnog karcinoma jedina manifestacija ili samo jedna komponenta složenih sindroma.

Familijarni papilarni tiroidni karcinom (FPTK) javlja se u 3 do 6% slučajeva. Pokazano je da rođaci pacijenata sa PTK imaju četiri do 10 puta veću učestalost istog karcinoma.⁷¹

Neki autori su pokazali da postoji povezanost između izmenjene dužine telomera i fenotipa karcinoma. U tim slučajevima, karcinomi su papilarni, počinju u ranijem životnom dobu i agresivniji su.^{72,73}

1.3. Klasifikacija tiroidnih karcinoma

Izbor obeležja posmatranja i grupisanje prema stadijumima u našem istraživanju obavljeno je prema kriterijumima najnovijeg, sedmog izdanja Međunarodne TNM klasifikacije malignih tumora (*UICC TNM Classification*) za diferentovane tiroidne karcinome⁷⁴ (tabela1).

*Tabela 1 - TNM KLASIFIKACIJA TIROIDNIH KARCINOMA
UICC International Union Against Cancer, 7th edition*

T – Primarni tumor	
Tx	primarni tumor se ne može proceniti
T0	nema znakova primarnog tumora
T1	tumor veličine 2 cm, ili manji, u najvećoj dimenziji, ograničen na štitastu žlezdu
T1a	tumor veličine 1 cm ili manji u najvećoj dimenziji, ograničen na štiasu žlezdu
T1b	tumor veličine preko 1 cm, ali ne i preko 2 cm u najvećoj dimenziji, ograničen na štitastu žlezdu
T2	tumor veličine preko 2 cm ali ne i veći od 4 cm u najvećoj dimenziji, ograničen na štiasu žlezdu
T3	tumor veličine preko 4 cm u najvećoj dimenziji, ograničen na štitastu žlezdu ili bilo koji tumor sa minimalnim ekstratiroidnim širenjem (npr širenje ka sternohioidnom mišiću ili peritiroidnom mekom tkivu)
T4a	tumor bilo koje veličine koji se širi izvan kapsule tiroidne žlezde i zahvata neku od sledećih struktura: subkutano meko tkivo, larinks, traheja, jednjak, povratni laringealni nerv
T4b	tumor infitriše prevertebralnu fasciju ili obuhvata karotidnu aretriju ili medijastinalne krvne sudove

Napomena: multifokalne tumore svih histoloških tipova bi trebalo označiti (m) a najveći tumor određuje klasifikaciju; npr T2(m)

N – Regionalni limfni čvorovi	
Nx	regionalni limfni čvorovi se ne mogu proceniti
N0	nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1a	metastaze u regiji VI vrata (pretrahealni, paratrahealni, prelaringealni (Delphian) limfni čvorovi)
N1b	metastaze u ipsilateralnim, kontralateralnim ili bilateralnim limfnim čvorovima vrata (regije I, II, III, IV ili V) ili metastaze u gornjim medijastinalnim limfnim čvorovima (regija VII)

M – Udaljene metastaze	
M0	nema udaljenih metastaza
M1	prisutne udaljene metastaze

GRUPISANJE PO STADIJUMIMA ZA DTK**Papilarni ili folikularni karcinomi (mlađi od 45 godina)**

Stadijum I	bilo koje T	bilo koje N	M0
Stadijum II	bilo koje T	bilo koje N	M1

Papilarni ili folikularni karcinom (stariji od 45 godina)

Stadijum I	T1	N0	M0
Stadijum II	T2	N0	M0
Stadijum III	T3	N0	M0
Stadijum IVa	T1-T3	N1a	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
Stadijum IVb	T1-4a	N1b	M0
	T4b	bilo koji N	M0
Stadijum IVc	bilo koji T	bilo koji N	M1

Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C eds. (2010) UICC: TNM classification of malignant tumors, 7th ed. New York: Wiley-Blackwell.

Prema opšteprihvaćenoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization – WHO*), koja je poznata kao Hedinger-ova klasifikacija (1988), primarni tiroidni tumori su klasifikovani kao epitelni i neepitelni, benigni ili maligni, i posebnom kategorijom za limfome, mešovite, sekundarne, neklasifikovane tumore i tumorolike lezije.⁷⁵

Nešto drugačija klasifikacija, koju je prihvatio *Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)*, daje prioritet ćelijskom poreklu tumora i za svaki ćelijski tip uvodi posebne podtipove, odnosno varijante⁷⁶ (tabela 2).

Tabela 2 - Klasifikacija tiroidnih tumora (AFIP)

Klasifikacija tiroidnih tumora			
PRIMARNI TUMORI			
<i>1. Epitelijalni tumori</i>			
A. Tumori porekla folikularnih ćelija			
Benigni:		Folikularni adenom (konvencionalni, varijante*)	
Maligni:	Karcinomi	Diferentovani	Folikularni karcinom Papilarni karcinom (konvencionalni, varijante**)
		Slabo diferentovani	Insularni karcinom, drugi
		Nediferentovani	Anaplastični
B. Tumori porekla C-ćelija (i drugi neuroendokrini tumori)		Medularni karcinom	Drugi
C. Tumori folikularnih i C-ćelija		Mešoviti medularni-folikularni karcinomi	
<i>2. Sarkomi</i>			
<i>3. Maligni limfomi</i>			
<i>4. Neklasifikovane neoplazme</i>			
SEKUNDARNI TUMORI			
TUMOROLIKE LEZIJE			

* onkocitni, atipčni adenom, hijalinizirajući trabekularni, sa bizarnim jedrima

** mikrokarcinom, inkapsulirana, folikularna, visokoćelijska, cilindročelijska, difuzno sklerozirajuća, solidna/trabekularna

1.4. Karakteristike diferentovanih tiroidnih karcinoma

Papilarni tiroidni karcinom (PTK) predstavlja 80 do 85% svih tiroidnih karcinoma. Folikularni tiroidni karcinom (FTK) čini do 5%, medularni od 5 do 10%, a anaplastični oko 1 do 2% svih tiroidnih karcinoma. PTK i FTK su diferentovani tiroidni karcinomi (DTK).^{77, 1}

1.4.1. Folikularni karcinom

Folikularni tiroidni karcinom (FTK) često se klinički predstavlja kao solitarna tumorska lezija u štitastoj žlezdi. Metastazira u limfne noduse vrata u manje od 10% slučajeva, a u oko 10 do 30% u vreme dijagnoze postoje udaljene metastaze, najčešće u kostima i plućima.⁷⁸

Većina autora se slaže da samo folikularni tumori koji pokazuju vaskularnu ili kapsularnu invaziju mogu da budu klasifikovani kao folikularni karcinomi. Zavisno od stepena invazije, podeljeni su u dve glavne kategorije: minimalno invazivni ili inkapsulirani i široko invazivni. Važeći kriterijumi maligniteta su i dalje histološka procena prave kapsularne invazije i (ili) invazije krvnih sudova u kapsuli ili izvan nje. Zbog toga je minimalno invazivni FTK teško dijagnostikovati na osnovu citološkog uzorka dobijenog tankom iglom (FNA) kao i na *ex tempore* evaluaciji smrznutog preparata.^{76,79,80}

Iako se generalno veruje da FTK ima lošiju prognozu nego PTK, nekoliko autora je pokazalo se prognoza FTK značajno razlikuje zavisno od stepena invazije. Najbolje preživljavanje (98%) imali su pacijenti sa minimalno invazivnim FTK (samo invazija kapsule) u poređenju sa postojanjem vaskularne invazije sa kapsularnom invazijom ili bez nje (80%) i pacijentima sa široko invazivnim FTK (38%).⁸¹

Faktori loše prognoze u slučaju FTK jesu udaljene metastaze, životno doba pre 45 godina, veliki tumori, značajna vaskularna invazija, ekstratiroidno širenje i široko invazivni tumori.⁸²

1.4.2. Papilarni karcinom

Najčešće obolevaju osobe srednjeg životnog doba, od 31 do 49 godina u vreme postavljanja dijagnoze. Izvestan broj autora navodi da se ta granica pomera ka mlađem uzrastu, što se objašnjava ranijim postavljanjem dijagnoze.

Papilarni tiroidni karcinom predstavlja preko 90% svih slučajeva tiroidnih karcinoma u dece. U nekim radovima opisani su slučajevi kongenitalnog PTK.^{83,84}

1.4.2.1. Makroskopske karakteristike papilarnog tiroidnog karcinoma

Tipični papilarni karcinom najčešće se pokazuje kao invazivna neoplazma sa slabo definisanom granicom prema okolnom zdravom tkivu, čvrste konzistencije i granulirane površine na preseku. Obično je beličaste boje, nekada sa postojanjem kalcifikacija. Veličina jako varira, od malog supkapsularnog beličastog ožiljka do tumora prečnika i preko 6 cm. Većina papilarnih karcinoma su intratiroidni, beličasti tumori prečnika između 2 i 3 cm. Prema rezultatima studija, procenat tumora veličine 1,5 cm ili manje u prečniku iznosi od 13,7 do 64%. Tako široke varijacije verovatno su uslovljene tendencijom nekih populacija pacijenata da se kasno obrate lekaru. Najveće razlike u tipu tumorskog rasta povezane su sa različitim varijantama PTK.^{85,86}

1.4.2.2. Mikroskopske karakteristike papilarnog tiroidnog karcinoma

Tipične morfološke karakteristike PTK su papile i specifične promene u jedru. Neke varijante PTK ne sadrže papile i u celini su izgrađene od folikula.^{87,88}

1.4.2.2.1. Papile

Papile u PTK sačinjene su od centralne fibrovaskularne potke pokriveno nizom neoplastičnih epitelnih ćelija. Dobro razvijene papile su dugačke, često paralelno raspoređene u nizu. Dešava se da su papile gusto „spakovane”, čineći glomeruloidne i pseudosolidne konfiguracije. Takve formacije na poprečnom preseku imaju izgled rozeta. Kao posledica najverovatnije sekundarnog slivanja pojedinačnih papila, nekada mogu imati kribriformni izgled, sličan onome koji se viđa u intraduktalnom karcinomu dojke.⁸⁹

U najkarakterističnijem obliku PTK uočljiva je predominacija papilarnih struktura u tumoru. Ipak, oni su retko sastavljeni samo od papila, već su „prošarani” neoplastičnim folikulima sa sličnim karakteristikama jedara. Odnos papila i folikula značajno varira u smislu papilarne ili folikularne predominacije. Međutim, dok god ćelije folikula poseduju karakteristike jedra specifične za papilarni karcinom, biološko ponašanje tumora imaće karakteristike papilarnog karcinoma. Tumori čija je predominacija folikula u odnosu na papile kompletna definišu se kao folikularna varijanta PTK.^{90,87,91}

1.4.2.2.2. Karakteristike jedra

Jedra ćelija papilarnog karcinoma imaju posebne karakteristike čiji se dijagnostički značaj poslednjih godina izjednačava sa značajem papila.

Jedra imaju okrugao ili blago ovalan oblik. Izgled nukleoplazme je „prazan”, gotovo lišen hromatina. Debljina jedarne membrane je različita zbog neravnomernog deponovanja hromatinskog materijala. Prominentna jedarca su najčešće periferno postavljena. Jedra imaju izgled „mlečnog stakla” (*ground glass*) i predstavljaju specifičnu mikroskopsku karakteristiku ćelija papilarnog karcinoma.^{92,93}

Mitoze su retke ili ih uopšte nema. Broj mitozna veći od očekivanog upućuje na postojanje slabo diferentovane neoplazme.⁹⁴

1.4.2.2.3. Druge morfološke karakteristike

Psamomska tela (*psammoma body*) predstavljaju okrugle formacije čije jezgro čine pojedinačne nekrotične tumorske ćelije okružene koncentričnim slojevima deponovanih kalcijumskih soli. Najčešće su lokalizovana pri vrhu papila. Psamomska tela se nalaze u oko 50% papilarnih karcinoma. Izuzetno su retki kod benignih tumora, tako da njihov nalaz ukazuje na postojanje maligne neoplazme. Nalaz psamomskih tela u naizgled normalnom tiroidnom tkivu sugerise na traganje za mikrofokusima papilarnog karcinoma. Njihovo postojanje u limfnim nodusima upućuje na postojanje metastaza.⁹⁵ Obilna fibrozna stroma česta je karakteristika papilarnog karcinoma.⁹⁶

Limfocitna infiltracija se javlja u oko 30% PTK, češće na periferiji tumora i unutar fibrovaskularne potke. Uglavnom predstavlja reakciju domaćina na tumor. Nekada može biti znak prethodnog autoimunskog zapaljenja.⁹⁷

1.4.2.2.4. Imunohistohemijske karakteristike

Tireoglobulin je najspecifičniji imunohistohemijski marker. Ćelije papilarnog karcinoma konstantno pokazuju pozitivnu reakciju bojenja na tiroglobulin. Tumorske ćelije su takođe imunoreaktivne na keratin i vimentin.⁹⁸

1.4.2.3. Morfološke varijante papilarnog tiroidnog karcinoma

Neke morfološke varijante PTK pokazuju agresivnije kliničko ponašanje. One ipak predstavljaju manji procenat PTK. Agresivnije su visokoćelijska, cilindrična i difuzno sklerozirajuća varijanta. Petogodišnje preživljavanje, prema podacima iz studija, iznosi između 25 i 90%.^{99,100,101}

1.4.2.3.1. Klasični tip (klasična varijanta)

Klasični ili *non-other-wise specified (NOS)* papilarni karcinom karakteriše formiranje papila i niza različitih karakteristika jedara (optički jasna, preklapanje, pseudoinkluzije i nuklearni žlebovi).⁷⁶

1.4.2.3.2. Papilarni mikrokarcinom

Komitet SZO definiše ovu varijantu kao papilarni karcinom prečnika do 10 mm. Termin papilarni mikrokarcinom prvi je upotrebio *Hazard*, još 1960. godine.¹⁰² Ranije je korišćen naziv „okultni” papilarni karcinom. Većina autora danas koristi izraz papilarni mikrokarcinom jer jasno definiše kliničke i patološke karakteristike tog tumora. S druge strane „okultni” tumor može biti i veći od 10 mm, a detekcija se pre svega zasniva na kliničkom iskustvu.¹⁰³

Na konsenzus konferenciji (2003) grupa eksperata je postigla dogovor da se taj entitet preimenuje kao papilarni mikrotumor.¹⁰⁴

Mikroskopske karakteristike jasno klasifikuju te tumore kao papilarne karcinome. Mogu imati fibrozu kapsulu. Metastaziraju u regionalne limfne noduse, ali generalno imaju dobru prognozu.^{105,106}

Prema različitim autopsijskim studijama, okultni papilarni tiroidni karcinomi otkriveni su u 2 do 28% autopsija kao slučajan nalaz, na osnovu čega se zaključuje da mnogi okultni tiroidni karcinomi nikada ne budu klinički prepoznati.¹⁰⁷

1.4.2.3.3. Inkapsulirana varijanta

Kapsula tumora generalno nije karakteristika PTK. U oko 10% slučajeva postoji izražena fibrozna kapsula i ti tumori predstavljaju inkapsuliranu varijantu PTK. U oko 25% slučajeva metastaziraju u regionalne limfne noduse, što ukazuje na maligni

potencijal. Prema podacima koji se iznose u studijama, stopa preživljavanja pacijenata sa tom varijantom PTK iznosi skoro 100%.^{108,109}

1.4.2.3.4. Folikularna varijanta

Definiše se kao papilarni karcinom sa isključivo ili gotovo isključivo folikularnim karakteristikama rasta. Više se ne upotrebljava raniji termin – mešoviti tumori. Tu varijantu jasno definišu kao PTK karakteristike jedara, sklonost ka formiranju multifokalnih tumora koji mogu da budu u potpunosti sastavljeni od papila, visoka učestalost limfonodalnih metastaza, biološko ponašanje i prirodni tok papilarnih karcinoma.^{110,111}

1.4.2.3.5. Difuznosklerozirajuća varijanta

Difuznosklerozirajuću varijantu morfološki karakterišu: a) difuzno zahvatanje jednog ili češće oba lobusa štitaste žlezde, b) brojne papilarne formacije u intratiroidnim pukotinastim prostorima i limfaticima, c) ekstenzivna skvamozna metaplazija, d) veliki broj psamomskih tela, e) izražena limfocitna infiltracija i fibroza. Ta varijanta PTK pokazuje visoku incidencu regionalnih limfonodalnih metastaza u vreme dijagnoze, visoku incidencu plućnih metastaza i lošu prognozu.^{112,113,114}

1.4.2.3.6. Visokoćelijska varijanta

Ta varijanta, koju su predložili *Hawk* i *Hazard* još 1976. godine, predstavlja klinički agresivnu varijantu PTK. Prema rezultatima njihove serije, stopa mortaliteta je iznosila 25%.¹¹⁵ Karakterišu je brzi rast, veliki tumor, pojava u starijem životnom dobu, ekstratiroidna ekstencija i vaskularna invazija. Papile su pokrivene slojem ćelija dvostruko višim nego širim, sa visokim mitotskim indeksom, što nije karakteristika čisto PTK.¹¹⁶

1.4.2.3.7. Cilindročelijska varijanta

Morfološki se razlikuje od čisto PTK i visokoćelijske varijante zbog postojanja izraženog uslojavanja jedara i praznog izgleda citoplazme. Nekoliko objavljenih slučajeva pokazuje agresivan klinički tok.¹⁰⁰

1.5. Lokalno širenje papilarnog tiroidnog karcinoma

1.5.1. Multifokalnost

Multifokalnost (MF) – multicentričnost i bilateralnost su značajne karakteristike PTK. Prema mišljenju različitih autora, učestalosti MF u PTK kreću se od 18 do 87,5% slučajeva, a velika razlika se najčešće tumači adekvatnošću uzorka, debljinom patohistoloških preseka i interpretacijom patologa.^{106,9,117,118,119,120,121}

Postoje kontroverze u vezi sa mehanizmima multifokalnog širenja. S jedne strane, oni mogu da budu rezultat širenja kroz intratiroidne limfatike. Drugo objašnjenje je u pravoj multicentričnoj transformaciji folikularnog epitela. Studije klonova PTK pokazale su da ti tumori nastaju unifokalno, ali da tumorske ćelije u svom veoma ranom razvoju zahvataju limfatike i bivaju transportovane u normalno žlezdano tkivo.¹²²

Neki autori su pokazali da u većini slučajeva multifokalni tumori pokazuju razlike u profilima strukturnih rearanžmana RET/PTC protoonkogeni, što ukazuje na to da pojedinačni tumorski fokusi imaju nezavisan rast u odnosu na dominantni tumor.^{123,124}

Kuo i saradnici su na velikoj seriji pacijenata sa PTK (N=2,418) pokazali učestalost MFT od 20% i značajno češću postoperativnu progresiju bolesti u odnosu na solitarne PTK. Takođe, pokazano je da je učestalost MFT u mikrokarcinomima slična kao i u većim tumorima, ali bez razlike u specifičnom mortalitetu.¹²⁵

Još jedna velika studija *Kima* i saradnika, na 2.095 pacijenata sa PTK, pokazala je da je broj fokusa MFT nezavisan loš prognostički faktor za pojavu recidiva bolesti, ali ne i za bilateralnost.¹²⁶

Rezultati naše ranije studije prognostičkih faktora kod pacijenata kojima je urađena TT i profilaktička centralna disekcija vrata zbog intratiroidnog PTK (pT1-3), od kojih je kod 76% urađena i MRND zbog limfonodalnih metastaza, pokazala je učestalost multifokalnosti od 28%. U srednjem vremenu praćenja od 84 meseca, pokazali smo da je učestalost MFT značajno veća kod pacijenata starijih od 45 godina i tumora većih od 4 cm, a da nije značajno korelirala sa polom, histološkim varijantama PTK i LNM. U univarijantnoj analizi MF se pokazala kao značajno lošiji faktor slobodnog intervala i kancer-specifičnog preživljavanja u odnosu na solitarne tumore. U *Cox*-ovoj multivarijantnoj regresionoj analizi MF se pokazala kao nezavisan

prognostički parametar i za vreme do pojave recidiva i za preživljavanje pacijenata sa intratiroidnim PTK.¹¹⁷

1.5.2. Ekstratiroidno širenje

Ekstratiroidno širenje predstavlja proboj kapsule organa bez obzira na veličinu tumora. Na taj način tumor vrši lokalnu invaziju struktura u vratu, šireći se duž fascijalnih i perineuralnih prostora i kroz poprečno-prugastu muskulaturu. U odmaklim stadijumima uočljiva je direktna invazija larniksa, traheje, ezofagusa ili kože na vratu. Prema rezultatima studija, učestalost ekstratiroidnog širenja iznosi od 6 do 12% slučajeva PTK u vreme dijagnoze (*Chonkich* – 6%, *Mazzaferri* – 8 do 12%, *Džodić* – 9,5%).^{127,9,128}

Prema novoj TNM klasifikaciji⁷⁴, ekstratiroidno širenje je klasifikovano kao minimalna ekstenzija (T4a, širenje na sternokleidomastoidni mišić ili na peritiroidna meka tkiva) i masivna ekstenzija (T4b, širenje na potkožno masno tkivo, grkljan, dušnik, jednjak ili povratni laringealni nerv).

Ito i saradnici su pokazali da je petogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti značajno lošije kod pacijenata sa masivnim širenjem (T4b) u odnosu na one sa minimalnim širenjem (T4a). Štaviše, pacijenti sa T4b čije je širenje bilo prema dubljim strukturama vrata imali su lošiju prognozu od onih sa širenjem prema koži. Pokazali su da je T4b nezavisan prognostički parametar loše prognoze. Pacijenti sa T4a i oni bez ekstratiroidnog širenja imali su sličnu prognozu.¹²⁹

I drugi autori se slažu da minimalno tiroidno širenje verovatno nije loš prognostički parametar.¹³⁰

1.5.3. Tumorska kapsularna invazija

Invazija kapsule tumorom je patohistološka karakteristika. U dostupnoj literaturi postoji malo podataka o prognostičkom značaju. *De Groot* i saradnici iznose podatak da je kapsularnu invaziju tumorom imalo 21,6% pacijenata sa PTK.¹³¹

Furlan je analizirao prognostički značaj kapsularne invazije kod 350 pacijenata sa PTK i FTK. Kapsularnu invaziju imalo je 53% pacijenata. Njihovi rezultati su pokazali da je postojanje kapsularne invazije u FTK povezano sa češćim LNM, ali da kapsularna invazija u DTK ne uslovljava agresivniju prirodu tumora i lošiju prognozu tih pacijenata.¹³²

1.5.4. Tumorska vaskularna invazija

Vaskularna invazija tumorom je patohistološki entitet i javlja se u oko 10% DTK. Ona takođe može biti intratiroidna i ekstratiroidna. Agresivnost karcinoma i prognostički značaj vaskularne invazije analizirani su u nekoliko studija.

Većina autora se slaže da patohistološko postojanje vaskularne invazije treba smatrati znakom veće biološke agresivnosti i sklonošću za hematogenu diseminaciju, posebno uz postojanje drugih faktora rizika. Pokazana je veća učestalost udaljenih metastaza u vreme dijagnoze. Dugoročna prognoza u smislu relapsa bolesti i ukupnog preživljavanja lošija je ako postoji vaskularna invazija.^{133,134,135}

1.6. Metastaziranje u limfne noduse vrata

Papilarni tiroidni karcinom metastazira u regionalne limfne noduse 30 do 80% pacijenata i čak do 90% dece i adolescenata. Metastazira u centralne (pretrahealne i paratrahealne), gornje medijastinalne i lateralne (supraklavikularne, jugulokarotidne) limfne noduse vrata. Folikularni tiroidni karcinom značajno ređe metastazira u limfne noduse vrata (oko 10%), ali često metastazira u udaljene organe kao što su pluća i kosti.

Prema UICC TNM klasifikaciji, tumori koji metastaziraju u centralnu regiju vrata klasifikovani su kao N1a, a ukoliko postoje i letaralne metastaze – kao N1b. Patohistološki stadijum prati klinički (pN1a, pN1b).

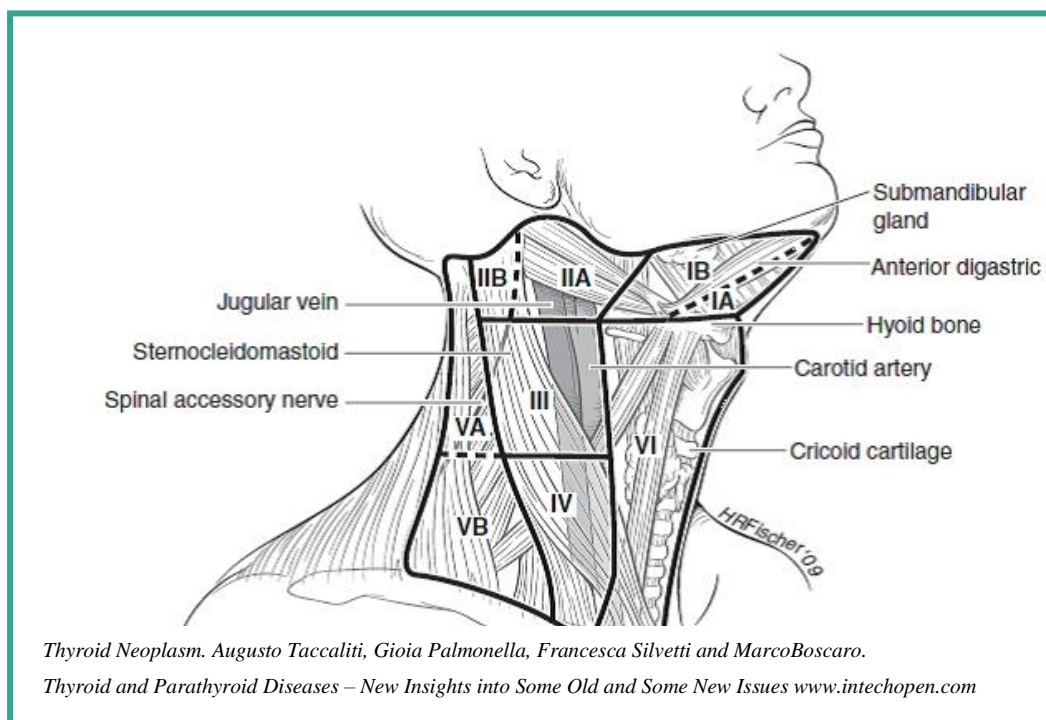
Ako su pacijenti stariji od 45 godina i tumori nemaju kriterijume za svrstavanje u T4 (masivna ekstratiroidna propagacija) ili M1 (udaljene metastaze), prve klasifikujemo kao stadijum III, a druge kao stadijum IVa.

1.6.1. Limfni nodusi vrata po regijama

U vratu postoji približno oko 300 limfnih nodusa, koji se mogu klasifikovati na različite načine. Najčešće se upotrebljava podela koju su predložili *American Academy of Otolaryngology* i *American Joint Committee on Cancer*. Prema toj klasifikaciji, limfni nodusi vrata podeljeni su u sedam grupa, odnosno nivoa (eng. *level*), ali ta podela ne obuhvata pojedine grupe limfnih nodusa, kao što su parotidni, retrofaringealni i drugi.

- I nivo je podeljen na:
 - Ia – submentalni limfni nodusi (trougao koji čine prednji trbuh oba *m.digastricus*-a i *m.mylohyoideus*),
 - Ib – submandibularni limfni nodusi (trougao koji čine prednji i zadnji trbuh *m.digastricus*-a i *telo mandibule*).
- II nivo čine duboki, cervikalni nodusi oko unutrašnje jugularne vene, gornja trećina, koji se pružaju od baze lobanje do donje ivice hioidne kosti, odnosno do bifurkacije zajedničke karotidne arterije, i podeljen je na:
 - IIa – limfni nodusi ispred XI kranijalnog nerva (*n.accessorius*),
 - IIb – limfni nodusi iza XI kranijalnog nerva (*n.accessorius*).
- III nivo čine duboki, cervikalni nodusi oko unutrašnje jugularne vene, srednja trećina, koji se pružaju od donje ivice hioidne kosti do donje ivice krikoidne hrskavice larinksa, to jest do *m.omohyoideus*-a.
- IV nivo čine duboki, cervikalni nodusi oko unutrašnje jugularne vene, donja trećina, koji se pružaju od donje ivice krikoidne hrskavice larinksa, odnosno *m.omohyoideus*-a, do nivoa klavikule.
- V nivo čine limfni nodusi lateralnog (zadnjeg) trougla vrata i pružaju se duž donje polovine *n. accessorius*-a i *a. transversae colli*. Ovoj grupi pripadaju i supraklavikularni limfni nodusi. Taj trougao ograničavaju pozadi prednja ivica *m.trapesius*-a, napred zadnja ivica *m. sternocleidomastoideus*-a, a dole *clavicula*. Podeljeni su na:
 - Va – iza nivoa II i III,
 - Vb – iza nivoa IV,

- VI nivo obuhvata limfne čvorove centralne regije vrata koji se pružaju od donje ivice hioidne kosti do manubrija sterna (po visini odgovara bočnoj III i IV regiji vrata). Tu spadaju:
 - pretrikoidni, odnosno prelaringealni (Delphian) limfni nodusi,
 - pretiroidni limfni nodusi,
 - pretrahealni limfni nodusi,
 - paratrahealni desni i levi limfni nodusi (oko *n.laryngeus recurrens-a*),
- VII nivo predstavljaju gornji mediastinalni limfni nodusi koji se pružaju između zajedničkih karotidnih arterija, iza manubrija sterna (slika 1).



Slika 1. Regije limfnih nodusa u vratu

1.6.2. Učestalost limfonodalnih metastaza kod papilarnog tiroidnog karcinoma

Prema podacima studija koje su obuhvatale veliki broj pacijenata sa PTK, učestalost palpabilnih limfonodalnih metastaza u vratu u vreme dijagnoze je od 27 do

46% (*Simpson* – 27%, *McConahey* – 37%, *Mazzaferri* – 42%, *Donohue* – 43%, *Brooks* – 46%).^{136,137,9,138,139}

Učestalost patohistološki potvrđenih metastaza u limfnim nodusima kreće se od 80 do 90% (*Jossart* – 80%, *Džodić* – 80,35%, *Noguchi* – 90%, *Schlumberger* – 90%). Objašnjenje za visoku učestalost mikrometastaza treba tražiti u elektivnim disekcijama centralnih i disekcijama ili *picking*-u donjih jugularnih limfnih nodusa vrata.^{86,128,140,141}

Takođe, prema podacima iz studija, podjednaka je učestalost zahvaćenosti istostranih paratrahealnih i jugularnih limfnih nodusa.¹⁴² U oko 10% slučajeva postoji obostrana, kontralateralna zahvaćenost limfnih nodusa u lateralnim regijama vrata. Širenje u medijastinalne limfne noduse je obično sekundarno zbog ekstenzivnosti procesa u centralnoj regiji vrata.¹⁴³

U našoj ranijoj studiji prognostičkih faktora kod pacijenata sa intratiroidnim papilarnim karcinomom pokazano je da je ukupna učestalost limfonodalnih metastaza (LNM) u vratu preko 80%. Učestalost centralnih i ipsilateralnih LNM nije se razlikovala bez obzira na veličinu tumora. Štaviše, kod tumora manjih od 1 cm u prečniku, mikrokarcinoma, histološki dokazane LNM (pN) nalazile su se u centralnoj regiji vrata u 69%, a u lateralnoj u 62% pacijenata.¹⁴⁴

Nekoliko studija je pokazalo da je česta pojava metastaza u nivou II u lateralnoj regiji vrata¹⁴⁵ i da je u korelaciji sa postojanjem metastaza u nivou III, iako su te studije uključivale pacijente sa preoperativno detektabilnim limfnim nodusima (cN1). Najvažniji faktor rizika za postojanje metastaza u nivou II je zahvaćenost nivoa III.¹⁴⁶

Do takvog zaključka došao je i *Jean Lacour* još 1977. godine, kada je pokazao da zahvaćenost limfnih nodusa donje trećine jugularnog lanca, potvrđena *ex tempore* na smrznutim preparatima, ima visok prediktivni značaj (>80%) u odnosu na zahvaćenost gornje dve trećine.¹⁴⁷

Okultne metastaze u nivou II često se nalaze nakon terapijske disekcije vrata (cN1b), a njihova učestalost se kreće u rasponu od 19 to 60%.^{146,148,149,150,151}

Učestalost metastaza se povećava sa veličinom primarnog tumora.^{152, 153} Takođe, učestalost okultnih metastaza je u korelaciji sa muškim polom, širenjem tumora van granica štitaste žlezde (T4), godinama života (<45) i vaskularnom invazijom.^{154,152,155}

Tumori koji su lokalizovani bliže gornjem polu štitaste žlezde češće daju metastaze u lateralnu regiju vrata nego tumori koji se nalaze bliže donjem polu, ali oni češće metastaziraju u centralnu regiju vrata.^{154,156,157,158}

Na osnovu takvih rezultata, ATA je preporučila disekciju nivoa IIa, III, IV i Vb ukoliko se preoperativno potvrde metastaze u lateralnoj regiji vrata (cN1).¹⁵⁹

1.6.3. Prognostički značaj limfonodalnih metastaza kod papilarnog tiroidnog karcinoma

Diferentovani tiroidni karcinomi imaju dobru prognozu ukoliko se primarno uradi adekvatna operacija. Neadekvatna operacija uzrokuje bržu pojavu lokoregionalnog recidiva i posledično udaljenih metastaza. Kompletnost hirurgije predstavlja nezavisan prognostički faktor (*MACIS score*). Opseg hirurgije treba da bude primeren stadijumu bolesti i faktorima prognoze. Totalnu ili skoro totalnu tiroidektomiju snažno preporučuje većina autoriteta u toj oblasti onkološke hirurgije.

Nasuprot tome, neki japanski endokrini hirurzi se ne odlučuju rutinski za totalnu tiroidektomiju, ali je usvojen stav da se uvek u slučajevima tiroidnog karcinoma izvodi ekstenzivna disekcija limfnih nodusa, čak i ako je ona profilaktička.

Prema nedavno objavljenim preporukama Japanskog udruženja tiroidnih hirurga, disekcija limfnih nodusa u centralnoj regiji vrata kod tiroidnog karcinoma preporučuje se kao standardna procedura. Profilaktička modifikovana radikalna disekcija vrata (*MRND, Modified Radical Neck Dissection*) rutinski se primenjuje u većini centara koji se bave endokrinom hirurgijom u Japanu, ali optimalne indikacije za njenu primenu još uvek nisu jasno definisane.³¹

Novije studije su pokazale da zahvaćenost limfnih nodusa vrata predstavlja lošiji prognostički parametar. Metastaze u centralnoj regiji vrata kod PTK većih od 1 cm predstavljaju nezavisan faktor prognoze za ukupno preživljavanje.¹⁶⁰

Pacijenti sa mikrokarcinomom (pT1a) i LNM u lateralnoj regiji vrata (N1b) imaju visoku stopu recidiva i njihovo preživljavanje bez znakova bolesti značajno je lošije. To je potvrđeno u drugoj studiji koja uključuje veće PTK, koja je pokazala da LNM u lateralnoj regiji vrata utiču na kancer-specifično preživljavanje pacijenata i u univarijantnoj i multivarijantnoj analizi.^{161,162}

Ranije je bilo pokazano da preživljavanje pacijenata bez znakova bolesti u limfnim nodusima (*lymph node disease-free survival – LN-DFI*) nije poboljšano nakon profilaktičke modifikovane radikalne disekcije vrata (MRND) pacijenata sa papilarnim mikrokarcinomom.^{163,164}

S druge strane, na osnovu multivarijante analize, takođe je pokazano da se relaps u limfnim nodusima češće očekuje ako je tumor veći od 3 cm i ako je značajno proširen izvan štitaste žlezde (T4). Desetogodišne stope LN-DFI u ovoj grupi pacijenata bile su niske uprkos učinjenoj profilaktičkoj MRND i iznosile su 87,1% kod pacijenata sa tumorima većim od 3 cm i 83,7% kod pacijenata sa T4 tumorima. Očekivane stope LN-DFI u ovoj grupi pacijenata bile bi još i niže da nije primenjivana MRND, što ukazuje na to da je profilaktička modifikovana disekcija vrata neophodna za te dve grupe pacijenata. Međutim, indikacije za izvođenje profilaktičke MRND pacijenata sa tumorima veličine od 1 cm do 3 cm bez širenja van granica štitaste žlezde (T4) i bez prisustva udaljenih metastaza (M1) još uvek nisu definisane.¹⁵²

U poslednje dve decenije LNM prepoznate su kao negativan prognostički faktor za pojavu recidiva i kancer-specifičnog preživljavanja, posebno kod starijih pacijenata sa velikim tumorima i probojem kapsule štitaste žlezde.^{11,15,16}

Velika studija na 19.918 pacijenata sa DTK registrovanih u bazi podataka SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*), koja obuhvata oko 14% populacije SAD, pokazala je da je 9.904 (49,7%) pacijenata sa DTK imala dokazane LNM u vratu i da one predstavljaju značajan nezavisni faktor loše prognoze u multivarijantnoj analizi.¹⁰

Uticaj LNM na pojavu recidiva bolesti je svakako manje kontroverzan. Postojanje LNM značajno povećava stopu lokoregionalnih recidiva. Detekcija čak i mikroskopskih LNM (pN1m) dovodi do redefinisanja stadijuma bolesti kod pacijenata sa cN0 u viši stadijum prema kriterijumima *UICC TNM* klasifikacije, odnosno u stadijum III za metastaze u centralnoj (pN1a) i stadijum IVa za LNM u lateralnoj regiji vrata (pN1b). Takođe, postojanje LNM „prevodi” te pacijente iz grupe niskog rizika u grupu srednjeg rizika za recidiv bolesti prema kriterijumima Američkog tiroidnog udruženja.^{17,18}

Štaviše, recidiv ili rest (ostatak tumora, bolesti) u vratu posle navodno kurativne hirurgije ostaje glavni uzrok morbiditeta i predstavlja značajan terapijski izazov za kliničare.^{19,20}

1.6.4. Profilaktičke disekcije vrata kod papilarnog tiroidnog karcinoma – *pro et contra*

Većina vodećih zapadnih vodiča za hirurško lečenje tiroidnih karcinoma ne preporučuje izvođenje profilaktičkih disekcija i mnogi hirurzi primenjuju taktiku „sačekati i videti” (eng. *wait and see*) za pojavu relapsa bolesti u lateralnoj regiji vrata. Iako se centralna disekcija vrata (CND) može lako uraditi istim pristupom za tiroidektomiju, indikacije ostaju ograničene.^{3,165,166}

Američko tiroidno udruženje u svojoj najnovijoj reviziji (2009) preporučuje profilaktičku disekciju centralnih limfnih nodusa vrata (*central neck dissection*, CND) pacijenata sa klinički nezahvaćenim limfnim nodusima i uznapredovalim tumorima (T3 i T4). ATA takođe priznaje da izbegavanje centralne disekcije kod manjih tumora „može povećati rizik za lokoregionalni recidiv, ali ukupno može biti bezbednije u rukama neiskusnijih hirurga” zbog veće stope morbiditeta (povrede rekurentnog laringealnog nerva i hipoparatiroidizam) kada se radi zajedno sa totalnom tiroidektomijom.^{3,23,24}

S druge strane, kao što je prethodno navedeno, vodiči Japanskog udruženja endokrinih hirurga (*JAES*) i Japanskog društva tiroidnih hirurga (*JSTS*) preporučuju rutinsku profilaktičku CND, između ostalog zbog toga što se reoperacije zbog recidiva teže izvode i mnogostruko su rizičnije zbog mogućnosti komplikacija, a najčešće su povrede povratnog laringealnog nerva i trajni hipoparatiroidizam.^{31,167}

Predmet aktuelnih kontroverzi je postupak sa okultnim limfonodalnim metastazama, koje su klinički i radiološki nedetektabilne (cN0), imajući u vidu visoku prevalencu histološki dokazanih mikrometastaza u limfnim nodusima prilikom profilaktičkih disekcija.

Postoje i kontroverze o tome da li profilaktičke disekcije lateralnih limfnih nodusa vrata poboljšavaju prognozu i preživljavanje pacijenata sa DTK.

U Evropi i SAD profilaktičke lateralne disekcije se ne rade rutinski zbog uloge ablativne terapije radioaktivnim jodom – J¹³¹.^{13,26,27,28}

S druge strane, neki evropski autori, a posebno neki japanski, navode da profilaktičke lateralne disekcije vrata poboljšavaju prognozu. Prema nedavno objavljenim preporukama Japanskog udruženja tiroidnih hirurga i Japanskog udruženja

endokrinih hirurga, disekcija limfnih nodusa u centralnoj regiji vrata obolelog od tiroidnog karcinoma je standard, a profilaktička modifikovana radikalna disekcija vrata (MRND) rutinski se primenjuje u većini centara koji se bave endokrinom hirurgijom u Japanu.^{11,16,29,30,31}

Sugitani i saradnici navode da je kod pacijenata sa cN0 profilaktička CND dovoljna u kontroli lokalnog recidiva. Međutim, ako su PTK veći i postoje inicijalno udaljene metastaze (M), savetuje se profilaktička MRND.¹⁶⁸

Bonnet i saradnici su istraživali značaj profilaktičkih CND i MRND kod pacijenata sa PTK manjim od 2 cm u prečniku i cN0 zbog limitirajućih kriterijuma za primenu ablative terapije J¹³¹. LNM patohistološki su dokazane kod 42% pacijenata sa klinički negativnim LN. Patohistološko stažiranje omogućilo je preciznije parametre u odluci za primenu terapije radioaktivnim jodom.¹⁶⁹

Patron i saradnici su pokazali da postojanje okultnih LNM, njihov broj i životna dob preko 55 godina kod cN0 pacijenata sa PTK predstavljaju značajne prediktivne faktore za pojavu lokoregionalnog recidiva (LRR) i dalje za pojavu udaljenih metastaza u srednjem praćenju od devet godina.¹⁷⁰ Profilaktička CND kod cN0 pacijenata smanjuje rizik za lokoregionalni relaps čak i kod hemitiroidektomije.¹⁷¹

Nasuprot tome, *Zetoune* je u meta-analizi pokazao da profilaktičke CND ne smanjuju rizik od pojave LRR, uz ograničenje da su potrebne prospektivne studije u budućnosti. *So* i saradnici su pokazali da profilaktička CND smanjuje nivo postoperativnog tireoglobulina kao serumskog tumor markera, ali ne i da utiče na smanjenje rizika od LRR.^{172,173}

Nijedan od najznačajnijih vodiča za hirurško lečenje tiroidnih karcinoma, uključujući i japanske, ne preporučuju rutinsku profilaktičku disekciju lateralnih limfnih nodusa vrata (MRND) pacijenata sa PTK i cN0. Ipak, Japansko udruženje endokrinih hirurga daje konsenzus preporuku za profilaktičku MRND kod pacijenata sa tumorima većim od 4cm u prečniku.^{3,165,166,167}

Indikacije za profilaktičke MRND kod cN0 pacijenata uglavnom su zasnovane na prediktivnim faktorima samih pacijenata i karakteristikama PTK, LNM i (ili) udaljenih metastaza.

Neki autori predlažu profilaktičku MRND čak i za pacijente bez uočljivih lateralnih metastaza ukoliko njihovi tumori daju uočljive centralne metastaze, ako su veliki ili imaju visok AMES (*age, metastasis, extrathyroid extension, size score*).^{7,16,174}

Ito i *Sato* su pokazali da se profilaktička disekcija vrata može preporučiti samo pacijentima koji se klasifikovani u grupu visokog rizika – muškarci, stariji od 55 godina, tumori veći od 3 cm ili masivno ekstratiroidno širenje (T4b) i postojanje udaljenih metastaza (M1).^{152,175}

U kliničkoj studiji Kuma bolnice u Kobeu analizirano je preživljavanje bez znakova LRR u dve grupe pacijenata sa PTK niskog rizika (tumori 1 do 3 cm, bez T4 i M). Prvoj grupi je urađena samo profilaktička CND, a drugoj su urađene profilaktičke CND i MRND. Rezultati su pokazali da je postojanje LNM (pN1a) u grupi sa samo CND bio značajan faktor pojave LRR u lateralnim nodusima vrata. Autori preporučuju profilaktičku MRND pacijentima niskog rizika sa PTK veličine od 1 do 3 cm i centralnim LNM (pN1a).¹⁷⁶

Učestalost okultnih metastaza u vratu u klinički negativnim limfnim nodusima (cN0) kreće se u rasponu od 8 do 57%.^{176,153, 177,178, 154,179}

Novija studija *Ito* i saradnika pokazala je da je u multivarijantnoj analizi veličina primarnog PTK najjači prediktor mikroskopskih LNM u centralnoj i lateralnoj regiji vrata i prediktor lokalnog recidiva u limfnim nodusima pacijenata sa PTK i klinički nezahvaćenim limfnim nodusima (cN0). Zbog toga zaključuju da se pažljiva profilaktička lateralna disekcija može preporučiti u lečenju pacijenata sa velikim PTK i cN0 radi smanjenja rizika za recidiv u limfnim nodusima.¹⁸⁰

Trenutno ne postoji nijedna komparativna studija prognoze za pacijente kojima je urađena i kojima nije urađena profilaktička MRND, ali je pokazano da takva disekcija verovatno može smanjiti rizik od lokalnog recidiva.

1.7. Preoperativna dijagnostika limfonodalnih metastaza u vratu kod papilarnog tiroidnog karcinoma

Od sredine osamdesetih godina prošlog veka do danas, ultrasonografija (US) se koristi za detekciju ne samo primarnog tumora već i limfonodalnih metastaza.

Ređe se koriste kompjuterizovana tomografija (CT) i ^{18}F FDG PET-CT (*^{18}F fluorodeoxyglucose positron emission tomography*). Postoji široko verovanje da te imidžing metode mogu odrediti hirurški pristup pacijentima sa PTK.

Autori iz *King's College Hospital* u Londonu prikazali su sistematsku analizu 16 imidžing studija o detekciji LNM kod PTK, koje su objavljene između 1995. i 2011. godine. Analizirane su interpretacije numeričkih vrednosti, posebno u rezultatima senzitivnosti (Se), i negativne prediktivne vrednosti (NPV), koje su zatim upoređene sa standardnim definicijama tih pojmova u statistici. Izračunavanje Se i NPV pravilno je urađeno u svega 37% studija sa US, 12% CT i ni u jednoj od četiri studije koje su tumačile rezultate MRI ili ^{18}F FDG PET-CT. Rezultati te meta-analize su pokazali visoku specifičnost imidžing metoda i njihovu sposobnost za detekciju benignih LN, ali su senzitivnost i NPV bile niske.

Suprotno uobičajenom mišljenju, u ovom trenutku ne postoje dokazi da te metode imaju ključnu ulogu u odluci za opseg operacije pacijenata sa PTK.¹⁸¹

U kliničkoj studiji *Ita* i saradnika analiziran je prognostički značaj US i patohistološki dokazanih LNM u lateralnoj regiji vrata kod PTK u preživljavanju bez znakova relapsa (RFS). Pokazano je da je US N+ značajno loš faktor u RFS bez obzira na veličinu tumora, dok je pN+ loš prognostički faktor za pacijente sa tumorima većim od 2 cm u prečniku.¹⁶¹

U drugoj studiji autora iz Kuma bolnice, od 1.740 pacijenata sa PTK, samo je 230 (13,2%) bilo ultrasonografski klasifikovano kao N1b, ali je 1.005 pacijenata svrstano u pN1b stadijum (57,8%) zbog toga što su lateralne metastaze kod tih pacijenata potvrđene na postoperativnoj patohistološkoj analizi. Ti nalazi ukazuju na to da je, iako lateralne LNM nisu dijagnostikovane na osnovu preoperativne ultrasonografije, više od polovine tih pacijenata imalo mikroskopske metastaze detektovane na PH analizi. Štaviše, NPV i specifičnost su bili čak i niži kod detekcije centralnih LNM.¹⁸²

Sistemska analiza učestalosti lateralnih LNM i detekcije različitim imidžing metodama u 19 studija obuhvaćeno je 5.587 pacijenata kojima je urađena profilaktička disekcija ili imidžing vođeno uklanjanje lateralnih LN vrata. Potvrda LNM kod imidžing vođenih disekcija iznosila je 14%, dok je kod profilaktičkih MRND iznosila 57,5%. Senzitivnost US i CT imidžinga iznosila je oko 27%. Takav rezultat nameće oprez u selekciji hirurškog pristupa lateralnim LN jer može dovesti do pogrešnog stažiranja N1a umesto N1b, a time i stadijum III umesto u stadijum IVa.

Slična studija je pokazala da se senzitivnost US i CT u detekciji centralnih LNM kreće od 50 do 70%.^{183,184}

Preoperativni US može detektovati LNM PTK, ali njegova sposobnost detekcije LNM u specifičnim regijama i nivoima vrata još uvek nije poznata. LNM su detektovane u 57,9% u centralnoj i u 25,6% slučajeva u lateralnoj regiji vrata. Senzitivnost i specifičnost US detekcije LNM u centralnoj regiji iznosile su 61 i 92,8%, dok je detekcija LNM kod nepalpabilnih LN u lateralnoj regiji iznosila 17,6%. Specifičnost US detekcije LNM u regijama i nivoima vrata iznosila je 85%.¹⁸⁵

Od posebnog interesa za istraživanje u ovoj doktorskoj disertaciji bila je meta-analiza *Wua* i saradnika, koja je uključila 13 relevantnih studija sa 1.020 pacijenata koje su analizirale pouzdanost US preoperativne detekcije LNM kod pacijenata sa PTK u periodu od 1995. do 2010. godine. Analiza pouzdanosti detekcije u regijama vrata pokazala je ukupnu senzitivnost od 63%, specifičnost od 93% i pouzdanost od 81% (ROC, AUC, 95% CI). Pouzdanost za lateralnu regiju vrata iznosila je 85% i svega 50% za centralnu regiju vrata (ROC, AUC, 95% CI).¹⁸⁶

1.8. Lateralna regija vrata – primarno ili sekundarno mesto metastaziranja?

Lateralna regija vrata je udaljenija od štitaste žlezde i centralne regije. Zbog toga je ta regija dugo smatrana kao druga linija metastaziranja, odnosno da tiroidni karcinomi metastaziraju do lateralnog odeljka preko centralne regije (kaskadno). Međutim, postojanje izolovanih, takozvanih „skip” (eng. *skip* – preskočiti) metastaza samo u lateralnoj regiji dokumentovano je u studiji *Machens*-a. Većina pacijenata sa

okultnim metastazama u lateralnoj regiji vrata ima metastaze i u centralnoj regiji, iako je postojanje „skip” metastaza opisano kod oko 15% pacijenata.^{187,188}

Ti podaci su uporedivi sa učestalošću identifikacije sentinela u lateralnoj regiji (22%), pri čemu je sentinel limfni nodus u lateralnoj regiji vrata jedini SLN kod 15% pacijenata.¹⁸⁹

Pokazano je da je prevalenca pozitivnih lateralnih i negativnih centralnih limfnih nodusa slična kao i lateralnih negativnih i centralnih pozitivnih limfnih nodusa. Zbog toga se opravdano nameće razmišljanje da sigurno postoji put metastaziranja od štitaste žlezde direktno u lateralnu regiju, a da centralna i lateralna regija zajedno predstavljaju prvu liniju metastaza tiroidnog karcinoma. Mikrokarcinomi lokalizovani u gornjem polu ili multicentrični karcinomi češće metastaziraju u lateralne odeljke.¹⁶⁰

Do sličnih rezultata došli su u drugi autori, koji su pokazali da je veća učestalost metastaziranja u lateralnu regiju kod PTK lokalizovanih u gornjem polu tiroidnog režnja.^{154,156,157,158}

Ti podaci pokazuju da je u nekim slučajevima mesto primarne limfne drenaže zapravo u lateralnoj regiji vrata. Radi kompletnog stažiranja bolesti i (ili) profilaktičkog uklanjanja okultnih metastaza papilarnog tiroidnog karcinoma neophodno je, uz centralnu disekciju, uraditi i profilaktičku lateralnu disekciju vrata.

1.9. Koncept stražarskih limfnih nodusa– SLN

Imajući u vidu aktuelne kontroverze u vezi sa opsegom operacija na limfnim nodusima kod DTK, najveće rasprave se vode o postupcima koje treba primeniti na klinički i ultrasonografski cN0 pacijente. Relativno niska pouzdanost preoperativne dijagnostike pokrenula je pitanje pronalaženja pouzdanije metode u detekciji limfonodalnih metastaza u vratu.

Koncept stražarskih limfnih nodusa (*sentinel lymph node, SLN*) kao prvog ili prvih limfnih nodusa koji primaju aferentnu limfnu drenažu iz primarnog tumora predstavio je *Ramon Cabanas* (1977) kod planocelularnog karcinoma penisa, ubrizgavajući vitalnu boju u okolinu tumora i prateći tok boje prema ingvinalnim limfnim nodusima.¹⁹⁰

Koncept podrazumeva mapiranje, detekciju i hiruršku biopsiju SLN i njihovu intraoperativnu (*ex tempore*) i standardnu patohistološku analizu. Od ključnog značaja su izbor markera (vitalna boja i/ili radiokoloid), veština i iskustvo hirurga u detekciji (eng. *learning curve* – kriva učenja), iskustvo i znanje patologa u postupku sa SLN i postavljanju PH dijagnoze tokom operacije i u standardnom pregledu. Odnos pozitivnih (maligno) i negativnih (benigno) nalaza predstavlja senzitivnost (Se), specifičnost (Sp), pozitivnu (PPV) i negativnu prediktivnu vrednost (NPV). Na osnovu tih nalaza izračunava se ukupna pouzdanost metode, koja se statistički potvrđuje ROC krivom i izračunavanjem površine ispod krive (AUC), koja predstavlja verovatnoću sa kojom se metoda sa istim rezultatom može ponoviti u drugom uzorku.

Ciljevi koje treba postići konceptom SLN:

- detekcija LNM (pN1) kod pacijenata sa cN0,
- precizno patohistološko stažiranje bolesti – prediktivni značaj,
- primena pravovremenih selektivnih limfonodalnih disekcija, umesto profilaktičkih ili odloženih („sačekati i videti”) disekcija – terapijski značaj,
- optimalno planiranje adjuvantne terapije,
- potencijalno smanjenje rizika od lokoregionalnog relapsa bolesti,
- smanjenje stope peroperativnih komplikacija kod ekstenzivnih profilaktičkih disekcija ili reoperacija zbog relapsa u limfnim nodusima.

Početak devedesetih godina XX veka, koncept SLN je počeo da se primenjuje u slučajevima karcinoma dojke i melanoma kože, a u različitim studijama kao marker je korišćena vitalna boja i (ili) radiokoloid Tc99m uz preoperativnu limfoscintigrafiju i intraoperativnu detekciju radioaktivnosti u regionalnim limfnim nodusima.^{32,33,191}

Tokom naredne dve decenije obavljeno je više randomizovanih kliničkih studija koje su ispitivale stepen detekcije SLN, senzitivnost, specifičnost, PPV i NPV i ukupnu pouzdanost metode kod različitih karcinoma. Posle hirurške biopsije SLN, rutinski su rađene i disekcije ostalih limfnih nodusa, a odnos metastatskih i nemetastatskih limfnih nodusa proveravan je patohistološkom analizom.

Rezultati multiinstitucionalnih studija SLN kod karcinoma dojke i melanoma kože doveli su do značajnih izmena u Međunarodnoj TNM klasifikaciji tumora, stažiranju

bolesti i planiranju lečenja početkom XXI veka. Provera SLN kod ova dva maligniteta danas predstavljaju standardne procedure za detekciju zaista pozitivnih ili negativnih (pN1 ili pN0), a klinički nesuspektnih limfnih nodusa (N0). Na taj način se veoma pouzdano mogu selektovati bolesnici kod kojih je indikovana selektivna disekcija i izbeći disekcija i potencijalni morbiditet kod bolesnika koji nemaju LNM. Uspešnost metode SLNb kod karcinoma dojke i melanoma kože potvrđena je njenim uključivanjem u Međunarodnu TNM klasifikaciju malignih tumora.⁷⁴

Kontroverze u hirurškom pristupu limfnim nodusima vrata kod DTK inspirisale su neke autore da koncept SLN primene i na tiroidni karcinom. Proveru SLN prvi je primenio *Kelemen* (1998), na 17 slučajeva tiroidnih nodusa primenom vitalne boje.³⁴

Do 2012. godine objavljene su tri meta-analize koje su istraživale tehnike detekcije SLN, upotrebu različitih markera i rezultate pouzdanosti metoda svih relevantnih studija.

Prvu meta-analizu objavio je *Raijmakers* (2008). U tu meta-analizu uključeno je 14 studija, od kojih je u 10 korišćena vitalna boja, a u četiri radiokoloid (Tc99m). Stopa detekcije (*Identification rate, IR*) u studijama u kojima je korišćena vitalna boja iznosila je 83%, a u četiri studije sa radiokoloidom 96%. Analizirane su stope detekcije različitim tehnikama i senzitivnost metode SLN. Podaci o senzitivnosti metoda bili su dostupni u šest od 10 studija sa vitalnom bojom, i samo u jednoj od četiri studije sa radiokoloidom u kojoj je bio dostupan samo procenat lažno negativnih nalaza. Senzitivnost u studijama sa vitalnom bojom iznosila je 87,3% (79 do 93%) sa stopom lažno negativnih nalaza od 12,7%, nasuprot 11,3% u jedinoj studiji sa radiokoloidom. Patohistološki nalazi SLN donekle su diskutabilni zbog toga što su u nekoliko studija bili uključeni i pacijenti sa benignim tiroidnim tumorima. Procenat tiroidnih maligniteta u sedam studija iznosio je od 33 do 98%, dok su u ostalim studijama svi pacijenti imali tiroidni karcinom. Kao zaključak, uz realne ograde, navodi se da je detekcija SLN kod tiroidnog karcinoma moguća i potencijalno korisna, ali da postoji potreba za novim i brojnijim prospektivnim studijama.¹⁹²

Drugom meta-analizom *Balasubramaniana* i *Harrisona* (2011) obuhvaćene su 24 relevantne originalne studije o ulozi SLN biopsije u tiroidnom karcinomu objavljene do februara 2010. godine. U 17 studija kao marker korišćena je vitalna boja, u četiri radiokoloid i u dve studije kombinacija ova dva markera. Stopa detekcije (IR) iznosila

je sukcesivno 83,7%, 98,4% i 96%. Analiza senzitivnosti, specifičnosti i ukupne pouzdanosti metode bila je moguća u 12 studija sa vitalnom bojom i samo u po jednoj studiji sa radiokoloidom i kombinovanom metodom.

Procenat lažno negativnih nalaza iznosio je sukcesivno 7,7%, 16% i 0%. Limfonodalne metastaze u SLN potvrđene su kod 42,9% pacijenata, dok su u osam studija, u kojima je korišćena dopunska imunohistohemijska analiza, mikrometastaze potvrđene kod još 14,8% pacijenata. *Balasubramanian* i *Harrison* su zaključili da je SLNb metoda u koju se polažu velike nade da se njenom primenom mogu izbeći profilaktičke diskecije u gotovo 57% pacijenata sa tiroidnim karcinomom i klinički negativnim limfnim nodusima.¹⁸⁹

Trećom, i poslednjom, meta-analizom *Kaczke* i saradnika (2012) obuhvaćeno je 25 studija, koje su prema tehnikama markiranja i detekcije SLN podeljene u tri grupe. U prvoj grupi od 18 studija je korišćena vitalna boja, u drugoj od četiri studije radiofarmak i u trećoj od dve studije korišćena je kombinovana tehnika. Stopa detekcije SLN kod pacijenata iznosila je 83,1% u prvoj grupi, 98,8% u drugoj grupi i 97,8% u trećoj grupi.¹⁹³ U dve studije treće grupe, *Catarci* i saradnici pokazali su bolji rezultat detekcije radiokoloidom u odnosu na vitalnu boju (83,3% prema 50%), dok je *Lee* pokazao bolji IR sa bojom (93% prema 88,4%).^{194,195}

Meta-analiza je pokazala prednost peritumorske u odnosu na intratumorsku aplikaciju vitalne boje (92,2% prema 71,8%) i detaljno prikazala mesta aplikacije markera u odnosu na tumor, kao i rezultate detekcije SLN. Takođe je pokazala bolju stopu detekcije SLN korišćenjem metilen plavog (Methylene blue), u odnosu na isosulfan plavo (Isosulfan blue) i patent plavo (Patent blue) – (91,9% prema 86,1% i 68,3%). Nije pokazana razlika u stopi detekcije poređenjem intratumorske i peritumorske aplikacije radiofarmaka. Limfonodalne metastaze u SLN detektovane su sukcesivno u 40,8%, 39,9% i 52,1% slučajeva.¹⁹³

Neujednačenost patohistoloških nalaza primarnih tiroidnih tumora, uključivanje benignih tumora i karcinoma sa različitim biološkim ponašanjem, relativno mali broj studija u kojima je rađena kompletna hirurška eksploracija i centralne i lateralne regije vrata i nedostatak podataka o statističkom testiranju pouzdanosti metode, predstavljaju realna ograničenja.

Na osnovu sve tri meta-analize ipak se zaključuje da je SLN biopsija tehnički pogodna i relativno jednostavna za izvođenje. Korišćenje vitalne boje je jeftino i ne zahteva tehničku opremljenost. Metoda poboljšava kliničko stažiranje pacijenata sa tiroidnim karcinomom i bolju selekciju pacijenata za terapiju radiojodom. Imunohistohemijska (IHH) analiza može da pomogne u detekciji mikrometastaza koje bi u suprotnom ostale neprepoznate, ali je skupa i dugotrajna te se ne preporučuje za rutinsku analizu ostalih limfnih nodusa. Naglašava se potreba za većim brojem prospektivnih studija kojima bi bio obuhvaćen veći broj pacijenata, a posebno praćenje u smislu pojave recidiva bolesti i ukupne prognoze.^{189,192,193}

U eksperimentalnoj studiji *Lia* i saradnika na laboratorijskim zečevima, pokazana je prednost metilen plavog u brzini prebojavanja, dubini prodora i postojanosti bojenja u odnosu na druge vitalne boje.¹⁹⁶

Korišćenje vitalnih boja je u najvećoj meri bezbedno po pacijente. Od 7.917 pacijenata uključenih u NEW START i ALMANAC studije raka dojke kod kojih je korišćeno patent plavo, svega 0,9% je imalo neželjene efekte.¹⁹⁷ Alergijske reakcije na isosulfan plavo ispoljile su se kod 1,6% od 2.392 pacijenta.¹⁹⁸

Thevarajah i saradnici su u preglednom radu analizirali neželjene efekte i alergijske reakcije na primenu vitalne boje u detekciji SLN kod karcinoma dojke u periodu od 1985. do 2002. godine. Zaključili su da isosulfan plavo uzrokuje značajan broj alergijskih reakcija, čak i životno opasnih. Zbog toga se korišćenje metilen plavog snažno preporučuje kao podjednako efektivna i bezbedna alternativa u detekciji SLN.¹⁹⁹

Rezultati naše prethodne prospektivne studije (2006) uključeni su u sve tri meta-analize i hronološki se nalaze u prvih 10 studija SLN kod tiroidnih karcinoma.

Takođe, do 2011. godine, naš koncept SLNb u lateralnoj regiji vrata bio je jedini objavljen u relevantnoj literaturi.

Koristili smo 1% rastvor metilen plavog kao peritumorsku injekciju kod 40 pacijenata sa tiroidnim karcinomom u periodu od 2001. do 2004. godine. Limfonodalne metastaze u lateralnoj regiji vrata patohistološki su potvrđene kod 22,5% pacijenata sa klinički nezahvaćenim LN (cN0). Stopa detekcije SLN iznosila je 92,5%, senzitivnost 77,7%, specifičnost 100%, pozitivna prediktivna vrednost 100%, negativna prediktivna vrednost 94%, dok je ukupna pouzdanost metode iznosila 95%.²⁰⁰

Hirurška tehnika totalne tiroidektomije sa profilaktičkom centralnom disekcijom i hirurškom biopsijom LN donjeg jugularnog lanca uz *ex tempore* patohistološku proveru primenjuje se u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije više od 30 godina. Takav pristup u hirurškom lečenju pacijenata sa DTK predstavlja školu dr *Jean-a Lacour-a* iz Instituta Gustave Roussy (IGR), saradnika *Pierre-a Denoix-a* i jednog od utemeljivača Međunarodne TNM klasifikacije malignih tumora tokom pedesetih godina prošlog veka. Tu tehniku u Srbiji primenio je njegov đak i naš učitelj prof. dr Radan Džodić. Prema našem protokolu za dijagnostiku i lečenje malignih bolesti, disekcija centralnih limfnih nodusa vrata radi se rutinski u sklopu proširene totalne tiroidektomije kod DTK.²⁰¹

Za razliku od drugih studija koje su bile zasnovane na identifikaciji i biopsiji SLN u centralnoj regiji vrata, u našoj studiji smo pratili put vitalne boje do limfnih nodusa lateralne regije vrata sa idejom da ih patohistološki proverimo i u slučaju metastaza uradimo selektivnu lateralnu disekciju. Stepenn detekcije značajno zavisi od iskustva i hirurške strategije.

Tokom 2011. godine objavljene su dve studije koje su analizirale rezultate SLNb lateralne regije vrata. *Ikeda* je prikazao rezultate detekcije SLNb sa indocianin zeleno (Indocyanine green) peritumorskom aplikacijom kod 12 pacijenata sa PTK. Stopa detekcija iznosila je 100%, kao i senzitivnost, specifičnost i ukupna pouzdanost metode. Limfonodalne metastaze u lateralnoj regiji potvrđene su kod 50% pacijenata preoperativno stažiranih kao cN0.²⁰²

Drugom studijom *Lee-ja* i saradnika obuhvaćena su 94 pacijenta sa PTK, kod kojih je urađena detekcija SLN u lateralnoj regiji vrata intratumorskom aplikacijom radiokoloida (Tc99m), preoperativnom limfoscintigrafijom i intraoperativnom gama probom. Stopa detekcija iznosila je 63,8%. U studiju su uključeni pacijenti sa PTK većim od 1 cm u prečniku ili evidentnim centralnim metastazama. Limfonodalne metastaze u lateralnoj regiji potvrđene su u 31,7% pacijenata sa PTK i preoperativno bez metastaza u lateralnoj regiji vrata. Oko 93% SLN bilo je locirano u ipsilateralnoj regiji u novou III i IV, 4,6% u nivou II i 2,3% u III nivou kontralateralno. Senzitivnost i pouzdanost metode nisu testirani u ovoj studiji. Analizirani su faktori predikcije – pol, starost, veličina tumora, lokalizacija, multifokalnost, tumorska invazija, postojanje

tireoiditisa i centralnih LNM. Samo je ukupan broj centralnih LNM bio prediktor okultnih LNM u lateralnoj regiji vrata.²⁰³

Niska pouzdanost preoperativne dijagnostike primarnih tumora i limfnih nodusa u našim uslovima (US i FNAC) značajno ograničava primenu radiokoloida kao markera bez patohistološke dijagnoze. Maligna priroda tumora dokazuje se intraoperativno, tako da smatramo da je ubrizgavanje vitalne boje, čak i kod benignih tumora, apsolutno neštetno po pacijente. Ranija iskustva sa metilen plavim u detekciji SLN kod melanoma kože i raka dojke značajno su nam koristila u izvođenju procedure.

Naša hipoteza je zasnovana na prethodnim saznanjima o anatomiji i putevima limfne drenaže, kliničkim studijama o učestalosti, distribuciji i prognostičkom značaju limfonodalnih metastaza kod diferentovanih tiroidnih karcinoma i kontroverzama u indikacijama za profilaktičkim disekcijama, posebno u lateralnoj regiji vrata.

Koncept provere SLN u lateralnoj regiji vrata mogao bi da pomogne u detekciji stvarno pozitivnih LN (pN1) u grupi pacijenata sa klinički negativnim LN (cN0) i odluci za selektivnu modifikovanu lateralnu disekciju vrata.

Radna hipoteza ovog istraživanja je da se dokaže da je mapiranje stražarskih limfnih nodusa u lateralnoj regiji vrata aplikovanjem metilen plavog pouzdana metoda u detekciji metastaza u lateralnoj regiji vrata pacijenata sa PTK i cN0, što bi omogućilo pravovremenu i adekvatnu, selektivnu disekciju vrata.

2. CILJ

Cilj ovog istraživanja je da se ispita da li je intraoperativno markiranje metilen plavim i provera stražarskih limfnih nodusa pouzdana metoda u detekciji limfonodalnih metastaza u lateralnoj regiji vrata prilikom donošenja odluke za selektivnu modifikovanu lateralnu disekciju vrata pacijenata sa diferentovanim tiroidnim karcinomom sa klinički nezahvaćenim limfnim nodusima.

Radi ostvarenja ovog cilja postavljeni su sledeći zadaci:

1. Ispitati značaj međusobne povezanosti demografskih karakteristika pacijenata i patohistoloških parametara papilarnog tiroidnog karcinoma.
2. Ispitati značaj međusobne povezanosti limfonodalnih metastaza sa demografskim karakteristikama pacijenata i patohistološkim karakteristikama papilarnog tiroidnog karcinoma.
3. Prikazati patohistološke karakteristike stražarskih limfnih nodusa (SLN) i ispitati značaj međusobne povezanosti sa ostalim LN lateralne regije vrata, demografskim karakteristikama pacijenata i patohistološkim karakteristikama papilarnog tiroidnog karcinoma (PTK).
4. Testirati ukupnu pouzdanost metode provere SLN u lateralnoj regiji vrata pomoću stope detekcije SLN, senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost i površinu ispod ROC krive (ROC AUC).
5. Prikazati vreme do pojave relapsa bolesti i preživljavanje u periodu praćenja.

3. MATERIJAL I METODE

Ovo istraživanje predstavlja kohortnu kliničku studiju koja je započeta 2001. godine, a prvi rezultati su objavljeni 2006. godine. Ova doktorska teza predstavlja kontinuitet ove studije.

3.1. Izbor ispitanika

Svi pacijenti su operisani na Klinici za onkološku hirurgiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu, u periodu od 1. januara 2004. do 31. januara 2011. godine.

Istraživanjem su obuhvaćena 153 pacijenta primarno operisana zbog diferentovanog tiroidnog karcinoma sa preoperativno klinički nezahvaćenim limfnim nodusima vrata (cN0). Svi pacijenti su imali patohistološki papilarni tiroidni karcinom (PTK). Pacijenti sa inicijalno klinički uvećanim limfnim nodusima u vratu (cN1), inicijalno udaljenim metastazama (M1) i podatkom o alergiji na lekove nisu uključeni u ovo istraživanje.

Svi ispitanici su dijagnostikovani i lečeni prema „Protokolu za dijagnostiku i lečenje malignih tumora Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije” u Beogradu.²⁰¹

Bolest je stažirana prema kriterijumima Međunarodne TNM klasifikacije malignih tumora.⁷⁴

Sa pacijentima je pre operacije obavljen informativni razgovor o toku operacije čiji opseg zavisi od *ex tempore* patohistološke analize. U svrhe ovog istraživanja, pacijentima je objašnjeno da će im se u okolinu tumora štitaste žlezde ubrizgati mala količina vitalne boje – metilen plavog, koja je neštetni rastvor koji se koristi za prebojavanje limfnih nodusa vrata da bi se izvršila patohistološka analiza i da bi se tokom iste operacije utvrdilo da li imaju metastaze u limfnim nodusima i uradila adekvatna selektivna disekcija vrata.

Svi pacijenti su potpisali opštu saglasnost za lečenje u skladu sa zakonskim regulativama i posebnu saglasnost o mogućim komplikacijama operacije, kao i da pristaju da učestvuju u istraživanju.

3.2. Izbor obeležja posmatranja

Obeležja posmatranja predstavljena su kao specifične kliničke i patohistološke karakteristike pacijenata, tumora, limfnih nodusa, metode markacije i detekcije stražarskih limfnih nodusa (SLN), terapijskog pristupa i postterapijskog praćenja od interesa za istraživanje.

Obeležja posmatranja:

1. Karakteristike bolesnika

- Životno doba u vreme dijagnoze
 - ≤ 45 godina
 - > 45 godina
- Pol
 - Muški
 - Ženski

2. Morfološke i patohistološke karakteristika tumora

- Veličina dominantnog tumora
 - pT1a (≤ 10 mm)
 - pT1b (> 10 ≤ 20 mm)
 - pT2 (> 20 ≤ 40 mm)
 - pT3 (> 40 mm)
- Lokalizacija tumora u režnju štitaste žlezde
 - Gore
 - Dole
 - Centralno
- Multifokalnost tumora
- Patohistološke varijante PTK
 - Klasična varijanta
 - Folikularna varijanta
- Vaskularna invazija tumora
- Kapsularna invazija tumora

3. Patohistološke karakteristike limfnih nodusa vrata
 - Bez metastaza – pN0
 - Metastaze u centralnoj regiji vrata – pN1a
 - Metastaze u lateralnoj regiji vrata – pN1b
 - Ipsilateralno
 - Kontralateralno
4. Karakteristike stražarskih limfnih nodusa (SLN)
 - Prebojenost
 - Učestalost
 - Veličina
 - *Ex tempore* patohistološki nalaz
 - Definitivni patohistološki nalaz
5. Rezultati lečenja
 - Pojava relapsa bolesti
 - Preživljavanje

3.3. Metodologija rada

Dijagnostičke procedure, terapijski pristup i postterapijsko praćenje obavljani su prema kriterijumima Protokola za dijagnostiku i lečenje karcinoma štitaste žlezde Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije.

Podaci o toku bolesti i lečenju svih bolesnika u periodu posmatranja registrovani su u medicinskoj dokumentaciji.

3.3.1. Preoperativna dijagnostika

U preoperativnoj dijagnostici i selekciji za operativno lečenje svih bolesnika urađene su sledeće dijagnostičke procedure:

- fizikalni pregled – anamneza i klinički pregled,
- ultrazvučni pregled vrata i abdomena,

- radiografija pluća i traheje u dva pravca,
- scintigrafija štitaste žlezde sa Tc99m,
- hormonski status – T3, T4, TSH, markeri autoimunosti, tireoglobulin, kalcitonin i parathormon,
- kompletna krvna slika i biohemijske analize krvi, serumski kalcijumi i fosfati,
- pregled ORL specijaliste,
- pregled interniste-kardiologa,
- opcionalno: biopsija tankom iglom (*fine needle aspiration biopsy, FNAb*) za citološki pregled kod palpabilnih nodusa ili ultrazvučno suspektnih nodusa.

3.3.2. Operativno lečenje

Kriterijumi za odluku za operativno lečenje bili su sledeći:

- klinički palpabilni tumor ili tumori u štitastoj žlezdi,
- ultrazvučni nalaz suspektnog tumora u štitastoj žlezdi,
- tumor koji raste, u sklopu hroničnog autoimunskog tireoiditisa,
- scintigrafski nalaz afunkcionalnog „hladnog” nodusa u vratu,
- citološki nalaz folikulske lezije, atipičnih, suspektnih ili malignih ćelija u aspiratu,
- anamnestički podaci o rastućem čvoru u štitastoj žlezdi, promuklost ili otežano gutanje,
- podaci o terapijskoj primeni jonizujućeg zračenja,
- pozitivna familijarna anamneza za maligne bolesti štitaste žlezde pacijenata sa tiroidnim tumorom.

3.3.2.1. Hirurška tehnika

Kriterijumi za izbor operativne procedure postavljani su preoperativno na osnovu hirurške procene i *ex tempore* patohistološke verifikacije papilarnog tiroidnog karcinoma. Svim pacijentima sa dokazanim PTK urađeni su totalna tiroidektomija, centralna disekcija vrata (pre i paratrahealno) i markiranje i biopsija stražarskih limfnih nodusa (SLN) u lateralnoj regiji vrata za patohistološki pregled i, ukoliko su bili zahvaćeni metastazama – selektivna modifikovana lateralna disekcija vrata.

3.3.2.1.1. Totalna tiroidektomija i markiranje i biopsija stražarskih limfnih nodusa

Incizija kože za tiroidektomiju je skoro horizontalna, u fleksionoj brazdi vrata, na 3 cm iznad juguluma, dužine 6 cm, simetrično. Kožno-mišićni režnjevi se oštro preparišu, gornji iznad laringealne prominencije i gornjeg pola štitaste žlezde, donji do sternuma. Pothiodni mišići su oštro raslojeni po središnjoj, avaskularnoj liniji vrata do tiroidne kapsule, kranijalno do tiroidne hrskavice, kaudalno do sternuma. Palpatorno se eksploriše štitasta žlezda i centralna loža vrata.

3.3.2.1.1.1. Naša hirurška tehnika markiranja i detekcije stražarskih limfnih nodusa

Posle tupe eksploracije zahvaćenog tiroidnog lobusa, brizgalicom i insulinskom iglom (27 G) ispod i iznad tumora se aplikuje 0,2 do 0,5 ml 1% rastvora metilen plavog. Pre vađenja igle iz tkiva mesto uboda se koaguliše termokauterom da bi se sprečilo izlivanje boje. Ako je reč o obostranim tumorima, postupak se ponavlja i sa druge strane.

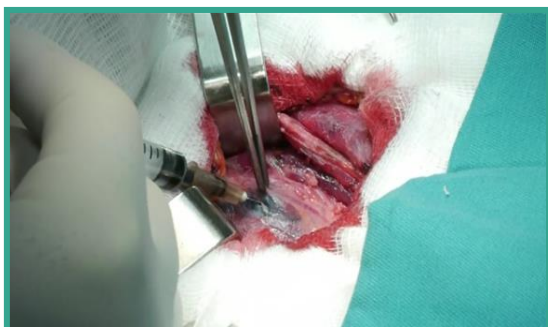
Izuzetno je značajno da se nijedna struktura ne preseca pre ni 10 minuta posle aplikacije boje da bi se omogućilo da boja prirodnim putem uđe u limfne sudove i „doputuje” do regionalnih limfnih nodusa.

U nastavku operacije pristupa se lateralnoj regiji vrata oštrim razdvajanjem *sternohioidnog* i *sternokleidomastoidnog mišića* i identifikuje se *vena jugularis interna* (VJI), a zatim progresivno disekuje ispod i iznad *omohioidnog mišića* i pažljivo traže prebojeni limfni sud(ovi) i limfni nodus(i). Nakon vizuelne identifikacije, pristupa se disekciji prebojenog i okolnih neprebojenih nodusa i masnog tkiva.

Svi preparati se šalju na *ex tempore* patohistološku analizu smrznutih preparata. Ako se potvrde metastaze, radi se istovremena *selektivna modifikovana lateralna disekcija vrata*. U sklopu metodologije prebojene limfne noduse označili smo kao *sentinel limfne noduse (SLN)*, okolne neprebojene kao *non-sentinel LN (nSLN)*. Ukoliko se ne pronade prebojeni LN a identifikuje se prebojeni aferentni limfni sud, tada se radi biopsija najbližeg LN. Ako je reč o obostranim karcinomima, postupak se ponavlja i sa suprotne strane. Ukoliko se prebojeni SLN pronađu sa kontralateralne strane, postupak biopsije se takođe ponavlja. Sve urađeno se detaljno opisuje u operativnom nalazu.

Specifičnost naše metode je u tome što pratimo tok vitalne boje u limfne noduse lateralne regije vrata, s obzirom na to da se LN centralne regije vrata rutinski

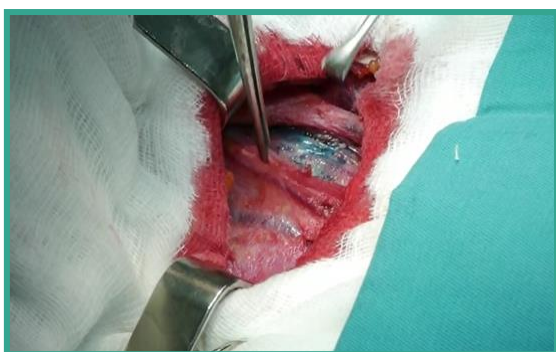
(profilaktički) disekuju u sklopu proširene totalne tiroidektomije posle patohistološki dokazanog karcinoma.



Slika 2 – Peritumorsko ubrizgavanje 1% rastvora metilen plavog



Slika 3 – Elektrokoagulacija mesta ubrizgavanja – prevencija izlivanja boje



Slika 4 – Pristup lateralnoj regiji vrata



Slika 5 – Identifikacija prebojenog limfnog suda u blizini omohioidnog mišića



Slika 6 – Biopsija stražarskih limfnih nodusa – SLNb



Slika 7 – SLN se šalju na ex tempore PH analizu

3.3.2.1.1.2. Totalna tiroidektomija

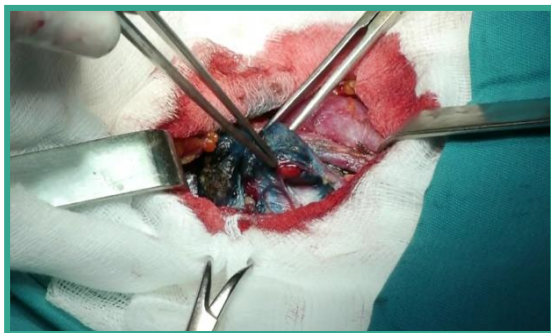
Ekstrakapsularno se prepariše zahvaćeni lobus, pri čemu se čuvaju ogranci tiroidnih krvnih sudova. Preparacija je progresivna, prema zadnjoj strani lobusa. Ogranci srednje tiroidne vene podvezuju se posle grananja na kapsuli lobusa, radi

obezbeđivanja dela vaskularizacije za *paratiroidne žlezde*. Makaze su postavljene paralelno pretpostavljenom toku *n. laryngeus recurrens-a (NLR)*.

Pristupa se gornjem polu lobusa. Ako su vlakna *sternotiroidnog mišića* intimno vezana za kapsulu lobusa, mogu se preseći. Lobus se sa spoljašnje strane odvoji ekstrakapsularno, a sa unutrašnje od *larinksa*, gde se podvežu anastomotični krvni sudovi. Pažljivo se prepariše *gornja tiroidna arterija* u nivou grananja na prednjeunutrašnju i prednjebočnu granu, koje se podvežu neresorptivnim ligaturama što bliže kapsuli parenhima radi prevencije povređivanja *gornjeg laringealnog nerva*. *Gornja tiroidna vena* se podvezuje odvojeno zbog prevencije arteriovenske fistule. Zadnje grane gornje vaskularne peteljke čuvaju se zbog vaskularizacije gornje paratiroidne žlezde. Gornji pol je tako potpuno oslobođen i mobilan.

Pristupa se donjem polu gde se pronade stablo *donje tiroidne arterije* koja se podvezuje, već se nastavi sa pedantnom eksploracijom pararekurensnog prostora, koji može biti ispunjen metastatskim limfnim nodusima. Nijedna vaskularna struktura se ne preseca do pronalaženja NLR i donje paratiroidne žlezde. Pronađeni nerv se pažljivo disekuje kaudalno prema medijastinumu i kranijalno sve do ulaska u larinks. Iznad mesta ulaska u larinks obično se pronalazi gornja paratiroidna žlezda, koja je često intimno vezana za kapsulu lobusa. Pedantnom preparacijom očuva se na vaskularnoj peteljci, koja se podvezuje resorptivnom ligaturom. Pošto je nerv preparisan celom dužinom kroz vrat, podvezuju se i presecaju krvni sudovi u *Berry-evom ligamentu*, neposredno iznad nerva. Terminalni ogranci donjih tiroidnih krvnih sudova podvežu se i preseku po pronalaženju i očuvanju donje paratiroidne žlezde na vaskularnoj peteljci. Zatim se ceo lobus obrije sa traheje. Preparat lobusa sa istmusom šalje se na *ex tempore* histopatološku proveru. Po dobijanju nalaza papilarnog tiroidnog karcinoma, postupak se ponavlja sa drugim lobusom uz *ex tempore* PH proveru.

Redosled postupaka može da se promeni zavisno od intraoperativnog nalaza. Takođe, zavisno od mogućnosti, korišćena su druga tehnička pomagala – termokauter, bipolarna pinceta, ultrazvučni disekcioni aparati.



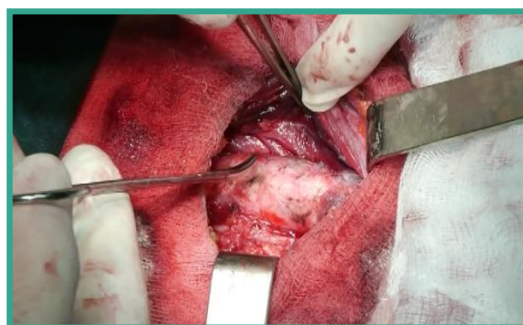
Slika 8 – Desna lobektomija – donja paratiroidna žlezda



Slika 9 – Desna lobektomija – desni n. laryngeus recurrens



Slika 10 – Leva lobektomija – levi n. laryngeus recurrens



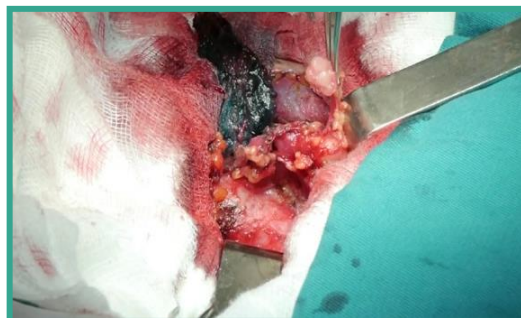
Slika 11 – Centralna regija vrata posle totalne tiroidektomije

3.3.2.1.2. Centralna disekcija vrata (CND)

Operacija se nastavlja disekcijom limfnih nodusa prelaringealnog (*Delfski limfni nodusi*), pretrahealnog i paratrahealnog prostora (*VI regija vrata*), uz očuvanje NRL i paratiroidnih žlezda. Opseg disekcije je lateralno do *arterije carotis communis (ACC)*, medijalno do *jednjaka* levo i *traheje* desno, kranijalno do *krikoidne hrskavice grkljana*, kaudalno do *brahiocefaličnog stabla* i prednjeg gornjeg medijastinuma. Tkivo koje je disekovano uredno se obeleži i šalje na standardnu PH analizu.



Slika 12 – Centralna disekcija vrata – Delfski, prelaringealni LN



Slika 13 – Centralna disekcija vrata – para i pretrahealni LN



Slika 14 – Proširena totalna tiroidektomija – tireoidea i centralni LN vrata u bloku

3.3.2.1.3. Modifikovana radikalna disekcija vrata (MRND)

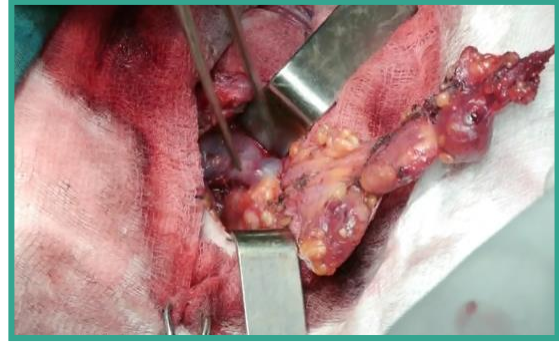
Ukoliko *ex tempore* PH nalaz pokaže da su limfni nodusi uklonjeni tokom SLN biopsije zahvaćeni metastazama, pristupa se modifikovanoj radikalnoj disekciji vrata u istom aktu. Ako se limfonodalne metastaze dokažu na standardnoj PH analizi, MRND se radi kao nova operacija.

MRND se može obaviti istim pristupom uz produženje incizije kože, ali se može napraviti dodatna incizija kože u predelu gornje trećine jugulokarotidne regije. Standardna MRND, tzv. funkcionalna disekcija, obuhvata limfne noduse II, III i IV regije vrata, koji su najčeće mesto metastaziranja u jugulokarotidnoj regiji. Ako su klinički zahvaćeni limfni nodusi u regiji V, radi se i disekcija te regije.

Prepariše se VJI duž prednje ivice sternokleidomastoidnog mišića. Vagina vasorum se otvara ukoliko su limfni nodusi intimno vezani za venu. Tada se identifikuje *n. vagus* i čuva u svom toku kroz vrat. Mobilize se omohoidni mišić, uz progresivnu disekciju duž vene od retroklavikularnog prostora, gde se preparišu *a. i v. transversa colli superficialis*, do *jugularnog foramena* na bazi lobanje. U nivou facijalne vene očuva se *n. hypoglossus*. U trouglu mastoidnog nastavka, trapezastog i sternokleidomastoidnog mišića očuva se *n. accessorius*. Disektat se oštro odvaja od skalenske muskulature i predstavlja anatomske odlivak vrata. Ceo preparat se šalje na standardnu PH obradu.



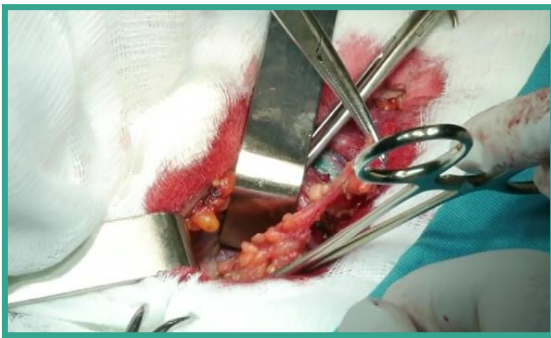
Slika 15 – Modifikovana radikalna lateralna disekcija vrata



Slika 16 – Modifikovana radikalna lateralna disekcija vrata

3.3.2.1.4. Selektivna modifikovana letaralna disekcija vrata

Podrazumeva funkcionalnu disekciju vrata u slučaju klinički nezahvaćenih LN, gde su metastaze PH dokazane samo SLN tokom biopsije. Tehnika disekcije je praktično ista kao i kod MRND, ali se radikalnost disekcije „do u zdravo” procenjuje na osnovu *ex tempore* PH nalaza limfnih nodusa po regijama vrata u toku disekcije.



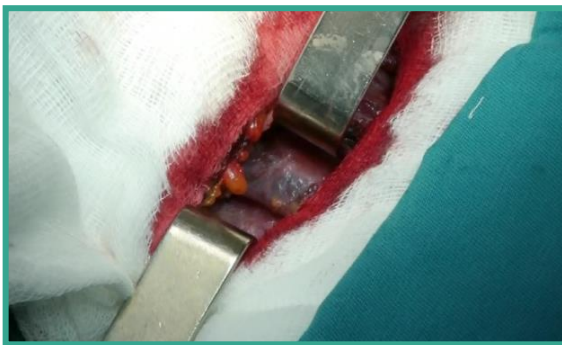
Slika 17 – Selektivna modifikovana lateralna disekcija vrata



Slika 18 – Selektivna modifikovana lateralna disekcija vrata



Slika 19 – Selektivna modifikovana lateralna disekcija vrata



Slika 20 – Selektivna modifikovana lateralna disekcija vrata

3.3.3. Patohistologija (metodologija)

Patohistološka analiza sentinel limfnih nodusa (SLN) podrazumeva:

- intraoperativnu patohistološku dijagnostiku i
- standardnu (definitivnu) patohistološku dijagnostiku.

3.3.3.1. Intraoperativna dijagnostika (*ex tempore*) stražarskih limfnih nodusa

Metoda je podrazumevala makroskopski i mikroskopski pregled svih dostavljenih nodusa. Limfni nodusi manji od 5 mm zamrzavali su se u celini ili su se delili na dva dela, pa su se obe polovine zamrzavale. Limfni nodusi veći od 5 mm sekli su se u razmacima od 2 do 3 mm, a zamrzavali su se makroskopski reprezentativni tkivni preseci (u proseku dva-tri preseka)

Zamrznuti preseci debljine 4 do 5 mikrona bojeni su standardnom hematoksilin-eozin (HE) metodom (prosečno tri do četiri pločice sa po dva-tri preseka). Ostatak tkiva se standardno procesirao.

3.3.3.2. Standardna (definitivna) dijagnostika

Sentinel limfni nodus (nodusi) koji je bio negativan (bez malignih ćelija) na HE bojenju procesirao se na sledeći način: iz parafinskog bloka urađeni su serijski preseci u intervalima od 250 do 300 mikrona. Parafinski serijski preseci debljine 4 do 5 mikrona bojeni su HE metodom. Ukoliko su na HE presecima bili uočeni suspektni ćelijski depoziti, urađeni su novi preseci, na kojima je primenjena imunohistohemijska metoda bojenja.

Za utvrđivanje metastatskih depozita papilarnog karcinoma štitnjače korišćeno je antitireoglobulin-antitelo (*Monoclonal Mouse Anti-Human Thyreoglobulin Antibody, Clone 2H11+6E1*) uz detekcioni sistem (*Ultravision HRP Labeled Polymer*). Primarno antitelo i propratni reagensi proizvodi su firme *Thermo-Labvision®*.

3.3.4. Postoperativno lečenje – adjuvantna terapija

Adjuvantno lečenje sprovedeno je primenom radioaktivnog joda (J131) i (ili) spoljašnje radioterapije, prema protokolu.

- Terapija radioaktivnim jodom (J131) – u slučaju dobro diferentovanih karcinoma kada na postoperativnoj scintigrafiji, 4 do 6 nedelja od operacije, postoji rezidualno ili ektopično tiroidno tkivo sa vezivanjem radio obeleživača većim od 2% (*Whole body scintigraphy, WBS*) i (ili) PH proširenosti bolesti.
- Transkutana (spoljašnja) radioterapija ukoliko je hirurška egzereza nekompletna prema operativnom nalazu hirurga.

3.3.5. Postterapijsko praćenje

U toku postterapijskog praćenja registrovali smo dužinu praćenja bolesnika, pojavu, lokalizaciju, lečenje i ishod ispitanika sa relapsom, smrtne ishode i uzrok smrti.

- Dužina praćenja bolesnika u mesecima (do relapsa, smrti, gubitka ispitanika iz studije i kraja istraživanja)
- Pojava relapsa (ne, da)
- Lokalizacija relapsa (nedisekovani homolateralni limfni nodusi vrata, nedisekovani kontralateralni limfni nodusi vrata, udaljene metastaze)
- Lečenje relapsa (hirurško, hirurško + RAJ, hirurško + RT, RAJ)
- Ishod ispitanika sa relapsom (živi, umrli)
- Smrtni ishod (ne, da)
- Uzrok smrt (PTK, drugo)

Četiri nedelje nakon operacije:

- klinički pregled,
- kompletna krvna slika i biohemijske analize krvi sa vrednostima PTH, serumskog kalcijuma i fosfata,
- određivanje tiroidnog statusa – T4, TSH i tireoglobulin (Tg) i Tg antitela u uslovima TSH stimulacije,

- scintigrafija celog tela sa J^{131} (WBS),
- prezentacija Konzilijumu radi predloga dalje terapije,
- ako ne postoje indikacije za radiojodnu terapiju uvodi se supresivno-supstituciona terapija L-Thyroxinom u inicijalnoj dozi od 2,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$.

Dva meseca nakon operacije:

- hormonski status radi procene adekvatnosti supresivno-supstitucione terapije L-Thyroxinom, pri čemu vrednosti serumskog TSH moraju biti suprimirane uz praćenje nivoa Tg i TgAt.

Postterapijske kontrole (*follow-up*) sprovedene su na tri meseca tokom prve godine, na četiri meseca tokom druge godine i na šest meseci do pete godine nakon operacije. Posle pete godine praćenje je sprovedeno jednom godišnje, a po potrebi i češće:

- klinički pregled i US pregled,
- FT4, TSH, Tg i TgAt,
- WBS sa J^{131} po potrebi.

3.3.5.1. Relaps bolesti

Relaps bolesti definiše se pojavom novog tumorskog rasta u loži štitaste žlezde, pojavom uvećanih limfnih nodusa u vratu i (ili) udaljenih metastaza i (ili) porastom vrednosti tireoglobulina u serumu šest meseci posle primarnog lečenja.

Dijagnostika relapsa:

- palpabilna tumorska masa u loži štitaste žlezde i vrata,
- UZ dijagnostika,
- Rtg pregled pluća, kostiju i lobanje,
- scintigrafija celog tela (WBS) sa J^{131} ,
- CT i/ili NMR pregled,
- porast nivoa serumskog Tg, koji je do tada bio u referentnim vrednostima.

Lečenje relapsa:

- hirurško lečenje lokalnog i regionalnog relapsa i solitarnih udaljenih metastaza,
- terapija radiokativnim jodom J^{131} ,

- spoljašnja radioterapija,
- konzilijarno razmatranje primene hemioterapije.

Postterapijsko praćenje je prikazano kao vreme praćenja u mesecima od operacije do poslednje kontrole, odnosno do datuma pojave recidiva (relapsa) ili smrtnog ishoda za umrle ispitanike.

3.4. Statistička analiza

U radu su korišćene deskriptivne statističke metode grupisanje, grafičko prikazivanje, mere centralne tendencije (aritmetička sredina – \bar{X} , medijana – med), mere varijabiliteta (standardna devijacija – sd, koeficijent varijacije – cv i relativni brojevi). Od metoda analitičke statistike u radu smo primenili Hi kvadrat test (χ^2), Spearman-ov test tačne verovatnoće nulte hipoteze (R), jednofaktorske parametarske (F_x , F_p) i neparametarske (Kruskal–Wallis-ov test – H) analize varijanse, multinomijalna logistička regresiona analiza, Kaplan–Meier kriva preživljavanja. Senzitivnost, specifičnost, PPV, NPV i ukupna pouzdanost metode biće ispitivana standardnim metodama i uz pomoć ROC (ROC AUC) krive. Za statističku analizu korišćen je Statistički paket programa SPSS verzija 17.1.

4. REZULTATI

Rezultati ove doktorske disertacije prikazani su sistematski, sledeći ciljeve i zadatke istraživanja.

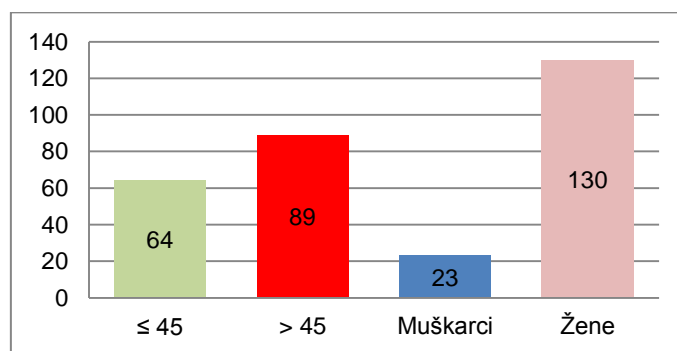
Istraživanjem su obuhvaćena 153 pacijenta primarno operisana zbog papilarnog tiroidnog karcinoma sa preoperativno klinički nezahvaćenim limfnim nodusima vrata (N0). Svi pacijenti su imali patohistološki dokazan papilarni tiroidni karcinom (PTK). Pacijenti sa inicijalno klinički uvećanim limfnim nodusima u vratu (N1) i (ili) udaljenim metastazama (M1) i podatkom o alergiji na lekove nisu uključeni u ovo istraživanje

4.1. Ispitati značaj međusobne povezanosti demografskih karakteristika pacijenata i patohistoloških parametara papilarnog tiroidnog karcinoma

4.1.1. Demografske karakteristike pacijenata – životno doba i pol

Prosečna životna dob pacijenata u vreme dijagnoze iznosila je 47,52 godine (Mod 54). Najmlađi pacijent imao je 14, a najstariji 76 godina.

U svrhe daljeg istraživanja, na osnovu pravila TNM klasifikacije tiroidnih karcinoma i prognostičkih parametara, pacijente smo rangirali u dve starosne grupe – mlađi i stariji od 45 godina u vreme dijagnoze. Oko dve petine (41,8%) pacijenata bili su mlađi, a oko tri petine (58,2%) stariji od 45 godina u vreme dijagnoze. Od 153 pacijenta, 130 (85%) bilo je ženskog, a 23 (15%) muškog pola (grafikon 1).



Grafikon 1. Učestalost pacijenata prema kategorijama životnog doba i pola

4.1.2. Karakteristike tumora

Kod svih pacijenata (153) patohistološki je dijagnostikovao PTK. U svrhe ovog istraživanja analizirali smo sledeće morfološke i patohistološke karakteristike PTK: veličinu primarnog tumora, lokalizaciju tumora u režnju štitaste žlezde, multifokalnost, patohistološke varijante, postojanje vaskularne i kapsularne invazije tumora.

4.1.2.1. Veličina primarnog tumora i pT klasifikacija

Prosečna veličina dominantnog tumora najvećem prečniku iznosila je 12,41 mm. Najmanji izmereni tumor imao je prečnik od 1 mm, a najveći 50 mm.

Prema kriterijumima TNM klasifikacije tiroidnih karcinoma, sve tumore smo prema rangovima veličina podelili u pT kategorije. Gotovo 60% pacijenata imalo je tumor manji od 1 cm (pT1a), odnosno mikrokarcinom, 1/4 tumore veličine između 1 i 2 cm (pT1b), tumore veličine između 2 i 4 cm (pT2) imalo je 14,4%, dok je tumore veće od 4 cm u prečniku (pT3) imalo svega 3,3% pacijenata. Ukupno, 82,3% pacijenata imalo je tumore manje od 2 cm (pT1) – (tabela 3).

Tabela 3 - Veličina dominantnog tumora i pT klasifikacija

VELIČINA TUMORA u mm			
<i>N</i>			153
<i>Srednja vrednost</i>			12.41
<i>Med</i>			9.00
<i>Mod</i>			3
<i>SD</i>			10.981
pT KLASIFIKACIJA			
	Dimenzije	Učestalost	Procenat (%)
<i>pT1a</i>	≤ 10mm	88	57.5
<i>pT1b</i>	>10mm ≤20mm	38	24.8
<i>pT2</i>	>20mm ≤ 40mm	22	14.4
<i>pT3</i>	>40mm	5	3.3
<i>Ukupno</i>		153	100.0

4.1.2.2. Lokalizacija papilarnog tiroidnog karcinoma i multifokalnost

Lokalizaciju dominantnog tumora u režnju štitaste žlezde odredili smo na osnovu patohistološkog izveštaja u odnosu na intraoperativno markiranje, koje se standardno obavlja prema intraoperativnim hirurško-patološkim konsultacijama. Tumor u gornjoj trećini režnja imalo je 13,7% pacijenata. Tumore u donjoj trećini i tumore u srednjoj (centralno i istmus) trećini imalo je po 1/4 pacijenata, dok je više od jednog tumora (fokusa) imala 1/3 pacijenata.

Multifokalnost (MF) označava postojanje više od jednog fokusa tumora, bez obzira na lokalizaciju u štitastoj žlezdi. Prema preporukama TNM klasifikacije, veličina najvećeg fokusa određuje i pT kategoriju. Zbog daljeg ispitivanja i značaja multifokalnosti kao specifičnog parametra prirode i prognoze PTK, tu kategoriju smo posebno izdvojili. Multifokalne tumore imala je 1/3 (34%) pacijenata (tabela 4).

Tabela 4 - Lokalizacija tumora u tiroidnom režnju

LOKALIZACIJA TUMORA	Učestalost	Procenat (%)
<i>Gore</i>	21	13.7
<i>Dole</i>	39	25.5
<i>Centralno</i>	41	26.8
<i>Multifokalno</i>	52	34.0
<i>Ukupno</i>	153	100.0



Slika 21. Lokalizacija tumora u tiroidnom režnju

4.1.2.3. Patohistološke karakteristike papilarnog tiroidnog karcinoma

Patohistološke karakteristike PTK su važni prognostički i prediktivni parametri u proceni stepena agresivnosti PTK i terapijskog pristupa.

Pacijenti u našoj studiji imali su dve varijante PTK. Klasičnu varijantu PTK (KVPTK) imalo je oko 3/4 pacijenata, dok je folikularnu varijantu PTK (FVPTK) imala 1/4 ispitanika.

Vaskularna invazija tumora bila je uočena kod 19 (12,4%) pacijenata, dok je kapsularna invazija tumora postojala kod oko 1/4 (26,8%) pacijenata (tabela 5).

Tabela 5 - Patohistološke karakteristike papilarnog tiroidnog karcinoma

PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE PTK	UČESTALOST	PROCENAT (%)
<i>PH varijanta tumora</i>		
PTK klasičn	112	73.2
PTK folikularna varijanta	41	26.8
<i>Ukupno</i>	153	100.0
<i>Vaskularna invazija tumora</i>		
Ne	134	87.6
Da	19	12.4
<i>Ukupno</i>	153	100.0
<i>Kapsularna invazija tumora</i>		
Ne	112	73.2
Da	41	26.8
<i>Ukupno</i>	153	100.0

4.1.3. Ispitati značaj međusobne povezanosti demografskih karakteristika pacijenata i kategorija veličina papilarnih tiroidnih karcinoma

U vreme dijagnoze oko dve trećine muškaraca bilo je starije od 45 godina, dok je distribucija ženskog pola prema starosnim grupama bila ravnomerna.

U grupi pacijenata mlađih od 45 godina, 1/2 pacijentkinja je imala tumore veličine pT1a, oko 28% tumore veličine pT1b, oko 14% tumore veličine pT2 i svega 3,6% imalo je tumore veće od 4 cm (pT3) u prečniku. U grupi mlađih muškaraca, tumore veličina pT1a i pT2 imala je po 1/4 pacijenata, dok je tumore veličina pT1b imala 1/2 pacijenata.

U grupi starijih pacijenata tumore veličine pT1a imalo je oko 60% i muškaraca i žena. Tumore veličine pT1b imalo je 13,3% muškaraca i oko 21,6% žena, dok je tumore

veliĉine pT2 imao sliĉan procenat pacijenata, ali u obrnutoj distribuciji prema polu. Tumore veliĉine pT3 imalo je svega 6,7% pacijenata i 2,7% pacijentkinja.

Razlika uĉestalosti pacijenata prema ispitivanim kategorijama, meĊutim, nije bila statistiĉki znaĉajna ($p > 0,05$) (tabela 6).

Tabela 6 - Uĉestalost pacijenata prema kategorijama Źivotnog doba, pola i veliĉina papilarnog tiroidnog karcinoma

Źivotna dob pT klasifikacija			POL		Total
			MUŠKI	ŹENSKI	
≤45 godina	pT1a	broj	2	30	32
		%	25.0%	53.6%	50.0%
	pT1b	broj	4	16	20
		%	50.0%	28.6%	31.2%
	pT2	broj	2	8	10
		%	25.0%	14.3%	15.6%
pT3	broj	0	2	2	
	%	.0%	3.6%	3.1%	
Ukupno		broj	8	56	64
		%	100.0%	100.0%	100.0%
>45 godina	pT1a	broj	9	47	56
		%	60.0%	63.5%	62.9%
	pT1b	broj	2	16	18
		%	13.3%	21.6%	20.2%
	pT2	broj	3	9	12
		%	20.0%	12.2%	13.5%
pT3	broj	1	2	3	
	%	6.7%	2.7%	3.4%	
Ukupno		broj	15	74	89
		%	100.0%	100.0%	100.0%

≤ 45 ; $\chi^2 = 2,971$; $df = 3$; $p = 0,396$; $C = 0,211$; > 45 ; $\chi^2 = 1,598$; $df = 3$; $p = 0,660$; $C = 0,133$

4.1.4. Ispitati značaj međusobne povezanosti demografskih karakteristika pacijenata i morfoloških i patohistoloških karakteristika papilarnog tiroidnog karcinoma

4.1.4.1. Životna dob i patohistološke karakteristike papilarnog tiroidnog karcinoma

U grupi starijih ispitanika multifokalne tumore imalo je 65,4%, a u grupi mlađih 34,6% pacijenata. Razlika učestalosti prema kategorijama životnog doba i multifokalnosti nije bila statistički značajna ($p=0,194$; $p>0,05$).

Klasičnu varijantu PTK imalo je 56,2% pacijenata u grupi starijih i 43,8% pacijenata u grupi mlađih ispitanika. Folikularnu varijantu PTK imalo je 63,4% starijih i 36,6% mlađih pacijenata. Razlika učestalosti prema kategorijama životnog doba i PH varijanti PTK nije bila statistički značajna ($p=0,426$; $p>0,05$).

Kapsularna invazija je postojala kod 56,1% tumora starijih pacijenata i u 43,9% tumora mlađih pacijenata sa PTK. Međutim, razlika učestalosti prema kategorijama životnog doba i postojanja kapsularne invazije nije bila statistički značajna ($p=0,753$; $p>0,05$).

Vaskularna invazija bila je postojala kod 31,6% tumora starijih pacijenata i u 68,4% tumora kod mlađih pacijenata. Razlika učestalosti po kategorijama životnog doba i postojanja vaskularne invazije tumora bila je statistički značajna ($p=0,012$; $p<0,05$; $r=0,2$). Vaskularna invazija je bila značajno češća u PTK pacijenata mlađih od 45 u vreme dijagnoze (tabela 7 i grafikon 2).

Tabela 7 - Učestalost pacijenata prema kategorijama životnog doba i patohistoloških karakteristika papilarnog tiroidnog karcinoma

		MULTIFOKALNOST		Total
		NE	DA	
>45 god	broj	55	34	89
	%	54.5%	65.4%	58.2%
≤45 god	broj	46	18	64
	%	45.5%	34.6%	41.8%
Ukupno	broj	101	52	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 1,685; df=1; p=0,194; r=0,104$

		PH varijanta PTK		Total
		Klasična	Folikularna	
>45 god	broj	63	26	89
	%	56.2%	63.4%	58.2%
≤45 god	broj	49	15	64
	%	43.8%	36.6%	41.8%
Ukupno	broj	112	41	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%

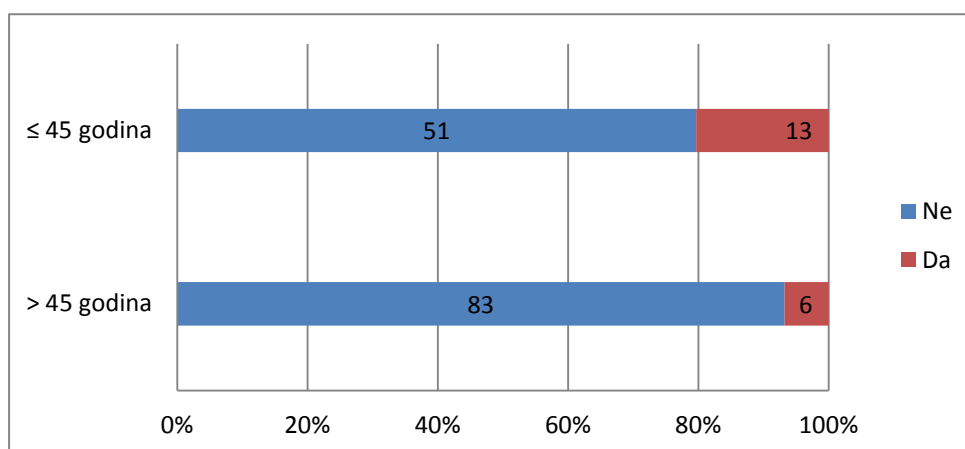
$\chi^2 = 0,633; df=1; p=0,426; r=0,064$

		KAPSULARNA INVAZIJA TUMORA		Total
		NE	DA	
>45 god	broj	66	23	89
	%	58.9%	56.1%	58.2%
≤45 god	broj	46	18	64
	%	41.1%	43.9%	41.8%
Ukupno	broj	112	41	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 0,099; df=1; p=0,753; r=0,025$

		VASKULARNA INVAZIJA TUMORA		Total
		NE	DA	
>45 god	broj	83	6	89
	%	61.9%	31.6%	58.2%
≤45 god	broj	51	13	64
	%	38.1%	68.4%	41.8%
Ukupno	broj	134	19	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 6,304; df=1; p=0,012; p;< 0,05; r=0,199$



$\chi^2=6,304; df=1; p=0,012; p;< 0,05; r=0,199$

Grafikon 2. Učestalost vaskularne invazije prema kategorijama životnog doba

4.1.4.2. Pol i patohistološke karakteristike papilarnog tiroidnog karcinoma

Učestalosti pacijenata muškog i ženskog pola nisu se značajno razlikovale po kategorijama postojanja multifokalnosti, patohistoloških varijanti PTK, postojanja kapsularne i vaskularne invazije PTK ($p > 0,05$) – (tabela 8).

Tabela 8 - Učestalost pacijenata prema kategorijama životnog doba i patohistoloških karakteristika papilarnog tiroidnog karcinoma

		MULTIFOKALNOST		Total
		NE	DA	
MUŠKI	broj	17	6	23
	%	16.8%	11.5%	15.0%
ŽENSKI	broj	84	46	130
	%	83.2%	88.5%	85.0%
Ukupno	broj	101	52	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 0,753$ $df=1$; $p=0,386$; $r=0,070$

		HP VARIJANTA PTK		Total
		KLASIČNA	FOLIKULARNA	
MUŠKI	broj	14	9	23
	%	12.5%	22.0%	15.0%
ŽENSKI	broj	98	32	130
	%	87.5%	78.0%	85.0%
Ukupno	broj	112	41	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 2,090$ $df=1$; $p=0,147$; $r=0,176$

		KAPSULARNA INVAZIJA TUMORA		Total
		NE	DA	
MUŠKI	broj	16	7	23
	%	14.3%	17.1%	15.0%
ŽENSKI	broj	96	34	130
	%	85.7%	82.9%	85.0%
Ukupno	broj	112	41	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 0,183$ $df=1$; $p=0,669$; $r=0,035$

		VASKULARNA INVAZIJA TUMORA		Total
		NE	DA	
MUŠKI	broj	20	3	23
	%	14.9%	15.8%	15.0%
ŽENSKI	broj	114	16	130
	%	85.1%	84.2%	85.0%
Ukupno	broj	134	19	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 0,010$ $df=1$; $p=0,921$; $r=0,008$

4.1.5. Ispitati značaj međusobne povezanosti veličine tumora i ostalih morfoloških i patohistoloških karakteristika papilarnog tiroidnog karcinoma

4.1.5.1. Veličina tumora i lokalizacija papilarnog tiroidnog karcinoma u tiroidnom režnju

U gornjoj trećini režnja najčešće su bili lokalizovani mikrokarcinomi, odnosno karcinomi manji od 1 cm u prečniku (61,9%), dok je ova lokalizacija bila zastupljena kod 38,1% pacijenata sa većim tumorima. I mali i veći tumori bili su podjednako lokalizovani u srednjoj i donjoj trećini režnja. Tumori pT1a kategorije su češće bili multifokalni (62,3%) nego tumori veći od 1 cm u prečniku.

Uočene razlike učestalosti po kategorijama veličina PTK i lokalizacije, međutim, nisu bile statistički značajne ($p=0,102$; $p>0,05$) – (tabela 9).

Tabela 9 - Učestalost pacijenata prema kategorijama veličina i lokalizacije papilarnog tiroidnog karcinoma

		LOKALIZACIJA TUMORA				TOTAL
		GORE	DOLE	CENTRALNO	MULTIFOKALNO	
<i>pT1a</i>	broj	13	20	22	33	88
	%	61.9%	52.6%	53.7%	62.3%	57.5%
<i>pT1b</i>	broj	6	14	6	12	38
	%	28.6%	36.8%	14.6%	22.6%	24.8%
<i>pT2</i>	broj	2	4	9	7	22
	%	9.5%	10.5%	22.0%	13.2%	14.4%
<i>pT3</i>	broj	0	0	4	1	5
	%	.0%	.0%	9.8%	1.9%	3.3%
<i>Ukupno</i>	broj	21	39	41	52	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 14,627$; $df=9$; $p=0,102$; $r=0,295$

		LOKALIZACIJA TUMORA				TOTAL
		GORE	DOLE	CENTRALNO	MULTIFOKALNO	
<i>pT1a</i>	broj	13	20	22	33	88
	%	61.9%	52.6%	53.7%	62.3%	57.5%
<i>pT1b +pT2+pT3</i>	broj	8	18	19	20	65
	%	38.1%	47.4%	46.3%	37.7%	42.5%
<i>Ukupno</i>	broj	21	38	41	53	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 1,275$; $df=3$; $p=0,735$; $r=0,091$

4.1.5.2. Veličina tumora i patohistološke karakteristike papilarnog tiroidnog karcinoma

Klasičnu varijantu PTK imalo je 60,7% mikrokarcinoma, 24% tumora pT1b veličina i oko 15% tumora većih od 2 cm u prečniku (pT2+pT3). Folikularnu varijantu PTK imalo je 48,8% mikrokarcinoma, oko 27% tumora pT1b i 24,4% tumora većih od 2 cm. Razlika učestalosti po kategorijama veličina PTK i PH varijanti PTK nije bila statistički značajna ($p>0,05$).

Tumorsku kapsularnu invaziju (KI+) imalo je 26,8% PTK, dok 73,2% nije imalo kapsularnu invaziju (KI-).

Mikrokarcinomi najčešće nisu imali kapsularnu invaziju. U grupi pacijenata sa kapsularnom invazijom ona je postojala kod 24,4% mikrokarcinoma, 31,7% tumora pT1b veličina i kod oko 44% PTK većih od 2 cm u prečniku. Mikrokarcinomi značajno češće nisu imali, dok su PTK veći od 1 cm značajno češće imali kapsularnu invaziju.

Razlika učestalosti po kategorijama veličina PTK i kapsularne invazije bila je statistički visoko značajna ($p=0,000$; $p<0,001$; $r=0,424$)

Nepostojanje vaskularne invazije najčešće je registrovano kod mikrokarcinoma. U grupi sa vaskularnom invazijom njeno postojanje je registrovano kod 15,8% mikrokarcinoma, 63,2% tumora veličina pT1b i 21,1% PTK većih od 2 cm u prečniku. Mikrokarcinomi značajno češće nisu imali, dok su PTK pT1b veličine značajno češće imali vaskularnu invaziju.

Razlika učestalosti po kategorijama veličina PTK i vaskularne invazije je statistički visoko značajna ($p=0,000$; $p<0,001$; $r=0,337$) (tabela 10; grafikoni 3 i 4).

Tabela 10 - Učestalost veličina papilarnog tiroidnog karcinoma prema kategorijama PH varijanti, kasularne i vaskularne invazije

		PTK KLASIČNI	FOLIKULARNA VARIJANTA	TOTAL
<i>pT1a</i>	broj	68	20	88
	%	60.7%	48.8%	57.5%
<i>pT1b</i>	broj	27	11	38
	%	24.1%	26.8%	24.8%
<i>pT2+ pT3</i>	broj	17	10	27
	%	15.2%	24.4%	17.7%
<i>Ukupno</i>	broj	112	41	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%

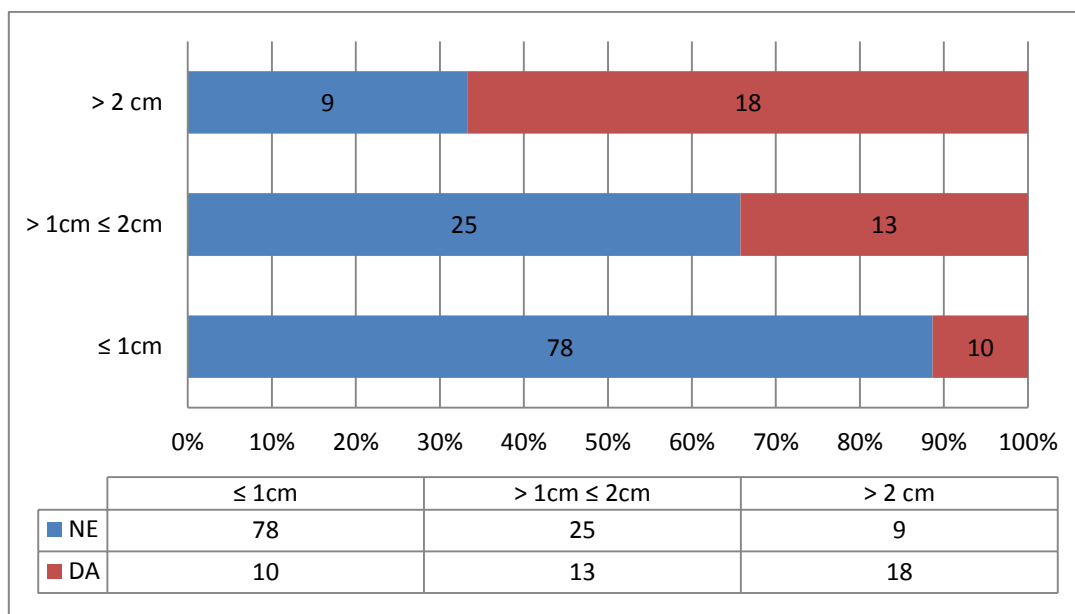
$\chi^2 = 3,184$; $df=2$; $p=0,364$; $r=0,143$

		KAPSULARNA INVAZIJA TUMORA		TOTAL
		NE	DA	
<i>pT1a</i>	broj	78	10	88
	%	69.6%	24.4%	57.5%
<i>pT1b</i>	broj	25	13	38
	%	22.3%	31.7%	24.8%
<i>pT2+pT3</i>	broj	9	18	27
	%	8.0%	43.9%	17.6%
<i>Ukupno</i>	broj	112	41	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 33,629$; $df=2$; $p=0,000$; $p<0,001$; $r=0,424$

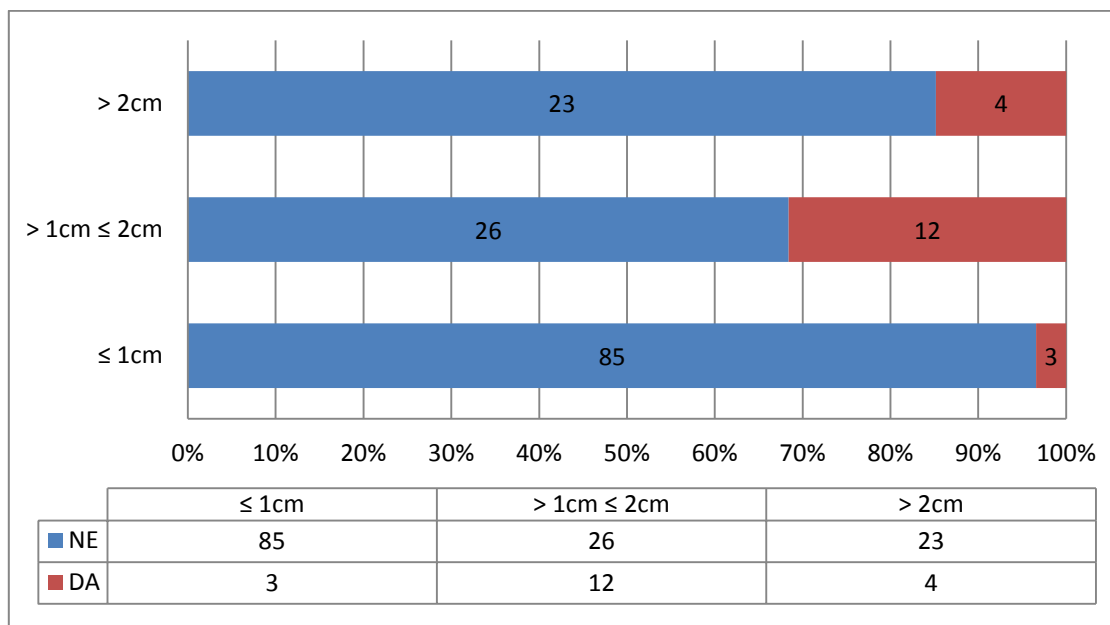
		VASKULARNA INVAZIJA TUMORA		TOTAL
		NE	DA	
<i>pT1a</i>	broj	85	3	88
	%	63.4%	15.8%	57.5%
<i>pT1b</i>	broj	26	12	38
	%	19.4%	63.2%	24.8%
<i>pT2+pT3</i>	broj	23	4	27
	%	17.2%	21.1%	17.6%
<i>Ukupno</i>	broj	134	19	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 19,537$; $df=2$; $p=0,000$; $p<0,001$; $r=0,337$



$\chi^2 = 33,629$; $df=2$; $p=0,000$; $p<0,001$; $r=0,424$

Grafikon 3. Učestalost kapsularne invazije u odnosu na veličinu papilarnog tiroidnog karcinoma



$\chi^2 = 19,537$; $df=2$; $p=0,000$; $p<0,001$; $r=0,337$

Grafikon 4. Učestalost vaskularne invazije u odnosu na veličinu papilarnog tiroidnog karcinoma

4.2. Ispitati značaj međusobne povezanosti limfonodalnih metastaza sa demografskim karakteristikama pacijenata i patohistološkim karakteristikama papilarnog tiroidnog karcinoma

4.2.1. Karakteristike limfnih nodusa

Patohistološka nodus (pN) klasifikacija predstavlja postoperativnu patohistološku klasifikaciju limfnih nodusa i jedina je validna u proceni statusa LN. Klinička N klasifikacija (cN) predstavlja preoperativnu procenu statusa LN koja se obavlja kliničkim pregledom i radiološkim metodama. Status bez klinički suspektnih LNM označava se kao cN0, njihovo postojanje samo u centralnoj regiji vrata kao cN1a, a u lateralnoj kao cN1b.

Patohistološki nepostojanje limfonodalnih metastaza (LNM) označava se kao pN0 ili pN-, dok se postojanje LNM označava kao pN1 ili pN+. Prema pTNM klasifikaciji, postojanje LNM samo u centralnoj regiji vrata (nivo VI) označava se kao pN1a, a u lateralnoj regiji vrata (nivo II, III, IV i V) ipsilateralno ili kontralateralno i gornjem medijastinumu (nivo VII) označava kao pN1b, bez obzira na status LN centralne regije vrata.

Svi pacijenti su bili preoperativno klinički stažirani kao cN0, odnosno nisu imali palpabilne ili radiološki opisane uvećane ili metastatske limfne noduse u vratu. Svim pacijentima je urađena totalna tiroidektomija (TT), disekcija centralnih limfnih nodusa vrata (CND), biopsija sentinel limfnih nodusa (SLNb) lateralne regije i selektivna modifikovana lateralna disekcija vrata ako su SLN bili zahvaćeni metastazama na *ex tempore* ili standardnom PH pregledu.

Na svim pacijentima (153) primenjena je naša metoda markiranja i detekcije SLN. Kod 18 pacijenata prebojeni limfni nodusi su tokom eksploracije vrata detektovani obostrano u lateralnim regijama, pa je postupak SLN biopsije ponovljen i sa kontralateralne strane. U slučaju PH nalaza LNM urađena je selektivna lateralna disekcija vrata. Zbog toga je ukupan broj procedura na limfnim nodusima iznosio 171, te smo statističku analizu radili i na broju procedura (N=171).

4.2.1.1. Limfni nodusi centralne regije vrata

Svim pacijentima je urađena rutinska, profilaktička disekcija limfnih nodusa centralne regije vrata (nivo VI), ukupno 171 procedura. Više od trećine (36,3%) LN bilo je zahvaćeno metastazama PTK. Tokom centralne disekcije vrata (CND) uklonjeno je 1.280 limfnih nodusa. Prosečan broj uklonjenih LN po proceduri iznosio je 7,49, a prosečan broj malignih 4,35. Prosečna veličina LNM iznosila je 7,06 mm u najvećem prečniku (tabela 11).

Tabela 11 - Karakteristike limfnih nodusa centralne regije vrata

Ukupan broj LN tokom CND	1280	
Prosečan broj LN u CND		
<i>N</i>	171	
<i>Srednja vrednost</i>	7.49	
<i>Med</i>	5.5	
PH nalaz LN CND	Učestalost	Procenat (%)
<i>Benigno</i>	109	63.7
<i>Maligno</i>	62	36.3
<i>Ukupno</i>	171	100.0
Broj LNM u CND		
<i>n</i>		62
<i>Srednja vrednost</i>		4.35
Veličina LNM u CND (mm)		
<i>n</i>		62
<i>Srednja vrednost</i>		7.06

4.2.1.2. Limfni nodusi lateralne regije vrata

Stažiranje limfnih nodusa lateralne regije vrata obavljeno je u dve procedure – markacijom, detekcijom i biopsijom SLN (SLNb) i selektivnom modifikovanom lateralnom disekcijom vrata. Ukupan broj procedura SLNb iznosio je 171. Kod nalaza LNM u SLN na *ex tempore* i (ili) definitivnom PH pregledu urađena je jednostrana ili obostrana selektivna modifikovana lateralna disekcija vrata u istom ili u drugom aktu. Ukupno su urađene 52 selektivne modifikovane lateralne disekcije vrata (nivo II, III i IV).

4.2.1.2.1. Karakteristike stražarskih limfnih nodusa lateralne regije vrata

Uklonjena su ukupno 654 limfna nodusa, a prosečan broj uklonjenih po proceduri iznosio je 3,82 LN. Prosečna veličina SLN u najvećem prečniku iznosila je 6,91 mm. Od 171 procedure, detekcija prebojenih limfnih nodusa – SLN bila je uspešna u 157 procedura, dok su u ostalih 14 procedura identifikovani prebojeni aferentni limfni sudovi i uklonjeni limfni nodusi u blizini distalnog dela limfatika. Prema metodologiji, tokom SLNb uklanjaju se prebojeni i nekoliko neprebojenih (nonSLN) limfnih nodusa u njihovoj okolini. U grupi sa prebojenim SLN, prosečan broj prebojenih iznosio je 1,71 (tabela 12).

Tabela 12 - Karakteristike stražarskih limfnih nodusa – SLN

Ukupan broj LN tokom SLNb		654
Prosečan broj LN tokom SLNb		
<i>N</i>		171
<i>Srednja vrednost</i>		3.82
<i>Med</i>		3.00
<i>Mod</i>		2
Prosečna veličina SLN (mm)		
<i>N</i>		171
<i>Srednja vrednost</i>		6.91
Detekcija SLN		
<i>N</i>	Ukupno	171
	Nedostaje	14
<i>n</i>	Validno	157
Prosečan broj prebojenih SLN		
<i>N</i>	157	
<i>Srednja vrednost</i>		1.71
<i>Med</i>		2
<i>Mod</i>		1

4.2.1.2.2. Karakteristike ostalih limfnih nodusa lateralne regije vrata

Urađene su ukupno 52 selektivne MRND i uklonjen je 661 limfni nodus, a prosečan broj uklonjenih po proceduri iznosio je 12,71 LN. Oko polovine (48,1%) bilo je zahvaćeno metastazama PTK. Prosečan broj malignih LN iznosio je 4,2 mm, a njihova prosečna veličina iznosila je 9 mm u najvećem prečniku (tabela 13).

Tabela 13 - Karakteristike limfnih nodusa lateralne regije vrata

Ukupan broj LN tokom MRND		661
Prosečan broj LN u MRND		
<i>n</i>		52
<i>Srednja vrednost</i>		12.71
<i>Mod</i>		6
PH nalaz LN u MRND	Učestalost	Procenat (%)
<i>Benigno</i>	27	51.9
<i>Maligno</i>	25	48.1
<i>Total</i>	52	100.0
Broj LNM u MRND		
<i>n</i>		25
<i>Srednja vrednost</i>		4.20
Veličina LNM u MRND (mm)		
<i>n</i>		25
<i>Srednja vrednost</i>		9.07

Prosečan broj disekovanih limfnih nodusa lateralne regije vrata tokom SLNb i sMRND iznosio je 16,62.

4.2.2. Ispitati učestalost i distribuciju limfonodalnih metastaza kod pacijenata sa papilarnim tiroidnim karcinomom i cN0 klasifikacijom

Definitivni PH nalaz limfnih nodusa vrata pokazao je da je, od 153 pacijenta sa PTK i klinički nezahvaćenim LN vrata (cN0), 61 (39,9%) imao limfonodalne metastaze (LNM) u vratu – pN1(pN+), od čega 25 (16,3%) samo u centralnoj (pN1a) i 36 (23,6%)

u lateralnoj (pN1b) regiji vrata, pri čemu je njih osam (5,2%) imalo izolovane LNM samo u lateralnoj regiji vrata, takozvane „skip” metastaze (tabela 14).

Tabela 14 – Učestalost limfonodalnih metastaza prema broju pacijenata

	UČESTALOST	%	%
<i>pN0</i>	92	60.1	60.1
<i>pN1a</i>	25	16.3	16.3
<i>pN1b skip</i>	8	5.2	
<i>pN1b</i>	28	18.4	23.6
<i>Ukupno</i>	153	100.0	

Na sve pacijente (153) primenjena je naša metoda markiranja i detekcije SLN i centralna disekcija vrata. Kod 18 pacijenata prebojeni limfni nodusi su tokom eksploracije vrata detektovani obostrano u lateralnim regijama, pa je postupak SLN biopsije ponovljen i sa kontralateralne strane. U slučaju PH nalaza LNM urađena je selektivna lateralna disekcija vrata. Zbog toga je ukupan broj procedura na limfnim nodusima iznosio 171, te smo statističku analizu radili i na broju procedura (N=171).

Limfonodalne metastaze u vratu patohistološki su dokazane u 40,9% slučajeva, od čega samo u centralnoj regiji 16,9%, dok su u 24% slučajeva LNM postojale i u lateralnoj regiji vrata. „Skip“ metastaze su postojale u 4,7% slučajeva (tabela 15).

Tabela 15 – Učestalost limfonodalnih metastaza prema broju procedura

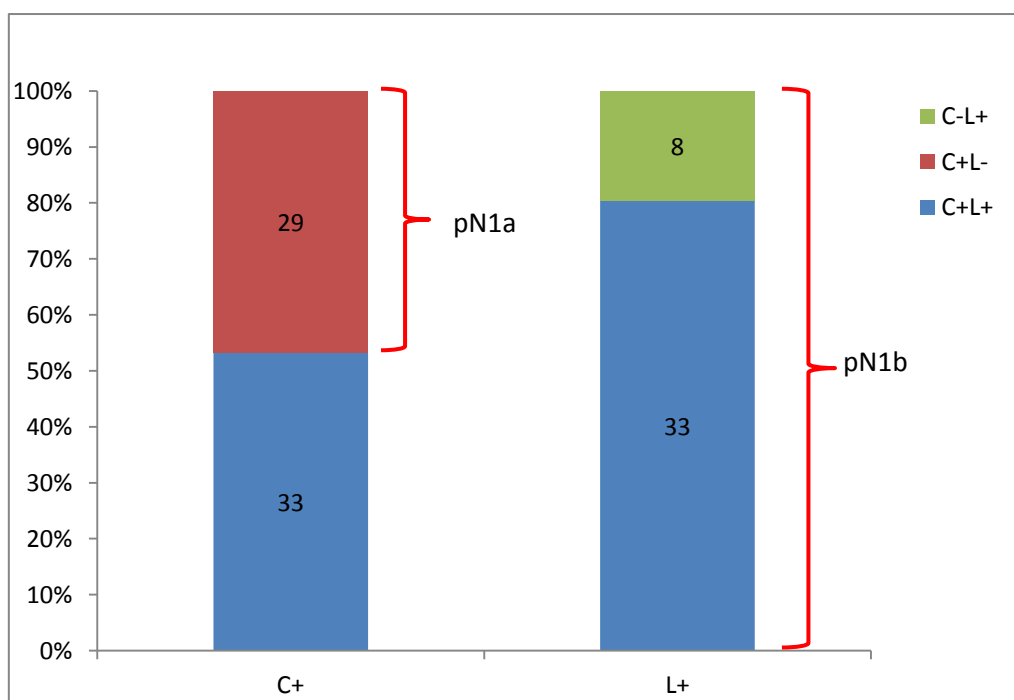
	Učestalost	Procenat (%)	Procenat (%)
<i>pN0</i>	101	59.1	59.1
<i>pN1a</i>	29	16.9	16.9
<i>pN1bskip</i>	8	4.7	
<i>pN1b</i>	33	19.3	24.0
<i>Ukupno</i>	171	100.0	100.0

Limfonodalne metastaze u centralnoj regiji vrata potvrđene su u 62 (36,3%) procedure, a u lateralnoj (SLN+MRND) u 41 (24%) proceduri.

Poštujući pravila TNM klasifikacije, postojanje LNM samo u centralnoj regiji vrata označili smo kao pN1a, a njihovo postojanje u lateralnoj regiji vrata, bez obzira na centralnu regiju, označili smo kao pN1b. Zbog toga više od polovine LNM centralne regije „prelazi” u kategoriju pN1b, odnosno postojanje LNM u centralnoj regiji vrata bilo je prediktivno za lateralne LNM u 80,5% slučajeva (tabela 16 i grafikon 5).

Tabela 16 – Distribucija malignih (+) i benignih (-) LN u regijama vrata

CENTRALNI LN	LATERALNI LN	Učestalost	Procentat (%)
CEN +	LAT -	29	16,9
CEN +	LAT +	33	19,3
CEN -	LAT +	8	4,7
CEN -	LAT -	101	59,1
Ukupno		171	100,0



Grafikon 5. Distribucija malignih (+) i benignih (-) LN u regijama vrata

4.2.3. Ispitati značaj međusobne povezanosti limfonodalnih metastaza i demografskih karakteristika pacijenata

4.2.3.1. Učestalost limfonodalnih metastaza u odnosu na životno doba i pol

Registrovali smo da 39,1% pacijenata i 63,8% pacijentkinja nema limfonodalne metastaze (pN0). LNM (pN1) u vratu imalo je 60,9% muškaraca i 36,2% žena.

Žene značajno češće nisu imale, dok su muškarci češće imali LNM PTK u vratu.

Razlika učestalosti pN kategorija prema polu bila je statistički značajna ($p=0,026$; $p < 0,05$).

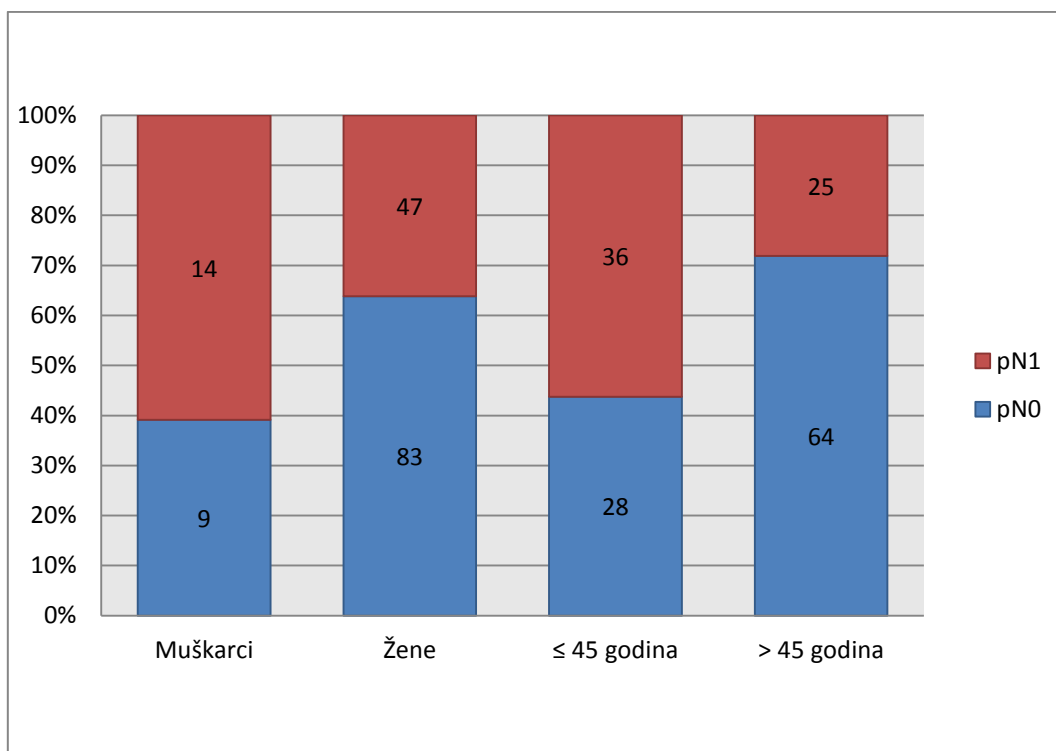
Registrovali smo da 43,8% pacijenata mlađih od 45 godina i čak 71,9% pacijenata starijih od 45 godina nije imalo limfonodalne metastaze (pN0) u vreme dijagnoze. LNM (pN1) u vratu imalo je 56,2% mlađih i svega 28,1% starijih ispitanika.

Pacijenti stariji od 45 godina u vreme dijagnoze značajno češće nisu imali LNM PTK.

Razlika učestalosti pN kategorija u odnosu na životnu dob bila je visoko statistički značajna ($p=0,000$; $p < 0,001$) – (tabela 17 i grafikon 6).

Tabela 17 - Učestalost limfonodalnih metastaza u odnosu na pol i životno doba

		POL		TOTAL
		MUŠKI	ŽENSKI	
<i>pN0</i>	broj	9	83	92
	%	39.1%	63.8%	60.1%
<i>pN1</i>	broj	14	47	61
	%	60.9%	36.2%	39.9%
<i>Ukupno</i>	broj	23	130	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 4,980$; $df=1$; $p=0,026$; $p < 0,05$; $r=0,178$				
		GODINE STAROSTI		TOTAL
		≤ 45 god	> 45 god	
<i>pN0</i>	broj	28	64	92
	%	43.8%	71.9%	60.1%
<i>pN1</i>	broj	36	25	61
	%	56.2%	28.1%	39.9%
<i>Ukupno</i>	broj	64	89	153
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 12,314$; $df=1$; $p=0,000$; $p < 0,001$; $r=0,278$				



Grafikon 6. Učestalost limfonodalnih metastaza u odnosu na pol i životno doba

U grupi mlađih pacijenata muškog pola njih polovina nije imala metastaze u limfnim nodusima vrata, a druga polovina jeste. U grupi mlađih žena oko 43% nije imalo LNM. Mlađi muškarci su gotovo tri puta češće imali metastaze u lateralnoj nego u centralnoj regiji vrata, dok je distribucija LNM u centralnoj i lateralnoj regiji mlađih žena bila ravnomernija.

Razlika učestalosti pacijenata prema pN kategorijama mlađih ispitanika oba pola, međutim, nije bila statistički značajna ($p > 0,05$).

U grupi starijih muškaraca trećina nije imala, dok su dve trećine imale LNM u vratu sa ravnomernom distribucijom u centralnoj i lateralnoj regiji vrata. Gotovo 80% žena starijih od 45 godina u vreme dijagnoze nije imala LNM, a distribucija LNM prema regijama vrata bila je ravnomerna.

Žene starije od 45 godina značajno češće nisu imale LNM u vratu. Razlika učestalosti prema ispitivanim kategorijama starijih ispitanika bila je visoko statistički značajna ($p=0,003$; $p<0,01$; $r=0,367$) – (tabela 18).

Tabela 18 – Učestalost pacijenata prema kategorijama životnog doba i pola i kategorijama pN

			MUŠKI	ŽENSKI	TOTAL
≤45 god	<i>pN0</i>	broj	4	24	28
		%	50.0	42.9	43.8
	<i>pN1a</i>	broj	1	13	14
		%	12.5	23.2	21.9
	<i>pN1b</i>	broj	3	16	19
		%	37.5	28.6	29.7
	<i>pN1bskip</i>	broj	0	3	3
		%	.0	5.4	4.7
	<i>Ukupno</i>	broj	8	56	64
		%	100.0	100.0	100.0
$\chi^2 = 1,006; df=3; p=0,785; r=0,128$					
>45 god	<i>pN0</i>	broj	5	59	64
		%	33.3	79.7	71.9
	<i>pN1a</i>	broj	5	6	11
		%	33.3	8.1	12.4
	<i>pN1b</i>	broj	3	6	9
		%	20.0	8.1	10.1
	<i>pN1bskip</i>	broj	2	3	5
		%	13.3	4.1	5.6
	<i>Ukupno</i>	broj	15	74	89
		%	100.0	100.0	100.0
$\chi^2 = 13,810; df=3; p=0,003; p<0,01; r=0,367$					

4.2.3.2. Distribucija limfonodalnih metastaza u vratu u odnosu na životno doba i pol

Limfonodalne metastaze u centralnoj regiji vrata (pN1a) imalo je oko 40% pacijenata i muškog i ženskog pola. Slična distribucija registrovana je i prema životnom dobu. LNM u lateralnoj regiji vrata (pN1b) imalo je oko 60% pacijenata oba pola, kao i u grupe pacijenata starijih i mlađih od 45 godina u vreme dijagnoze.

Razlika u distribuciji LNM u vratu po kategorijama pola i životnog doba nije bila statistički značajna ($p > 0,05$) – (tabela 19).

Tabela 19 – Distribucija limfonodalnih metastaza prema regijama vrata u odnosu na pol i životno doba

		POL		TOTAL
		MUŠKI	ŽENSKI	
<i>pN1a</i>	broj	6	23	29
	%	42.9%	41.1%	41.4%
<i>pN1b</i>	broj	8	33	41
	%	57.1%	58.9%	58.6%
<i>Ukupno</i>	broj	14	56	70
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 0,015; df=1; p=0,903; r=0,014$				
		GODINE STAROSTI		TOTAL
		> 45	≤ 45	
<i>pN1a</i>	broj	12	17	29
	%	44.4%	39.5%	41.4%
<i>pN1b</i>	broj	15	26	41
	%	55.6%	60.5%	58.6%
<i>Ukupno</i>	broj	27	43	70
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 0,165; df=1; p=0,685; r=0,048$				

4.2.4. Ispitati značaj međusobne povezanosti limfonodalnih metastaza i patohistoloških karakteristika papilarnog tiroidnog karcinoma

4.2.4.1. Učestalost i distribucija limfonodalnih metastaza u odnosu na veličinu papilarnog tiroidnog karcinoma

Stažiranje limfnih nodusa vrata – SLNb, centralne disekcije i selektivne modifikovane lateralne disekcije vrata obavljeno je u 171 proceduri (N=171).

Nakon definitivne patohistološke analize, nepostojanje metastaza u limfnim nodusima vrata potvrđeno je u 59% slučajeva, dok su LNM potvrđene u 41% slučajeva. U grupi pacijenata sa tumorima manjim od 1 cm u prečniku (mikrokarcinomi), njih 75% nije imalo LNM, dok je 25% imalo LNM u vreme postavljanja dijagnoze. U grupama ispitanika sa tumorima većim od 1 cm u prečniku, LNM su potvrđene u 63,6% slučajeva sa tumorima pT1b i 60% sa tumorima većim od 2 cm u prečniku.

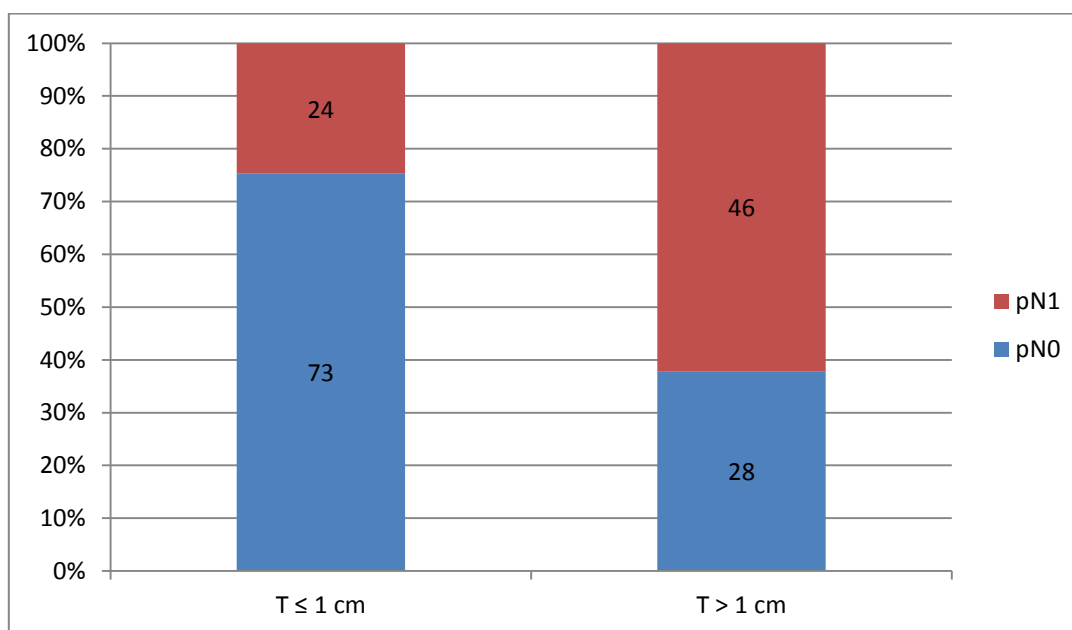
Mikrokarcinomi značajno češće nisu davali limfonodalne metastaze u vratu, dok su PTK veći od 1 cm u prečniku značajno češće davali LNM u vratu.

Razlika učestalosti LNM prema kategorijama veličina tumora bila je visoko statistički značajna ($p=0,000; p<0,01$) – (tabela 20 i grafikon 7).

Tabela 20 – Učestalost limfonodalnih metastaza prema kategorijama veličina papilarnih tiroidnih karcinoma

		pT1a	pT1b	pT2+pT3	TOTAL
pN0	broj	73	16	12	101
	%	75.3%	36.4%	40.0%	59.1%
pN1	broj	24	28	18	70
	%	24.7%	63.6%	60.0%	40.9%
Ukupno	broj	97	44	30	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 24,408$; $df=2$; $p=0,000$; $p<0,001$; $r=0,353$



Grafikon 7. Učestalost limfonodalnih metastaza prema kategorijama veličina papilarnih tiroidnih karcinoma

Analizirali smo uticaj kategorija veličina tumora na distribuciju LNM u centralnoj i lateralnoj regiji vrata. Zbog pravila statističke obrade, tumore veće od 2 cm u prečniku svrstali smo u kategorije tumora pT2+3.

Limfonodalne metastaze samo u centralnoj regiji vrata (pN1a) dokazane su kod 62,5% mikrokarcinoma, 35,7% tumora pT1b i 22,2% tumora većih od 2 cm u prečniku. Nijedan tumor veći od 4 cm u prečniku nije metastazirao u centralnu regiju vrata.

Metastaze u lateralnoj regiji vrata (pN1b) potvrđene su kod 37,5% mikrokarcinoma, 64,3% tumora veličina pT1b i 77,8% tumora većih od 2 cm u prečniku.

Izolovane („skip”) metastaze samo u lateralnoj regiji vrata dokazane su u 11,4% slučajeva. Učestalosti „skip” metastaza prema kategorijama veličina tumora iznosile su 12,5% kod mikrokarcinoma, 10,7% kod tumora veličina pT1b, 7,1% kod tumora pT2 i 25% kod tumora pT3 veličina. Tumori veći 4 cm češće su davali „skip” metastaze, ali ta razlika nije bila statistički značajna.

Mikrokarcinomi su značajno češće metastazirali u centralnu regiju vrata, dok su tumori veći od 1 cm, a posebno veći od 2 cm u prečniku značajno češće metastazirali u lateralne regije vrata.

Razlika učestalosti prema ispitivanim kategorijama bila je statistički značajna ($p=0,023$; $p<0,05$) – (tabela 21 i grafikon 8).

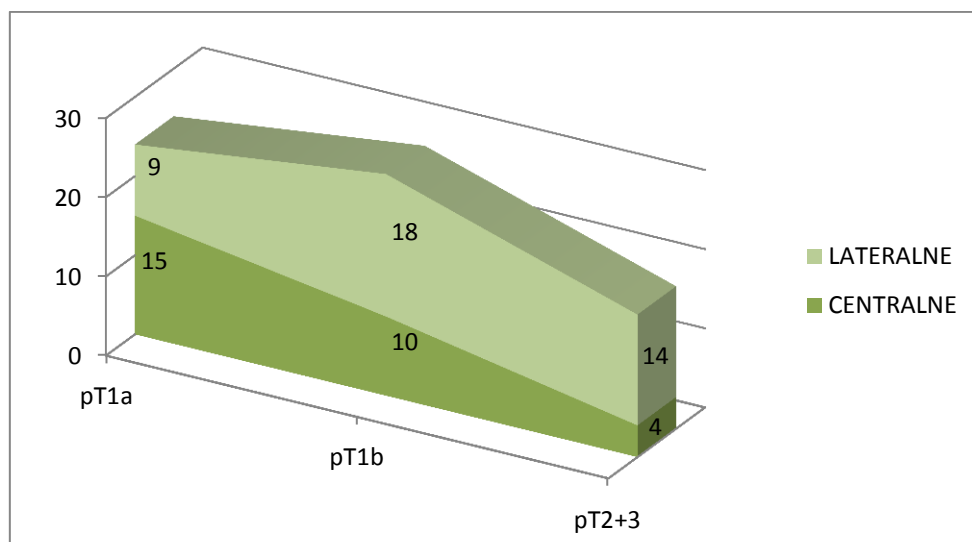
Tabela 21 – Distribucija limfonodalnih metastaza u odnosu na veličinu tumora

		pT1a	pT1b	pT2	pT3	TOTAL
pN1a	broj	15	10	4	0	29
	%	62.5%	35.7%	28.6%	0.0%	41.4%
pN1b	broj	6	15	9	3	33
	%	25.0%	53.6%	64.3%	75.0%	47.1%
pN1bskip	broj	3	3	1	1	8
	%	12.5%	10.7%	7.1%	25.0%	11.4%
Ukupno	broj	24	28	14	4	70
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 10,188$; $df=6$; $p=0,117$; $r=0,356$

		pT1a	pT1b	pT2 + pT3	TOTAL
pN1a	broj	15	10	4	29
	%	62.5%	35.7%	22.2%	41.4%
pN1b	broj	9	18	14	41
	%	37.5%	64.3%	77.8%	58.6%
Ukupno	broj	24	28	18	70
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 7,505$; $df=2$; $p=0,023$; $p<0,05$; $r=0,311$



$$\chi^2 = 7,505; df=2; p=0,023; p<0,05; r=0,311$$

Grafikon 8. Distribucija limfonodalnih metastaza u regijama vrata u odnosu na veličinu tumora

4.2.4.2. Učestalost i distribucija limfonodalnih metastaza i lokalizacija papilarnog tiroidnog karcinoma u tiroidnom režnju

Analizirali smo povezanost lokalizacija dominantnog tumora u tiroidnom režnju i postojanje multifokalnih PTK u odnosu učestalost i distribuciju LNM.

Tumori lokalizovani u gornjoj trećini režnja nisu davali LNM u 61,9% slučajeva, dok su LNM patohistološki potvrđene u 38,1% slučajeva.

Tumori lokalizovani u srednjoj i donjoj trećini režnja nisu davali LNM u 53,5%, odnosno 61% slučajeva. LNM su dokazane u 46,5% tumora lokalizovanih u srednjoj trećini i 39% tumora lokalizovanih u donjoj trećini tiroidnog režnja. Multifokalni PTK nisu davali LNM u 60,6% slučajeva.

Razlike učestalosti prema kategorijama pN i lokalizacije tumora nisu bile statistički značajne ($p>0,05$) – (tabela 22).

Tabela 22 – Učestalost limfonodalnih metastaza i lokalizacija tumora

		GORE	DOLE	CENTRALNO	MULTIFOKALNO	TOTAL
<i>pN0</i>	broj	13	25	23	40	101
	%	61.9%	61.0%	53.5%	60.6%	59.1%
<i>pN1</i>	broj	8	16	20	26	70
	%	38.1%	39.0%	46.5%	39.4%	40.9%
<i>Ukupno</i>	broj	21	41	43	66	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$$\chi^2 = 0,750; df=3; p=0,861; r=0,066$$

Radi bolje analize distribucije LNM u regijama vrata i zavisnosti od lokalizacije tumora u tiroidnom režnju i od multifokalnosti PTK, posebno smo izdvojili samo grupu sa patohistološki verifikovanim limfonodalnim metastazama (n=70).

Tumori u gornjoj trećini režnja metastazirali su u centralnu regiju vrata u svega 12,5% slučajeva, dok su LNM u lateralnoj regiji vrata dokazane u 87,5%, od čega je 25% „skip” metastaza.

Tumori u srednjoj i donjoj trećini režnja davali su LNM u centralnu i lateralnu regiju vrata sa podjednakom učestalošću od 50%, uključujući i 15%, odnosno 12% „skip” metastaza.

Multifokalni tumori metastazirali su u centralnu regiju vrata u 38,5%, a u lateralnu u 61,5% slučajeva, sa svega 3,8% „skip” metastaza.

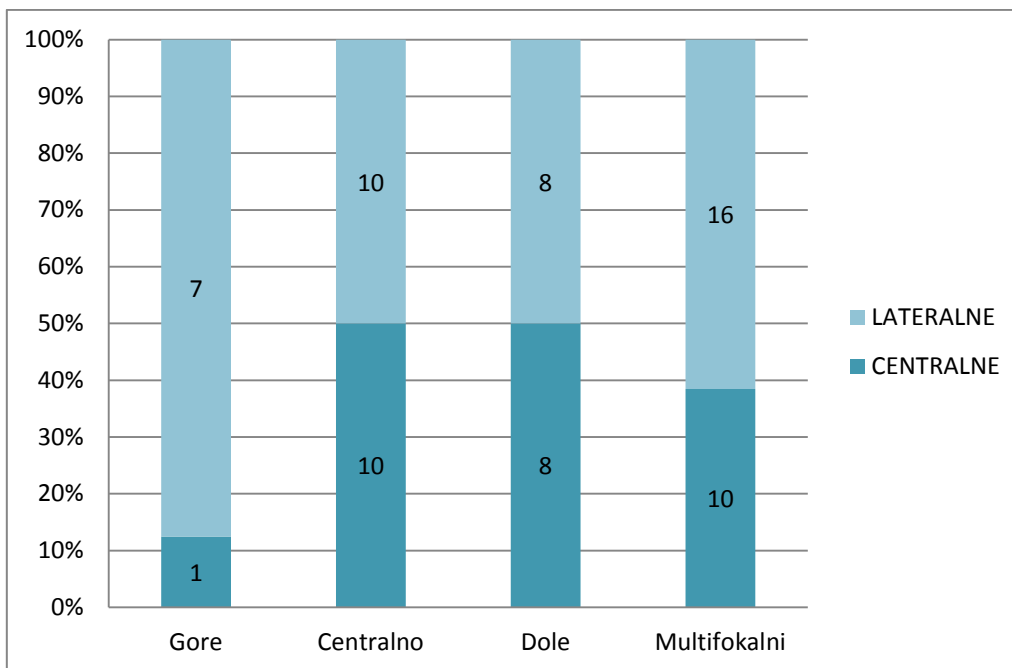
Tumori lokalizovani u gornjoj trećini tiroidnog režnja češće metastaziraju u lateralnu u odnosu na centralnu regiju vrata (87,5% prema 12,5%) i češće daju „skip” metastaze nego tumori srednje i donje lokalizacije i multifokalni tumori. Tumori lokalizovani u srednjoj i donjoj trećini sa podjednakom učestalošću (50%) daju LNM u centralnu i lateralnu regiju vrata. Multifokalni tumori nešto češće metastaziraju u lateralnu regiju vrata (61,5% prema 38,5%)

Međutim, uočena razlika učestalosti nije bila statistički značajna ($p>0,05$) (tabela 23 i grafikon 9).

Tabela 23 – Distribucija limfonodalnih metastaza u odnosu na lokalizaciju i multifokalnost papilarnog tiroidnog karcinoma

		GORE	DOLE	CENTRALNO	MULTIFOKALNO	TOTAL
<i>pN1a</i>	broj	1	8	10	10	29
	%	12.5%	50.0%	50.0%	38.5%	41.4%
<i>pN1b</i>	broj	7	8	10	16	41
	%	87.5%	50.0%	50.0%	61.5%	58.6%
<i>Ukupno</i>	broj	8	16	20	26	70
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		GORE	DOLE	CENTRALNO	MULTIFOKALNO	TOTAL
<i>pN1a</i>	broj	1	8	10	10	29
	%	12.5%	50.0%	50.0%	38.5%	41.4%
<i>pN1b</i>	broj	5	6	7	15	33
	%	62.5%	37.5%	35.0%	57.7%	47.1%
<i>pN1bskip</i>	broj	2	2	3	1	8
	%	25.0%	12.5%	15.0%	3.8%	11.4%
<i>Ukupno</i>	broj	8	16	20	26	70
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 7,101$; $df=6$; $p=0,312$; $r=0,303$



$$\chi^2 = 7,101; df=6; p=0,312; r=0,303$$

Grafikon 9. Distribucija limfonodalnih metastaza prema regijama vrata u odnosu na lokalizaciju i multifokalnost papilarnog tiroidnog karcinoma

4.2.4.2.1. Učestalost i distribucija limfonodalnih metastaza i multifokalnost papilarnog tiroidnog karcinoma

Limfonodalne metastaze u vratu imalo je 40,3% ispitanika sa multifokalnim PTK i 41,3% sa solitarnim PTK.

Distribucija limfonodalnih metastaza u centralnoj i lateralnoj regiji vrata iznosila je 14,9% i 25,4% kod multifokalnih tumora i 18,3% i 23,1% kod solitarnih PTK.

Razlike učestalosti i distribucije LNM prema kategoriji multifokalnosti nisu bile statistički značajne ($p > 0,05$) – (tabela 24).

Tabela 24 – Učestalost i distribucija limfonodalnih metastaza u odnosu na multifokalnost

		MULTIFOKALNOST		TOTAL
		NE	DA	
<i>pN0</i>	broj	61	40	101
	%	58.7%	59.7%	59.1%
<i>pN1</i>	broj	43	27	70
	%	41.3%	40.3%	40.9%
<i>Ukupno</i>	broj	104	67	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 0,018; df=1; p=0,892; r=0,010$				
		MULTIFOKALNOST		TOTAL
		NE	DA	
<i>pN0</i>	broj	61	40	101
	%	58.7%	59.7%	59.1%
<i>pN1a</i>	broj	19	10	29
	%	18.3%	14.9%	17.0%
<i>pN1b</i>	broj	17	16	33
	%	16.3%	23.9%	19.3%
<i>pN1bskip</i>	broj	7	1	8
	%	6.7%	1.5%	4.7%
<i>Ukupno</i>	broj	104	67	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 0,366; df=2; p=0,833; r=0,206$				

4.2.4.3. Učestalost i distribucija limfonodalnih metastaza i patohistološke varijante papilarnog tiroidnog karcinoma

Limfonodalne metastaze u vratu registrovane su u 38,5% slučajeva sa klasičnom varijantom PTK (KV-PTK) i 46,9% slučajeva sa folikularnom varijantom PTK (FV-PTK).

Distribucija LNM u centralnoj regiji vrata (pN1a) bila je ravnomerna: 40,4% kod KV-PTK i 43,5% kod FV-PTK.

Ravnomerna distribucija LNM pokazana je i u lateralnoj (pN1b): 59,6% slučajeva kod KV-PTK i 56,5% slučajeva kod FV-PTK. Pacijenti sa KV-PTK nešto češće su imali „skip” metastaze u odnosu na pacijente sa FV-PTK (14,9% prema 4,3%).

Razlika učestalosti i distribucije LNM u odnosu na varijante PTK nije bila statistički značajna ($p > 0,05$) – (tabela 25).

Tabela 25 – Učestalosti i distribucija limfonodalnih metastaza u odnosu na varijante papilarnog tiroidnog karcinoma

		KV-PTK	FV-PTK	TOTAL
<i>pN0</i>	broj	75	26	101
	%	61.5%	53.1%	59.1%
<i>pN1</i>	broj	47	23	70
	%	38.5%	46.9%	40.9%
<i>Ukupno</i>	broj	122	49	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 1,024; df=1; p=0,312; r=0,077$				
		KV-PTK	FV-PTK	TOTAL
<i>pN1a</i>	broj	19	10	29
	%	40.4%	43.5%	41.4%
<i>pN1b</i>	broj	21	12	33
	%	44.7%	52.2%	47.1%
<i>pN1bskip</i>	broj	7	1	8
	%	14.9%	4.3%	11.4%
<i>Ukupno</i>	broj	47	23	70
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 1,721; df=2; p=0,423; r=0,155$				

4.2.4.4. Učestalost i distribucija limfonodalnih metastaza i kapsularna invazija papilarnog tiroidnog karcinoma

Limfonodalne metastaze u vratu imalo je 57,1% slučajeva sa kapsularnom invazijom tumora, dok su kod tumora bez kapsularne invazije metastaze verifikovane u 34,4% slučajeva.

Distribucija metastaza u centralnoj regiji vrata (*pN1a*) kod tumora bez kapsularne invazije iznosila je 18%, a sa kapsularnom invazijom 14,3%.

Limfonodalne metastaze u lateralnoj regiji vrata imalo je 16,4% slučajeva sa tumorima bez kapsularne invazije i čak 42,9% slučajeva sa kapsularnom invazijom, uključujući i oko 4% „skip” metastaza.

PTK koji imaju tumorsku kapsularnu invaziju značajno češće su imali LNM, koje su se značajno češće nalazile u lateralnoj regiji vrata.

Razlike učestalosti i distribucije LNM u odnosu na postojanje tumorske kapsularne invazije bile su visoko statistički značajne ($p=0,006$; $p=0,001$; $p<0,01$) (tabela 26 i grafikon 10).

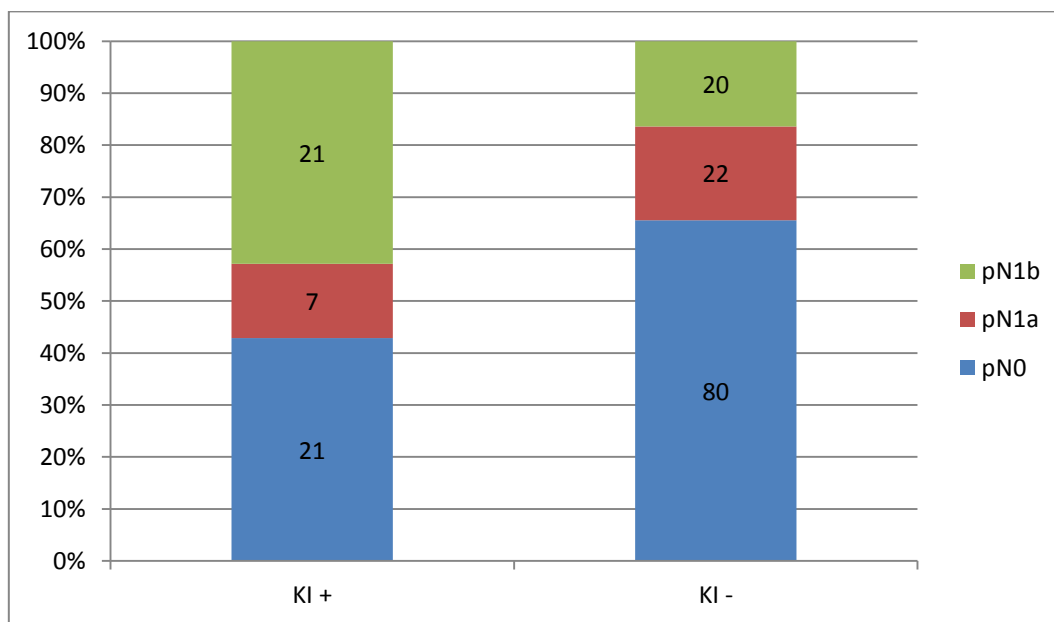
Tabela 26 – Učestalost i distribucija limfonodalnih metastaza i kapsularna invazija tumora

		KAPSULARNA INVAZIJA TUMORA		TOTAL
		NE	DA	
pN0	broj	80	21	101
	%	65.6%	42.9%	59.1%
pN1	broj	42	28	70
	%	34.4%	57.1%	40.9%
Ukupno	broj	122	49	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 7,461; df=1; p=0,006; p<0,01; r=0,204$

		KAPSULARNA INVAZIJA TUMORA		TOTAL
		NE	DA	
pN0	broj	80	21	101
	%	65.6%	42.9%	59.1%
pN1a	broj	22	7	29
	%	18.0%	14.3%	17.0%
pN1b	broj	14	19	33
	%	11.5%	38.8%	19.3%
pN1bskip	broj	6	2	8
	%	4.9%	4.1%	4.7%
Ukupno	broj	122	49	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 16,897; df=3; p=0,001; p<0,01; r=0,300$



$\chi^2 = 7,461; df=1; p=0,006; p<0,01; r=0,204; \chi^2 = 16,897; df=3; p=0,001; p<0,01; r=0,300$

Grafikon 10. Učestalost i distribucija limfonodalnih metastaza i kapsularna invazija tumora

4.2.4.5. Učestalost i distribucija limfonodalnih metastaza i vaskularna invazija papilarnog tiroidnog karcinoma

Limfonodalne metastaze u vratu verifikovane su u čak 82,6% slučajeva tumora sa vaskularnom invazijom i 34,5% tumora koji nisu imali vaskularnu invaziju.

Distribucija metastaza u centralnoj regiji vrata (pN1a) kod tumora bez vaskularne invazije iznosila je 43,1%, a sa vaskularnom invazijom 36,8%.

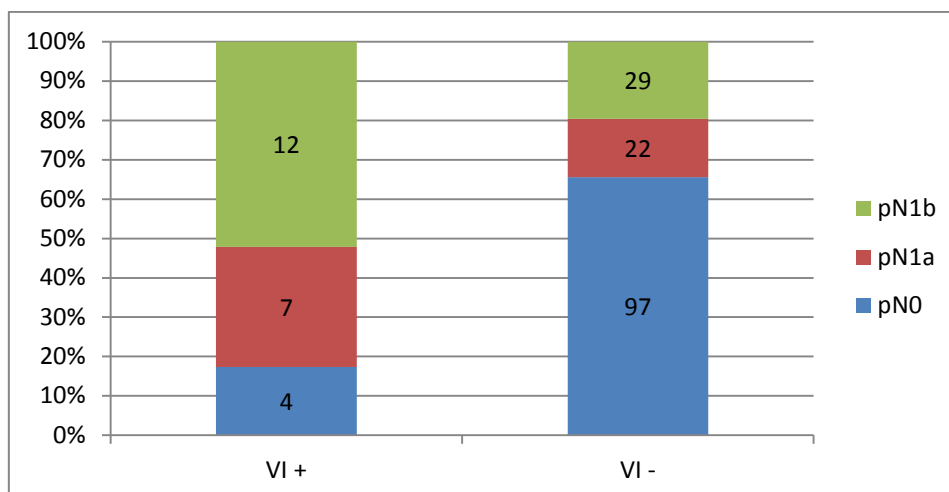
Limfonodalne metastaze u lateralnoj regiji vrata imalo je 56,8% (13,7% „skip” metastaza) slučajeva sa tumorima bez vaskularne invazije i 63,2% (5,3% „skip” metastaza) slučajeva sa vaskularnom invazijom tumora.

PTK sa tumorskom vaskularnom invazijom značajno češće su imali LNM. Razlike učestalosti LNM u odnosu na postojanje tumorske kapsularne invazije bile su visoko statistički značajne ($p=0,000$; $p<0,001$).

Razlike u distribuciji LNM u centralnoj i lateralnoj regiji vrata u odnosu na kategoriju vaskularne invazije nisu bile statistički značajne ($p>0,05$) – (tabela 27 i grafikon 11).

Tabela 27 – Učestalost i distribucija limfonodalnih metastaza i vaskularna invazija tumora

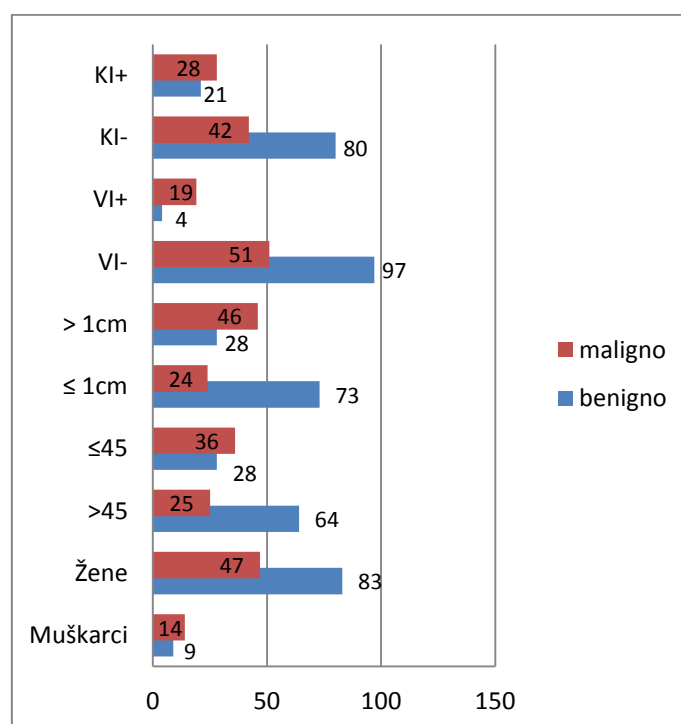
		VASKULARNA INVAZIJA TUMORA		TOTAL
		NE	DA	
<i>pN0</i>	broj	97	4	101
	%	65.5%	17.4%	59.1%
<i>pN1</i>	broj	51	19	70
	%	34.5%	82.6%	40.9%
<i>Ukupno</i>	broj	148	23	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 19,087$; $df=1$; $p=0,000$; $p<0,001$; $r=0,171$				
		NE	DA	TOTAL
<i>pN1a</i>	broj	22	7	29
	%	43.1%	36.8%	41.4%
<i>pN1b</i>	broj	22	11	33
	%	43.1%	57.9%	47.1%
<i>pN1bskip</i>	broj	7	1	8
	%	13.7%	5.3%	11.4%
<i>Ukupno</i>	broj	51	19	70
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 1,639$; $df=2$; $p=0,442$; $r=0,151$				



$\chi^2 = 19,087; df=1; p=0,000; p<0,001; r=0,171; \chi^2 = 1,639; df=2; p=0,442; r=0,151$

Grafikon 11. Učestalost i distribucija limfonodalnih metastaza i vaskularna invazija tumora

Ukupno, u univarijantnoj analizi, prediktivni faktori za postojanje limfonodalnih metastaza u vratu pacijenata sa PTK su: muški pol, mlađi od 45 godina, tumori veći od 1 cm u prečniku, kapsularna i vaskularna invazija tumora. Lokalizacija tumora u tiroidnom režnju, multifokalnost i PH varijante PTK nisu imale prediktivni značaj za postojanje LNM u vratu (grafikon 12).



Grafikon 12. Prediktivni faktori za postojanje limfonodalnih metastaza u papilarnom tiroidnom karcinomu

4.2.4.6. Multinomijalna logistička regresiona analiza prediktivnih faktora za postojanje limfonodalnih metastaza kod pacijenata sa papilarnim tiroidnim karcinomom

Multinomijalnom logističkom regresionom analizom ispitivali smo uticaj pola, životnog doba, veličine PTK, multifokalnosti, vaskularne i kapsularne invazije kao prediktivnih faktora za postojanje limfonodalnih metastaza u vratu pacijenata sa PTK.

Rezultati su pokazali da su muški pol ($p=0,007$), mlađe životno doba ($p=0,002$), tumori veći od 1 cm u prečniku ($p=0,001$) i tumorska vaskularna invazija ($p=0,024$) nezavisni prediktivni faktori za postojanje LNM u vratu (tabele 28 i 28a).

Tabela 28 – Prediktivni faktori za postojanje limfonodalnih metastaza u papilarnom tiroidnom karcinomu – multinomijalna logistička regresiona analiza

Prediktivni faktori		N	%
<i>pN klasifikacija</i>	nema metastaza (pN0)	101	59.1
	ima metastaza (pN1a+pN1b+skip)	70	40.9
<i>Pol</i>	muško	24	14.0
	žensko	147	86.0
<i>Godine starosti</i>	≤ 45 god	74	43.3
	> 45 god	97	56.7
<i>pT klasifikacija</i>	≤ 10 mm	97	56.7
	> 10 mm	74	43.3
<i>Vaskularna invazija tumora</i>	NE	148	86.5
	DA	23	13.5
<i>Multifokalnost</i>	NE	104	60.8
	DA	67	39.2
<i>Kapsularna invazija tumora</i>	NE	122	71.3
	DA	49	28.7
Validno		171	100.0
Nedostaje		0	
Ukupno		171	
Subpopulacija		36	

Tabela 28a – Prediktivni faktori za postojanje limfonodalnih metastaza u papilarnom tiroidnom karcinomu – multinomijalna logistička regresiona analiza

pN KLASIFIKACIJA	B	df	p	Exp(B)	95% CI za Exp(B)	
					Donja granica	Gornja granica
<i>Muškarci</i>	2.169	1	0.007	8.750	1.816	42.161
<i>Žene</i>	1.055	1	0.101	2.872	0.814	10.130
<i>≤ 45 god.</i>	1.179	1	0.002	3.251	1.569	6.734
<i>> 45 god.</i>	0 ^b	0
<i>T ≤ 10 mm</i>	-1.274	1	0.001	0.280	0.131	0.599
<i>T > 10 mm</i>	0 ^b	0
<i>Vaskularna invazija - NE</i>	-1.596	1	0.024	0.203	0.051	0.810
<i>Vaskularna invazija - DA</i>	0 ^b	0
<i>Multifokalnost - NE</i>	-0.062	1	0.871	0.940	0.444	1.987
<i>Multifokalnost - DA</i>	0 ^b	0
<i>Kapsularna invazija - NE</i>	0.021	1	0.966	1.021	0.394	2.644
<i>Kapsularna invazija - DA</i>	0 ^b	0

4.3. Prikazati patohistološke karakteristike stražarskih limfnih nodusa i ispitati značaj međusobne povezanosti sa ostalim limfnim nodusima lateralne regije vrata, demografskim karakteristikama pacijenata i patohistološkim karakteristikama papilarnog tiroidnog karcinoma

4.3.1. Patohistološke karakteristike stražarskih limfnih nodusa

Markiranje stražarskih, sentinel limfnih nodusa (SLN) u lateralnoj regiji vrata našom metodom prebojavanja metilen plavim obavljeno je kod svih 153 pacijenata, od čega kod njih 18 obostrano. Ukupno je urađena 171 procedura sentinel limfonodalne biopsije (SLNb). Prema metodologiji, tokom SLNb uklanjaju se prebojeni i nekoliko neprebojenih (non-SLN) limfnih nodusa u njihovoj okolini. Uklonjena su ukupno 654 LN, prosečan broj LN po proceduri iznosio je 3,82, a prosečan broj prebojenih 1,71. Prosečna veličina SLN u najvećem prečniku iznosila je 6,91 mm.

Od 171 procedure, detekcija prebojenih limfnih nodusa – SLN bila je uspešna u 157 procedura, dok su u ostalih 14 procedura identifikovani prebojeni aferentni limfni sudovi i uklonjeni limfni nodusi u blizini distalnog dela limfatika.

Svi disekovani SLN su pathostološki analizirani tokom operacije (*ex tempore* PH analiza) i na standardnoj PH obradi parafinskih preparata. Limfonodalne metastaze u SLN registrovane su u 34 (19,9%) slučaja na *ex tempore* PH analizi, dok su na standardnoj PH analizi LNM potvrđene u 36 (21,1%) slučajeva. Prosečan malignih SLN na definitivnoj PH analizi iznosio je 1,23 (tabela 29).

Tabela 29 – Patohistološki nalaz stražarskih limfnih nodusa

	Ex tempore PH SLN		Definitivni PH SLN	
	Učestalost	%	Učestalost	%
<i>Benigno</i>	137	80.1	135	78.9
<i>Maligno</i>	34	19,9	36	21.1
<i>Ukupno</i>	171	100.0	171	100.0

Definitivna PH analiza potvrdila je LNM u još 3 (1,8%) slučaja u ostalim tzv. non-SLN uz potvrdu metastaza i u SLN, dok je 98,2% non-SLN bilo benigno.

4.3.2. Patohistološke karakteristike stražarskih limfnih nodusa i ostalih disekovanih limfnih nodusa lateralne regije vrata

Limfonodalne metastaze patohistološki su dokazane u 41 (24%) slučaju klinički stažiranom kao cN0. LNM u SLN bile su jedine LNM u lateralnoj regiji vrata u 43,9% slučajeva. Postojanje LNM i u SLN i u drugim LN lateralne regije vrata registrovali smo u 51,2% slučajeva, dok su „skip” metastaze registrovane samo u 4,9% slučajeva (tabela 30).

Tabela 30 – Patohistološki nalaz stražarskih limfnih nodusa i ostalih limfnih nodusa lateralne regije vrata

SLN	MRND	Učestalost	Procenat
+	–	18	43,9%
+	+	21	51,2%
–	+	2	4,9%
Ukupno LAT (+)		41	100,0%

4.3.3. Ispitati značaj međusobne povezanosti patohistološkog nalaza stražarskih limfnih nodusa sa demografskim karakteristikama pacijenata i patohistološkim karakteristikama PTK

Analizirali smo međusobnu povezanost pola, životnog doba, veličina PTK, lokalizacije tumora u režnju, vaskularne i kapsularne tumorske invazije i definitivnog patohistološkog nalaza stražarskih limfnih nodusa.

U grupi muškog pola patohistološki benigne SLN (SLN–) imalo je 70,8%, a maligne SLN (SLN+) 29,2% pacijenata. U grupi žena, SLN– imalo je 80,3%, a SLN+ 19,7% pacijentkinja. Razlika učestalosti prema ispitivanim kategorijama nije bila statistički značajna.

U grupi pacijenata starijih od 45 godina u vreme dijagnoze, SLN– imalo je 87,6%, a SLN+ 12,4% ispitanika. U grupi mlađih od 45 godina, SLN– imalo je 67,6%, a SLN+ 32,4% pacijenata. Maligne SLN značajno češće su imali mlađi pacijenti. Razlika učestalosti bila je visoko statistički značajna ($p=0,001$).

Uticaj veličine dominantnog tumora na PH nalaz SLN ispitivali smo prema kategorijama mikrokarcinoma ($\leq 10\text{mm}$) i tumora većih od 1 cm u prečniku. Mikrokarcinomi nisu davali metastaze u SLN u 92,8% slučajeva, dok je SLN+ imalo 7,2% slučajeva. Tumori veći od 1 cm u prečniku nisu davali metastaze u SLN u 60,8%, dok je SLN+ imalo 39,2% slučajeva. Tumori veći od 1 cm u prečniku značajno češće su davali metastaze u SLN u odnosu na mikrokarcinome. Razlika učestalosti bila je visoko statistički značajna ($p < 0,001$).

Uticaj lokalizacije tumora u tiroidnom režnju, kao anatomske-morfološke karakteristike, analizirali smo prema kategorijama lokalizacija u gornjoj trećini i ostalih lokalizacija (centralna i donja trećina i multifokalni tumori).

Tumori lokalizovani u gornjoj trećini nisu davali metastaze u SLN u 66,6% slučajeva, dok je SLN+ nalaz registrovan u 33,3% slučajeva. Tumori ostalih lokalizacija imali su SLN- nalaz u 80,7% slučajeva, dok su u 19,3% slučajeva registrovane metastaze u SLN. Uočeno je da su tumori gornje lokalizacije nešto češće davali metastaze u SLN u odnosu na druge lokalizacije (33,3% prema 19,3%), ali ta razlika nije bila statistički značajna.

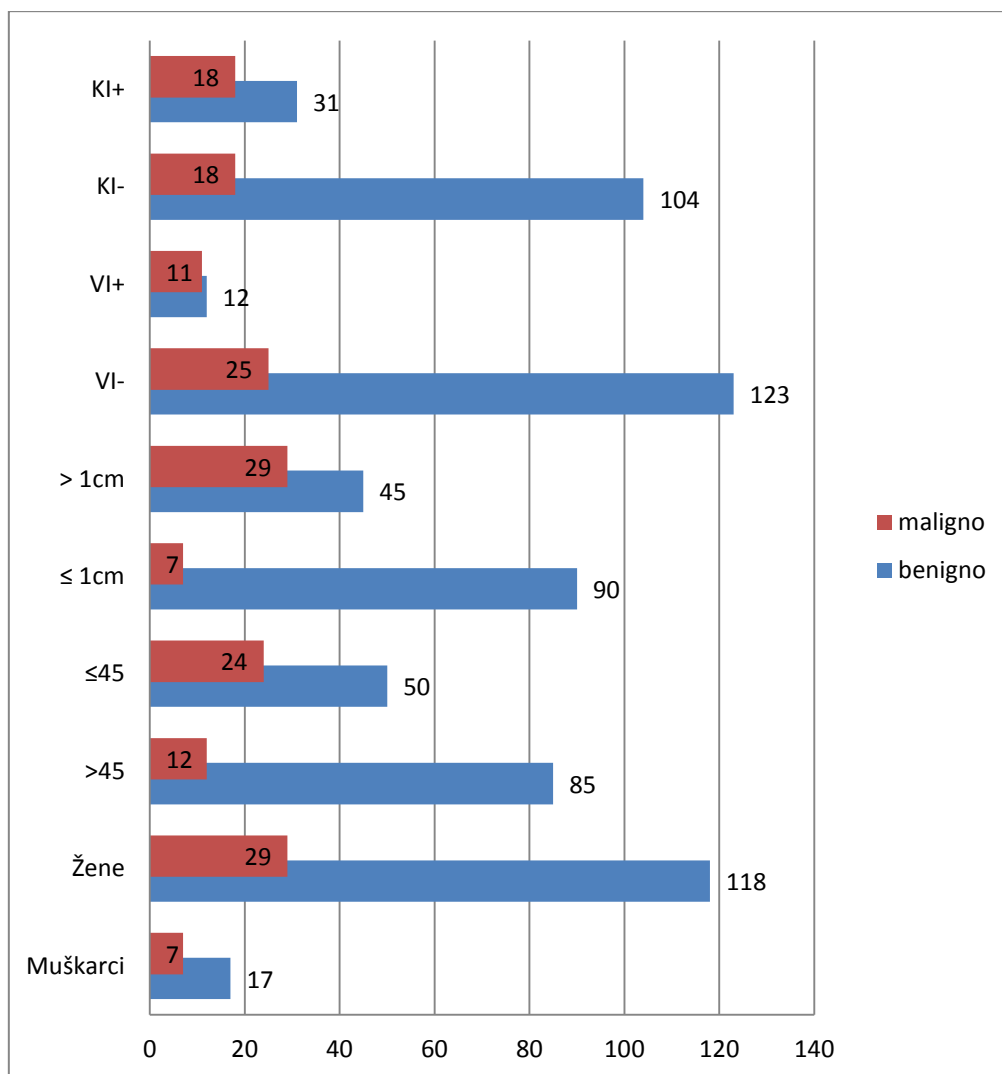
Tumori koji nemaju vaskularnu invaziju nisu davali metastaze u SLN u 83,1% slučajeva, a nalaz SLN+ registrovan je u 16,9% slučajeva. Tumori sa vaskularnom invazijom nisu davali metastaze u SLN u 52,2% slučajeva, dok su u 47,8% slučajeva registrovane metastaze u SLN. Metastaze u SLN bile su značajno češće u slučajevima sa tumorskom vaskularnom invazijom. Razlika učestalosti nalaza SLN+ sa vaskularnom invazijom i bez nje bila visoko statistički značajna ($p = 0,001$).

Tumori koji nemaju kapsularnu invaziju nisu davali metastaze u SLN u 85,2% slučajeva, a nalaz SLN+ registrovan je u 14,8% slučajeva. Tumori sa kapsularnom invazijom nisu davali metastaze u SLN u 63,3% slučajeva, a u 36,7% slučajeva registrovane su metastaze u SLN. Metastaze u SLN bile su značajno češće u slučajevima sa tumorskom kapsularnom invazijom. Razlika učestalosti nalaza SLN+ sa i bez kapsularne invazije bila je visoko statistički značajna ($p = 0,001$) – (tabela 31).

Tabela 31 – Učestalost patohistološkog nalaza stražarskih limfnih nodusa prema kategorijama demografskih karakteristika i patohistoloških parametara papilarnog tiroidnog karcinoma

SLN		POL		Total
		Muški	Ženski	
<i>benigno</i>	broj	17	118	135
	%	70.8%	80.3%	78.9%
<i>maligno</i>	broj	7	29	36
	%	29.2%	19.7%	21.1%
<i>Ukupno</i>	broj	24	147	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 1,106; df=1; p=0,293; r=0,080$				
GODINE STAROSTI				Total
		>45	≤ 45	
<i>benigno</i>	broj	85	50	135
	%	87.6%	67.6%	78.9%
<i>maligno</i>	broj	12	24	36
	%	12.4%	32.4%	21.1%
<i>Ukupno</i>	broj	97	74	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 10,164; df=1; p=0,001; r=0,237$				
pT KLASIFIKACIJA				Total
		≤ 10mm	> 10mm	
<i>benigno</i>	broj	90	45	135
	%	92.8%	60.8%	78.9%
<i>maligno</i>	broj	7	29	36
	%	7.2%	39.2%	21.1%
<i>Ukupno</i>	broj	97	74	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 25,818; df=1; p=0,000; r=0,362$				
LOKALIZACIJA TUMORA				Total
		gore	ostalo	
<i>benigno</i>	broj	14	121	135
	%	66.7%	80.7%	78.9%
<i>maligno</i>	broj	7	29	36
	%	33.3%	19.3%	21.1%
<i>Ukupno</i>	broj	21	150	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 2,172; df=1; p=0,141; r=0,112$				
VASKULARNA INVAZIJA TUMORA				Total
		ne	da	
<i>benigno</i>	broj	123	12	135
	%	83.1%	52.2%	78.9%
<i>maligno</i>	broj	25	11	36
	%	16.9%	47.8%	21.1%
<i>Ukupno</i>	broj	148	23	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 11,481; df=1; p=0,001; r=0,251$				
KAPSULARNA INVAZIJA TUMORA				Total
		ne	da	
<i>benigno</i>	broj	104	31	135
	%	85.2%	63.3%	78.9%
<i>maligno</i>	broj	18	18	36
	%	14.8%	36.7%	21.1%
<i>Ukupno</i>	broj	122	49	171
	%	100.0%	100.0%	100.0%
$\chi^2 = 10,162; df=1; p=0,001; r=0,237$				

Ukupno, u univarijantnoj analizi, mlađe životno doba, tumori veći od 1 cm u prečniku, vaskularna i kapsularna invazija predstavljaju značajne prediktivne parametre za postojanje metastaza u SLN kod pacijenata sa PTK (grafikon 13).



Grafikon 13. Prediktivni faktori za postojanje metastaza u stražarskim limfnim nodusima

4.3.4. Ispitati značaj povezanosti obostrano prebojenih stražarskih limfnih nodusa sa demografskim karakteristikama pacijenata i patohistološkim parametrima papilarnog tiroidnog karcinoma

Od ukupno 153 pacijenta na kojima je primenjena naša metoda markiranja i detekcije SLN, prebojeni SLN nađeni su obostrano u lateralnim regijama vrata kod 18 (11,8%) pacijenata.

Definitivni PH nalaz SLN potvrdio je postojanje obostranih lateralnih LNM kod pet od 18 (27,8%) pacijenata, dok su kod 11 pacijenata SLN bili benigni. Dve pacijentkinje su imale metastatske SLN ipsilateralno, dok su kontralateralni SLN bili benigni.

Od interesa za istraživanje bilo je da se ispita uticaj faktora demografije i patohistoloških karakteristika PTK na postojanje obostrano metastatskih SLN.

U ispitivanoj grupi bilo je 17 (94,4%) pacijentkinja i samo jedan pacijent. Svi pacijenti sa obostranim metastatskim SLN bili su ženskog pola. Razlika učestalosti po ispitivanim kategorijama nije bila statistički značajna.

Od 18 pacijenata 55,6% bili su mlađi, a 44,4% stariji od 45 godina u vreme dijagnoze. Obostrano maligni SLN bili su češći kod mladih (80%) nego kod starijih pacijenata, ali uočena razlika učestalosti nije bila statistički značajna.

Zbog pravila statističke obrade, kategorije veličina PTK klasifikovali smo prema pT kategorijama – pT1a, pT1b i pT2+3.

Nijedan od pacijenata sa mikrokarcinomom nije imao obostrano maligne SLN. Nasuprot njima, svi pacijenti sa tumorima većim od 2 cm u prečniku (pT2+3) imali su obostrano maligne SLN. Oko trećine pacijenata sa pT1b tumorima imalo je obostrano maligne SLN. Učestalost obostrano malignih SLN raste sa veličinom tumora.

Uočena razlika učestalosti za kategorije mikrokarcinoma i tumora većih od 2 cm u odnosu na nalaz obostrano malignih SLN bila je visoko statistički značajna ($p=0,003$; $p<0,01$; $r=0,622$).

Oko 78% pacijenata sa obostrano prebojenim SLN imalo je multifokalne PTK. U grupi obostrano malignih SLN, 80% PTK bilo je multifokalno, dok je samo 1 pacijent (20%) imao solitarni PTK. U grupi obostrano benignih SLN oko 77% pacijenata imalo je multifokalne PTK. Razlika učestalosti po ispitivanim kategorijama nije bila statistički značajna.

Od 18 pacijenta, njih osam (22,2%) imalo je vaskularnu invaziju, a u grupi obostrano malignih SLN, vaskularna invazija se javila kod 40% PTK. Razlika učestalosti po ispitivanim kategorijama nije bila statistički značajna.

Kapsularnu invaziju imalo je 44,4% ispitivanih pacijenata. U grupi sa obostrano malignim SLN, 60% PTK imalo je kapsularnu invaziju. Razlika učestalosti po ispitivanim kategorijama nije bila statistički značajna.

Ukupno obostrane kontralateralne LNM detektovali smo kod 3,3% pacijenata. Jedini prediktivni faktor bila je rastuća veličina primarnog PTK (tabela 32).

Tabela 32 – Učestalost patohistoloških nalaza obostrano prebojenih stražarskih limfnih nodusa prema kategorijama demografskih karakteristika i patohistoloških parametara papilarnog tiroidnog karcinoma

DEFINITIVNI PH nalaz SLN				
POL		Benigno	Maligno	Total
<i>Muški</i>	broj	1	0	1
	%	7.7	.0.0	5.6
<i>Ženski</i>	broj	12	5	17
	%	92.3	100.0	94.4
<i>Ukupno</i>	broj	13	5	18
	%	100.0	100.0	100.0
$\chi^2 = 0,407; df=1; p=0,523; r=0,149$				
ŽIVOTNO DOBA		Benigno	Maligno	Total
>45	broj	7	1	8
	%	53.8	20.0	44.4
≤45	broj	6	4	10
	%	46.2	80.0	55.6
<i>Ukupno</i>	broj	13	5	18
	%	100.0	100.0	100.0
$\chi^2 = 1,675; df=1; p=0,196; r=0,292$				
VELIČINA PTK		Benigno	Maligno	Total
<i>pT1a</i>	broj	9	0	9
	%	69.2	.0.0	50.0
<i>pT1b</i>	broj	4	2	6
	%	30.8	40.0	33.3
<i>pT2 + pT3</i>	broj	0	3	3
	%	.0.0	60.0	16.7
<i>Ukupno</i>	broj	13	5	18
	%	100.0	100.0	100.0
$\chi^2 = 11,354; df=1; p=0,003; p<0,01; r=0,622$				
MULTIFOKALNOST		Benigno	Maligno	Total
<i>ne</i>	broj	3	1	4
	%	23.1	20.0	22.2
<i>da</i>	broj	10	4	14
	%	76.9	80.0	77.8
<i>Ukupno</i>	broj	13	5	18
	%	100.0	100.0	100.0
$\chi^2 = 0,020; df=1; p=0,888; r=0,033$				
VASKULARNA INVAZIJA		Benigno	Maligno	Total
<i>ne</i>	broj	11	3	14
	%	84.6	60.0	77.8
<i>da</i>	broj	2	2	4
	%	15.4	40.0	22.2
<i>Ukupno</i>	broj	13	5	18
	%	100.0	100.0	100.0
$\chi^2 = 1,266; df=1; p=0,261; r=0,265$				
KAPSULARNA INVAZIJA		Benigno	Maligno	Total
<i>ne</i>	broj	8	2	10
	%	61.5	40.0	55.6
<i>da</i>	broj	5	3	8
	%	38.5	60.0	44.4
<i>Ukupno</i>	broj	13	5	18
	%	100.0	100.0	100.0
$\chi^2 = 0,678; df=1; p=0,410; r=0,191$				

4.3.5. Ispitati značaj povezanosti preoperativnih prediktivnih parametara i patohistološkog nalaza stražarskih limfnih nodusa

Analizirali smo uticaj pola, životnog doba i veličina PTK, kao preoperativnih prediktivnih faktora za postojanje metastaza u stražarskim limfnim nodusima (SLN+) lateralne regije vrata pacijenata sa PTK.

Multinomijalna logistička regresiona analiza pokazala je da muški pol ($p=0,002$), životno doba mlađe od 45 godina ($p=0,011$; $p<0,05$) i tumori veći od 1 cm u prečniku ($p<0,001$) predstavljaju nezavisne preoperativne prediktivne faktore za postojanje metastaza PTK u SLN (tabele 33 i 33a).

Tabela 33 – Multinomijalna logistička regresiona analiza preoperativnih prediktivnih faktora za SLN+

Prediktivni faktori		N	%
<i>Definitivni PH nalaz SLN</i>	benigno	135	78.9%
	maligno	36	21.1%
<i>Pol</i>	muško	24	14.0%
	žensko	147	86.0%
<i>Godine starosti</i>	≤ 45 godina	74	43.3%
	> 45 godina	97	56.7%
<i>T klasifikacija</i>	≤ 10 mm	97	56.7%
	> 10 mm	74	43.3%
Validno		171	100.0%
Nedostaje		0	
Ukupno		171	

Tabela 33a – Multinomijalna logistička regresiona analiza preoperativnih prediktivnih faktora za SLN+

DEFINITIVNI PH SLN MALIGNO	B	df	p	Exp(B)	95% CI za Exp(B)	
					Donja granica	Gornja granica
<i>Muškarci</i>	-0.600	1	0.291	0.549	0.180	1.670
<i>Žene</i>	-1.135	1	0.002	0.321	0.155	0.666
≤ 45 god.	1.087	1	0.011	2.965	1.282	6.856
> 45 god.	0	0
<i>T ≤ 10 mm</i>	-2.005	1	0.000	0.135	0.054	0.337
<i>T > 10 mm</i>	0 ^b	0

4.4. Testirati ukupnu pouzdanost metode provere stražarskih limfnih nodusa u lateralnoj regiji vrata prateći stopu detekcije stražarskih limfnih nodusa, senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost i površinu ispod ROC krive (ROC AUC)

Senzitivnost je odnos broja SLN koji su i *pozitivni* na *ex tempore* PH i koji su *pozitivni* na definitivnom PH pregledu. Senzitivnost (osetljivost) testa je verovatnoća da samo test obolelih pacijenata bude pozitivan. Visoko osetljivi testovi su pogodni za isključivanje dijagnoze.

Specifičnost je odnos broja SLN koji su i *negativni* i na *ex tempore* PH i na definitivnom PH pregledu. Specifičnost testa je verovatnoća da test zdravih pacijenata bude negativan.

Senzitivnost i specifičnost testa zavise od granične vrednosti koja se koristi. U našoj studiji postavili smo referentni opseg od dve standardne devijacije od srednje vrednosti.

ROC kriva – operativna karakteristika prijemnika (*receiver operating characteristic*) jeste grafički prikaz senzitivnosti i specifičnosti za svaki rezultat ispitivanja i prikazuje granični broj koji na dijagramu ukazuje na najmanji broj lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza.

AUC ROC – površina ispod ROC krive (*Area under curve*) predstavlja zbirnu, sveukupnu meru dijagnostičke korisnosti testa i verovatnoću sa kojom se testiranje sa istom pouzdanošću može obaviti na drugom uzorku.

Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) je verovatnoća da će ispitanik čiji je definitivni PH nalaz pozitivan biti istinito pozitivan, odnosno da ima bolest i da je ispravno klasifikovan.

Negativna prediktivna vrednost (NPV) je verovatnoća da će ispitanik čiji je definitivni PH nalaz negativan biti istinito negativan, odnosno da nema bolest i da je ispravno klasifikovan.

Testiranje pouzdanosti naše metode provere stražarskih limfnih nodusa kod diferentovanih tiroidnih karcinoma za donošenje odluke za selektivnu modifikovanu lateralnu disekciju vrata obavili smo na dva uzorka, odnosno na broju procedura (N=171) SLNb i na broju pacijenata (N=153) koji su uključeni u istraživanje.

4.4.1. Testirati ukupnu pouzdanost metode provjere stražarskih limfnih nodusa u lateralnoj regiji vrata na broju procedura SLN biopsije

Ukupno je urađena 171 procedura markiranja limfnih nodusa lateralne regije vrata vitalnom bojom. Detekcija prebojenih SLN bila je uspješna u 157 procedura, a stopa detekcije iznosila je 91,81%. Senzitivnost metode iznosila 85,7%, specifičnost 96,7%, PPV 88,3%, NPV 95,9%. Ukupna pouzdanost metode je 94,3% (tabela34).

Tabela 34 – Pouzdanost metode provjere stražarskih limfnih nodusa – procedure (N=171)

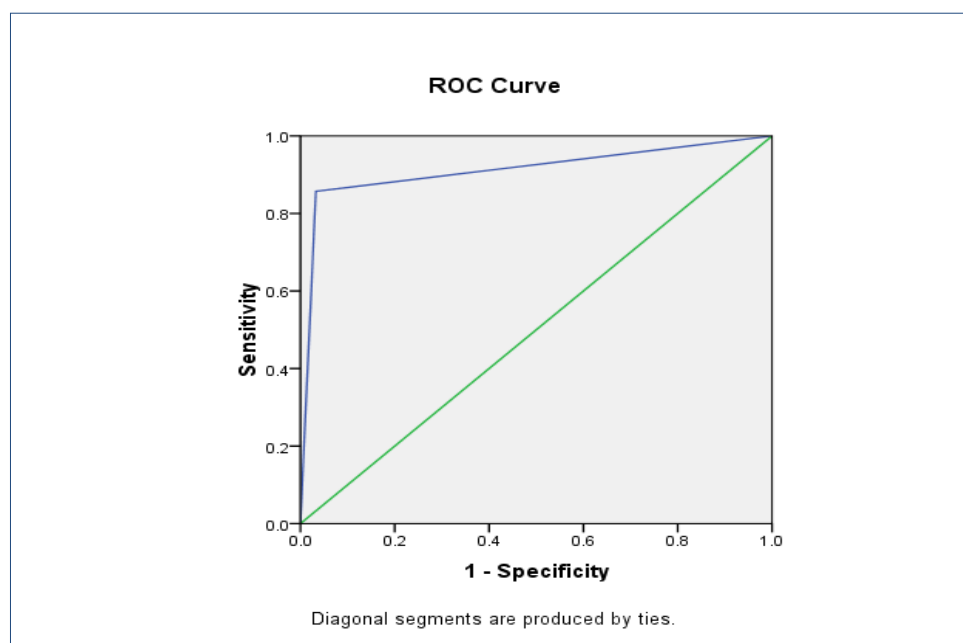
Ex tempore PH SLN	Definitivni PH SLN		Ukupno
	Maligno +	Benigno –	
<i>Maligno +</i>	30	4	34
<i>Benigno –</i>	5	118	123
<i>Ukupno</i>	35	122	157
Dijagnostički test			
<i>Stopa detekcije (IR)</i>	157/171		91.8 %
<i>Senzitivnost (Se)</i>	30/35		85.7 %
<i>Specifičnost (Sp)</i>	118/122		96.7 %
<i>PPV</i>	30/34		88.2 %
<i>NPV</i>	118/123		95.9 %
<i>Ukupna pouzdanost</i>	148/157		94.3 %

Sa 91,2% vjerojatnoće i sa 95% poverenja, možemo tvrditi da ako su pacijenti u ovom uzorku imali maligne SLN na *ex tempore* PH, biće maligni i na definitivnom PH pregledu. Sa najnižom graničnom vjerojatnoćom 84,2% i najvišom graničnom vjerojatnoćom 98,3% možemo tvrditi da to može da se ostvari i u drugom uzorku (tabela 35 i grafikon 14).

Tabela 35 – ROC kriva

ROC KRIVA	
Definitivni PH SLN	N
<i>Pozitivno</i>	35
<i>Negativno</i>	122

Površina ispod ROC krive				
Promenljiva: Ex tempore PH SLN				
Površina	SD	Asimptotska značajnost	Asimptotski 95% CI	
			Donja granica	Gornja granica
0.912	0.036	0.000	0.842	0.983



Grafikon 14. ROC kriva i površina ispod krive

4.4.2. Testirati ukupnu pouzdanost metode provjere stražarskih limfnih nodusa u lateralnoj regiji vrata na broju pacijenata

Provera SLN lateralne regije vrata urađena je na 153 pacijenta sa PTK i klinički nezahvaćenim limfnim nodusima vrata. Detekcija prebojenih SLN bila je uspešna za 139 pacijenata, a stopa detekcije iznosila je 90,9%. Senzitivnost metode iznosila 86,7%, specifičnost 97,2%, PPV 86,7%, NPV 97,2%. Ukupna pouzdanost metode iznosi 94,9% (tabela 36).

Tabela 36 – Pouzdanost metode provjere stražarskih limfnih nodusa – pacijenti (N=153)

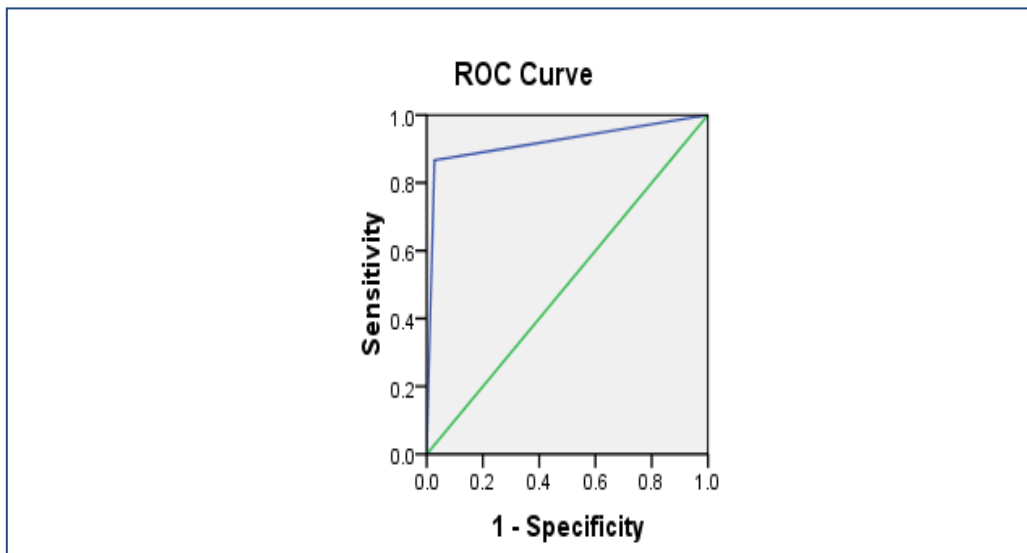
Ex tempore PH SLN	Definitivni PH SLN		Ukupno
	Maligno +	Benigno –	
<i>Maligno +</i>	26	3	29
<i>Benigno –</i>	4	106	110
<i>Ukupno</i>	30	109	139
Dijagnostički test			
<i>Stopa detekcije (IR)</i>	139/153		90.9 %
<i>Senzitivnost (Se)</i>	26/30		86.7 %
<i>Specifičnost (Sp)</i>	106/109		97.2 %
<i>PPV</i>	26/30		86.7 %
<i>NPV</i>	106/109		97.2 %
<i>Ukupna pouzdanost</i>	132/139		94.9 %

Sa 92% verovatnoće i sa 95% poverenja možemo tvrditi da ako su pacijenti u ovom uzorku imali maligne SLN na *ex tempore* PH, biće maligni i na definitivnom PH pregledu. Sa najnižom graničnom verovatnoćom 84,6% i najvišom graničnom verovatnoćom 99,3% možemo tvrditi da to može da se ostvari i u drugom uzorku (tabela 37 i grafikon 15).

Tabela 37 – ROC kriva

ROC KRIVA	
Definitivni PH SLN	N
<i>Pozitivno</i>	30
<i>Negativno</i>	109

Površina ispod ROC krive				
Promenljiva: Ex tempore HP SLN				
Površina	SD	Asimptotska značajnost	Asimptotski 95% CI	
			Donja granica	Gornja granica
0.920	0.038	0.000	0.846	0.993



Grafikon 15. ROC kriva i površina ispod krive

4.5. Prikazati vreme do pojave relapsa bolesti i preživljavanje u periodu praćenja

Ovim istraživanjem obuhvaćena su 153 pacijenta sa PTK koji su operisani u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS), od januara 2004. do januara 2011. godine.

Svi pacijenti su praćeni postterapijski prema kriterijumima Protokola za dijagnostiku i lečenje malignih bolesti IORS-a. Na redovnim kontrolama registrovani su subjektivno i objektivno stanje pacijenata kroz PS (*Performans Status*) (218), laboratorijske serumske analize, tiroidni status, nivo serumskog tireoglobulina (Tg) i tireoglobulinskih antitetela (Tg-At), klinički pregled, radiološke nalaze i po potrebi nalaze scintigrafije celog tela (*Whole body scintigraphy, WBS*) sa J¹³¹.

Srednje vreme praćenja iznosilo je 47,4 meseca (medijana 48) – (tabela 38).

Tabela 38 – Vreme praćenja u mesecima

Vreme praćenja u mesecima							
		Učestalost	%	Važeći %	Ukupni %		
Validno	0	1	0.7	0.7	0.7		
	12	2	1.3	1.3	2.0		
	24	19	12.4	12.4	14.4		
	36	40	26.1	26.1	40.5		
	48	40	26.1	26.1	66.7		
	60	28	18.3	18.3	85.0		
	72	19	12.4	12.4	97.4		
	84	3	2.0	2.0	99.3		
	96	1	0.7	0.7	100.0		
		Ukupno	153	100.0	100.0		
Srednje vreme i medijana za vreme praćenja (Follow-up)							
Srednje vreme praćenja u mesecima				Medijana praćenja u mesecima			
Procena	SD	95% CI		Procena	SD	95% CI	
		Donja granica	Gornja granica			Donja granica	Gornja granica
47.392	1.371	44.705	50.080	48.000	1.749	44.571	51.429

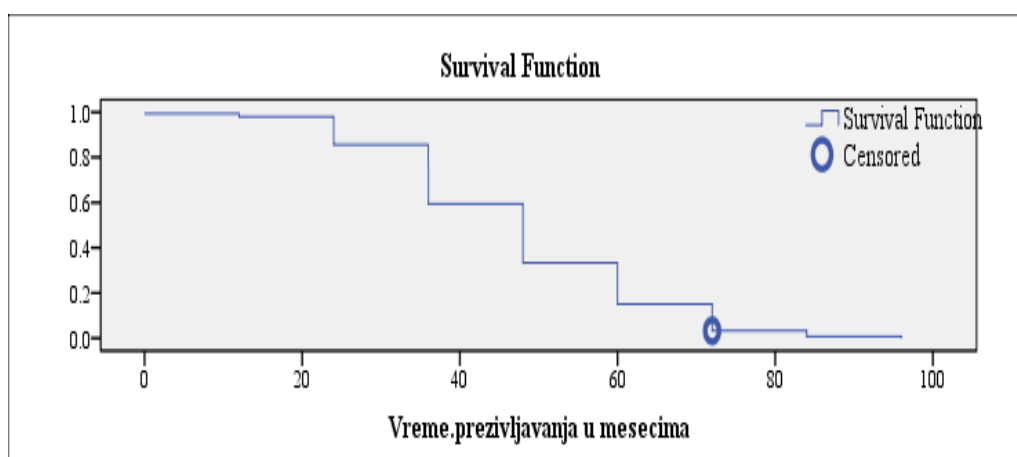
U periodu praćenja relaps bolesti se javio samo kod jednog pacijenta, kod koga se posumnjalo zbog porasta serumskog Tg, a dodatnim pregledima ustanovljene su metastaze na plućima. Relaps je dijagnostikovao 4 godine i 2 meseca posle operacije, a

lečenje je sprovedeno primenom terpijskih doza J¹³¹. Na poslednjoj kontroli u oktobru 2013. godine pacijent je bio sa stabilnom bolešću (*stable disease, SD*) bez progresije.

U periodu praćenja, učestalost relapsa bolesti bila je 0,7%, dok je ukupno i kancer-specifično preživljavanje iznosilo 100% (tabela 39 i grafikon 16).

Tabela 39 - Učestalost relapsa bolesti

		RELAPS BOLESTI			
		Učestalost	%	Važeci %	Ukupni %
Validno	<i>ne</i>	152	99.3	99.3	99.3
	<i>da</i>	1	0.7	0.7	100.0
	Ukupno	153	100.0	100.0	



Grafikon 16. Vreme preživljavanja bez relapsa bolesti

5. DISKUSIJA

Karcinomi štitaste žlezde su najčešći karcinomi endokrinog sistema. Prema podacima GLOBOCAN-a iz 2008. godine, predstavljali su oko 1,7% svih karcinoma. Njihova učestalost je u stalnom porastu širom sveta u poslednje tri decenije.^{1, 35}

Diferentovani tiroidni karcinomi (DTK) – papilarni i folikularni, čine do 90% svih tiroidnih maligniteta i predstavljaju najčešće primarne malignitete endokrinog sistema, sa rastom učestalosti. Papilarni tiroidni karcinom (PTK) čini 80 do 85% svih tiroidnih karcinoma.^{1, 43}

Porast učestalosti se gotovo isključivo odnosi na papilarni histološki tip i uglavnom na male tumore, manje od 1 cm u prečniku, takozvane mikrokarcinome, ali se registruje i porast učestalosti velikih tumora.^{38,39,40}

U velikoj studiji *Enewolda* i saradnika, prikazano je pomeranje trenda učestalosti veličina tiroidnih karcinoma. Polovina pacijenata imala je mikrokarcinome, 30% tumore veličine između 1 i 2 cm, i oko 20% karcinome veće od 2 cm u prečniku.³⁹

Kent i saradnici su u svojoj studiji pokazali sličnu promenu trenda u potvrđivanju karcinoma manjih od 2 cm, čiji je broj bio značajno veći kod pacijenata operisanih tokom 2001. u odnosu na 1990. godinu, dok je učestalost tumora pT2 kategorije ostala stabilna.⁴⁰

Našom studijom su obuhvaćena 153 pacijenta i svi su imali patohistološki dokazan PTK. Prosečna veličina u najvećem prečniku dominantnog tumora u vreme dijagnoze iznosila je 12,4 mm (Med 9 mm). Najmanji izmereni tumor imao je 1 mm, a najveći 50 mm u prečniku. Klasifikacija prema kategorijama veličina obavljena je prema kriterijumima TNM klasifikacije tiroidnih karcinoma. Gotovo 60% pacijenata imalo je tumor manji od 1 cm (pT1a, mikrokarcinom), oko 1/4 tumore prečnika između 1 i 2 cm (pT1b), oko 14% veličine između 2 i 4 cm (pT2). Svega oko 3% pacijenata imalo je tumore veće od 4 cm u prečniku (pT3), dok je 1/5 pacijenata imala tumore veće od 2 cm u prečniku. Ukupno oko 82% pacijenata imalo je tumore manje od 2 cm, odnosno koji pripadaju pT1 kategoriji.

Ranije retrospektivne studije koje su obuhvatale višedecenijski period (*Hay*, 1940–1989) referisale su učestalost mikrokarcinoma oko 30%, dok su tumori veličina između 1 i 4 cm (pT2 u ranijim verzijama UICC TNM klasifikacije) bili zastupljeni u

čak 60%, a tumori veći od 4 cm u oko 12% slučajeva. Prosečne veličine PTK iznosile su 23 mm u prečniku.^{23,9} Slična distribucija veličina PTK pokazana je i u našoj studiji prognostičkih faktora za pacijente lečene u IORS od 1981. do 1999. godine.¹⁴⁴

I naši rezultati pokazuju promenu trenda ka većoj učestalosti mikrokarcinoma u populaciji pacijenata sa PTK. Većina autora se slaže da su češća upotreba pre svega ultrazvučne dijagnostike i veće razumevanje trenda učestalosti tiroidnih karcinoma doprineli otkrivanju bolesti u ranijem stadijumu.

Studije su pokazale da se PTK najčešće javlja kod osoba srednjeg životnog doba, između 31 i 49 godina.^{40, 204} *Noguchi* navodi iskustva u proteklih pet decenija praćenja trenda prognostičkih faktora za PTK i pokazuje da prosečna starost bolesnika u vreme dijagnoze raste prema petoj deceniji života.²⁰⁵

Učestalost tiroidnih karcinoma kod žena je dva do tri puta veća nego kod muškaraca. Japanski autori iznose podatke da su tiroidni karcinomi čak devet do 13 puta češći kod žena.^{43, 44}

Kent i saradnici su pokazali statistički značajno veću učestalost malih tumora kod žena i pacijenata starijih od 45 godina u vreme dijagnoze. S druge strane, pokazali su blag ali značajan porast učestalosti velikih (pT3) tumora kod mlađih pacijenata.⁴⁰

Prosečna životna dob naših pacijenata u vreme dijagnoze iznosila je 47,5 godina (Mod 54). Najmlađi pacijent imao je 14, a najstariji 76 godina. U svrhe daljeg istraživanja, pacijente smo, prema TNM klasifikaciji tiroidnih karcinoma i prognostičkim parametrima, rangirali u dve starosne grupe – mlađi i stariji od 45 godina u vreme dijagnoze. U vreme operacije, oko 2/5 (41,8%) pacijenata bili su mlađi, a oko 3/5 (58,2%) stariji od 45 godina. Žene su više od pet puta češće imale PTK nego muškarci.

U našoj studiji, muškarci su u proseku bili stariji od žena. Oko 2/3 muškaraca bilo je starije od 45 godina, dok je distribucija ženskog pola bila ravnomerna.

Oko 80% pacijenata oba pola i u obe starosne grupe imalo je karcinome manje od 2 cm u prečniku (pT1).

U grupi pacijenata mlađih od 45 godina, žene su češće imale mikrokarcinome (57%) nego muškarci (25%), dok su tumore prečnika između 1 i 2 cm češće imali muškarci, i to sa recipročnom učestalošću. Tumore pT2 veličina imalo je 25% muškaraca i oko 14% žena, dok su tumore veće od 4 cm imale samo žene (3,6%)

U grupi starijih pacijenata mikrokarcinome je imalo oko 60% i muškaraca i žena. Tumore veličina pT1b imalo je 13,3% muškaraca i oko 21,6% žena, dok je tumore veličina pT2 imao sličan procenat pacijenata, ali u obrnutoj distribuciji po polu. Tumore veličina pT3 imalo je svega 6,7% pacijenata i 2,7% pacijentkinja.

Prosečna starost pacijenata, dobna i polna distribucija bili u korelaciji sa rezultatima iz literature. Slično rezultatima *Kenta* i saradnika, rezultati naše studije pokazali su da su žene mlađe od 45 godina i pacijenti oba pola stariji od 45 godina u vreme dijagnoze češće imali mikrokarcinome, dok je učestalost tumora većih od 2 cm u prečniku bila slična kod pacijenata oba pola i obe starosne grupe. Međutim, uočena razlika nije bila statistički značajna.

Multifokalnost (MF) označava postojanje više od jednog fokusa tumora, bez obzira na lokalizaciju u štitastoj žlezdi. Prema preporukama TNM klasifikacije, veličina najvećeg fokusa određuje i pT kategoriju. Značajne karakteristike PTK su multifokalnost – multicentričnost i bilateralnost. Postoje kontroverze u vezi sa mehanizmima multifokalnog širenja. S jedne strane, oni mogu biti rezultat širenja kroz intratiroidne limfatike.

Drugo objašnjenje je u pravoj multicentričnoj transformaciji folikularnog epitela. Studije klonova PTK pokazale su da ti tumori nastaju unifokalno, ali da tumorske ćelije veoma rano u svom razvoju zahvataju limfatike i bivaju transportovane u normalno žlezdano tkivo.¹²² Neki autori su pokazali da u većini slučajeva postoje razlike u profilima strukturnih rearanžmana RET/PTC protoonkogeni multifokalnih tumora, što ukazuje na to da pojedinačni tumorski fokusi imaju nezavisan rast u odnosu na dominantni tumor.^{123, 124}

Prema različitim izveštajima, incidenca se kreće od 18 do 87,5% slučajeva papilarnog karcinoma (*Carcangiu* – 18%, *Mazzaferri* – 24%, *Marković* – 28%, *Lo Gerfo* – 50%, *Kato* – 78%, *Russell* – 87,5%). Prema svemu sudeći, učestalost ovog fenomena direktno zavisi od adekvatnosti uzorka, debljine preseka i interpretacije patologa.^{106, 9, 117, 118, 119, 120, 121}

Lo Gerfo u svojoj studiji analizira povezanost multifokalnosti i veličina primarnog tumora i navodi da tumori prečnika između 2 i 3 cm daju najveći procenat multifokalnosti (59%). Tumori manji od 2 cm u prečniku daju 33% multifokalnih lezija,

a tumori veći od 3 cm daju svega 11%. *De Groot* navodi da primarni tumori veći od 1 cm u prečniku daju preko 40% multifokalnosti.^{118, 207}

Katoh i saradnici su ispitivali kliničko-patološke karakteristike „multiple tiroidne zahvaćenosti” (*multiple thyroid involvement*) u PTK. Multipli intratiroidni fokusi nađeni su u 78,1% pregledanih, u celini uklonjenih štitastih žlezda. Fokusi su bili raspoređeni u okolini primarnog tumora u 59% slučajeva, ali su u 61% slučajeva nađeni i u suprotnom režnju sa podjednakom distribucijom. Prosečan broj fokusa iznosio je 19,2 (od 2 do 125), a dimenzije od 0,1 do 35 mm u prečniku. U preko 95% slučajeva fokusi su bili manji od 4 mm u prečniku. Ispitanici u petoj deceniji života češće su imali multifokalne tumore, dok je prosečno najveći broj fokusa registrovan kod bolesnika u trećoj deceniji života. Učestalost multifokalnosti nije se značajno razlikovala prema veličini tumora, dok je prosečno najveći broj lezija registrovan kod bolesnika sa primarnim tumorom većim od 3 cm u prečniku. U toj studiji nije nađena značajna razlika u učestalosti multifokalnosti u bolesnika sa metastazama u limfnim nodusima vrata i bez njih, ali je pokazano da je broj kancerskih fokusa značajno veći ako postoje limfonodalne metastaze. Na osnovu rezultata studije, autori su zaključili da se rizik od lokalnog relapsa u zaostalim kancerskim fokusima posle suptotalne i hemitiroidektomije kreće od 30 do 50%. Stoga se totalna tiroidektomija smatra logičnom operacijom u prevenciji relapsa bolesti.¹¹⁹

Ricci i saradnici su pokazali učestalost MF u 34% pacijenata sa mikrokarcinomom i oko 52% kod tumora većih od 1 cm u prečniku. Učestalost značajno raste kod pacijenata starijih od 45 godina (76%), a veći je i rizik bilateralnosti.²⁰⁸

Kuo i saradnici su analizirali prognostički značaj multifokalnih tumora na seriji od 2.418 pacijenata obolelih od PTK koji su operisani u jednom centru i kojima je urađena totalna tiroidektomija (TT). Multifokalne tumore (MFT) imalo je 20% pacijenta, sa većom učestalošću u slučaju mikrokarcinoma. Pokazali su da pacijenti sa MFT imaju značajno veću učestalost postoperativne progresije bolesti nego pacijenti sa solitarnim tumorom. Takođe su pokazali da je učestalost MFT slična kod papilarnih mikrokarcinoma (pT1a) u odnosu na veće tumore, koji su češće imali progresiju bolesti, ali bez razlike u specifičnom i ukupnom mortalitetu.¹²⁵

U još jednoj velikoj studiji *Kima* i saradnika iz Južne Koreje analiziran je prognostički značaj multifokalnosti u seriji od 2.095 pacijenata kojima je urađena TT

zbog PTK. Multifokalni tumori podjeljeni su u dve grupe – unilateralni i bilateralni. Autori su pokazali da su ekstratiroidno širenje, limfonodalne metastaze i uznapredovali stadijum bolesti značajno češći kod MFT nego kod solitarnih tumora. U multivarijantnoj analizi broj MFT bio je nezavisan prognostički faktor za pojavu recidiva bolesti, ali ne i bilateralnost.¹²⁶

U našoj prethodnoj studiji prognostičkih parametara za PTK pokazali smo da je učestalost multifokalnosti 28%. U srednjem postoperativnom praćenju od 84 meseca, pokazali smo da je učestalost MFT značajno veća ako su pacijenti stariji od 45 godina i ako su tumori veći od 4 cm, a da nije značajno korelirala sa polom, histološkim varijantama PTK, LNM. U univarijantnoj analizi MF se pokazala kao značajno lošiji faktor slobodnog intervala i kancer-specifičnog preživljavanja od solitarnih tumora. U Cox-ovoj multivarijantnoj regresionoj analizi MF se pokazala kao nezavisan prognostički parametar i za vreme do pojave recidiva i za preživljavanje pacijenata sa intratiroidnim PTK.¹¹⁷

S druge strane, *Riss* i saradnici u svojoj studiji nisu pokazali povezanost MF sa drugim prognostičkim parametrima (pol, uzrast, veličina tumora, ekstratiroidno širenje, limfonodalne metastaze u centralnoj regiji vrata) i rizikom za relaps.²⁰⁹

U našoj studiji multifokalne tumore imalo je 34% pacijenata. Najmanji fokus imao je 0,1 mm u prečniku, ali je prosečna veličina svih tumora određivana prema najvećem fokusu, prema preporuci TNM klasifikacije. Pacijenti stariji od 45 godina u vreme dijagnoze u proseku su češće imali multifokalne tumore nego mlađi pacijenti (65,4% prema 34,6%). Žene su češće imale multifokalne tumore nego muškarci (88,5% prema 11,5%). Naši rezultati koji su pokazali veću učestalost multifokalnih PTK kod starijih pacijenata slažu se sa rezultatima iz literature, ali uočene razlike nisu bile statistički značajne.

Učestalost multifokalnosti prema veličinama dominantnog tumora u našoj studiji iznosila je oko 62% za mikrokarcinome i oko 38% za tumore veće od 1 cm u prečniku (pT1b – 23%, pT2 – 13%, pT3 – 2%). Međutim, ta razlika nije bila statistički značajna.

U našoj studiji nije pokazana značajna razlika u učestalostima limfonodalnih metastaza u odnosu na postojanje MFT. Oko 40% pacijenata sa MFT imalo je LNM. MFT nešto češće su metastazirali u lateralnu regiju (61,5%) nego u centralnu regiju

vrata (38,5%), ali ta razlika nije bila statistički značajna. Učestalost i distribucija LNM bila je slična i kod pacijenata sa solitarnim PTK.

U nedostatku većih multicentričnih prospektivnih studija, velike razlike u incidenci multifokalnih lezija mogu se objasniti razlikama u opsegu primarne operacije i u metodologiji pripreme patohistoloških preparata, odnosno debljini preseka. Izvestan broj autora, pre svega u Japanu, primarno radi ipsilateralne lobektomije u slučaju naizgled solitarnih PTK. Nalaz multicentričnosti na definitivnim patohistološki preparatima ili rast tumora u rezidualnom tkivu jesu indikacija za „kompletiranje” tiroidektomije u drugom aktu.

Visoka učestalost MFT u našoj seriji (34%), posebno kod mikrokarcinoma, ukazuje na potrebu totalne tiroidektomije kod svih PTK sa ciljem uklanjanja svih tumorskih fokusa.

Većina vodiča i autora preporučuje totalnu tiroidektomiju kod PTK, a posebno ako su tumori veći od 1 cm u prečniku.

Folikularna varijanta PTK definiše se kao papilarni karcinom sa isključivo ili gotovo isključivo folikularnim karakteristikama rasta. Raniji termin – mešoviti tumori više se ne upotrebljava. Karakteristike jedara, sklonost ka formiranju multifokalnih tumora koji mogu da budu sastavljeni isključivo od papila, visoka učestalost limfonodalnih metastaza, biološko ponašanje i prirodni tok papilarnih karcinoma, jasno definišu ovu varijantu kao PTK.^{110, 111}

U nekoliko studija upoređivani su kliničko ponašanje i prognoza bolesnika sa folikularnom varijantom PTK (FV–PTK) i klasičnom varijantom PTK (KV–PTK).

U retrospektivnoj studiji *Zidan*-a i saradnika pokazana je relativno ravnomerna učestalost FV–PTK i KV–PTK (41% prema 59%). Takođe, nije bilo razlike u uzrastu, prosečnoj veličini tumora, stadijumu bolesti i primarnom hirurškom lečenju. Kod FV–PTK registrovana je manja učestalost limfonodalnih metastaza, ali nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljavanju bolesnika tokom 20 godina praćenja (86% prema 82%).²¹⁰

Neki autori navode da pacijenti sa FV u proseku imaju veće tumore i da su mlađi nego pacijenti sa KV–PTK.^{211, 212, 213, 214}

Pokazano je da neki FV–PTK imaju značajno veću prevalencu vaskularne i kapsularne invazije, kao i učestalost udaljenih metastaza, i to bez limfonodalnih metastaza. Takođe, navodi se da je značajno niža učestalost LNM u slučaju inkapsulirane FV–PTK nego u KV–PTK.^{210, 215, 216}

U našoj studiji svi pacijenti su imali ove dve varijante PTK, oko 73% pacijenata imalo je KV–PTK, a oko 27% FV–PTK. Analizirali smo učestalost FV–PTK i KV–PTK prema polu, starosnim grupama, veličinama tumora i postojanju limfonodalnih metastaza. Iako je uočeno da je FV–PTK nešto češća kod starijih od 45 godina i kod muškaraca, ta razlika nije bila statistički značajna. KV–PTK je bila češće zastupljena u mikrokarcinomima (60%) nego u FV–PTK (49%), dok je u tumorima većim od 2 cm u prečniku FV bila nešto učestalija (24% prema 15%). Međutim, ni te uočene razlike nisu bile statistički značajne. Limfonodalne metastaze u vratu imali su nešto češće, ali ne značajno, pacijenti sa FV–PTK (47% prema 39%), uz ravnomernu distribuciju u centralnoj i lateralnoj regiji vrata. Uočene razlike nisu uticale na terapijski pristup.

Uglavnom, postoji generalna saglasnost da je dugoročna prognoza pacijenata sa te dve varijante PTK uglavnom slična i da lečenje treba da bude identično.^{210, 211, 213, 215, 217}

Invazija kapsule tumorom je patohistološka karakteristika. U dostupnoj literaturi postoji malo podataka o prognostičkom značaju. Različito se tumači i često se poistovećuje sa ekstratiroidnim širenjem, odnosno probojem kapsule štitaste žlezde (pT4).

U našoj studiji nije bilo pacijenata sa pT4 tumorima, te zbog toga nismo analizirali i diskutovali o rezultatima istraživanja te populacije ispitanika.

U radu *De Groot*-a i saradnika kapsularna invazija tumorom opisana je u 21,6% pacijenata sa PTK. Pokazalo se da su pacijenti sa ekstratiroidnim širenjem u skoro šest puta većem riziku od smrti.¹³¹

Furlan je analizirao značaj kapsularne invazije kod DTK na uzorku od 350 pacijenata sa PTK i FTK. U oba tipa karcinoma podelio je grupe sa kapsularnom invazijom i bez nje. Kapsularnu invaziju imalo je 53% pacijenata. U grupi PTK nije bilo razlike u dugoročnoj prognozi između pacijenata sa kapsularnom invazijom i bez nje. Pacijenti sa kapsularnom invazijom u grupi FTK imali su manje limfonodalnih metastaza, ali bez razlike u dugoročnoj prognozi. Njegovi rezultati su pokazali da

postojanje kapsularne invazije kod DTK ne uslovljava agresivniju prirodu tumora i lošiju prognozu tih pacijenata.¹³²

Iako se obe podgrupe PTK pokazala slična učestalost multifokalnosti i LNM, grupa sa kapsularnom invazijom imala je veće tumore, angioinvaziju i lokalno invazivne tumore u odnosu na PTK bez kapsularne invazije.

U studiji prediktivnih faktora za postojanje okultnih LNM u lateralnoj regiji vrata, *Patron* i saradnici pokazali su da je nepostojanje (proboj) tumorske kapsule kod PTK većih od 1 cm u prečniku značajan prediktivni faktor u univarijantnoj analizi.¹⁵⁵

Učestalost kapsularne invazije (KI) tumora u našoj studiji iznosila je 26,8%. Kapsularna invazija bila je nešto češća kod pacijenata starijih od 45 godina nego kod mlađih pacijenata (56% prema 44%), ali bez statističke značajnosti, dok je distribucija prema polu bila ravnomerna.

Mikrokarcinomi visoko značajno češće (70%) nisu imali kapsularnu invaziju. Kapsularne invazije je imalo oko 24% pacijenata sa mikrokarcinomom i čak 76% pacijenata sa PTK većim od 1 cm u prečniku. Učestalost KI raste sa rastom tumora (pT1b – 32%; pT > 2cm – 44%).

Pokazali smo da PTK sa KI značajno češće imaju LNM u vratu nego PTK bez KI (57% prema 34%). Distribucija LNM u lateralnu regiju vrata bila je značajno češća kod PTK sa kapsularnom invazijom (43% prema 16%).

Tumorska vaskularna invazija je patohistološki entitet i javlja se u oko 10% DTK. Ona može da bude intratiroidna i ekstratiroidna. Agresivnost karcinoma i prognostički značaj vaskularne invazije analizirani su u nekoliko studija.

Većina autora se slaže da patohistološki postojanje vaskularne invazije treba smatrati znakom veće biološke agresivnosti i sklonošću za hematogenu diseminaciju, posebno ukoliko postoje i drugi faktori rizika. Pokazano je da je veća učestalost udaljenih metastaza u vreme dijagnoze. Dugoročna prognoza u smislu relapsa bolesti i ukupnog preživljavanja lošija je ako postoji vaskularna invazija. U studiji *Gardner*-a i saradnika intratiroidna vaskularna invazija se pokazala kao nezavisan prognostički faktor za incijalne udaljene metastaza i udaljeni relaps bolesti.^{133, 134, 135}

Patron i saradnici su analizirali prediktivne faktore za postojanje okultnih lateralnih limfonodalnih metastaza kod klinički nodus negativnih (cN0) pacijenata sa PTK. U retrospektivnu studiju uključena su 173 pacijenta sa PTK većim od 1 cm u

prečniku, a kao prediktivni faktori u univarijantnoj i multivarijantnoj analizi testirani su pol, životno doba, veličina tumora, multifokalnost, tumorsko ekstrakapsularno širenje (T4), vaskularna invazija i postojanje kapsule tumora. Svim pacijentima su urađene totalna tiroidektomija i profilaktička modifikovana radikalna disekcija vrata. U univarijantnoj analizi pet karakteristika je pokazalo prediktivni značaj za zahvaćenost lateralnih limfnih nodusa vrata: T4 ($p < 0,0001$), vaskularna invazija ($p < 0,0001$), nepostojanje kapsule tumora ($p = 0,001$), multifokalnost ($p = 0,011$) i bilateralnost ($p = 0,015$). Veličina tumora (2 cm), pol i životno doba (45 godina) nisu značajno uticali na postojanje LNM. U multivarijantnoj analizi tri faktora su se pokazala kao nezavisni prediktivni faktori za postojanje okultnih LNM u lateralnoj regiji vrata: T4 ($p < 0,0001$), vaskularna invazija ($p = 0,001$) i uzrast mlađi od 45 godina ($p < 0,027$). U slučaju kada nije bilo tih faktora, rizik za LNM bio je 4,4%, dok je uz bar dva ta faktora rizik rastao do 56%. Njihovi rezultati sugerišu da je kod pacijenata sa PTK starijih od 45 godina, bez ekstrakapsularnog širenja i vaskularne invazije, rizik za okultne LNM u lateralnoj regiji vrata izuzetno mali.¹⁵⁵

U našoj studiji, tumorsku vaskularnu invaziju imalo je 12,4% pacijenata, i to značajno češće mlađi od 45 godina u vreme dijagnoze (68% prema 32%). Postojanje vaskularne invazije nije se značajno razlikovalo prema polu.

Registrovano je da se vaskularna invazija najčešće ne javlja kod pacijenata sa mikrokarcinomima (63,4%). Vaskularnu invaziju imalo je 15,8% mikrokarcinoma, 63,2% tumora veličina pT1b i 21,1% PTK većih od 2 cm u prečniku. Mikrokarcinomi visoko značajno češće nisu imali, dok su PTK pT1b veličine značajno češće imali vaskularnu invaziju.

Limfonodalne metastaze u vratu verifikovane su u čak 82,6% tumora sa vaskularnom invazijom i 34,5% tumora koji nisu imali vaskularnu invaziju. Pacijenti sa PTK koji imaju tumorsku vaskularnu invaziju značajno češće su imali LNM. Razlike učestalosti LNM u odnosu na postojanje tumorske kapsularne invazije bile su visoko statistički značajne ($p < 0,001$).

Distribucija LNM u centralnoj regiji vrata (pN1a) kod tumora bez vaskularne invazije iznosila je 43,1%, a sa vaskularnom invazijom 36,8%. LNM u lateralnoj regiji vrata imalo je 56,8% (13,7% „skip” metastaza) pacijenata sa tumorima bez vaskularne invazije i 63,2% (5,3% „skip” metastaza) pacijenata sa vaskularnom invazijom tumora.

Razlike u distribuciji LNM u centralnoj i lateralnoj regiji vrata u odnosu na kategoriju vaskularne invazije nisu bile statistički značajne.

Učestalost patohistološki potvrđenih metastaza u limfnim nodusima kod pacijenata sa PTK, dostiže čak 80 do 90% (*Jossart* – 80%, *Džodić* – 80,35%, *Noguchi* – 90%, *Schlumberger* – 90%). Objašnjenje visoke učestalosti mikrometastaza treba tražiti u elektivnim disekcijama centralnih i disekcijama ili *picking*-u donjih jugularnih limfnih nodusa vrata.^{86, 128, 140, 141}

Okultne metastaze u nivou II često se nalaze nakon terapijske disekcije vrata (cN1b), a njihova učestalost se kreće od 19 do 60%.^{146, 148, 149, 150, 151}

Prema podacima iz tih studija, podjednaka je učestalost zahvaćenosti istostranih centralnih i lateralnih limfnih nodusa.¹⁴²

Pokazano je da je česta pojava metastaza u nivou II u lateralnoj regiji vrata¹⁴⁵ i da je u korelaciji sa postojanjem metastaza u nivou III, iako su te studije uključivale pacijente sa preoperativno detektabilnim limfnim nodusima (cN1). Najvažniji faktor rizika za postojanje metastaza u nivou II jeste zahvaćenost nivoa III.¹⁴⁶

Jean Lacour je još 1977. godine pokazao da zahvaćenost limfnih nodusa donje trećine jugularnog lanca, potvrđena *ex tempore* na smrznutim preparatima, ima visok prediktivni značaj (>80%) u odnosu na zahvaćenost gornje dve trećine.¹⁴⁷

Učestalost metastaza se povećava sa veličinom primarnog tumora.^{152, 153} Takođe, učestalost okultnih metastaza je u korelaciji sa muškim polom, širenjem tumora van granica štitaste žlezde (T4), mlađim životnim dobom (<45 godina) i vaskularnom invazijom.^{154, 152, 155}

U nekoliko novijih studija analizirani su prediktivni faktori za postojanje okultnih LNM centralne regije vrata kod papilarnih mikrokarcinoma. Učestalost LNM u centralnoj regiji vrata iznosila je od 32 do 46%. Rezultati ispitivanja su pokazali da mladi pacijenti (45 do 50 godina), muškarci, sa tumorima većim od 5 do 10 mm, sa probojem kapsule (pT4), vaskularnom i kapsularnom invazijom, predstavljaju kliničko-patološke prediktivne faktore za okultne LNM.^{219, 220, 221, 222} *Yang* i saradnici su pokazali i da postojanje lateralnih LNM, Hashimotov tireoiditis i BRAF^{v600f} mutacije, takođe imaju uticaj na LNM u centralnoj regiji vrata.²¹⁹ *Park* je pokazao da slično utiče i multifokalnost.²²⁰

Zeng i saradnici su u svojoj studiji analizirali prediktivne faktore za postojanje LNM u lateralnoj regiji vrata na osnovu kliničko-patoloških karakteristika i preoperativnog UZ nalaza u vratu. Ta retrospektivna studija je pokazala da su u multivarijantnoj analizi nezavisni prediktivni faktori za postojanje LNM u lateralnoj regiji vrata, centralne LNM, tumori u gornjem polu tiroidnog režnja, Hashimotov tireoiditis kao komorbiditet, nedovoljno definisane granice tumora i kalcifikati.²²³

Studija Ita i saradnika predstavlja jednu od najvećih studija u kojoj su analizirani prediktivni faktori za mikroskopske LNM i limfonodalni recidiv bolesti pacijenata sa PTK i klinički nezahvaćenim limfnim nodusima vrata. Studijom je obuhvaćeno 3.219 pacijenata, prosečne starosti 49,5 godina, kojima je urađena tiroidektomija (totalna ili suptotalna) i profilaktičke centralne i lateralne (istostrane ili obostrane) diskekcije vrata, u periodu od 1987. do 2005. godine u Kuma bolnici (Kobe, Japan). Analizirani su sledeći klinički-patološki faktori: pol, životno doba (55 godina), veličina tumora (2 cm), ekstratiroidno širenje tumora (pT4) i multifokalnost. U univarijantnoj analizi pokazano je da su prediktivni faktori za mikroskopske LNM i u centralnoj i u lateralnoj regiji vrata – tumori veći od 2 cm, muški pol, mlađe životno doba (≤ 50) i pT4 tumori. Multivarijantnom analizom potvrđeni su rezultati univarijantne analize, a veličina tumora preko 2 cm izdvaja se kao najjači prediktivni faktor. Između ostalih, multifokalnost predstavlja prediktivni faktor za centralne, ali ne i za lateralne LNM.¹⁸⁰

U našoj studiji svi pacijenti su imali papilarni tiroidni karcinom i klinički nezahvaćene limfne noduse vrata (cN0). Prosečna veličina dominantnog tumora iznosila je 12,4 mm (Med 9 mm). Definitivni patohistološki pregled disekovanih limfnih nodusa vrata, tokom profilaktičke centralne diskekcije, biopsije stražarskih limfnih nodusa i selektivne modifikovane lateralne diskekcije, pokazao je da u 40,9% slučajeva postoje okultne LNM.

Limfonodalne metastaze u centralnoj regiji vrata dokazane su u 36,3% (62/171) slučajeva. Tokom centralne diskekcije uklonjeno je 1.280 limfnih nodusa. Prosečan broj uklonjenih LN po proceduri iznosio je 7,49, a prosečan broj malignih 4,35. Prosečna veličina LNM iznosila je 7 mm u najvećem prečniku.

Limfonodalne metastaze u lateralnoj regiji vrata (SLN+MRND) dokazane su u 24% slučajeva. Tokom 52 MRND uklonjen je 661 limfni nodus, prosečno 12,7, a prosečan broj malignih je bio 4,2. Prosečna veličina nodusa u najvećem prečniku

iznosila je 9 mm. Broj disekovanih SLN u 171 proceduri iznosio je 654, a prosečan broj po disekciji 3,82 (Med 3), od čega prosečno 1,7 (Med 2) prebojenih. Srednja veličina SLN bila je 6,9 mm. Prosečan broj ukupno disekovanih LN u lateralnoj regiji iznosio je 16,6 LN.

Poštujući pravila TNM klasifikacije, postojanje LNM samo u centralnoj regiji vrata označili smo kao pN1a, a postojanje LNM u lateralnoj regiji vrata, bez obzira na centralnu regiju, označili smo kao pN1b. Zbog toga više od polovine (33/62) LNM centralne regije „prelazi” u kategoriju pN1b. Prema kriterijumima TNM klasifikacije, LNM samo u centralnoj regiji vrata (pN1a) registrovane su u 16,9%, a u 24% LNM su postojale i u lateralnoj regiji vrata (pN1b), od kojih je 4,7% imalo „skip” metastaze (pN1bskip).

Učestalost LNM bila je značajno češća kod muškaraca ($p=0,026$) i kod pacijenata mlađih od 45 godina ($p<0,001$) u vreme dijagnoze.

Distribucija LNM u centralnu i lateralnu regiju vrata nije se značajno razlikovala prema polu i životnom dobu pacijenata.

Mikrokarcinomi značajno češće nisu davali LNM, dok su PTK veći od 1 cm u prečniku u oko 60% slučajeva metastazirali u limfne noduse vrata. Učestalost LNM se povećavala sa veličinom primarnog PTK.

Mikrokarcinomi su značajno češće metastazirali u centralnu regiju vrata (67,5% prema 37,5%), dok su tumori veći od 1 cm, a posebno veći od 2 cm u prečniku, značajno češće metastazirali u lateralne regije vrata.

Učestalost i distribucija LNM u vratu nisu se značajno razlikovale u odnosu na postojanje multifokalnosti i prema PH varijantama PTK.

Pacijenti sa PTK sa kapsularnom i vaskularnom invazijom tumora značajno češće su imali LNM ($p=0,006$; $p<0,001$). Kod tumora sa kapsularnom invazijom, LNM su se značajno češće nalazile u lateralnoj regiji vrata.

U univarijantnoj analizi, prediktivni faktori za postojanje limfonodalnih metastaza u vratu pacijenata sa PTK su: muški pol, mlađi od 45 godina, tumori veći od 1 cm u prečniku, kapsularna i vaskularna invazija tumora.

U multivarijantnoj analizi, nezavisni prediktivni faktori koji utiču na postojanje LNM bili su muški pol ($p=0,007$), mlađe životno doba ($p=0,002$), tumori veći od 1 cm u prečniku ($p=0,001$) i tumorska vaskularna invazija ($p=0,024$).

Kao i u većini studija, i u našoj studiji najčešći prediktivni faktori za postojanje okultnih LNM kod cN0 pacijenata sa PTK su veličina tumora preko 1 cm, mlađi od 45 do 50 godina, muški pol, postojanje kapsularne i vaskularne invazije.

U nekoliko studija kao prediktivni faktori navode se i multifokalnost, bilateralnost, BRAF^{v600f} mutacije, pridruženost Hashimoto tireoiditisa, varijante PTK. Proboj kapsule štitaste žlezde sa infiltracijom okolnih struktura (pT4) jeste nedvosmislen faktor za postojanje LNM, ali i lošije prognoze, međutim, u našoj studiji nismo imali pacijente sa kategorijom pT4. Multifokalnost i varijante PTK (KV i FV) nisu u našoj studiji pokazali prediktivni značaj za LNM.

Učestalost i distribucija, kao i uticaj kliničko-patoloških prediktivnih faktora na postojanje okultnih LNM kod pacijenata sa PTK i cN0 u našoj studiji u najvećoj meri korelira sa rezultatima drugih relevantnih studija.

Učestalost okultnih metastaza u vratu kod klinički negativnih limfnih nodusa (cN0) kreće se u rasponu od 8 do 57%, a učestalost raste sa porastom veličine primarnog tumora.^{176, 153, 177, 178, 154, 179}

Većina pacijenata sa okultnim metastazama u lateralnoj regiji vrata ima metastaze i u centralnoj regiji, iako je postojanje „skip” metastaza opisano kod oko 15% pacijenata.^{187, 188} Ti podaci su uporedivi sa učestalošću identifikacije stražarskih limfnih nodusa u lateralnoj regiji vrata (22%), pri čemu je SLN u lateralnoj regiji vrata jedini SLN kod oko 15% pacijenata.¹⁸⁹

Ovi podaci pokazuju da je u nekim slučajevima mesto primarne limfne drenaže zapravo u lateralnoj regiji vrata. Radi kompletnog stažiranja bolesti i uklanjanja okultnih metastaza papilarnog tiroidnog karcinoma, neophodno je izvesti profilaktičku lateralnu disekciju vrata uz centralnu disekciju.

Lateralna regija vrata je udaljenija od štitaste žlezde i centralne regije. Zbog toga je lateralna regija dugo smatrana drugom linijom metastaziranja, odnosno da karcinomi metastaziraju do lateralnog odeljka preko centralne regije. Međutim, postojanje izolovanih, takozvanih „skip” metastaza samo u lateralnoj regiji dokumentovano je u studiji *Machens-a*.¹⁸⁷

Pokazano je da je prevalenca pozitivnih lateralnih i negativnih centralnih limfnih nodusa slična kao i prevalenca lateralnih negativnih i centralnih pozitivnih limfnih nodusa. Zbog toga se opravdano nameće razmišljanje da definitivno postoji put

metastaziranja od štitaste žlezde direktno u lateralnu regiju i da centralna i lateralna regija zajedno predstavljaju prvu liniju metastaza tiroidnog karcinoma. Mikrokarcinomi lokalizovani u gornjem polu ili multicentrični karcinomi češće metastaziraju u lateralne odeljke.¹⁶⁰

U nekoliko studija je pokazano da tumori koji su lokalizovani bliže gornjem polu štitaste žlezde češće metastaziraju u lateralnu regiju vrata nego tumori koji se nalaze bliže donjem polu, ali da oni, s druge strane, češće metastaziraju u centralnu regiju vrata.^{154, 156, 157, 158}

Roh i *Sakorafas* su u svojim radovima pokazali da gornji pol, istmus i piramidalni režanj pored nivoa VI, imaju limfnu drenažu u nivo II i III, da lateralni delovi reznja dreniraju u nivoe III i IV, kao i da donji polovi inicijalno dreniraju u nivo VI, a odatle u nivoe IV i VII.^{224, 225}

U našoj studiji ukupna učestalost okultnih LNM iznosila je gotovo 41%, od čega 36% u centralnoj i 24% u lateralnoj regiji vrata. Postojanje LNM u centralnoj regiji vrata bilo je prediktivno za lateralne LNM u 80,5% slučajeva. Učestalost izolovanih („skip”) metastaza samo u lateralnoj regiji vrata iznosila je 4,7%. U 2,9% slučajeva SLN je bio jedini metastatski limfni nodus posle centralne i lateralne disekcije vrata.

Učestalost „skip” metastaza prema kategorijama veličina tumora iznosila je 12,5% kod mikrokarcinoma, 10,7% kod tumora veličina pT1b, 7% kod tumora pT2 i 25% kod tumora pT3 veličina. Tumori veći od 4 cm češće su davali „skip” metastaze, ali ta razlika nije bila statistički značajna.

Naši rezultati su pokazali da tumori lokalizovani u gornjoj trećini tiroidnog reznja češće metastaziraju u lateralnu regiju vrata nego u centralnu (87,5% prema 12,5%) i da češće daju „skip” metastaze (25%) nego tumori srednje i donje lokalizacije i multifokalni tumori (87,5% prema 50%, 50% i 61,5%). Međutim, uočena razlika učestalosti nije bila statistički značajna.

Učestalost okultnih i „skip” metastaza u lateralnoj regiji u našoj studiji u značajnoj meri korelira sa podacima iz meta-analize *Balasubramanian-a* i *Harrison-a*.¹⁸⁹

Kontroverze u hirurškom pristupu okultnim limfonodalnim metastazama kod DTK inspirisale su izvestan broj autora da koncept SLN primene i na tiroidni karcinom. Proveru SLN prvi je primenio *Kelemen* (1998) na 17 slučajeva tiroidnih nodusa

primenom vitalne boje.³⁴ U narednih 15 godina detekciju SLN kod tiroidnih tumora i karcinoma primenom vitalne boje ispitivao je najveći broj autora – *Dixon* (2000), *Arch-Ferrer* (2001), *Pelizzo* (2001), *Fukui* (2001), *Tsugawa* (2001), *Takami* (2003), *Chow* (2004), *Peparini* (2006), *Rubello* (2006), *Džodić* (2006), *Abdalla* (2006), *Roh* (2008), *Wang* (2008), *Bae* (2009), *Takeyema* (2009), *Anand* (2009), *Cunningham* (2010), *Amir* (2011), *Ji* (2012), *Jozaghi* (2013), *Maniakas* (2014).^{226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 200, 235, 236, 237, 238, 239, 240}

Radiokoloide (Tc99m) u detekciji tiroidnih tumora prvi je primenio *Rettenbacher* (2000), a sledili su ga *Sahin* (2001), *Stoekli* (2003), *Pelizzo* (2007), *Carcoforo* (2007), *Boschin* (2008), *Lee J.* (2011), *Lee S.K.* (2011) i *Cabrera* (2014).^{241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 203, 248}

Kombinaciju vitalne boje i radiofarmaka u dokazivanju SLN kod DTK prvi je primenio *Catarci* (2001), a zatim i *Lee S.K.* (2009) i *Huang* (2011).^{194, 249, 250}

Do 2012. godine objavljene su tri meta-analize koje su sumirale rezultate relevantnih studija u upotrebi različitih markera, uticaj prediktivnih faktora i pouzdanost metoda detekcije SLN kod tiroidnih karcinoma.

Rezultati naše prve studije (2006) uključeni su u sve tri meta-analize i hronološki se nalaze u prvih 10 studija SLN kod tiroidnih karcinoma. Takođe, do 2011. godine, naš koncept SLN biopsije u lateralnoj regiji vrata bio je jedini do tada objavljen u relevantnoj literaturi.

Najnovija meta-analiza *Kaczke* i saradnika (2012) obuhvatila je 25 relevantnih studija koje su prema tehnikama markiranja i detekcije SLN podeljene u tri grupe. Prva grupa je obuhvatila 18 studija u kojima je korišćena vitalna boja, druga grupa – četiri studije u kojima je upotrebljen radiofarmak (Tc99m) i treća grupa – dve studije u kojima je korišćena kombinovana tehnika vitalne boje i radiofarmaka u detekciji SLN.

Tumačenje rezultata otežavala je okolnost da su u nekim studijama uključeni i pacijenti sa benignim tiroidnim nodusima. U prvoj grupi (N=891) 86% pacijenata imalo je DTK. U drugoj grupi (N=160) 89,7% pacijenata imalo je DTK, dok je svih 49 pacijenata u trećoj grupi imalo PTK.

Stopa detekcije SLN kod pacijenata sa tiroidnim karcinomom iznosila je po grupama 84,4%, 98,8% i 97,8% sukcesivno.

U sedam studija sa vitalnom bojom stopa detekcije je iznosila preko 90%, ali je samo u studiji *Peparinija* ona iznosila 0% kod pet ispitivanih pacijenata. U dve studije treće grupe, *Catarci* i saradnici pokazali su bolji rezultat detekcije radiokoloidnom u odnosu na vitalnu boju (83,3% prema 50%) kod šest pacijenata, dok je *Lee* pokazao bolji IR sa bojom (93% prema 88,4%) na 94 pacijenta. Oba autora daju prednost kombinovanoj metodi u ukupnoj stopi detekcije.^{194, 195}

Ova meta-analiza je detaljno prikazala i mesta aplikacije markera u odnosu na tumor, kao i rezultate primene različitih tipova vitalne boje u detekciji SLN. Pokazano je da je intratumorska aplikacija manje specifična od peritumorske aplikacije (71,8% prema 90,6%). Korišćene su tri vitalne boje – isosulfan plavo, patent plavo i metilen plavo. Pokazano je da je najbolja stopa detekcije postignuta primenom metilen plavog (91,9%) u poređenju sa isosulfan plavim (86,1%) i patent plavim (68,3%). Nije pokazana razlika u stopi detekcije poređenjem intratumorske i peritumorske aplikacije radiofarmaka.

Autori ove meta-analize su zaključili da je SLN biopsija tehnički pogodna i da se relativno jednostavno izvodi. Korišćenje vitalne boje je jeftino i ne zahteva tehničku opremljenost. Metoda poboljšava kliničko stažiranje pacijenata sa tiroidnim karcinomom i bolju selekciju pacijenata za terapiju radiojodom. IHH analiza može pomoći u detekciji mikrometastaza koje bi u suprotnom ostale neprepoznate, ali je skupa i dugotrajna te se ne preporučuje za rutinsku analizu ostalih limfnih nodusa. Kao i kod karcinoma dojke i melanoma, korišćenje kombinovane tehnike markiranja omogućava precizniju detekciju SLN po regijama vrata, ali je broj studija (2) i pacijenata nedovoljan za donošenje odluke o profilaktičkim ili selektivnim disekcijama sa ciljem smanjenja stope lokalnih recidiva.¹⁹³

Lee i saradnici su u svojoj eksperimentalnoj studiji testirali efikasnost ove tri boje u detekciji SLN kod laboratorijskih zečeva. Pokazano je da 2% rastvor metilen plavog u značajnoj prednosti po brzini prebojavanja SLN (6,3 sec), dubini bojenja i dugotrajnosti (boja „bledi” posle 28 minuta), u poređenju sa isosulfan i patent plavim. Detekcija boje u SLN pri korišćenju 1% ili 2% rastvora metilen plavog moguća je i posle 40 minuta.¹⁹⁶

Korišćenje vitalnih boja je u najvećoj meri bezbedno po pacijente. Od 7.917 pacijenata uključenih u NEW START i ALMANAC studije, u kojima je ispitivan rak

dojke, kod kojih je korišćeno patent plavo, svega 0,9% imalo je neželjene efekte. Alergijske reakcije na isosulfan plavo ispoljile su se kod 1,6% od 2.392 pacijenta.^{197, 198}

U preglednom radu *Thevarajah*-a i saradnika analizirani su neželjeni efekti i alergijske reakcije na primenu vitalne boje u detekciji SLN kod karcinoma dojke u studijama na engleskom jeziku, dostupnim na MEDLINE, u periodu od 1985. do 2002. godine. Zaključili su da isosulfan plavo uzrokuje značajan broj alergijskih reakcija, čak i životno opasnih. Zbog toga se korišćenje metilen plavog snažno preporučuje kao podjednako efektivna i bezbedna alternativa za detekciju SLN.¹⁹⁹

U našoj studiji smo kao marker koristili 1% rastvor metilen plavog kao peritumorsku injekciju (0,2–0,5ml). Ukupno je urađena 171 procedura markiranja limfnih nodusa lateralne regije vrata vitalnom bojom.

Stopa detekcije iznosila je 91,81% (157/171) i korelira sa visokom stopom detekcije u sedam studija sa vitalnom bojom i većim brojem ispitanika.¹⁸⁹

Ovu metodu smo dizajnirali i primenili u našoj prvoj studiji sa 40 pacijenata sa diferentovanim tiroidnim karcinomom u periodu od 2001. do 2004. godine.²⁰⁰

Pozitivna iskustva sa primenom metilen plavog za mapiranje SLN kod melanoma kože, koje smo započeli devedesetih godina prošlog veka, primenili smo i u ovoj metodi. Rastvor metilen plavog je pre svega značajno bezbedniji marker (lokalne i sistemske reakcije) od drugih vitalnih boja, sa boljim karakteristikama same metode i, na kraju, višestruko jeftiniji od drugih proizvoda.

U literaturi se navode relativno retke komplikacije koje može da uzrokuje ova metoda – zapaljenje kože, prebojavanje i akcidentalno uklanjanje paratireoidea i povrede *n. laryngeus recurrens*-a.¹⁸⁹

U našoj studiji nismo imali komplikacije usled primene ove metode. Jedan nerv je resekovan zbog infiltracije metastatskim limfnim nodusima, ali je istovremeno urađena rekonstrukcija anastomozom sa *ansom cervicalis*. Razlivanje boje može se uspešno preduprediti elektrokoagulacijom mesta injekcije. Nismo registrovali ni prebojavanje paratireoidea.

Upotreba radiofarmaka je znatno skuplja metoda, koja zahteva izvođenje u visoko specijalizovanim ustanovama, veliki broj obučanih izvršilaca (zaštita od jonizujućeg zračenja), tehničku opremljenost (preoperativna limfoscintigrafija i intraoperativna gama kamera) i, pre svega, visoku pouzdanost preoperativne kliničke, radiološke i

citološke dijagnostike. Markiranje radiofarmakom indikovano je samo za potvrdu maligniteta, kao i za karcinom dojke i melanom. Aplikacija čak i dijagnostičkih doza radioaktivnosti mora imati jaku onkološku potvrdu ili sumnju, a u najvećem broju zemalja je zakonski regulisana.

Rezultati našeg istraživanja i drugih relevantnih studija pokazuju da stopa detekcije i smanjenje broja komplikacija u značajnoj meri zavise od iskustva, imajući u vidu krivu učenja.

Prvu meta-analizu, u koju je uključeno 14 relevantnih studija objavljenih do 2007. godine, objavio je *Raijmakers* (2008). Analizirane su stope detekcije različitim tehnikama mapiranja i senzitivnost metode SLNb. U 14 studija, od kojih je u 10 kao marker korišćena vitalna boja, a u četiri radiokoloid (Tc99m), ispitivano je 457 pacijenata. Stopa detekcije u studijama koje su koristile vitalnu boju iznosila je 83% (95%CI, 79–87%), dok je u četiri studije sa radiokoloidom iznosila 96% (95%CI, 91–99%). Podaci o senzitivnosti metoda bili su dostupni u šest od 10 studija sa vitalnom bojom i samo u jednoj od četiri studije sa radiokoloidom, u kojoj je bio dostupan samo procenat lažno negativnih nalaza. Senzitivnost u studijama sa vitalnom bojom iznosila je 87,3% (79–93%), sa stopom lažno negativnih nalaza od 12,7%, nasuprot 11,3% u jedinoj studiji sa radiokoloidom. Jedno od ograničenja ove meta-analize je činjenica da metoda SLNb nije testirana isključivo na tiroidnim karcinomima. Procenat tiroidnih maligniteta u sedam studija iznosio je od 33 do 98%, dok su u ostalih sedam studija svi pacijenti imali tiroidni karcinom. Kao zaključak, uz realne ograde, navodi se da je metoda provere SLN kod tiroidnog karcinoma moguća i potencijalno korisna, ali da su potrebne nove prospektivne studije na većem broju pacijenata.¹⁹²

Drugom meta-analizom *Balasubramanian*-a i *Harrison*-a (2011) obuhvaćene su 24 relevantne originalne studije o ulozi SLN biopsije u tiroidnom karcinomu, objavljene do februara 2010. godine, koje su ispunjavale kriterijume autora. Kao marker u 17 studija je korišćena vitalna boja, u četiri radiokoloid, a u dve studije kombinacija ta dva markera uz isti procenat tiroidnih karcinoma i benignih lezija kao i u studiji *Kaczke*.

Stopa detekcije (IR) iznosila je sukcesivno 83,7%, 98%, 4% i 96%, ali uočena razlika nije bila statistički značajna. Ukupna stopa detekcije iznosila je 86,3%.

Analiza senzitivnosti, specifičnosti i ukupne pouzdanosti metode bila je moguća samo u 12 studija sa vitalnom bojom i samo u po jednoj studiji sa radiokoloidom i kombinovanom metodom detekcije SLN.

Niža stopa detekcije u 12 studija sa vitalnom bojom može se tumačiti odsustvom detekcije u studiji *Peparinija*.²³³ Takođe, u tabelarni prikaz nisu uključeni rezultati studije *Džodića* i saradnika²⁰⁰ jer su se odnosili na detekciju SLN samo u lateralnoj regiji vrata, dok je profilaktička centralna disekcija rađena rutinski kod dokazanog tiroidnog karcinoma. Do tada, to je bila jedina studija osmišljena na taj način, a stopa detekcije, senzitivnost, specifičnost i pouzdanost iznosile su 92,5%, 77,7%, 100% i 95% sukcesivno.

U jednoj studiji sa radiokoloidom kao markerom koja je analizirala parametre pouzdanosti, pokazana je niska senzitivnost (67%), uz visok procenat lažno negativnih PH nalaza SLN u grupi od 97 pacijenata.²⁴⁵

S druge strane, *Catarci* je prikazao stopu detekcije od 86%, uz maksimalnu pouzdanost metode, u jednoj studiji sa kombinovanom tehnikom detekcije na šest pacijenata sa PTK.¹⁹⁴

Tabelarno su prikazani rezultati stope detekcije za sve 24 studije, kao i senzitivnost, specifičnost, lažno negativni PH nalazi i pouzdanost metoda za 14 studija, u meta-analizi Balasubramanian-a.

Tabela 40 – Rezultati meta-analize Balasubramanian-a

Marker	IR(%)	Se (%)	Sp (%)	FN(%)	Pouzdanost (%)
<i>Vitalna boja</i>	83,7	91,6	100	7,7	95,8
<i>Radiokoloid</i>	98,4	67	100	16	88
<i>Kombinacija</i>	96	100	100	0	100

Limfonodalne metastaze u SLN potvrđene su kod 42,9% pacijenata u 22 studije, što se podudara sa učestalošću LNM u profilaktičkim disekcijama. Samo u 16 studija je referisano postojanje ili nepostojanje LNM u ostalim disekovanim LN centralne i lateralne regije vrata. Pozitivan nalaz SLN uspešno je predvideo postojanje LNM u 60,5% slučajeva. U osam studija, u kojima je korišćena dopunska imunohistohemijaska analiza, mikrometastaze su potvrđene kod još 14,9% pacijenata sa PTK.

Učestalost malignih SLN u odnosu na metodu detekcije u meta-analizi *Kaczke*, iznosila je sukcesivno 40,8%, 39,9% i 52,1%, a prosečno 44,2% u svih 25 studija.¹⁹³

Učestalost LNM u SLN kod klinički nezahvaćenih limfnih nodusa vrata u svim relevantnim studijama kreće se od 41 do 52% i predstavlja približan procenat LNM kod profilaktičkih disekcija.

U našem istraživanju ukupna učestalost LNM kod pacijenata sa PTK i cN0 iznosila je 40,9%.

Od posebnog interesa za istraživanje u ovoj doktorskoj disertaciji bila je meta-analiza *Wua* i saradnika (2012), kojom je obuhvaćeno 13 relevantnih studija sa 1.020 pacijenata u kojima je analizirana pouzdanost US preoperativne detekcije LNM kod pacijenata sa PTK u periodu od 1995. do 2010. godine. Analiza pouzdanosti detekcije u regijama vrata pokazala je ukupnu senzitivnost od 63%, specifičnost od 93% i pouzdanost od 81% (ROC, AUC, 95% CI). Pouzdanost za lateralnu regiju vrata iznosila je 85% i svega 50% za centralnu regiju vrata (ROC, AUC, 95% CI).¹⁸⁶

Naše istraživanje predstavlja deo kohortne studije, započete 2001. godine i obuhvata period od 2004. do 2011. godine. Provera stražarskih limfnih nodusa lateralne regije vrata kod pacijenata sa PTK sa klinički nezahvaćenim LN (cN0) obavljeno je na 153 pacijenta u 171 proceduru SLNb.

Detekcija prebojenih SLN bila je uspešna u 157 procedura, a stopa detekcije iznosila je 91,81%. Senzitivnost metode iznosila 85,7%, specifičnost 96,7%, PPV 88,3%, NPV 95,9%. Ukupna pouzdanost metode iznosi 94,3%, a testirano površinom ispod krive sa 91,2% (ROC AUC, 95% CI, 84,2–98,3%) verovatnoće možemo tvrditi da se takav rezultat može ostvariti i u drugom uzorku. Visok stepen pouzdanosti metode pokazan je i na uzorku od 153 pacijenta. Stopa detekcije je iznosila 90,9%, senzitivnost metode 86,7%, specifičnost 97,2%, PPV 86,7%, NPV 97,2%, a ukupna pouzdanost metode 94,9%. U oba uzorka pokazan je visok stepen verovatnoće (ROC AUC 91,2% i 92%; CI 95%) ponavljanja rezultata i u drugom uzorku.

Rezultati meta-analiza, kao i nekoliko studija objavljenih posle 2011. godine pokazali su da stopa detekcije i pouzdanosti metode raste pre svega sa brojem učinjenih procedura i krivom učenja, kako hirurga, tako i patologa, radiologa i specijalista nuklearne medicine. Razlike u stopama detekcije i ukupnoj pouzdanosti metoda u većini studija nisu se značajno razlikovale u odnosu na izbor markera i tehnike detekcije, uz

raniju ogradu da ti podaci često nisu bili dostupni za statističku analizu i da je bio relativno mali broj pacijenata i procedura.

O specifičnosti i opravdanosti naše originalne metode provere SLN u lateralnoj regiji vrata primenom metilen plavog u toku proširene totalne tiroidektomije sa profilaktičkom disekcijom centralne regije vrata može se diskutovati na osnovu rezultata nekoliko sledećih studija.

U meta-analizi *Balasubramanian*-a i saradnika samo u 15 studija je urađena detaljna eksploracija obe regije vrata u „traganju” za prebojenim i (ili) „vrućim” (radioaktivnim) SLN. Detekcija SLN samo u lateralnoj regiji vrata opisana je u 22,5%, od čega su u 14,8% slučajeva to bili i jedini SLN, što dodatno produbljuje kontroverze o putevima primarne limfne drenaže i opsegu profilaktičkih disekcija centralne i lateralne regije vrata sa ciljem eliminacije svih okultnih LNM kod pacijenata sa DTK.

Huang (2011) testirao je rezultate detekcije i pouzdanosti u dve grupe pacijentkinja sa PTK niskog rizika (T1-2N0M0), pri čemu je u prvoj grupi primenio samo metilen plavo kao marker, a u drugoj kombinaciju radiofarmaka i metilen plavog uz intraoperativnu detekciju gama kamerom (*gamma probe*). Stopa detekcije SLN bila je značajno niža u grupi sa vitalnom bojom nego u grupi sa kombinovanom tehnikom (86,7% prema 100%), dok razlika u senzitivnosti, specifičnosti i ukupnoj pouzdanosti metode nije bila statistički značajna (82% prema 93%). LNM u SLN detektovani su centralnoj regiji vrata u 38%, a u lateralnoj u 27,4% slučajeva. Distribucija u lateralnoj regiji iznosila je – 1,2% u II nivou, 26,2% u III i IV nivou, dok u nivoima I i V nisu detektovani SLN.²⁵⁰

Lee J. i saradnici (2013) ispitivali su u novijoj studiji korisnost SLN biopsije za pacijente sa PTK, a kao metodu detekcije SLN koristili su preoperativni SPECT/CT i radiofarmak (Tc99 phytate) uz limfoscintigrafiju i intraoperativnu detekciju gama kamerom. Stopa detekcije iznosila je 97,4% u lateralnoj regiji vrata, a učestalost malignih SLN iznosila je 43,5%, sa 2,6% „skip” metastaza. Senzitivnost, specifičnost i pouzdanost ove metode iznosile su 88,2%, 100% i 94,8%. Metoda se pokazala kao značajno bolja u detekciji LNM u lateralnoj nego u centralnoj regiji vrata.²⁴⁷

Najnovija studija *Cabrera* i saradnika (2014) koristila je istu metodologiju detekcije SLN kod pacijenata sa klinički nezahvaćenim LNM. Preoperativna limfoscintigrafija i intraoperativna detekcija gama kamerom pokazala je sledeću

distribuciju SLN – 34,7% u II nivou, 26% u III, 30,6% u IV, 82,6% u VI, i svega po 4,3% u V i VII nivou vrata. Učestalost malignih SLN iznosila je 43,7%, od čega je u lateralnoj regiji bilo 20% SLN+ pacijenata. Postojanje limfangioinvazije, ekstratiroidnog širenja i veliki tumori bili su značajni prediktivni faktori LNM.

Tokom 2011. godine objavljene su dve studije u kojima su analizirani rezultati provere SLN lateralne regije vrata. Dizajn obe studije u osnovi je zasnovan na studiji *Džodića* i saradnika (2006), u kojoj je svim pacijentima sa PTK urađena totalna tiroidektomija i terapijska ili profilaktička disekcija centralne regije vrata.

Ikeda je prikazao rezultate detekcije SLNb sa indocianin zelenom peritumorskom aplikacijom kod 12 pacijenata sa PTK i klinički nezahvaćenim lateralnim LN vrata, ali su i pacijenti za suspektnim LNM centralne regije bili uključeni u studiju. Stopa detekcije, senzitivnost, specifičnost i ukupna pouzdanost metode provere lateralnih SLN iznosila je 100%, dok su LNM u lateralnoj regiji potvrđene su kod 50% pacijenata preoperativno stažiranih kao cN0.²⁰²

Druga studija *Lee*-ja i saradnika uključila je 94 pacijenta sa PTK kod kojih je markiranje SLN u lateralnoj regiji vrata obavljeno intratumorskom aplikacijom radiokoloida (Tc99m), preoperativnom limfoscintigrafijom i intraoperativnom gama probom. Stopa detekcija iznosila je 63,8%. U studiju su uključeni pacijenti sa PTK većim od 1 cm u prečniku ili evidentnim centralnim metastazama. Limfonodalne metastaze u lateralnoj regiji potvrđene su kod 31,7% pacijenata sa PTK i preoperativno bez metastaza u lateralnoj regiji vrata. Oko 93% SLN bilo je locirano u ipsilateralnoj regiji u novou III i IV, 4,6% u nivou II i 2,3% u III nivou kontralateralno. Senzitivnost i pouzdanost metode nisu testirani u ovoj studiji. Analizirani su faktori predikcije – pol, starost, veličina tumora, lokalizacija, multifokalnost, tumorska invazija, postojanje tireoiditisa i centralnih LNM. Samo je ukupan broj centralnih LNM bio prediktor okultnih LNM u lateralnoj regiji vrata.²⁰³

U nekoliko studija koje su koristile radiokoloid ili kombinovanu metodu markiranja SLN uz preoperativnu limfoscintigrafiju i (ili) intraoperativnu detekciju SLN gama kamerom pokazano je da se oko 22,5% SLN nalazi u lateralnoj regiji vrata, od čega oko 15% kao jedini SLN u vratu.¹⁸⁹

Novije studije kombinovanih tehnika markiranja, u kombinaciji sa preoperativnom SPECT/CT dijagnostikom, pokazale su visoku učestalost distribucije

SLN upravo u lateralnim regijama vrata, i to najčešće u III i IV nivou ipsilateralno. Učestalost metastaza SLN u lateralnoj regiji vrata iznosila je od 20 do 43,7% slučajeva, uključujući oko 5% „skip” i oko 2,5% kontralateralnih metastaza. U nekim studijama sugerirše se veća pouzdanost metode u proceni LNM u SLN lateralne u odnosu na centralnu regiju vrata.^{186, 202, 203, 248, 249, 250}

Našom metodom detekcije SLN u lateralnoj regiji vrata dokazane su metastaze u SLN u 21% slučajeva, dok je posle selektivnih modifikovanih lateralnih disekcija vrata postojanje LNM u lateralnoj regiji vrata potvrđeno u 24% slučajeva klinički stažiranih kao cN0. LNM u SLN bile su jedine LNM u lateralnoj regiji vrata u 43,9% slučajeva. Postojanje LNM i u SLN i u drugim LN lateralne regije vrata registrovali smo u 51,2% slučajeva, dok su „skip” metastaze registrovane u 4,9% slučajeva. Taj rezultat gotovo potpuno korelira sa 60% prediktivnog uticaja pozitivnih SLN na LNM u ostalim LN disektata u meta-analizi *Balasubramanian-a*.¹⁸⁹

Naši rezultati pokazali su da su mlađe životno doba, tumori veći od 1 cm u prečniku i postojanje vaskularne i kapsularne invazije značajni prediktivni parametri za postojanje metastaza u SLN.

Od ukupno 153 pacijenta na kojima je primenjena naša metoda markiranja i detekcije SLN, prebojeni SLN nađeni su obostrano u lateralnim regijama vrata kod 18 (11,8%) pacijenata. Ukupno obostrane kontralateralne LNM detektovali smo kod 3,3% pacijenata. Jedini prediktivni faktor bila je rastuća veličina primarnog PTK.

Naša metoda provere stražarskih limfnih nodusa u lateralnoj regiji vrata primenom metilen plavog kod pacijenata sa PTK i klinički nezahvaćenim limfnim nodusima vrata predstavlja do sada najveću seriju u relevantnoj literaturi. Rezultati stope detekcije, senzitivnosti, specifičnosti, negativne i pozitivne prediktivne vrednosti, ukupne pouzdanosti i visoke verovatnoće ponavljanja metode u drugom uzorku koreliraju sa najboljim rezultatima referentnih studija.

Profilaktičke disekcije centralne regije vrata u sklopu totalne proširene tiroidektomije omogućile su detekciju LNM kod 36% pacijenata koje su preoperativnom dijagnostikom bile neprepoznate. Primena metode SLN detekcije omogućila je detekciju dodatnih LNM i u lateralnoj regiji vrata kod 24% pacijenata i omogućila je terapijsku selektivnu modifikovanu disekciju, kao i izbegavanje profilaktičkih MRND u sklopu stejdžinga.

Balasubramanian i *Harrison* su zaključili da je SLNb metoda u koju treba položiti nadu da se mogu izbeći profilaktičke diskekcije kod čak 57% pacijenata sa tiroidnim karcinomom i klinički negativnim limfnim nodusima.¹⁸⁹

Naša hirurška strategija omogućila je detekciju, tačnije stažiranje LN statusa i adekvatnu i pravovremenu adekvatnu disekciju vrata i ablativnu terapiju J¹³¹ kod skoro 41% pacijenata sa PTK i patohistološki dokazanim LNM, a preoperativno klinički nezahvaćenim limfnim nodusima vrata.

Metoda SLN biopsije je bezbedna i izvodljiva, sa visokom pouzdanošću u predviđanju okultnih limfonodalnih metastaza u diferentovanom tiroidnom karcinomu. Senzitivnost metode je u značajnom porastu, dok se komplementarne imunohistohemijske i molekularne tehnike razvijaju. SLNb za tiroidni karcinom može pokazati praktičnu korist u preciznom stažiranju limfonodalnog statusa, detekciji LNM van centralne regije vrata, selekciji pacijenata kod kojih će se uraditi adekvatna i pravovremena disekcija vrata i optimizovati primenu ablativne terapije J¹³¹.

U našoj studiji u srednjem vremenu praćenja od 48 meseci (Rang 2-96) svi pacijenti su živi i nijedan pacijent nije imao LRR u vratu. Relaps bolesti se javio kod jednog pacijenta (0,7%), u vidu plućnih metastaza, četiri godine posle operacije.

Trenutno, nema direktnih dokaza da je SLNb povezana sa dugoročnom prognozom u smislu lokoregionalnog relapsa bolesti i preživljavanja pacijenata sa tiroidnim karcinomom.

Kontrolisane prospektivne kliničke studije na većem broju pacijenata i u dužem vremenskom praćenju određiće klinički značaj okultnih LNM i njihovu ranu detekciju metodom SLNb kod pacijenata sa tiroidnim karcinomom.

6. ZAKLJUČCI

1. Svi pacijenti u ovoj studiji imali su papilarni tiroidni karcinom (PTK), a više od 80% imalo je tumore do 2 cm u prečniku, a čak 57% karcinome manje od 1 cm u prečniku – mikrokarcinome.
2. Učestalost tumorske vaskularne i kapsularne invazije značajno raste sa veličinom PTK, kao i kod mlađih pacijenata.
3. Limfonodalne metastaze (LNM) u vratu patohistološki su dokazane u 40,9% slučajeva PTK sa klinički nezahvaćenim limfnim nodusima (cN0).
4. LNM u centralnoj regiji vrata potvrđene su 36,3%, a u lateralnoj regiji vrata u 24% slučajeva. „Skip” metastaze su potvrđene u 4,7% slučajeva. Postojanje LNM u centralnoj regiji vrata bilo je prediktivno za lateralne LNM u 80,5% slučajeva.
5. Mikrokarcinomi su značajno češće metastazirali u centralnu regiju vrata, dok su tumori veći od 1 cm, a posebno veći od 2 cm u prečniku značajno češće metastazirali u lateralne regije vrata.
6. Tumori lokalizovani u gornjoj trećini tiroidnog režnja češće metastaziraju u lateralnu regiju vrata i češće daju „skip” metastaze nego tumori srednje i donje lokalizacije i multifokalni tumori. Međutim, uočena razlika učestalosti nije bila statistički značajna.
7. Prediktivni faktori za postojanje LNM u vratu pacijenata sa PTK su: muški pol, pacijenti mlađi od 45 godina, tumori veći od 1 cm u prečniku, kapsularna i vaskularna invazija tumora.
8. Našom metodom provere SLN detektovali smo metastaze u 21% SLN lateralne regije vrata kod pacijenata sa klinički nezahvaćenim LN, koje su u preko 50% bile prediktivni faktor LNM u ostalim nodusima lateralne regije vrata. Prediktivni faktori za metastatske SLN su: pacijenti mlađi od 45 godina, tumori veći od 1 cm u prečniku, kapsularna i vaskularna invazija tumora.
9. Učestalost i distribucija, kao i uticaj kliničko-patoloških prediktivnih faktora na postojanje LNM kod pacijenata sa PTK u našoj studiji u najvećoj meri korelira sa rezultatima drugih relevantnih studija.

10. Profilaktičke disekcije centralne regije vrata u sklopu totalne proširene tiroidektomije omogućile su u 36% slučajeva detekciju LNM koje preoperativnom dijagnostikom nisu bile prepoznate. Primena naše metode SLN biopsije omogućila je detekciju dodatnih LNM i u lateralnoj regiji vrata u 24% slučajeva i terapijsku selektivnu modifikovanu lateralnu disekciju, kao i izbegavanje profilaktičkih MRND u sklopu stejdžinga.
11. Stopa detekcije prebojenih SLN iznosila je 91,81%, senzitivnost metode 85,7%, specifičnost 96,7%, PPV 88,3%, NPV 95,9%, ukupna pouzdanost metode 94,3%, a testirano površinom ispod krive sa 91,2% (ROC AUC, 95% CI, 84,2–98,3%) verovatnoće možemo tvrditi da se ovakav rezultat može ostvariti i u drugom uzorku.
12. Naša metoda provere stražarskih limfnih nodusa u lateralnoj regiji vrata primenom metilen plavog kod pacijenata sa PTK i klinički nezahvaćenim limfnim nodusima vrata predstavlja do sada najveću seriju u relevantnoj literaturi. Rezultati stope detekcije, senzitivnosti, specifičnosti, negativne i pozitivne prediktivne vrednosti, ukupne pouzdanosti i visoke verovatnoće ponavljanja metode u drugom uzorku koreliraju sa najboljim rezultatima relevantnih studija.
13. Naša hirurška strategija omogućila je detekciju, preciznije stažiranje LN statusa i adekvatnu i pravovremenu disekciju vrata i ablativnu terapiju J¹³¹ u 41% slučajeva PTK sa patohistološki dokazanim, a klinički nezahvaćenim limfnim nodusima vrata.
14. U srednjem vremenu praćenja od 48 meseci (Rang 2-96) svi pacijenti su živi i nijedan pacijent nije imao LRR u vratu. Relaps bolesti se javio kod jednog pacijenta (0,7%), u vidu plućnih metastaza, četiri godine posle operacije.
15. Kontrolisane prospektivne kliničke studije na većem broju pacijenata i u dužem vremenskom praćenju odrediće klinički značaj okultnih LNM, njihove rane detekcije metodom SLNb i adekvatnog hirurškog lečenja pacijenata sa tiroidnim karcinomom.

7. LITERATURA

1. Curado M. P., Edwards B., Shin H. R. *et al.* Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publications, Vol. 9, No. 160, IARC, France, Lyon 2007.
2. Lazzereschi D., Minicone G., Coppa A., Ranieri A., Turco A., Baccheschi G., Pelicano S., Colleta Ga. Oncogenes and anti oncogenes involved in human thyroid carcinogenesis. *J Exp Clin Cancer Res* 1997;16(3):325-32
3. Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R. *et al.* Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, vol. 19, no. 11, pp. 1167–1214, 2009.
4. Lang B. H., Wong K. P., Wan K. Y., Lo C. Y. Impact of routine unilateral central neck dissection on pre-ablative and post-ablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. In press.
5. Hay I. D., Thompson G. B., Grant C. S. *et al.* Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World Journal of Surgery*, vol. 26, no. 8, pp. 879–885, 2002.
6. Arturi F., Russo D., Giuffrida D. *et al.* Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 82, no. 5, pp. 1638–1641, 1997.
7. Machens A., Hinze R., Thomusch O., Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World Journal of Surgery*, vol. 26, no. 1, pp. 22–28, 2002.
8. Leboulleux S., Rubino C., Baudin E. *et al.* Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 90, no. 10, pp. 5723–5729, 2005.

9. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *American Journal of Medicine*, vol. 97, no. 5, pp. 418–428, 1994.
10. Podnos Y.D., Smith D., Wagman L.D., Ellenhorn J.D. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well differentiated thyroid cancer. *Am Surg*. 2005;71:731–4.
11. Lundgren C.I., Hall P., Dickman P.W., Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case control study. *Cancer*. 2006;106(3):524–531.
12. Harwood J., Clark O.H., Dunphy J.E. Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 1978;136(1):107–112.
13. Mazzaferri E.L., Young R.L. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med*. 1981;70(3):511–518.
14. DeGroot L.J., Kaplan E.L., McCormick M., Straus F.H. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(2):414–424
15. Bhattacharyya N. Surgical treatment of cervical nodal metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(10):1101–1104.
16. Simon D., Goretzki P.E., Witte J., Röher H.D. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg*. 1996;20(7):860–866.
17. Randolph G.W., Duh Q.Y., Heller K.S., LiVolsi V.A., Mandel S.J., Steward D.L., Tufano R.P., Tuttle R.M. American Thyroid Association Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012 Nov. 22(11):1144–52. doi: 10.1089/thy.2012.0043. Epub 2012 Oct 19.

18. Shaha A.R., Shah J.P., Loree T.R. Patterns of failure in differentiated carcinoma of the thyroid based on risk groups. *Head Neck*. 1998;20(1):26–30.
19. Scheumann G. F. W., Gimm O., Wegener G., Hundeshagen H., Dralle H., Cady B. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World Journal of Surgery*, vol. 18, no. 4, pp. 559–568, 1994.
20. Mazzaferri E. L., Kloos R. T. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 86, no. 4, pp. 1447–1463, 2001.
21. Sywak M., Cornford L., Roach P., Stalberg P., Sidhu S., Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery*, vol. 140, no. 6, pp. 1000–1007, 2006.
22. Hughes D. T., White M. L., Miller B. S., Gauger P. G., Burney R. E., Doherty G. M. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery*, vol. 148, no. 6, pp. 1100–1106, 2010.
23. Pereira J.A., Jimeno J., Miquel J., Iglesias M., Munne´ A., Sancho J.J. *et al.* Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2005;138:1095–100, discussion 100–1.
24. Roh J.L., Park J.Y., Park C.I. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg*. 2007;245:604–10.
25. Pasiaka J.L. The surgeon as a prognostic factor in endocrine surgical diseases. *Surg Oncol Clin N Am*. 2000 Jan;9(1):13–20, v–vi.
26. Eichhorn W., Tabler H., Lippold R. *et al.* Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid*. 2003; 13:949–958.

27. Cunningham M.P., Duda R.B., Recant W. *et al.* Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*, 1990; 160:344–347.
28. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. 2nd ed. http://www.british-thyroid-association.org/news/Docs/Thyroid_cancer_guidelines_2007.pdf.
29. Noguchi S., Yamashita H., Uchino S. Modified radical neck dissection is better than partial dissection of lymph nodes. *World J Surg*.2009; 33:394–396
30. Noguchi S., Murakami N., Yamashita H. *et al.* Papillary thyroid carcinoma: modified radical neck dissection improves prognosis. *Arch Surg*.1998; 133:276–280
31. Japanese Society of Thyroid Surgery – Japanese Society of Endocrine Surgeons. Guidelines for management of thyroid tumor. Tokyo: Kanehara; 2010.
32. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220:391–8; discussion 398–401.
33. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K. *et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392–9.
34. Kelemen P.R., Van Herle A.J., Giuliano A.E. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998; 133: 288–292.
35. Kilfoy B. A., Zheng T., Holford T. R. *et al.* International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes and Control*, vol. 20, no. 5, pp. 525–531, 2009.
36. Jemal A, Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 60, no. 5, pp. 277–300, 2010.
37. Maso L. dal, Lise M., Zambon P. *et al.* Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991–2005: time trends and age-period-cohort effects. *Annals of Oncology*, vol. 22, no. 4, pp. 957–963, 2011.

38. Aschebrook-Kilfoy B., Kaplan E. L., Chiu B. C., Angelos P., Grogan R. H. The acceleration in papillary thyroid cancer incidence rates is similar among racial and ethnic groups in the United States. *Annals of Surgical Oncology*, 2013.
39. Enewold L., Zhu K., Ron E. *et al.* Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 18, no. 3, pp. 784–791, 2009.
40. Kent W. D. T., Hall S. F., Isotalo P. A., Houlden R. L., George R. L., Groome P. A. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *Canadian Medical Association Journal*, vol. 177, no. 11, pp. 1357–1361, 2007.
41. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W.W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374–403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
42. Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1133–45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.
43. Correa P., Chen V.W. Endocrine gland cancer. *Cancer* 1995;75:338.
44. Francheschi S., Boyle P., Maisonneuve P., LaVecchia C., Burt A.D., Kerr D.J., MacFarlane G.J. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncogen*. 1993;4:25.
45. Levi F., Franceschi S., Gulie C., Negri E., LaVecchia C. Female thyroid cancer: the role of reproductive and hormonal factors in Switzerland. *Oncology*. 1993;50:309.
46. Preston-Martin S., Jin F., Duda M.J., Mack W.J. A case-control study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai (People's Republic of China). *Cancer Causes Control*. 1993;4:431.
47. Kravdal O., Glatre E., Haldorsen T. Positive correlation between parity and incidence of thyroid cancer: new evidence based on complete Norwegian birth cohorts. *Int J Cancer*. 1991;49:831.

48. Akslen L.A., Nilssen S., Kvale G. Reproductive factors and risk of thyroid cancer. A prospective study of 63,090 women from Norway. *Br J Cancer* 1992;65:772.
49. Kazakov V.S., Demidchik E.P., Astakhova L.N. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992;359:21.
50. Schaller R.T., Stevenson J.K. Development of carcinoma of the thyroid in iodine-deficient mice. *Cancer*. 1966; 19:1063–7.
51. Francheschi S., Boyle P., Maisonneuve P., LaVecchia C., Burt A.D., Kerr D.J., MacFarlane G.J. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncogen*. 1993;4:25.
52. Shore R.E. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res*. 1992;131:98.
53. Takeichi N., Ezaki H., Dohi K. A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. *Thyroid Cancer: reports up to date and a review*. *J Radiat Res Suppl*. 1991;180.
54. Kerber R.A., Till J.E., Simon S.L., Lyon J.L., Thomas D.C., Preston-Martin S., Rallison M.L., Lloyd R.D., Stevens W. A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing. 1993;270:2076.
55. Nikiforov Y., Gnepp D.R. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. *Cancer*. 1994;74:748.
56. Baverstock K.F. Thyroid cancer in children in Belarus after Chernobyl. *World Health Stat Q*. 1993;46:204.
57. Papadopoulou F., Efthimiou E. Thyroid cancer after external or internal ionizing irradiation. *Hell J Nucl Med*. 2009 Sep-Dec;12(3):266–70.
58. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene*. 2008 Dec;27 Suppl 2:S9–18. doi: 10.1038/onc.2009.349.
59. Tucker M.A., Jones P.H.M., Boice J.D., Jr, Robinson L.L., Stone B.J., Stovall M., Jenkin R.D.T., Lubin J.H., Baum E.S., Siegel S.E., Meadows A.T., Hoover R.N., Fraumeni J.F., Jr. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res*. 1991;51:2885.
60. Hancock S.L., Cox R.S., McDougall I.R. Thyroid diseases after treatment of Hodgkins' disease. *N Engl J Med*. 1991;325:599.

61. Hallquist A., Hardell L., Degerman A., Wingren G., Boquist L. Medical diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk for thyroid cancer: a case control study. *Eur J Cancer Prev.* 1994;3:259.
62. Hamilton T.E., van Belle G., LoGerfo J.P. Thyroid neoplasia in Marshall islanders exposed to nuclear fallout. *JAMA.* 1987;258:629.
63. Holm L.E., Wiklund K.E., Lundell G.E., Bergman N.A., Bjelkengren G., Cederquist E.S., Ericsson U.B.C., Larsson L.G., Lidberg M.E., Lindberg R.S., Wicklund H.V., Boice J.D., Jr. Thyroid cancer after diagnostic doses of iodine-131: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80:1132.
64. Holm L.E., Hall P., Wiklund K., Lundell G., Berg G., Bjelkengren G., Cederquist E., Ericsson U.B., Hallquist A., Larsson L.G., Lidberg M., Lindberg S., Tennvall J., Wicklund H., Boice J.D., Jr. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83:1072.
65. Schneider A.B., Ron E., Lubin J., Stovall M., Gierlowski T.C. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:362.
66. Schneider A.B. Radiation-induced thyroid tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19:49580.
67. Franceschi S., Talamini R., Fassina A., Bidoli E. Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. *Tumori.* 1990;76:331.
68. Franceschi S., Levi F., Negri E., Fassina A., LaVecchia C. Diet and thyroid cancer: a pooled analysis of four European case-control studies. *Int J Cancer.* 1991;48:395.
69. Farahati J., Geling M., Mäder U., Mörtl M., Luster M., Müller J.G., Flentje M., Reiners C. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981–1995. *Thyroid.* 2004 Feb;14(2):141–7.
70. Grossman R.F., Tu S.H., Duh Q.Y., Siperstein A.E., Novosolov F., Clark O.H. Familial nonmedullary thyroid cancer. *Arch Surg.* 1995;130:892.
71. Pal T., Vogl F.D., Chappuis P.O., Tsang R., Brierley J., Renard H., Sanders K., Kantemiroff T., Bagha S., Goldgar D.E., Narod S.A., Foulkes W.D. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of

- nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86(11):5307–12.
72. Capezzone M., Cantara S., Marchisotta S., Busonero G., Formichi C., Benigni M., Capuano S., Toti P., Pazaitou-Panayiotou K., Caruso G., Carli A.F., Palumbo N., Pacini F. Telomere length in neoplastic and nonneoplastic tissues of patients with familial and sporadic papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):E1852–6. doi: 10.1210/jc.2011-1003. Epub 2011 Aug 24.
 73. Hemminki K., Eng C., Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Oct;90(10):5747–53. Epub 2005 Jul 19.
 74. Sobin L.H., Gospodarowicz M., Wittekind C. eds. UICC: TNM classification of malignant tumors, 7th ed. New York: Wiley-Blackwell, 2010.
 75. Hedinger C., Williams E.D., Sobin L.H. Histologic typing of thyroid tumours: WHO international histological classification of tumours, 4thed. Berlin: Springer-Verlag, 1988
 76. Rosai J., Carcangiu M.L., DeLellis R.A. Tumors of the thyroid gland. In: Atlas of tumor pathology. 3rd Series, Fascicle 5. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1993.
 77. Waterhouse J., Muir C., Shanmugarantam K., Powell J. Cancer incidence in five continents. Lyon, L'ARC Scientific publication 1982; 42:760–1.
 78. Lin J.D., Huang M.J., Juang J.H., Chao T.C., Huang B.Y., Chen K.W., Chen J.Y., Li K.L., Chen J.F., Ho Y.S. Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases. *Thyroid.* 1999 Dec;9(12):1227–3.
 79. Sobrinho-Simões M. Tumors of thyroid: A brief overview with emphasis on the most controversial issues. *Curr Diagn Pathol.*1995;2: 15–22.
 80. Scopa C.D. Thyroid tumors: Advantages and limitations in histopathologic diagnosis. *Archives Hellenic Medicine.*1998;15: Suppl A: 182–185.
 81. D'Avanzo A., Treseler P., Ituarte P.H., Wong M., Streja L., Greenspan F.S., Siperstein A.E., Duh Q.Y., Clark O.H. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer.* 2004 Mar 15;100(6):1123–9.
 82. Ito Y., Hirokawa M., Higashiyama T., Takamura Y., Miya A., Kobayashi K., Matsuzuka F., Kuma K., Miyauchi A. Prognosis and prognostic factors of

- follicular carcinoma in Japan: importance of postoperative pathological examination. *World J Surg.* 2007 Jul;31(7):1417–24.
83. Sierk A., Askin F.B., Reddick R.L., Thomas C.G. Jr. Pediatric thyroid cancer. *Pediatr Pathol.* 1990;10:877–93.
 84. Mills S.E., Allen M.S., Jr. Congenital occult papillary carcinoma of the thyroid gland. *Hum Pathol.* 1986;17:1179–81.
 85. Hay I.D. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:545.
 86. Jossart G.H., Clark O.H. Well-differentiated thyroid cancer. *Curr Probl Surg* 1994;31:937.
 87. LiVolsi V.A. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:545.
 88. Tielens E.T., Sherman S.I., Hruban R.H., Ladenson P.Q. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study. *Cancer*, 1994;73:425.
 89. Chan J.K. Papillary carcinoma of thyroid: classical and variants. *Histol Histopathol.* 1990;5:241–57.
 90. LiVolsi V.A. *Surgical pathology of the thyroid.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1990.
 91. Tielens E.T., Sherman S.I., Hruban R.H., Ladenson P.Q. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study. *Cancer*.1994;73:425.
 92. Chan J.K., Saw D. The grooved nucleus: a useful diagnostic criterion of papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol.* 1986;10:672.
 93. Carcangiu M.L., Zampi G., Rosai J. Papillary thyroid carcinoma: a study of its many morphologic expressions and clinical correlates. *Pathol Annu.* 1985; 20 (Pt. 1):1–44.
 94. Yoshida A., Kamma H., Asaga T., Masuzawa C., Kawahara S., Mimura T., Ito K. Proliferative activity in thyroid tumors. *Cancer.* 1992;69:2548–52.
 95. Johannessen J.V., Sobrinho-Simões M. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. *Lab Invest.* 1980;43:287–96.
 96. Li Volsi V. Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. *Am J Clin Pathol.* 1992;97:426–34.

97. Kamma H., Fujii K., Ogata T. Lymphocytic infiltration in juvenile thyroid carcinoma. *Cancer*. 1988;62:1988–93.
98. Stanta G., Carcangiu M.L., Rosai J. The biochemical and immunohistochemical profile of thyroid neoplasia. *Pathol Annu*. 1988; 23(Pt. 1):129–57.
99. Johnson T.L., Lloyd R.V., Thompson N.W., Beierwaltes W.H., Sisson J.C. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:22.
100. Gaertner E.M., Davidson M., Wenig B. The columnar cell variant of thyroid papillary carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:940.
101. Carcangiu M.L., Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:1041.
102. Hazard J.B. Small papillary carcinoma of the thyroid. A study with special reference to so-called nonencapsulated sclerosin tumor. *Lab Invest*. 1960;9:86–97.
103. Allo M.D., Christianson W., Koivunen D. Not all "occult" papillary carcinomas are "minimal". *Surgery*. 1988;104:971–6.
104. Rosai J., LiVolsi V.A., Sobrinho-Simões M., Williams E.D. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: The Porto proposal. *Intl J Surg Pathol*. 2003;11: 249–251.
105. Böcker W., Schröder S., Dralle H. Minimal thyroid neoplasia. *Recent Results Cancer Res*. 1988;106:131–8.
106. Carcangiu M.L., Zampi G., Pupi A., Castagnoli A., Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathological study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer*. 1985;55:805–28.
107. Sampson R.J. Prevalence and significance of occult thyroid cancer. In: *Radiation associated thyroid carcinoma*. ed. de Groot L.J. *et al*. Grune and Stratton, New York, 1977, pp. 137–53.
108. Evans H.L. Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid. A study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. *Am J Surg Pathol*. 1987;11:592–7.
109. Schröder S., Böcker W., Dralle H., Kortman K-B., Stern C. The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid. A morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 1984;54:90–3.

110. Rosai J., Zampi G., Carcangiu M.L. Papillary carcinoma of the thyroid. A discussion of the several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:809–17.
111. Albores-Saavedra J., Gould E., Vardaman C., Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma. A study of 17 cases. *Human Pathol.* 1991;22:1195–205.
112. Sobrinho-Simões M., Soares J., Carnerio F., Limbert E. Diffuse follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: report of eight cases of a distinct aggressive type of thyroid tumor. *Surg Pathol.* 1990;3:189–203.
113. Schröder S., Bay V., Dumke K.*et al.* Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. S-100 protein immunocytochemistry and prognosis. *Virchows. Arch [A]* 1990;416:367–71.
114. Mizukami Y., Nonomura A., Michigishi T.*et al.* Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. Report of three cases. *Acta Pathol Jpn.* 1990;40:766–82.
115. Hawk W.A., Hazard J.B. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. Comparison with the common form of papillary carcinoma by DNA and morphometric analysis. *Cleve Clin Q.* 1976;43:207–15.
116. Flint A., Davenport R.D., Lloyd R.V. The tall cell variant of papillary carcinoma of the thyroid gland. Comparison with the common form of papillary carcinoma by DNA and morphometric analysis. *Arch Pathol Lab Med.* 1991; 115:169–71.
117. Markovic I., Dzodic R., Inic M., Nikolic S., Jokic N., Jokic S., Zegarac M., Djuriscic I., Pupic G., Janosevic S. Multifocality in intrathyroid papillary carcinoma - an independent prognostic factor. *European Journal of Surgical Oncology EJSO.* 2004; 30(2): 327.
118. Lo Gerfo P., Chabot J., Gazetas P. The intraoperative incidence of detectable bilateral and multicentric disease in papillary cancer of the thyroid. *Surgery.* 1990;108:958–63.
119. Katoh R., Sasaki J., Kurihara H., Suzuki K., Iida Y., Kawavi A. Multiple Thyroid Involvement (Intraglandular Metastases) in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer* 1992; 70:1585–1590.

120. Russell W.O., Ibanez M.L., Clark R.L., White E.C. Thyroid carcinoma. Classification, intraglandular dissemination and clinicopathological study based upon whole organ sections of 80 glands. *Cancer*. 1963;16:1425–60.
121. Mazzaferri E.L. 1999 NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. 1999 oncology, vol 13, supplement no. 11A, NCCN proceedings. 13:391–442.
122. Apel R.L., Ezzat S., Bapat B., Nan P., LiVolsi V.A. Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter. *Diagn Mol Pathol*. 1995;4:113.
123. Sugg S.L., Zheng L., Rosen I.B., Freeman J.L., Ezzat S., Asa S.L. RET/PTC-1, -2, and -3 oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas: implications for metastatic potential? *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(9):3360–5.
124. Shattuck T.M., Westra W.H., Ladenson P.W., Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2406–12.
125. Kuo S.F., Lin S.F., Chao T.C., Hsueh C., Lin K.J., Lin J.D. Prognosis of multifocal papillary thyroid carcinoma. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:809382.
126. Kim H.J., Sohn S.Y., Jang H.W., Kim S.W., Chung J.H. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2013 Feb;37(2):376–84. doi: 10.1007/s00268-012-1835-2. Epub 2013 Dec 30.
127. Chonkich G.D., Petti G.H., Jr. Treatment of Thyroid Carcinoma. *Laryngoscope*. 1992;102: 486–491.
128. Džodić R., Marković I., Maksimović S., Inić M., Kocić M., Juskić M., Ivanović N., Janosević S., Oprić M. Prognostic factors in papillary thyroid cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 1998; 24:227.
129. Ito Y., Tomoda C., Uruno T., Takamura Y., Miya A., Kobayashi K., Matsuzuka F., Kuma K., Miyauchi A. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg*. 2006 May;30(5):780–6.
130. Kim J.M., Lee Y.Y., Choi C.W., Lim S.M., Lee S.S., Cho S.Y., Lee G.H., Lee B.C., Yi K.H. The Clinical Importance of Minimal Extrathyroid Extension on Tumor Recurrence in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab*. 2010 Dec 25(4):340–346.

131. DeGroot L.J., Kaplan E.L., McCormick M., Straus F.H. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Aug;71(2):414–24.
132. Furlan J.C., Bedard Y.C., Rosen I.B. Significance of tumor capsular invasion in well-differentiated thyroid carcinomas. *Am Surg.* 2007 May;73(5):484–91.
133. Falvo L., Catania A., D’Andrea V., Marzullo A., Giustiniani M.C., De Antoni E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 2005 Apr;241(4):640–6.
134. Furlan J.C., Bedard Y.C., Rosen I.B. Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Am Coll Surg.* 2004 Mar;198(3):341–8.
135. Gardner R.E., Tuttle R.M., Burman K.D., Haddady S., Truman C., Sparling Y.H., Wartofsky L. Sessions R.B., Ringel M.D. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Mar;126(3):309–12.
136. Simpson W.J., McKinney S.E., Carruthers J.S., Gospodarowicz M.K., Sutcliffe S.B., Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer: Prognostic factors in 1,578 patients. *Am J Med.* 1987;83:479.
137. McConahey W.M. Hay I.D., Woolner L.B., van Heerden J.A., Taylor W.F. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc.* 1986;61:978.
138. Donohue J.H., Goldfien S.D., Miller T.R., Abele J.S., Clark O.H. Do the prognoses of papillary and follicular thyroid carcinomas differ? *Am J Surg.* 1984;148:166.
139. Brooks J.R., Starnes H.F., Brooks D.C., Pelkey J.N. Surgical therapy for thyroid carcinoma: a review of 1249 solitary thyroid nodules. *Surgery.* 1988;104:940.
140. Noguchi S., Murakami N. The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surgical Clinics of North America.* 1987; 67:251–61.
141. Schlumberger M. *et al.* Follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Experience at Institut Gustave-Roussy, Villejuif. *European Journal of Cancer.* 1988; 24:345–50.

142. Attie J.N. Modified neck dissection in treatment of thyroid cancer: a safe procedure. *European Journal of Cancer*. 1988; 24:315–24.
143. Noguchi M., Kumaki T., Taniya T., Miyazaki I. Bilateral cervical lymph node metastases in well-differentiated thyroid cancer. *Arch Surg*. 1990; 125:804–6.
144. Marković I. Prognostički značaj veličine primarnog intratiroidnog papilarnog karcinoma, magistarski rad, Medicinski fakultet u Beogradu, 2003.
145. Eskander A., Merdad M., Freeman J. *et al.* Pattern of spread to the lateral neck in metastatic well-differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2013; 23:583–592.
146. Koo B.S., Seo S.T., Lee G.H. *et al.* Prophylactic lymphadenectomy of neck level II in clinically node-positive papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17:1637–164.
147. Lacour J. *et al.* Surgical treatment of differentiated thyroid cancer at the Institut Gustave-Roussy. *Annales de Radiologie*. 1977; 20:767–70.
148. Pingpank J.F. Jr., Sasson A.R., Hanlon A.L. *et al.* Tumor above the spinal accessory nerve in papillary thyroid cancer that involves lateral neck nodes: a common occurrence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128:1275–1278.
149. Farrag T., Lin F., Brownlee N. *et al.* Is routine dissection of level II-B and V-A necessary in patients with papillary thyroid cancer undergoing lateral neck dissection for FNA-confirmed metastases in other levels. *World J Surg*. 2009; 33:1680–1683.
150. Kupferman M.E., Patterson M., Mandel S.J. *et al.* Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130:857–860.
151. Caron N.R., Tan Y.Y., Ogilvie J.B. *et al.* Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid carcinoma—is level I, II, and V dissection always necessary? *World J Surg*. 2006; 30:833–840.
152. Ito Y., Higashiyama T., Takamura Y., Miya A. Kobayashi K., Matsuzuka F. *et al.* Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg*. 2007; 31:2085–91.

153. Hartl D.O., Leboulleux S., Al Ghuzlan A. *et al.* Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg.*2012; 255: 777–783.
154. Ducoudray R., Tréssalet C., Godiris-Petit G. *et al.* Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: is there a place for lateral neck dissection? *World J Surg.*2013; 37:1584–1591.
155. Patron V., Hitier M., Bedfert C. *et al.* Predictive factors for lateral occult lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270:2095–2100.
156. Qubain S.W., Nakano S.Baba M. *et al.* Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 2002; 131:249–256.
157. Hunt J.P., Buchmann L.O., Wang L. *et al.* An analysis of factors predicting lateral cervical nodal metastases in papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*2011; 137:1141–1145.
158. Lee Y.S., Shin S.C., Lim Y.S. *et al.* Tumor location-dependent skip lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head Neck.*2013.
159. Stack B.C. Jr., Ferris R.L., Goldenberg D.M. *et al.* American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.*2012; 22:501–508.
160. Ito Y., Tomoda C.Uruno T. *et al.* Papillary microcarcinoma of the thyroid: How should it be treated? *World J Surg.*2004; 28:1115–1121.
161. Ito Y., Tomoda C., Uruno T. *et al.* Ultrasound-detectable and anatomopathologically-detectable node metastasis in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2005; 29:917–920.
162. Noguchi M., Kumaki T., Kaniya T. *et al.* Bilateral cervical lymph node metastases in well-differentiated thyroid cancer. *Arch Surg.*1990; 125:804–806.
163. Ito Y., Miyauchi A., Inoue H., Fukushima M., Kihara M., Higashiyama T. *et al.* An observation trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010;34:28–35.

164. Ito Y., Uruno R., Nakano K., Takamura Y., Miya A., Kobayashi K. *et al.* An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003;13:381–8.
165. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. 2007. Second ed. http://www.british-thyroid-association.org/news/Docs/Thyroid_cancer_guidelines_2007.pdf
166. National Comprehensive Cancer Network (2012) NCCN clinical practice guidelines in oncology. Thyroid carcinoma. Version 3. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
167. Takami H., Ito Y., Okamoto T., Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg*. 2011; 35:111–121.
168. Sugitani I., Fujimoto Y., Yamada K., Yamamoto N. Prospective outcomes of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography. *World J Surg*. 2008; 32: 2494–2502.
169. Bonnet S., Hartl D., Lebeulleux S., Baudin E., Lombroso J.D., Al Ghuzlan A., Chami L., Schlumberger M., Travagli J.P. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:1162–1167.
170. Patron V., Hitier M., Bedfert C., Le Clech G., Jegoux F. Occult lymph node metastases increase locoregional recurrence in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012; 121:283–290.
171. Hyun S.M., Song H.Y., Kim S.Y., Nam S.Y., Roh J.L., Han M.W., Choi S.H. “mpact of combined prophylactic unilateral central neck dissection and hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 591–596.
172. Zetoune T., Keutgen X., Buitrago D., Aldailami H., Shao H., Mazumdar M., Fahey T.J. 3rd, Zarnegar R. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 3287–3293

173. So Y.K., Seo M.Y., Son Y.I. Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications. *Surgery*. 2012; 151: 192–198.
174. Marchesi M., Biffoni M., Biancan F. *et al.* Predictors of outcome for patients with differentiated and aggressive thyroid carcinoma. *Eur J Surg*.2002; 558(Suppl):46–50.
175. Sato N., Oyamatsu M., Koyama Y., Emura I., Tamiya Y., Hatakeyama K. Do the level of nodal disease according to the TNM classification and the number of involved cervical nodes reflect prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland? *J Surg Oncol*. 1998;69:51–5.
176. Ito Y., Tsushima Y., Masuoka H., Yabuta T., Fukushima M., Inoue H., Tomoda C., Kihara M., Higashiyama T., Takamura Y., Kobayashi K., Miya A., Miyauchi A. Significance of prophylactic modified radical neck dissection for patients with low-risk papillary thyroid carcinoma measuring 1.1-3.0 cm: first report of a trial at Kuma Hospital. *Surg Today*. 2011 Nov;41(11):1486–91.
177. Mulla M.G., Knoefel W.T., Gilbert J. *et al.* Lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the lateral compartment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77:126–131.
178. Patron V., Bedfert C., Le Clech G. *et al.* Pattern of lateral neck metastases in N0 papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer*.2011; 11:8.
179. Lim Y.S., Lee J.C., Lee Y.S.*et al.* Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: predictive factors of nodal metastasis. *Surgery*.2011; 150:116–121.
180. Ito Y., Fukushima M., Higashiyama T., Kihara M., Takamura Y., Kobayashi K., Miya A., Miyauchi A. Tumor size is the strongest predictor of microscopic lymph node metastasis and lymph node recurrence of N0 papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2013 Jan 31;60(1):113-7. Epub 2012 Oct 9.
181. Mulla M.I., Schulte K.M. Terminology inaccuracies in the interpretation of imaging results in detection of cervical lymph node metastases in papillary thyroid

- cancer. *Endocr Connect.* 2012 Oct 10;1(2):78–86. doi: 10.1530/EC-12-0050. Print 2012 Nov 1.
182. Ito Y., Tomoda C., Uruno T. *et al.* Ultrasound-detectable and anatomopathologically-detectable node metastasis in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.*2005; 29:917–920.
 183. Mulla M.G., Knoefel W.T., Gilbert J., McGregor A., Schulte K.M. Lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the lateral compartment. *Clin Endocrinol (Oxf).*2012Jul;77(1):126-31.doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04336.x.
 184. Mulla M., Schulte K.M. Central cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the central compartment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jan;76(1):131–6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04162.x.
 185. Roh J.L., Park J.Y., Kim J.M., Song C.J. Use of preoperative ultrasonography as guidance for neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2009 Jan 1;99(1):28–31. doi: 10.1002/jso.21164.
 186. Wu L.M., Gu H.Y., Qu X.H., Zheng J., Zhang W., Yin Y., Xu J.R. The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2012 Aug;81(8):1798–805. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.04.028. Epub 2011 May 4.
 187. Machens A., Holzhausen H.J., Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arc Surg.*2004; 139:43–45.
 188. Mirallie E., Visset J., Sagan C. *et al.* Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.*1999; 23:970–973.
 189. Balasubramanian S., Harrison B. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg.*2011; 98:334–344.
 190. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456–466.
 191. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C. *et al.* Surgical resection and radio localisation of the sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2:335–340.

192. Raijmakers P.G.H.M., Paul M.A., Lips P. Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: A meta-analysis. *World J Surg.* 2008; 32:1961–1967.
193. Kaczka K., Celnik A., Luks B., Jasion J., Pomorski L. Sentinel lymph node biopsy techniques in thyroid pathologies – a meta-analysis. *Endocrinol Pol.* 2012;63(3):222–31.
194. Catarci M., Zaraca F., Angeloni R. *et al.* Preoperative Lymphoscintigraphy and Sentinel Lymph Node Biopsy in Papillary Thyroid Cancer. A Pilot Study. *J. Surg Oncol.* 2001; 77: 21–24.
195. Lee S.K., Choi J.H., Lim H.I. *et al.* Sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. Comparison study of blue dye method and combined radioisotope and blue dye method in papillary thyroid cancer. *EJSO* 2009; 35: 974–979.
196. Li X., Wang J., Zhou Z. Experimental study of sentinel node biopsy in thyroid by using three kinds of vital dyes at different concentration and dose (article in Chinese). *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2007; 21: 988–990.
197. Barthelmes L., Goyal A., Newcombe R.G. *et al.* Adverse reactions to patent blue V dye. The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36: 399–403.
198. Montgomery L.L., Thorne A.C., Van Zee K.J. *et al.* Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg.* 2002; 95: 385–388.
199. Thevarajah S., Huston T.L., Simmons R.M. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg.* 2005 Feb;189(2):236–9.
200. Dzodic R., Markovic I., Inic M., Jokic N., Djurasic I., Zegarac M., Pupic G., Milovanovic Z., Jovic V., Jovanovic N. Sentinel Lymph Node Biopsy May be Used to Support Decision to Perform Modified Radical Neck Dissection in Differentiated Thyroid Carcinoma. *World J Surg.* 2006; 30: 841–846
201. Protokol dijagnostike i lečenja karcinoma štitaste žlezde. Protokoli, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, 1993.
202. Ikeda Y. Sentinel lymph node biopsy as guidance for lateral neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *Surgical Science.* 2011;2: 57–61.

203. Lee S.K., Kim S.H., Hur S.M., Choe J.H., Kim J.H., Kim J.S. The efficacy of lateral neck sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2011 Dec;35(12):2675–82. doi: 10.1007/s00268-011-1254-9.
204. Lin J.D., Chao T.C., Sun J.H., Ho C., Weng H.F. Trends in the clinical characteristics of patients with papillary thyroid carcinoma in Taiwan. *Oncology.* 2000; 58(4):280–5.
205. Noguchi S., Yamashita H. *et al.* Changing trend of presentation of papillary carcinoma of the thyroid in the last 5 decades: experience in one institution. *International Journal of Cancer.* 2002; 13: 216 (P240).
206. Hay I.D., Bergstralh E.J., Goellner J.R., Ebersold J.R., Grant C.S. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114:1050–8.
207. DeGroot LJ, Kaplan EL. Second operations for "completion" of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. *Surgery.* 1991 Dec; 110(6): 936–9; discussion 939–40.
208. Ricci J.A., Alfonso A.E. Multifocal micropapillary thyroid cancer: a new indication for total thyroidectomy. *Am Surg.* 2012 Nov;78(11):1211–4.
209. Riss J.C., Peyrottes I., Chamorey E., Haudebourg J., Sudaka A., Benisvy D., Marcy P.Y., Nao E.E., Demard F., Vallicioni J., Poissonnet G., Dassonville O., Santini J., Bozec A. Prognostic impact of tumour multifocality in thyroid papillary microcarcinoma based on a series of 160 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2012 Aug;129(4):175–8. doi: 10.1016/j.anorl.2011.11.003. Epub 2012 Apr 3
210. Zidan J., Karen D., Stein M., Rosenblatt E., Basher W., Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2003 Mar 1;97(5):1181–5.
211. Burningham A.R., Krishnan J., Davidson B.J. *et al.* Papillary and follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: initial presentation and response to therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:840–4.
212. Passler C., Prager G., Scheuba C. *et al.* Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a long-term follow-up. *Arch Surg.* 2003; 138:1362–6.

213. Wreesmann V.B., Ghossein R.A., Hezel M. *et al.* Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: genome-wide appraisal of a controversial entity. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004;40:355–64.
214. Lam A.K.Y., Lo C.Y., Lam K.S.L. Papillary carcinoma of thyroid: a 30-yr clinicopathological review of the histological variants. *Endocr Pathol*. 2005;16:323–30.
215. Chang H.Y., Lin J.D., Chou S.C. *et al.* Clinical presentations and outcomes of surgical treatment of follicular variant of the papillary thyroid carcinomas. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36:688–93.
216. Zhu Z., Gandhi M., Nikiforova M.N. *et al.* Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma: an unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol*. 2003;120:71–7.
217. Lang B.H., Lo C.Y., Chan W.F. *et al.* Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study on clinicopathologic features and long-term outcome. *World J Surg*. 2006;30:752–8.
218. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
219. Yang Y., Chen C.Chen Z., Jiang J., Chen Y., Jin L., Guo G., Zhang X., Ye T. Prediction of central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jan. 31. doi: 10.1111/cen.12417. [Epub ahead of print]
220. Park J.P., Roh J.L., Lee J.H., Baek J.H., Gong G., Cho K.J., Choi S.H., Nam S.Y., Kim S.Y. Risk factors for central neck lymph node metastasis of clinically noninvasive, node-negative papillary thyroid microcarcinoma. *Am J Surg*. 2014 Feb 10. pii: S0002-9610(14)00073-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.032. [Epub ahead of print]
221. Wu Y., Gu J., Shang J., Wang W., Wang K. Central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma. *J BUON*. 2013 Jul-Sep;18(3):733–8.
222. Zhou Y.L., Gao E.L., Zhang W., Yang H., Guo G.L., Zhang X.H., Wang O.C. Factors predictive of papillary thyroid micro-carcinoma with bilateral involvement and central lymph node metastasis: a retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2012 May 19;10:67. doi: 10.1186/1477-7819-10-67.

223. Zeng R.C.I., Li Q., Lin K.L., Zhang W., Gao E.L., Huang G.L., Zhang X.H., Zheng M.H. Predicting the factors of lateral lymph node metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid in eastern China. *Clin Transl Oncol.* 2012 Nov;14(11):842–7. doi: 10.1007/s12094-012-0875-2. Epub 2012 Aug 8.
224. Roh J.L., Koch W.M. Role of sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010; Vol. 10, No.9;1429–37.
225. Sakorafas G.H., Sampanis D., Safioleas M. Cervical lymph node dissection in papillary thyroid cancer: Current trends, persisting controversies, and unclarified uncertainties. *Surg Oncol.* 2010; Vol.19, pp.e57–e70.
226. Dixon E., Mckinnon J.G., Pasioka J.L. Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in nodular thyroid neoplasms. *World J Surg.* 2000; 24: 1396–1401.
227. Arch-Ferrer J., Velazquez D., Fajardo R. *et al.* Accuracy of sentinel lymph node in papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2001; 130: 907–913.
228. Pelizzo M.R., Boschin I.M., Toniato A. *et al.* The sentinel node procedure with Patent Blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2001; 121: 421–424.
229. Fukui Y., Yamakawa T., Taniki T. *et al.* Sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001; 1: 2868–2874.
230. Tsugawa K., Ohnishi I., Nakamura M. *et al.* Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with papillary carcinoma of the thyroid gland. *Biomed Pharmacother.* 2002; 56 (Suppl 1):100s–103s.
231. Takami H., Sasaki K., Ikeda Y. *et al.* Detection of sentinel lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer. *Asian J Surg.* 2003; 26: 145–158.
232. Chow T.L., Lim B.H., Kwok S.P. Sentinel lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *ANZ J Surg.* 2004; 74: 10–12.
233. Peparini N., Maturo F., Di Matteo F.M. *et al.* Marchesi F. Blue-dye Sentinel Node Mapping in Thyroid Carcinoma: Detatable Results of Feasibility. *Acta Chir Belg.* 2006; 106: 523–527.
234. Rubello D., Nanni C., Boschin M. *et al.* Sentinel Lymph Node (SLN) Procedure with Patent V Blue Dye in 153 Patients with Papillary Thyroid Carcinoma (PTC): Is It an Accurate Staging Method. *J. Exp. Clin Cancer Res.* 2006; 25: 483–486.

235. Abdalla H.M. Feasibility of sentinel lymph node detection in nodular thyroid disease. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2006; 18: 35–40.
236. Roh J.L., Park C.L. Sentinel lymph node biopsy as guidance for central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2008; 113: 1527–1531.
237. Wang J.D., Deng X.C., Jin X.J. *et al.* Surgical exploration of the sentinel lymph nodes in the papillary thyroid carcinoma (article in French). *Rev Laryngol Otol Rhin (Bord).* 2008; 129: 285–287.
238. Takeyama H., Tabei I., Uchida K. *et al.* Sentinel node biopsy for follicular tumours of the thyroid gland. *Br J Surg.* 2009; 96: 490–495.
239. Anand S.M., Gologan O., Rochon L. *et al.* The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 135: 1199–1204.
240. Cunningham D.K., Yao K.A., Turner R.R. *et al.* Sentinel lymph node biopsy for papillary thyroid cancer: 12 years of experience at a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 2970–2975.
241. Rettenbacher L., Sungler P., Gmeiner D., Kässmann H., Galvan G. Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med.* 2000 Sep;27(9):1399–401.
242. Sahin M., Yapici O., Dervisoglu A., Basoglu T., Canbaz F., Albayrak S., Citak A. Evaluation of lymphatic drainage of cold thyroid nodules with intratumoral injection of Tc-99m nanocolloid. *Clin Nucl Med.* 2001 Jul;26(7):602–5.
243. Stoeckli S.J., Pfaltz M., Steinert H. *et al.* Sentinel lymph node biopsy in thyroid tumors: a pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003; 260: 364–368.
244. Pelizzo M.R., Rubello D., Boschini IM. *et al.* Contribution of SLN investigation with 99mTc-nanocolloid in clinical staging of thyroid cancer: technical feasibility. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34: 934–893.
245. Carcoforo P., Feggi L., Trasforini G. *et al.* Use of preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative gamma-probe detection for identification of the sentinel lymph node in patients with papillary thyroid carcinoma. *EJSO.* 2007; 33: 1075–1080.

246. Boschin I.M., Toniato A., Piotto A. *et al.* ⁹⁹Tc Nanocolloid sentinel node procedure in thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2008; 393: 705–708.
247. Lee J., Na K.Y., Lee J., Lee S.J., An Y.S., Yoon J.K., Soh E.Y. The usefulness and accuracy of sentinel lymph node biopsy using single photon emission computed tomography/computed tomography with ^{99m}Tc phytate to detect locoregional lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc.* 2013 Apr;84(4):195–201. doi: 10.4174/jkss.2013.84.4.195. Epub 2013 Mar 26.
248. Cabrera R.N., Chone C.T., Zantut-Wittmann D., Matos P., Ferreira D.M., Pereira P.S., Ferrari R.J.Santos A.O., Crespo A.N., Etchebehere E.C. Value of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: initial results of a prospective trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Apr 3. [Epub ahead of print]
249. Lee S.K., Choi J.H., Lim H.I. *et al.* Sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. Comparison study of blue dye method and combined radioisotope and blue dye method in papillary thyroid cancer. *EJSO.* 2009; 35: 974–979.
250. Huang O., Wu W., Wang O., You J., Li Q., Huang D., Hu X., Qu J., Jin C., Xiang Y., Yang K., Zhou S., Chen X., Pan Y., Guo G., Zhang X. Sentinel lymph node biopsy is unsuitable for routine practice in younger female patients with unilateral low-risk papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer.* 2011 Sep 2;11:386. doi: 10.1186/1471-2407-11-386.

SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU

- DTK – diferentovani tiroidni karcinomi
- PTK – papilarni tiroidni karcinom
- FTK – folikularni tiroidni karcinom
- KV-PTK – klasična varijanta PTK
- FV-PTK – folikularna varijanta PTK
- MF – multifokalnost
- MFT – multifokalni tumori
- LNM – limfonodalne metastaze
- CND – disekcija centranih limfnih nodusa vrata (*Central neck dissection*)
- MRND – modifikovana radikalna disekcija vrata (*Modified Radical Neck Dissection*)
- SLNB – biopsija stražarskog limfnog nodusa (*Sentinel lymph node biopsy*)
- SLN – stražarski limfni nodus (*Sentinel lymph node*)
- PH – patohistološka analiza
- IHH – imunohistohemijska analiza
- US – ultrasonografija
- CT – kompjuterizovana tomografija
- ¹⁸FDG PET-CT (*¹⁸fluorodeoxyglucose positron emission tomography*)
- MRI – *magnetic Resonance Imaging*
- IR – stopa detekcije (*Identification rate*)
- Se – senzitivnosti
- Sp – specifičnost
- NPV – negativna prediktivna vrednost
- PPV – pozitivna prediktivnavrednost
- ROC kriva – operativna karakteristika prijemnika (*receiver operating characteristic*)
- AUC ROC – površina ispod ROC krive (*Area under curve*)
- LRR – lokoregionalni recidiv
- RFS – preživljavanje bez znakova relapsa (*Relapse free survival*)
- SD – stabilna bolest (*stable disease*)

BIOGRAFIJA

Dr Ivan Marković je rođen 1966. godine u Beogradu. Medicinski fakultet u Beogradu završio je 1993. godine sa prosečnom ocenom 8,61. Od 1995. godine, zaposlen je u Službi hirurgije Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS) u Beogradu. Specijalistički ispit iz Opšte hirurgije sa anesteziologijom položio je 2000. godine sa odličnom ocenom. Magistarsku tezu pod nazivom: „Prognostički značaj veličine intratiroidnog papilarnog karcinoma”, pod mentorstvom prof. dr Radana Džodića, odbranio je 2003. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. U zvanje asistenta na Katedri hirurgije Medicinskog fakulteta u Beogradu izabran je 2005. godine. U periodu od 2003. do 2007. godine bio je šef odseka za endokrinu hiruriju, od 2007. do 2010. godine načelnik Odeljenja za endokrinu hiruriju i hiruriju glave i vrata, a direktor Službe hirurgije Klinike za onkološku hiruriju IORS od 2010. do 2013. godine.

Stručno usavršavanje za stereotaksično mapiranje nepalpabilnih lezija dojke obavio je 1996. godine u Nacionalnom institutu za onkologiju Slovačke. Stručno usavršavanje u oblasti onkologije obavio je tokom 2003. i 2006. godine u Institutu Gustave-Roussy, Villejuif, Pariz, sa posebnim interesom za dijagnostiku i lečenje bolesnika sa rakom dojke, štitaste žlezde, melanoma kože i sarkoma i tehnike biopsije sentinel limfnih nodusa kod raka dojke i melanoma kože.

Bio je istraživač u nekoliko domaćih i međunarodnih naučnih projekata i kliničkih studija (MNTR, MNZZS, EORTC). Član je više domaćih i međunarodnih stručnih asocijacija.

Bio je predavač po pozivu na simpozijumima i sastancima Kancerološke sekcije SLD i Udruženja onkoloških hirurga Srbije, Balkanske onkološke unije, naučnim skupovima Akademije medicinskih nauka SLD, kursu KME za izabrane lekare u organizaciji Medicinskog fakulteta, IV Science-Practical School „Current method of diagnosis and treatment of thyroid tumors” (Moskva), i drugim.

Koautor je poglavlja u udžbenicima, monografijama i vodičima dobre kliničke prakse: „Hirurgija za studente medicine” (2008), „Nastavnici Medicinskog fakulteta u Beogradu” (2006), „Hirurgija raka dojke” (2005), „Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke” Ministarstva zdravlja Republike Srbije (2013), „Melanom kože, prevencija, dijagnostika i lečenje” (2014).

Dobitnik je Nagrade Grada Beograda za najvrednija dostignuća u medicini u 2013. godini kao jedan od autora udžbenika „HIRURGIJA ZA STUDENTE MEDICINE”, treće i dopunjeno izdanje, urednik prof. dr Živan Maksimović.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Ivan Z. Marković

Broj upisa _____

Izjavljujem

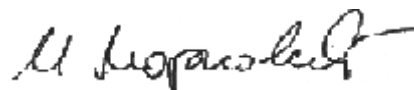
Da je doktorska disertacija pod naslovom

“PROVERA STRAŽARSKIH LIMFNIH NODUSA KOD DIFERENTOVANIH TIROIDNIH KARCINOMA U ODLUCI ZA SELEKTIVNU MODIFIKOVANU LATERALNU DISEKCIJU VRATA”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 26.05.2014



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Ivan Z. Marković

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „Provera stražarskih limfnih nodusa kod diferentovanih tiroidnih karcinoma u odluci za selektivnu modifikovanu lateralnu disekciju vrata”

Mentor dr Radan Džodić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu,
Medicinski fakultet

Potpisani Ivan Z. Marković

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datuma odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 26.05.2014.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Provera stražarskih limfnih nodusa kod diferentovanih tiroidnih karcinoma u odluci za selektivnu modifikovanu lateralnu disekciju vrata”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 26.05.2014.