

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Merima R. Goran

ZNAČAJ ODREĐIVANJA PREDIKTIVNIH
FAKTORA ZA PRISUSTVO LIMFONODALNIH
METASTAZA KOD PAPILARNOG TIROIDNOG
MIKROKARCINOMA

Doktorska disertacija

Beograd, 2018

BELGRADE UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE

Merima R. Goran

THE SIGNIFICANCE OF PREDICTIVE
FACTORS FOR PRESENCE OF LYMPH NODE
METASTASES IN PAPILLARY THYROID
MICROCARCINOMAS

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

Mentor:

Prof. dr Radan Džodić, redovni profesor, Katedra hirurgije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Tatjana Pekmezović, redovni profesor, Katedra epidemiologije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Svetislav Tatić, redovni profesor, Katedra patologije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić, redovni profesor, Katedra epidemiologije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Vladan Živaljević, vanredni profesor, Katedra hirurgije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
4. Doc.dr Ivan Marković, docent, Katedra hirurgije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
5. Prof.dr Ljiljana Mijatović, Katedra nuklearne medicine, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu

Datum odbrane: _____

ZNAČAJ ODREĐIVANJA PREDIKTIVNIH FAKTORA ZA PRISUSTVO LIMFONODALNIH METASTAZA KOD PAPILARNOG TIROIDNOG MIKROKARCINOMA

REZIME

Uvod: Papilarni mikrokarcinomi (PTMC) su prema definiciji papilarni karcinomi dimenzije 1 cm ili manji. Njihova učestalost je poslednjih godina u porastu, i čine čak 50% svih papilarnih karcinoma. Oni predstavljaju heterogenu grupu tumora različitog biološkog ponašanja, a u istu grupu su svrstani samo na osnovu veličine. Njihov klinički tok može biti indolentan, ali i agresivan sa pojavom lokoregionalnih limfonodalnih metastaza (LNM), ali i udaljenih metastaza. Zato se i tretman koji predlažu različiti autori za ove tumore razlikuje, i kreće se od aktivnog nadzora pa to totalne tiroidektomije sa disekcijom vrata.

Cilj: Cilj ovog istraživanja je da se utvrde faktori koji povećavaju verovatnoću pojave LNM kod PTMC putem ispitivanja njihove učestalosti i povezanosti sa demografskim, kliničkim i patohistološkim karakteristikama.

Materijal i metode: U studiju je uključeno 257 pacijenata sa patohistološki dokazanim PTMC, koji su operisani na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, u periodu od januara 2004. do decembra 2016. godine. U studiju su uključeni i incidentni PTMC nađeni na definitivnom histopatološkom pregledu kod kojih su proveravani limfni nodusi lateralne regije vrata, i klinički evidentni PTMC. Kod svih intraoperativno dokazanih PTMC urađena je totalna tiroidektomija, profilaktička ili terapijska centralna disekcija vrata i provera sentinel limfnih nodusa lateralne regije vrata kod klinički N0 pacijenata ili disekcija lateralne regije vrata kod klinički N1b pacijenata. U studiju nisu uključeni pacijenti sa PTMC kod kojih nisu proveravani limfni nodusi. Za opis parametara korišćene su deskriptivne metode, za testiranje razlike između grupa odgovarajući parametarski i neparametarski tetstovi, a za ispitivanje prediktivnih faktora logistička regresiona analiza.

Rezultati: LNM su bile prisutne kod ukupno 33.07% pacijenata, od toga 26.85% u centralnoj regiji vrata a 19.84% u lateralnoj regiji vrata. LNM i u centralnoj i u lateralnoj regiji vrata imalo je

13.62% pacijenata, a samo u centralnoj pN1a 13.23%. Skip metastaze su bile prisutne kod 6.23% pacijenata. LNM bile su značajno češće kod muškaraca, mlađih pacijenata, sa većim PTMC, sa multifokalnim tumorima i sa kapsularnom invazijom. Tiroiditis je češće bio zastupljen u grupi bez LNM. Multivarijantnom regregionom analizom kao nezavisni prediktivni faktori za pojavu LNM ukupno i u centralnoj regiji vrata dobijeni su: muški pol, pacijenti mlađi od 45 god., tumori veći od 5 mm i kapsularna invazija, a u lateralnoj regiji vrata: muški pol, kapsularna invazija i centralne LNM. PTMC \leq 5 mm češće su bili udruženi kod pacijenata sa strumom i adenomima, a PTMC veći od 5 mm su bili češći kod mlađih pacijenata, sa bilateralnim tumorima i kapsularnom invazijom i češće su imali LNM. Kod PTMC \leq 5 mm prediktivni faktori za pojavu LNM bili su muški pol i multifokalnost, a kod PTMC većih od 5 mm samo kapsularna invazija. Stopa identifikacije sentinel limfnih nodusa (SLN) kod cN0 pacijenata iznosila je 72.51%. Senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost za ex tempore proveru limfnih nodusa (LN) lateralne regije vrata u poređenju sa definitivnim patohistološkim nalazom iznosili su: 66.67%, 99.5%, 90.91%, 97.54%, a tačnost metode 97.2%.

Zaključak: Poznavanjem faktora rizika može se za svakog pacijenta posebno odrediti opseg operativnog lečenja i na štitastoj žlezdi i na regionalnim limfaticima, kao i potreba za dodatnom postoperativnom primenom radioaktivnog joda. Ex tempore provera LN lateralne regije vrata je koristan metod u izbegavanju nepotrebne disekcije, ali i izbegavanju podstažiranja bolesti kod pacijenata koji imaju okultne metastaze u trenutku inicijalne operacije. Na ovaj način smo 7 % pacijenata preveli iz cN0 u pN1b stadijum koji nosi rizik od pojave recidiva. Intraoperativna ex tempore provera SLN lateralne regije vrata je koristan metod pomoću kojeg se može izbeći nepotrebna disekcija, kao i nedovoljan tretman pacijenata sa okulnim metastazama tokom inicijalne operacije. Najveća korist ove metode je precizno stažiranje bolesti što omogućava optimalan tretman pacijentima sa PTMC. Identifikacija okultnih metastaza lateralne regije vrata nam omogućava da identifikujemo visoko-rizične pacijente koji će imati korist od dodatne terapije radioaktivnim jodom, ali i učestalije kontrole.

Ključne reči: papilarni mikrokarcinom štitaste žlezde, prediktivni faktori, sentinel limfni nodusi, multifokalnost, bilateralnost, kapsularna invazija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

THE SIGNIFICANCE OF PREDICTIVE FACTORS FOR PRESENCE OF LYMPH NODE METASTASES IN PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMAS

ABSTRACT

Introduction: Papillary thyroid microcarcinomas (PTMCs) are, by definition, papillary thyroid carcinoma that measure 1 cm or less. Incidence of PTMC has increased in recent years, comprising almost 50% of all papillary carcinomas. They represent a heterogeneous group of tumors of different biological behaviors, and they are classified in the same group only on the basis of size. Their clinical course may be indolent or aggressive with the occurrence of locoregional lymph node metastases (LNMs) and distant metastases. Therefore, the treatment that various authors propose for these tumors is different, and ranges from active surveillance to total thyroidectomy with neck dissection.

Aim: The aim of this study was to identify factors that increase the occurrence of LNM in PTMC by investigation of their frequency and association with demographic, clinical and histopathological characteristics.

Material and method: The study included 257 patients with pathohistologically proven PTMC, who were operated at the Institute of Oncology and Radiology of Serbia, from January 2004 to December 2016. In the study were included incidental PTMCs which have been found on definitive histopathological examination and clinically evident PTMC in which sampling of lateral lymph nodes has been performed. In all intraoperatively proven PTMC, total thyroidectomy, prophylactic or therapeutic central neck dissection were performed, as well as, sentinel lymph node biopsy in clinically N0 patients or dissection in clinically N1b patients. The study did not include patients with PTMC in whom lymph nodes were not analyzed. Descriptive methods were used to describe parameters. For testing differences between groups we used appropriate parametric and nonparametric tests, and for the analysis of predictive factors we used logistic regression analysis.

Results: LNMs were present in total of 33.07% of patients, of which 26.85% in central neck region and 19.84% in the lateral neck region. LNMs in both, central and lateral neck region were present in 13.62% of patients, while only in central region pN1a, LNMs had 13.23% of patients. Skip metastases were present in 6.23% of patients. LNMs were significantly more common in men, younger patients, with larger PTMCs, with multifocal tumors and with capsular invasion. Thyroiditis was more commonly reported in the group without LNMs. Male, patients younger than 45, tumors greater than 5 mm and capsular invasion were recorded as independent predictive factors for occurrence of LNMs in total and in central neck region by multivariate regression analysis, while male, capsular invasion and central LNMs were independent predictive factors for occurrence of LNMs in lateral neck region. PTMCs \leq 5 mm were more commonly associated with goiter and adenomas, and PTMCs greater than 5 mm were more common in younger patients, with bilateral tumors and capsular invasion, and more often were present with LNM. In PTMC \leq 5 mm, predictive factors for occurrence of LNMs were male and multifocality, and in PTMCs greater than 5 mm only capsular invasion. Identification rate of sentinel lymph node in cN0 patients was 72.51%. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value for frozen section analysis compared to definitive pathological examination of lymph nodes (LNs) in lateral neck region were as follows: 66.67%, 99.5%, 90.91%, 97.54% and accuracy of method was 97.2%.

Conclusion: Identifying risk factors, enables us to determine the extent of surgical treatment on thyroid and regional LN, and need for additional postoperative radioactive iodine treatment for each patient separately. Frozen section analysis of LN in lateral region is useful method in avoiding unnecessary dissection, as well as avoiding substaging of disease in patients who have occult metastases at the time of initial surgery. With applying that strategy, 7 % of patients with PTMCs were converted from cN0 to pN1b stage, the stage that carries the risk of recurrence. Intraoperative assessment of lateral compartments by frozen section analysis of SLNs is useful to avoid unnecessary dissections, as well as under-treatment of patients with occult LNMs present at initial operation. The greatest value of this method is appropriate staging which optimizes treatment for patients with PTMCs. Identification of occult metastases of lateral neck region enables us, to identify patients at high risk who would benefit from some additional therapy, i.e. radioactive iodine therapy or closer follow-up.

Key words: papillary thyroid microcarcinoma, predictive factors, sentinel lymph nodes, multifocality, bilaterality, capsular invasion

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Epidemiology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija i podela PTMC	1
1.2. Epidemiologija PTMC	7
1.3. Etiopatogeneza i genetika PTMC.....	8
1.4. Histološke karakteristike i faktori agresivnosti PTMC	12
1.4.1. Veličina tumora	14
1.4.2. Kapsularna i vaskularna invazija.....	16
1.4.3. Ekstratiroidno širenje	17
1.4.4. Multifokalnost i bilateralnost	18
1.4.5. Limfonodalne metastaze	19
1.4.6. Udaljene metastaze.....	22
1.5. Lečenje i prognoza PTMC	23
1.5.1. Operativno lečenje.....	24
1.5.2. Naša operativna tehnika.....	27
1.5.3. Postoperativno lečenje	31
1.5.4. Postoperativno praćenje i recidiv bolesti.....	32
2. CILJEVI.....	33
3. MATERIJAL I METODE	34
3.1. Tip studije i izbor ispitanika.....	34
3.2. Izbor obeležja posmatranja.....	34
3.3. Metodologija rada	36
3.3.1. Preoperativna dijagnostika	36
3.3.2. Hirurška i patohistološka procedura.....	37
3.3.3. Postoperativno praćenje pacijenata.....	38
3.4. Statistička analiza podataka	39
4. REZULTATI.....	40
4.1. Opšte karakteristike pacijenata, dijagnostike, lečenja i patohistoloških nalaza.....	40

4.1.1. Opšte karakteristike pacijenata (demografske i kliničke)	40
4.1.2. Karakteristike dijagnostike oboljenja.....	42
4.1.3. Karakteristike operativnog lečenja	43
4.1.4. Histopatološke karakteristike tumora.....	45
4.1.5. Karakteristike limfnih nodusa	47
4.2. Limfonodalne metastaze i njihova povezanost sa opštim karakteristikama pacijenata i histopatološkim karakteristikama	50
4.2.1. Ukupne limfonodalne metastaze u vratu	50
4.2.2. Centralne limfonodalne metastaze u vratu.....	53
4.2.3. Lateralne limfonodalne metastaze u vratu	58
4.3. Veličina tumora (≤ 5 vs > 5) i njihova povezanost sa karakteristikama pacijenata i tumora.....	62
4.3.1. Povezanost veličine tumora (≤ 5 vs > 5) sa demografskim karakteristikama pacijenata	62
4.3.2. Povezanost veličine tumora (≤ 5 vs > 5) sa histopatološkim karakteristikama oboljenja	64
4.3.3. Povezanost veličine tumora (≤ 5 vs > 5) sa limfonodalnim metastazama	65
4.4. Sentinel limfni nodusi lateralne regije vrata kod klinički N0 pacijenata	70
4.4.1. Karakteristike i stopa detekcije sentinel limfnih nodusa.....	70
4.4.2. Ispitivanje senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i tačnosti metode provere limfnih nodusa lateralne regije vrata i sentinela u detekciji LNM kod klinički N0 pacijenata.....	71
4.5. Komplikacije operativnog lečenja i ishod	74
4.5.1. Komplikacije operativnog lečenja i postoperativno lečenje.....	74
4.5.2. Recidiv bolesti.....	75
5. DISKUSIJA	77
6. ZAKLJUČCI.....	91
7. LITERATURA	93

1. UVOD

Mikrokarcinomi štitaste žlezde (ŠŽ) predstavljaju maligne tumore ŠŽ dimenzija do 10 mm, i čine ih patohistološki različiti tumori. Najčešći među njima su papilarni tiroidni mikrokarcinomi (PTMC) koji vode poreklo od folikulskih ćelija. Folikularni i oksifilni mikrokarcinomi su veoma retki i vode poreklo od embriološki istih ćelija kao i PTMC. Medularni tiroidni mikrokarcinomi nastaju od parafolikulskih C ćelija, i s obzirom na embriološko poreklo ovih ćelija pripadaju grupi neuroendokrinih tumora. Iako su ređi od PTMC, njihova incidencija je u porastu zahvaljujući rutinskom određivanju kalcitonina koji je pouzdan tumorski marker u dijagnostici medularnih karcinoma (1, 2)

Papilarni tiroidni mikrokarcinomi su prema definiciji Svetske Zdravstvene Organizacije (*World Health Organization* - WHO), papilarni karcinomi dimenzija 1 cm ili manji (3) Različiti termini se koriste kao sinonimi za ove tumore: okultni, indolentni, latentni ili mali papilarni karcinomi, incidentalomi, a često se za njih kaže i da su „normalan nalaz“ na autopsiji ili na preparatima nakon tiroidektomije zbog benignih stanja s obzirom na njihovu učestalost (4) Bez obzira na njihovu, uglavnom dobru prognozu, oni veoma često daju limfonodalne metastaze (LNM) u vratu, a nije isključena i pojava udaljenih metastaza, iako veoma retko (5, 6)

Imajući u vidu različit klinički tok, od indolentnog pa do agresivnog, jasno je da PTMC predstavljaju jednu heterogenu grupu tumora, različitog biološkog potencijala, a svrstavaju se u jednu grupu samo na osnovu veličine.

1.1. Definicija i podela PTMC

Prema najnovijoj WHO klasifikaciji PTMC je i dalje definisan svojom veličinom (≤ 1 cm), uz predlog da se za tumore sa niskim rizikom koristi termin „papilarni mikrotumor“ s obzirom da za takve tumore, „karcinom“ u nazivu izaziva strah i kod pacijenata ali i kod hirurga (4, 7).

Iako su se prvobitno PTMC opisivali kao posebna varijanta papilarnih tiroidnih karcinoma zajedno sa drugim histološkim podtipovima, ipak su to tumori koji vode

poreklo od iste – folikulske ćelije, a u posebnu grupu se svrstavaju samo na osnovu veličine. To znači da sve podvarijante papilarnih tiroidnih karcinoma većih dimenzija mogu biti zabeležene i kod PTMC. Tako su konvencionalna (klasična), folikularna i inkapsulirana varijanta najčešći podtipovi PTMC, dok su ostali daleko ređi (Warthin-like, solidna, trabekularna, onkocitna, varijanta visokih ćelija i druge ređe varijante) (8).

Kao što je već rečeno, PTMC predstavljaju veoma heterogenu grupu tumora, stoga i njihova podela nije uniformno definisana. Mikrokarcinomi mogu biti klinički evidentni, dijagnostikovani ultrazvučno i dokazani citološki (aspiraciona biopsija tankom iglom - FNAB). Incidentni PTMC predstavljaju slučajan nalaz na patohistološkom preparatu tiroidnog tkiva operisanih zbog različitih benignih bolesti ŠŽ. Latentni PTMC su oni otkriveni na autopsiji. Takođe, oni mogu biti okultni, kada se dijagnostikuju prisustvom metastaza, a primarni tumor se dokaže nakon operacije ŠŽ na definitivnom patohistološkom preparatu, ili se ne otkrije uopšte (9) S obzirom da je moguće prisustvo ektopičnog tiroidnog tkiva, PTMC se može razviti i u ektopičnom tiroidnom tkivu (10)

Klinički evidentni ili simptomatski PTMC su tumori do 10 mm koji daju simptome. Jasno je da simptome u vidu gušenja, pritiska i stezanja u vratu, otežanog gutanja i promuklosti prouzrokuju veći tumori. Međutim, čak i manji tumori, naročito oni lokalizovani posterolateralno mogu prouzrokovati navedene simptome kompresijom na okolne strukture (rekurentni nerv, traheju i ezofagus) ili njihovom infiltracijom. Ultrazvučno se može postaviti sumnja na infiltraciju ovih struktura, a CT ili MRI dijagnostika je neophodna da bi se potvrdila ili isključila njihova infiltracija. Japanski autori, koji se ne zalažu za neposredno hirurško lečenje po postavljanju dijagnoze PTMC (UZ-čno i citološki), već predlažu opservaciju (aktivni nadzor) odabrane grupe pacijenata, čak i tumore koji naležu na traheju dele na tumore niskog, srednjeg i visokog rizika, na osnovu ugla koji međusobno zaklapaju površina tumora i traheja, tačnije trahealna hrskavica larinksa. Oni su takođe definisali i rizik od invazije rekurentnog laringealnog nerva (RLN) u odnosu na tiroidnu ivicu (obodnu površinu tiroidnog tkiva) koja je u odnosu sa RLN. U visoko rizičnu grupu svrstali su pacijente kod kojih je odsutna normalna, glatka površina obodne ivice a u nisko rizičnu one kod kojih je ta površina normalna i glatka (11)

Ultrazvuk je inicijalna dijagnostička metoda za detekciju tiroidnih nodusa, sa visokom senzitivnošću i specifičnošću za diferenciranje benignih i malignih tiroidnih nodusa. Osim prisustva nodusa ona tačno određuje veličinu, lokalizaciju i broj nodusa u šž. Ova neinvazivna metoda pregleda je bezbedna, neškodljiva i može se ponavljati. Koike E. i sar. iz *Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation* iz Japana su još 2001 god. postavili formulu za predikciju maligniteta tiroidnih nodusa na osnovu 5 ultrazvučnih karakteristika nodusa: margine, oblik, ehogenost, ehostruktura i kalcifikacije. Ultrazvučne karakteristike koje ukazuju na malignu prirodu tiroidnog nodusa su: iregularne i mikrolobulirane ivice, nejasno ograničen nodus, hipoehogenost, heterogena ehostruktura nodusa, mikrokalifikacije kao jedan od najspecifičnijih indikatora, odsustvo “halo-a”, ekstratiroidna ekstenzija i pojačana vaskularizacija (12, 13) Na osnovu pregleda literature, Američke asocijacije kliničkih endokrinologa, Američke tiroidne asocijacije i korejskih vodiča, formirana je nova EU-TI RADS (*European Thyroid Imaging Reporting and Data System*) klasifikacija za ocenu tiroidnih nodusa i donošenje odluke o eventualnoj FNAB nodusa (tabela 1). Indikacije za FNAB koje su oni postavili na osnovu stratifikacije rizika su EU-TIRADS 5 nodus \geq 1 cm, EU-TIRADS 4 nodus veći od 15 mm, EU-TIRADS 3 nodus veći od 20 mm, kao i UZ-čno suspektna limfadenopatija vrata. Glavni nedostatak ove metode je što zavisi od iskustva dijagnostičara koji vrši pregled (14).

Tabela 1. EU-TIRADS klasifikacija (14)

Kategorija	UZ karakteristike	Rizik od maligniteta (%)
EU-TIRADS 1 - <i>normalan nalaz</i>	Bez nodusa	-
EU-TIRADS 2 - <i>benigno</i>	Prosta cista, sunderasta građa	≈ 0
EU-TIRADS 3 - <i>nizak rizik</i>	Ovalan, gladak izo-/hiperehogen nodus, bez visokosuspektnih karaktersitika	2-4
EU-TIRADS 4 - <i>srednji rizik</i>	Ovalan, gladak blago hipoehogen nodus, bez visokosuspektnih karaktersitika	6-17
EU-TIRADS 5 - <i>visok rizik</i>	Najmanje 1 od sledećih visokosuspektnih karakteristika: - Iregularne ivice - Nepravilan oblik - Mikrokalifikacije - Izražena hipoehogenost (solidni nodus)	26-87

EU-TI RADS: *European Thyroid Imaging Reporting and Data System*

Indikacije za FNAB nodusa su i prema ATA (*American Thyroid Association*) preporukama visoko suspektni ili nodusi srednjeg rizika veći od 1 cm, nodusi malog rizika do 1,5 cm i nodusi veoma malog rizika do 2 cm, dok se za benigne noduse ne preporučuje FNAB (15) Prema evropskim preporukama (ETA – *European Thyroid Association*) svaki solitarni čvor veći od 1 cm treba bioptirati i proveriti citološki, osim kada je reč o toksičnim adenomima. Noduse manje od 1 cm prema ETA preporukama treba bioptirati ukoliko imaju suspektne ultrazvučne karakteristike (jako hipoehogeni i sa mikrokalcifikacijama) (16) Dalji postupak zavisi od citološkog nalaza prema Bethesda klasifikaciji. Bethesda klasifikacija uvedena je 2007.god. radi uniformisanja izveštaja sa citologije (17) Prema Bethesda klasifikaciji postoji 6 kategorija a svaka od njih nosi odgovarajući rizik za razvoja karcinoma, što je prikazano na tabeli 2.

Tabela 2. Bethesda sistem klasifikacije citoloških nalaza tiroidnih nodusa (18)

Kategorija	Citološki nalaz	Rizik od maligniteta (%)	Optimalni tretman
I	Nedijagnostički ili nezadovoljavajući uzorak	1-4	Ponoviti FNAB pod kontrolom UZ
II	Benigno	0-3	Praćenje
III	Atipija neodređenog značaja	5-15	Ponoviti FNAB
IV	Folikulska lezija / sumnja na folikulsku neoplazmu Oksifilna lezija	15-30	Operativno lečenje: LI*
V	Sumnja na malignitet	60-75	Operativno lečenje: TT** ili LI
VI	Maligno	97-99	Operativno lečenje: TT

*LI-loboistmektomija; ** TT-totalna tiroidektomija/near totalna tiroidektomija

Incidentalomi su po definiciji tumori koji se slučajno otkriju ultrazvučnom dijagnostikom koja se sprovodi iz drugih razloga (kada govorimo o incidentalomima štitaste žlezde, najčešće prilikom doplera krvnih sudova vrata). Oni ne podrazumevaju obavezno tumore do 10 mm, ali kako su veći tumori obično simptomatski, većinu incidentaloma čine mikrokarcinomi. Kada je reč o incidentnim PTMC, po pravilu mislimo na tumore koji predstavljaju slučajan nalaz na definitivnom patohistološkom preparatu kod operisanih zbog drugih benignih bolesti ŠŽ (multinodozna struma, Graves-ova bolest i druge benigne bolesti ŠŽ). Pojedini autori takve tumore nazivaju indolentnim, dok drugi indolentnim nazivaju tumore otkrivene na autopsijskim studijama, za koje se koristi i termin latentni. Svakako su i jedni i drugi uglavnom indolentnog toka.

Prevalencija PTMC na autopsijskim studijama iznosi od 0.01 pa do 35.6 % (19, 20) zavisno od kvaliteta studije. Zato je sprovedena meta analiza koja je obuhvatila više studija i ukupna prevalencija papilarnog karcinoma nađenog na obdukciji iznosila je 11.5% (tabela 3.) (19)

Tabela 3. Autopsijske studije latentnog papilarnog karcinoma i ukupna zastupljenost

Autopsy studies (n = 15)	Country	Section intervals	Autopsy	PTC	%
Cancer 1975;36:1095-1099.	Canada	2-3 mm	100	6	6.0
	Sendai, Japan		102	29	28.4
	Poland		110	10	9.1
	Columbia, USA		607	34	5.6
	Japanese in Hawaii		248	60	24.2
Cancer 1974;34:2072-2076.	Minnesota, USA	2-3 mm	157	8	5.1
JAMA 1969;209:65-70.	Hiroshima & Nagasaki, Japan	3-4 mm	3,067	536	17.5
Cancer 1979;43:1702-1706.	Portugal	3 mm	600	39	6.5
Cancer 1981;47:319-323.	Sweden	1-2 mm	500	32	6.3
Pathol Res Pract 1984;179:88-91.	Chile	2-3 mm	274	8	2.9
Cancer 1985;56:531-538.	Finland	2-3 mm	101	36	35.6
Cancer 1989;64:547-551.	Argentina	2 mm	100	11	11.0
Cancer 1990;65:1173-1179.	Tokushima, Japan	*3 mm, 4 µm	408	46	11.3
Cancer 1989;64:1888-893.	Brazil	3 mm	300	3	1.0
Cancer 1993;71:4022-4029.	Spain	3 mm	725	51	7.0
Histopathology 1993;23:319-325.	Minsk, Belarus	2-3 mm	215	19	8.8
Thyroid 2005;15:152-157.	Hungary	1-2 mm	443	21	4.7
Endocrine Pathol 2001;12:23-31.	Austria	3 mm	118	10	8.5
Pathology 1994;26:20-22.	Singapore	1-2 mm	444	41	9.2
			8,619	989	11.5

Preuzeto iz ref. 19

Prevalencija incidentnih PTMC na patohistološkim preparatima nakon tiroidektomije zbog različitih benignih stanja iznosi od 3.1 do 21 %, i najčešće su udruženi sa Hashimoto tiroiditisom i multinodoznom strumom (20-26) Ti incidentno nađeni tumori na patohistološkim preparatima ne moraju obavezno da budu do 10 mm, oni samo ukazuju na to da ti tumori nisu bili dijagnostikovani preoperativno, tako da termini tiroidni “incidentalomi” i “mikrokarcinomi” nisu sinonimi.

Okultni karcinomi štitaste žlezde najčešće su mikrokarcinomi, i dijagnostikuju se prisustvom metastaza u limfnim nodusima vrata ili udaljenim metastazama, za koje se biopsijom i patohistološkom analizom utvrdi da su porekla karcinoma ŠŽ. Generalno, okultni karcinomi se u literaturi različito opisuju kao “nemanifestni i nedetektabilni kliničkim metodama”, ili kao “maligniteti nepoznatog primarnog porekla koji se inicijalno manifestuju prisustvom metastaza ili paraneoplastičnim sindromom”. Neki su

ga definisali kao nepalpabilan tumor manji od 10 mm, pa termine “okultni karcinom” i “mikrokarcinom” smatraju sinonimima, iako oni to po definiciji nisu. Boucek J je podelio okultne karcinome u 4 kategorije:

1. slučajno otkriveni nakon totalne tiroidektomije učinjene zbog benignih bolesti ili na autopsiji
2. slučajno otkriveni na UZ vrata i potvrđeni FNAB-om
3. klinički prisutne metastaze u vratu dok preoperativno primarni tumor nije detektovan, ali je potvrđen na patohistološkom preparatu nakon tiroidektomije
4. u ektopičnom tiroidnom tkivu sa kliničkim simptomima ili prisustvom metastaza (27)

Liu H. i sar. nakon prikaza svog slučaja, ovoj podeli dodaju i petu grupu kada primarni tumor nije otkriven ni na definitivnom patohistološkom preparatu, i podelili su je na dve podgrupe: sa lokoregionalnim metastazama i sa udaljenim metastazama (28)

Iz svega navedenog je jasno da postoje velike zabune oko pojedinih termina, kao i to da pojedini autori pojedine termine smatraju sinonimima iako oni to nisu.

Zato je, sa kliničkog aspekta, korisnija podela na nisko-rizične i visoko-rizične mikrokarcinome, na osnovu kojih pojedini autori prilagođavaju dalji tretman. U nisko-rizične spadaju incidentno otkriveni PTMC koji ne prouzrokuju nikakve simptome i imaju odličnu prognozu, dok u visoko-rizične spadaju PTMC koji su simptomatski, multifokalni, sa ekstratiroidnim širenjem, zahvatanjem limfnih nodusa vrata, naročito ako ih ima više, ako su većih dimenzija i sa ektranodalnim širenjem, kao i prisustvom udaljenih metastaza. Takođe pojedine histološke karakteristike ukazuju na agresivniji tip tumora: odsustvo tumorske kapsule, kapsularna i vaskularna invazija kao i pojedine patohistološke varijante PTMC (29)

Neki autori podelu svode na incidentne (detektovane na patohistološkom preparatu) i neincidentne (klinički evidentne, otkrivene pre operacije) PTMC na čemu se i bazira tretman ovih tumora (30, 31) Meta-analizom koju su sproveli Lee YS i sar. dokazano je da među latentnim i klinički evidentnim PTMC postoji razlika: latentni su manjih dimenzija, obično 1-3 mm, dok su klinički evidentni PTMC uglavnom veći od 5 mm; LNM su češće kod klinički evidentnih nego kod latentnih, dok je multifokalnost češće zabeležena kod latentnih (19)

Sa praktičnog aspekta, možda najkorisniju podelu su dali Sugitani J i sar. koji su podelili PTMC na 3 različita biološka tipa:

- Tip I – slučajno otkriven, bez simptoma, najmanje rizičan, za koji predlažu ultrazvučno praćenje na 6-12 meseci.
- Tip II – rana faza papilarnog karcinoma, niskog je rizika. Predlaže se lobektomija kod tumora tipa I koji tokom praćenja beleže porast veličine.
- Tip III – simptomatski, visoko-rizični, najčešće se prezentuju opsežnim LNM. Predlaže se hitna operacija sa postoperativnom terapijom radiokativnim jodom i TSH-supresivnom terapijom (32)

1.2. Epidemiologija PTMC

Tiroidni karcinom je najčešći maligni tumor endokrinog sistema. Prema GLOBOCAN-u iz 2008 i 2018 godine vidi se porast broja novoobolelih od tiroidnih tumora (*ASR 3.1 2008 i 6.7 2018*), dok je stopa mortaliteta relativno slična (*ASR 0.5 2008 i 0.4 2018*) (33, 34)

Diferentovani karcinomi (papilarni i folikularni) čine više od 90% svim malignih tumora ŠŽ. Papilarni karcinom je daleko najčešći tumor ŠŽ, a skoro polovinu svih slučajeva čine mikrokarcinomi (15, 35).

Poslednjih godina incidencija PTMC je u porastu. Oni su činili preko 30% svih papilarnih karcinoma (36), dok u studijama novijeg datuma čine čak i do 50% (11) Iako je zabeležen porast incidencije tiroidnih karcinoma u većini evropskih i azijskih zemalja, kao i u Americi, stopa smrtnosti je ostala relativno stabilna, pretpostavlja se, pre svega, zbog porasta incidencije PTMC. Pitanje je, da li je porast incidencije ovih tumora realan, ili je on odraz bolje dijagnostike, pre svega, sve češće upotrebe ultrazvuka i FNAB, ali i povećanja broja operativnih procedura koje se sprovode u lečenju benignih oboljenja ŠŽ i bolje patohistološke analize preparata (tanji preseci) (11, 37, 38).

Mortalitet kod PTMC je veoma nizak, manji od 1% (15, 35, 39, 40) Postoji razlika u pojavi recidiva bolesti kao i stopi mortaliteta kod incidentnih u odnosu na neincidentne PTMC. Mortalitet kod incidentnih PTMC je 0%, dok je kod neincidentnih 0.1% (31)

1.3. Etiopatogeneza i genetika PTMC

Faktori rizika za pojavu PTMC, isti su kao i za papilarne tiroidne karcinome većih dimenzija. Najznačajniji faktor rizika za tiroidni karcinom je izloženost zračenju. Neke demografske karakteristike, kao što su uzrast i pol, imaju različitu učestalost pojave tiroidnog karcinoma, te se mogu smatrati faktorima rizika. Faktori rizika mogu biti intrinzični, koji predstavljaju genetsku predispoziciju, i ekstrinzični, koji se odnose na faktore okruženja.

Štitasta žlezda je radiosenzitivni organ. Ona preuzima i vezuje jod, pa stoga izlaganje radioaktivnim izotopima joda može dovesti do pojave karcinoma ŠŽ. Izloženost radioaktivnom izotopu J^{131} , nakon černobiljske katastrofe, najveće ekološke katastrofe, koja se dogodila 1986.god. u Ukrajni, dovela je do znatnog povećanja broja obolelih od tiroidnog karcinoma, kako u Ukrajni i Belorusiji, tako i u okolnim evropskim zemljama. Naročito je na izloženost radioaktivnim izotopima joda osetljiva ŠŽ kod dece. Tada se, nakon ekspozicije radioaktivnim izotopima joda, kao preventivna mera preporučuje oralna administracija stabilne forme joda u vidu tableta, koja onda kompetitivnim efektom sprečava vezivanje radioaktivnog joda (41-43) Slični efekti zabeleženi su i među preživelima nakon atomske bombe u Hiroshimi i Nagasakiju (44) i nuklearnog incidenta u Fukushimi (45)

Smatra se da jonizujuće zračenje, osim u slučaju nuklearnih nesreća, nije važan etiološki faktor, ali kako nije utvrđena minimalna doza ispod koje je ovo zračenje bezopasno, svako izlaganje se smatra kancerogenim, tako da sve dijagnostičko-terapijske indikacije treba svesti na minimum uz obavezne mere zaštite. Jonizujuće zračenje dovodi do oštećenja DNK putem prekida DNK ili RNK lanca, ili stvaranjem slobodnih kiseoničnih radikala koji su jako nestabilni, a nastaju interakcijom viskoenergetskog jonizujućeg zračenja sa unutarćelijskom vodom. Oni u interakciji sa DNK dovode do različitih oštećenja.

Izloženost X-zracima u terapijske i dijagnostičke svrhe takođe povećava rizik od razvoja karcinoma ŠŽ. Terapijska zračenja, s obzirom na veću dozu, imaju jači uticaj, ali nije zanemareno ni zračenje u dijagnostičke svrhe, naročito ukoliko se ponavlja. To se pre svega odnosi na CT dijagnostiku, međutim i višestruka dentalna smimanja mogu imati uticaj na razvoj tiroidnog kancera. Veoma je čest slučaj pojave tiroidnog

karcinoma, kao sekundarnog maligniteta, kod pacijentata kod kojih je u detinjstvu primenjena radioterapija u lečenju malignog tumora (Hodgkin i non-Hodgkin limfoma i leukemije), kada je ŠŽ u zračnom polju. Kumulativna incidencija za razvoj sekundarnog tiroidnog karcinoma je oko 0.5% do 45-e god., a rizik u odnosu na opštu populaciju je 18 puta veći. Incidencija tiroidnog karcinoma kod osoba zračenih u detinjstvu obično je proporcionalna dozi zračenja, a latentni period iznosi 10-20 god., iako se tumori mogu javiti i nakon 20-40 god. od izlaganja zračenju. Doza zračenja pri tome ne utiče na dužinu latentnog perioda. Veza između zračenja i pojave karcinoma je izraženija kod dece, i kod osoba ženskog pola. Radioterapijom indukovani karcinomi ŠŽ nisu agresivniji od onih koji nisu u vezi sa prethodnim zračenjem (46-50)

PTMC su kao i veći tiroidni karcinomi češći kod žena, što ukazuje na moguće dejstvo ženskih hormona na promociju proliferacije tireocita (17-beta-estradiol je potencijalni mitogen). Osim što predstavljaju faktore rasta estrogeni dovode i do povećane produkcije slobodnih kiseoničnih radikala a poznato je da oksidativni stres može dovesti do razvoja karcinoma (51, 52)

Najčešće se tiroidni karcinomi javljaju kod osoba srednjeg životnog doba. Srednja vrednost godina kada se najčešće dijagnostikuje tiroidni karcinom je 50 (za žene 49, a za muškarce 54 god.) što je nešto niža medijana u odnosu na tumore drugih lokalizacija, osim limfoma, leukemija, tumora kostiju i tetstisa koji se češće javljaju kod mlađih osoba (38) Japanski autori koji se zalažu za aktivan nadzor odabrane grupe PTMC, ispitivali su progresiju PTMC u papilarni karcinom većih dimenzija i njihovu povezanost sa starošću, i zaključili su da je starost nezavistan prognostički faktor za progresiju veličine PTMC. Uočili su da je progresija u veličini PTMC bila niža kod osoba starijih od 60 god., a viša kod mlađih od 40 god. (53)

Incidencija tiroidnog karcinoma veća je kod bele u odnosu na crnu rasu, ali je preživljavanje nešto niže kod crnaca. I kod crnaca tiroidni karcinom je češći kod žena (54)

Nekoliko studija je ispitivalo vezu između unosa joda ishranom i rizika za nastanak tiroidnog karcinoma. Zaključci studija su različiti, od toga da veći unos joda smanjuje rizik od razvoja tiroidnog karcinoma (55), pa do suprotnih, koje navode da upotreba hrane bogate jodom, kao što su morski plodovi, povećava rizik (56) Zbog suprotnih zaključaka različitih studija sprovedena je meta-analiza prema čijim

rezultatima unos joda ishranom i morskih plodova (hrane bogate jodom) smanjuje rizik od razvoja tiroidnog karcinoma (57)

Genetska predispozicija za razvoj papilarnog tiroidnog karcinoma nije tako jasna i česta kao za medularni karcinom, ali postoje radovi koji opisuju familijarnu pojavu papilarnog karcinoma, kao i papilarnog mikrokarcinoma. U Lancet-u je još 1999 god. objavljen novi klinički entitet – familijarni PTMC, koji je mnogo agresivniji od sporadičnog i samim tim zahteva radikalniji tretman (58)

Palpirani karcinomi udruženi su često sa strumom i Hashimoto tiroiditisom, te se i oni smatraju faktorima rizika za razvoj tiroidnog karcinoma (59, 60) Tiroidni karcinom se javlja često u uslovima povišenih vrednosti TSH (tireotropni stimulišući hormon), koji predstavlja faktor rasta tireocita. TSH se vezuje za TSH receptor (TSHR) na površini tireocita i na taj način stimuliše tireocit na deobu (61) Nivo ekspresije TSHR u tiroidnim karcinomima u obrnutoj je korelaciji sa stepenom diferencijacije tumora i posledično njegovom agresivnošću (62, 63) Papilarni tiroidni karcinomi koji se razvijaju na bazi Hashimoto tiroiditisa češće su manjih dimenzija (PTMC) i imaju dobru prognozu. Hashimoto tiroiditis je važan faktor rizika za PTMC naročito kod mlađih osoba, i nastaje kao posledica oštećenja DNK na bazi hronične inflamacije tokom koje se stvaraju slobodni kiseonični radikali. Opisane su i moguće genetske alteracije koje su udružene sa Hashimoto tiroiditisom i papilarnim tiroidnim karcinomom, kao što su rearanžman RET onkogeni koji kodira tirozin-kinazni receptor na površini ćelije i mutacija p63 tumor supresor gena. Rearanžman RET onkogeni (RET/PTC) je veoma česta genetska alteracija kod papilarnog karcinoma ŠŽ. Češća je kod dece i mlađih odraslih osoba, ali i kod onih osoba koje su bile izložene zračenju. Postoji više tipova RET/PTC a najčeći su tip 1 i 3. Pretpostavlja se i da različito biološko ponašanje tumora zavisi od tipa RET/PTC. Tako je tip 1 obično udružen sa tumorima koji imaju benigniji klinički tok, kao što je većina PTMC, dok je tip 3 vezan za agresivnije ponašanje tumora (60, 64)

Ipak, najčešća genetska alteracija kod papilarnih karcinoma je BRAF^{V600E} mutacija, čija prevalencija u papilarnim tiroidnim karcinomima iznosi 40-70%. Specifična je, i ne javlja se kod drugih oboljenja ŠŽ. Udružena je sa agresivnijim formama papilarnog karcinoma, a javlja se i kod anaplastičnog karcinoma koji je nastao dediferencijacijom papilarnog karcinoma. Ova mutacija ima i prognostički značaj s

obzirom na udruženost sa lošijim kliničko-patološkim karakteristikama, pojavom LNM, češćom pojavom recidiva bolesti i rezistentnošću na terapiju radioaktivnim jodom. Kako bi testiranje na BRAF^{V600E} mutaciju bilo skupo raditi kod svih pacijenata da bismo odredili optimalan tretman, na osnovu pojedinih patohistoloških karakteristika koje su češće kod BRAF^{V600E} pozitivnih tumora, možemo zaključiti da se radi o agresivnom tipu karcinoma, a to su: infiltrativni tumorski rast, histološka varijanta visokih ćelija, subkapsularna lokalizacija i multifokalni tumori (65, 66) Iako je u velikoj većini studija BRAF^{V600E} mutacija udružena sa agresivnijim PTMC, studija koju su objavili Choi SY i sar. ne pokazuje razliku u kliničko-patološkim parametrima između mutiranog i nemutiranog (wild typ) BRAF^{V600E} (67) Poznavanje BRAF^{V600E} mutacionog statusa je važno u stratifikaciji rizika, ali pretpostavlja se da ukoliko se sprovede adekvatan opseg lečenja, ne mora da bude pokazatelj loše prognoze (68) Inače, B-raf gen je protonkogen i pripada familiji serin-treonin kinaza.

Mutacija TERT (telomeraza reverzna transkriptaza) promotera je takođe opisana u papilarnom karcinomu i udružena je sa agresivnijim ponašanjem tumora i lošijom prognozom, te zahteva i agresivnije lečenje. Telomere su ponavljajuće sekvence nukleotida na krajevima hromozoma koje ih štite od propadanja, sprečavajući fuziju krajeva hromozoma. Tokom replikacija, hromozomi, tačnije njihovi krajevi, telomere, postaju skraćeni, što se normalno dešava sa starenjem. Kada se telomere skrate preko određene mere, prestaje njihova funkcija, dolazi do fuzije krajeva hromozoma i nastaje ćelijska smrt. Mnoge bolesti koje su u vezi sa starenjem, pa čak i razvoj karcinoma, posledica su skraćenih telomera. Enzim koji obnavlja telomere, tj. dovodi do elongacije hromozoma, naziva se telomeraza reverzna transkriptaza i aktivan je u ćelijama koje se brzo dele (stem ćelije), kao i u malignim ćelijama, dok je u većini somatskih ćelija odsutan. Jedna od osobina malignih ćelija je da se dele neograničeno pa se pretpostavlja da one poseduju mehanizam koji sprečava skraćivanje telomera, a to je pre svega putem reaktivacije telomeraze. Aktivnost ovog enzima dokazana je u velikom broju tumorskih ćelija. Skraćenje telomera razlikuje se među polovima, verovtno kao posledica različitog nivoa estrogena među njima, za koji se zna da stimuliše aktivnost telomeraze. Mutacija TERT promotora dovodi do aktivacije telomeraze što se dešava uglavnom kod većih tumora, i onih sa LNM i udaljenim metastazama (69, 70)

Zabeležena je pozitivna korelacija između mutacije TERT promotora i BRAF^{V600E} mutacije kod uznapredovalih formi papilarnog karcinoma (69) Za razliku od ove pozitivne korelacije, BRAF^{V600E} i RET/PTC rearanžman se međusobno isključuju (66)

Opisane su i druge ređe somatske mutacije u različitim tipovima diferentovanih tiroidnih karcinoma (K-RAS, N-RAS, H-RAS, PTEN, p16, HER, MET, Rb, APC) (71)

1.4. Histološke karakteristike i faktori agresivnosti PTMC

Pojedine histopatološke karakteristike značajno utiču na stepen agresivnosti tumora, i na taj način mogu da pomognu kliničaru da se opredili za adekvatan opseg lečenja. Kod PTMC to se pre svega odnosi na opseg operacije kako na samoj ŠŽ tako i na regionalnim limfaticima, ali i na potrebu za postoperativnom primenom radioaktivnog joda.

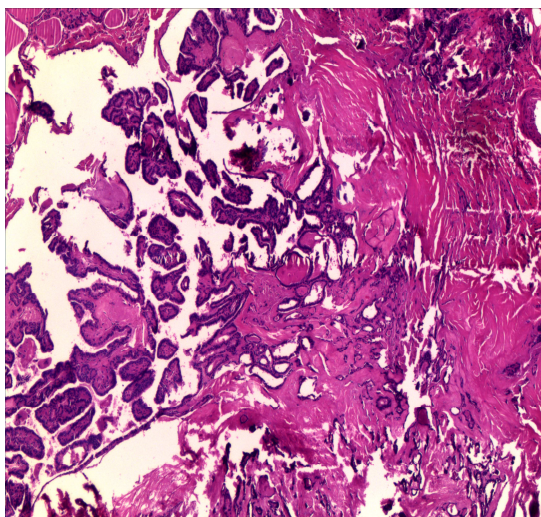
Na preseku, makroskopski, PTMC je sivobeličaste boje, čvrste konzistencije, nekada delimično jasno ograničen, a nekad se može primetiti infiltrativni rast i upupčavanje okolnog tkiva (slika 1.)



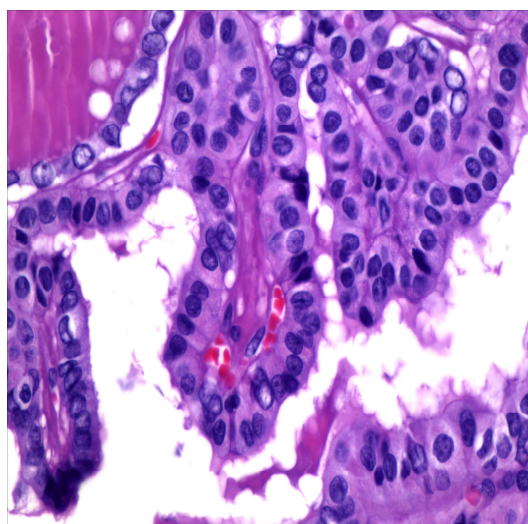
Slika 1. PTMC na preseku

Iako postoji više histoloških varijanti papilarnog karcinoma, bitne zajedničke karakteristike za ovaj tip tumora su prisustvo papilarnih formacija, peščanih (psamoznih) telašaca i hipohromnih jedara (slike 2.i 3.). Papilarne formacije su strukture sastavljene od fibrovaskularne strome sa krvnim sudom u sredini, obložene redom malignih folikulskih ćelija. Psamozna telašca su okrugla, lamelirana, plavo prebojena

telašca, i zapravo predstavljaju propale maligne ćelije na koje se taloži kalcijum, i oni čine centralno jezgro okruženo strukturom koja predstavlja bazalnu membranu. Uvek su smeštena van ćelije, intratumorski ili van tumora u njegovoj neposrednoj blizini, ali mogu se naći i u limfnim sudovima i limfnim nodusima. Jedra su hipohromna, pravilna, uvećana i vezikularna, sa vakuolama. Povećan je nukleo-citoplazmatski odnos i broj mitoza. Moguća je i aneuploidija DNK. Česti su limfocitni infiltrati, pa čak i limfocitni tiroiditis. Moguća je hijalinizacija strome, kao i invazija krvnih i limfnih sudova. Ovi tumori često nemaju pravu kapsulu već su oivičeni fibrovaskularnom stromom. Međutim, postoje i inkapsulirane varijante ovog tipa tumora (72) Tri najčešća histološka tipa PTMC su konvencionalna (klasična) varijanta PTMC, folikulska varijanta PTMC i inkapsulirani PTMC. Inkapsulirani PTMC u potpunosti je okružen tumorskom kapsulom, obično je indolentnog toka dok je klasičan PTMC agresivnija histološka varijanta. Folikularna varijanta, koja se skoro u potpunosti sastoji od folikula, prema parametrima agresivnosti nalazi se između prethodna dva tipa PTMC. Ostali histološki tipovi su znatno ređi, od kojih su varijanta visokih ćelija i difuzno sklerozirajuća varijanta, inače izuzetno retke, veoma agresivne, sa češćim infiltrativnim rastom, ekstratiroidnim širenjem i LNM (8, 73)



Slika 2. PTMC sa vidljivim psamoznim telašcima



Slika 3. PTMC sa jasno izraženim papilama i hipohromnim jedrima

1.4.1. Veličina tumora

PTMC su definisani svojom veličinom, ≤ 1 cm, i prema poslednjoj, osmoj reviziji TNM klasifikacije pripadaju T1a kategoriji tumora (74) Na tabelama 3. i 4. prikazane su TNM klasifikacija i grupisanje po stadijumima bolesti prema poslednjoj osmoj reviziji TNM klasifikacije.

Tabela 4. UICC/TNM klasifikacija – osmo izdanje

T – primarni tumor	
Tx	Primarni tumor se ne može proceniti
T0	Nema znakova primarnog tumora
T1a	Tumor ≤ 1 cm ograničen na ŠŽ*
T1b	Tumor > 1 cm a < 2 cm ograničen na ŠŽ
T2	Tumor > 2 cm a < 4 cm ograničen na ŠŽ
T3a	Tumor > 4 cm ograničen na ŠŽ
T3b	Tumor bilo koje večine sa ekstratiroidnim širenjem na sternohoidni, sternotiroidni ili omohoidni mišić
T4a	Tumor se širi van kapsule ŠŽ i zahvata bilo koju od sledećih struktura: subkutano meko tkivo, larinks, traheju, ezofagus, povratni laringealni nerv
T4b	Tumor infiltriše prevertebralnu fasciju, medijastinalne krvne sudove ili karotidnu arteriju
N – regionalni limfni čvorovi	
Nx	Regionalni LN** se ne mogu proceniti
N0	Nema metastaza u regionalnim LN
N1a	Metastaze u regiji VI (pretrehealni, paratrahealni, prelaringealni/Delphian LN) ili prednjim/gornjim medijastinalnim LN
N1b	Metastaze u ostalim unilateralnim, bilateralnim ili kontralateralnim (nivo od I do V) ili retrofaringealnim LN
M – udaljene metastaze	
M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze

* ŠŽ: štitasta žlezda; **LN: limfni čvor

Tabela 5. Grupisanje po stadijumima za papilarne i folikularne karcinome

Mladi od 55 godina			
Stadijum I	Bilo koji T	Bilo koji N	M0
Stadijum II	Bilo koji T	Bilo koji N	M1
Stariji od 55 godina			
Stadijum I	T1 / T2	N0	M0
Stadijum II	T3	N0	M0
	T1 / T2 / T3	N1	M0
Stadijum III	T4a	Bilo koji N	M0
Stadijum IVa	T4b	Bilo koji N	M0
Stadijum IVb	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

Prema AJCC/UICC (*American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control*) TNM klasifikaciji mikrokarcinomi do 1 cm ograničeni na ŠŽ pripadaju T1a kategoriji, dok ukoliko postoji minimalno ekstratiroidno širenje pripadaju T3b kategoriji, a ukoliko su infiltrisani okolni organi T4a kategoriji. Starosna granica za grupisanje po stadijumima bolesti u osmom izdanju pomena je na 55 god., za razliku od prethodnih izdanja u kojima je starosna granica iznosila 45 god. (75)

Veličina papilarnih tumora u velikom broju radova do sada objavljenih je značajan faktor tumorske agresivnosti, i prema ATA preporukama za PTMC niskog rizika kao alternativa hirurškom lečenju predlaže se i aktivni nadzor (15)

Osim što su PTMC prognostički bolji od većih papilarnih karcinoma, i unutar samih PTMC veličina je važan faktor agresivnosti, pa se i u nekim radovima ciljano ispituju kliničke karakteristike PTMC manjih i većih od 5 mm (76, 77) Kasai i Sakamoto su još 1987 god. podelili PTMC na “*tiny*” - veličine 6-10 mm i “*minute*” - veličine 5 mm i manji. “*Minute*” PTMC su imali manji procenat LNM i manje ekstratiroidno širenje (78)

PTMC veći od 5 mm se u većini radova opisuju kao faktor rizika za pojavu LNM (79-81) Naravno, postoje i radovi koji smatraju da veličina tumora nije faktor rizika za pojavu LNM (82) i da među manjim i većim PTMC nema razlike u kliničko-patološkim karakteristikama i pojavi LNM (76)

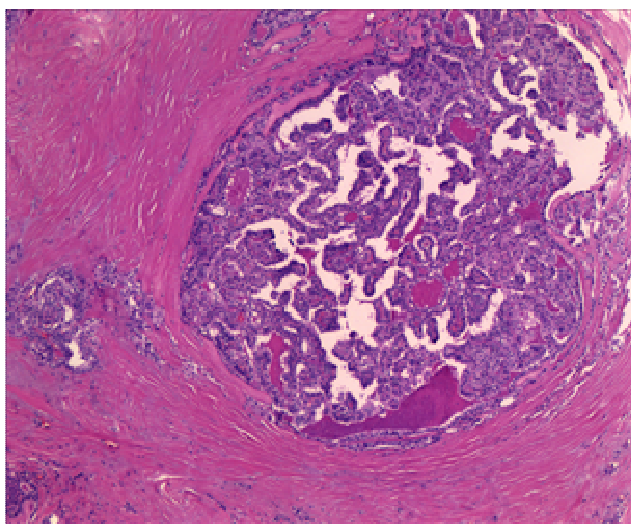
Tumori manji od 5 mm se teško dijagnostikuju preoperativno ultrazvukom, i obično predstavljaju incidentan nalaz na patohistološkom preparatu tiroidnog tkiva. Čak i ukoliko se identifikuju ultrazvučno, preoperativno, i njihov tretman je kontroverzan jer ne postoje jasne preporuke za noduse manje od 5 mm. Jedna studija koja se bavila ultrazvučno vođenom FNAB nodusa manjih od 5 mm navodi da je ta metoda efikasna dijagnostička procedura za tako male tumore sa visokom senzitivnošću, specifičnošću i prediktivnim vrednostima ukoliko je izvodi iskusan radiolog (83)

Prema preporukama američke (ATA) i evropske tiroidne asocijacije (ETA) FNAB se preporučuje za noduse preko 1 cm, dok za one manje od 1 cm ATA smatra da je veća šteta nego korist s obzirom na dobro prognozu ovih tumora, dok ETA ipak ostavlja mogućnost biopsije suspektnih nodusa manjih od 1 cm (15, 16)

1.4.2. Kapsularna i vaskularna invazija

Većina studija koja se bavila ispitivanjem patoloških parametara agresivnosti PTMC je dokazala da je kapsularna invazija značajan faktor agresivnosti, i rezultuje češćom pojavom LNM (5, 80, 84, 85) Ipak, ima radova koji su dokazali da prisustvo kapsularne invazije ne utiče na biološko ponašanje papilarnih karcinoma (86)

Međutim u literaturi se često mešaju invazija kapsule ŠŽ i invazija tumorske kapsule, i uglavnom kada govorimo o kapsularnoj invaziji mislimo na invaziju kapsule ŠŽ, s obzirom da nemaju svi PTMC jasnu tumorsku kapsulu (neinkapsulirani). Na slici 4. prikazana je invazija tumorske kapsule inkapsuliranog PTMC.

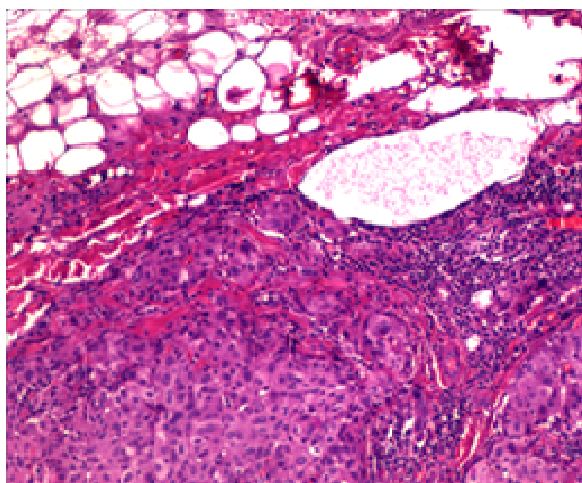


Slika 4. Inkapsulirani PTMC sa prisutnom invazijom tumorske kapsule

Vaskularna invazija je takođe histološki parameter koji ukazuje na agresivnost PTMC (80) Vaskularna invazija označava prodor malignih ćelija u limfne i krvne sudove, pa smim tim postoji mogućnost nastanka limfonodalnih i udaljenih metastaza, što pogoršava prognozu. Mete je u svojoj studiji zabeležio 3% pacijenata sa tiroidnim karcinomima koji su imali limfovaskularnu invaziju od kojih je 35% razvilo udaljene metastaze (87, 88) Postoje i radovi u kojima vaskularna invazija nije znak loše prognoze papilarnih tumora i nema uticaj na pojavu LNM (82, 89)

1.4.3. Ekstratiroidno širenje

Ekstratiroidno širenje predstavlja širenje tumora van kapsule ŠŽ. Ono može biti minimalno sa invazijom kapsule ŠŽ i okolne podhoidne muskulature, ali može da infiltriše i okolne organe: traheju, larinks, ezofagus i RLN. Prema najnovijoj 8 reviziji TNM klasifikacije, tumori sa ekstratiroidnim širenjem na sternotiroidni, sternohoidni ili omohoidni mišić, bilo koje veličine, pa čak i mikrokarcinomi, svrstavaju se u T3b kategoriju, dok tumori koji zahvataju subkutano meko tkivo, larinks, traheju, ezofagus i RLN pripadaju T4a kategoriji (74). Ekstratiroidno širenje tumora prikazano je na slici 5.



Slika 5. PTMC sa ekstratiroidnim širenjem

Ekstratiroidno širenje utiče na agresivnije ponašanje tumora sa rizikom od razvoja LNM (81, 90) Međutim, Roh JL i sar. smatraju da ekstrakapsularna invazija nije prediktor za pojavu LNM (82) Uticaj minimalnog ekstratiroidnog širenja kod PTMC nije sasvim jasan, ali iako je udružen sa prisustvom LNM, nema značaja za pojavu recidiva bolesti (91)

Što se tiče generalno papilarnih karcinoma (ne samo PTMC) pojedini autori smatraju da minimalno ekstratiroidno širenje nema značajan uticaj na pojavu recidiva i lošiju prognozu (92) , dok drugi ipak smatraju da je to faktor loše prognoze (93)

Ekstratiroidno širenje se dovodi i u vezu sa pojedinim agresivnijim varijantama PTMC, kod kojih se svakako češće javlja (8, 73)

1.4.4. Multifokalnost i bilateralnost

Multifokalnost označava prisustvo više od jednog tumorskog fokusa u ŠŽ. Ti nodusi mogu biti lokalizovani u jednom režnju ŠŽ, ali mogu biti prisutni u oba režnja, kada se nazivaju bilateralni tumorski fokusi. Multifokalnost je veoma česta karakteristika kako papilarnih karcinoma većih dimenzija, tako i PTMC. Učestalost multifokalnosti kod papilarnih karcinoma kreće se od 18 - 87.5% (94) Ovako velika razlika u učestalosti detekcije multifokalnosti verovatno zavisi od kvaliteta studije, a pre svega patohistološke analize (ukoliko se prave tanji preseki veća je verovatoća detekcije mikroskopskih fokusa). Glavna dilema je da li različiti fokusi predstavljaju nezavisne tumore, ili su oni posledica intraglandularne limfatične diseminacije. Sa napretkom molekularne genetike, ipak prevladava mišljenje o multiplim, sinhronim primarnim tumorima koji nastaju iz nezavisnih klonova (94-96)

Bilateralni tumori kod PTMC su prisutni u oko 30% (97) Katoh R i sar. objavili su još 1992.god. prisustvo 78.1% multifokalnih, i 61% bilateralnih papilarnih karcinoma, praveći tanke rezove na 2-3 mm (95) Veća je verovatoća prisustva bilateralnih fokusa ukoliko u jednom lobusu ima više fokusa. Tako se bilateralni tumori mogu naći u 20% unifokalnih PTMC u jednom režnju, a čak u 50% ukoliko u jednom režnju ima više fokusa. Kao nezavistan faktor za prisustvo bilateralnih tumora osim multifokalnosti u jednom lobusu navodi se i PTMC veći od 5 mm (98-101)

Multifokalnost predstavlja značajan faktor agresivnosti u većini studija sa češćom pojavom limfonodalnih metastaza i češćim recidivom bolesti, naročito ukoliko se ne učini totalna tiroidektomija (80, 81, 90) Multivarijantnom regresionom analizom u studiji Zhang-a i sar., multifokalnost je bila najznačajniji prediktivni faktor za pojavu LNM u centralnoj regiji vrata (81) U studiji Roh-a JL i sar. multifokalnost (i bilateralnost) nisu dokazane kao faktor rizika za prisustvo LNM. Važno je napomenuti da u navedenoj studiji nijedan od do sada poznatih faktora agresivnosti nije prepoznat kao prediktivni faktor za pojavu LNM (82)

Više autora je ispitivalo značaj ukupne veličine PTMC – TTD (*total tumor diameter*), dobijene sabiranjem veličine pojedinačnih fokusa, u predikciji LNM, i zaključili su da multifokalne PTMC čiji je TTD veći od 1 cm ne treba smatrati T1a

tumorima s obzirom da oni imaju rizik od pojave LNM kao i veći papilarni karcinomi (102, 103)

1.4.5. Limfonodalne metastaze

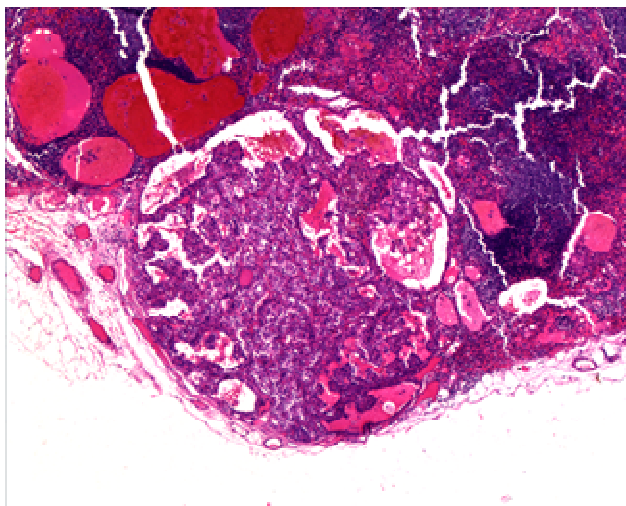
LNM su česte kod PTMC. Prema podacima iz relevantne literature procenat metastaza u centralnoj regiji vrata može biti i do 64%, a u lateralnoj regiji i do 44% (104) Prvo drenažno područje predstavljaju limfni nodusi centralne regije vrata (pretrahealni, paratrahealni, prekrikoidni i pretiroidni limfni nodusi). Unutar nje najčešće su zahvaćeni pretrahealni i ipsilateralni paratrahealni LN (104, 105) Sekundarno drenažno područje čine limfni nodusi lateralne regije vrata (od II do V regije, najčešće III a najređe V regija) Nekada limfni nodusi lateralne regije vrata mogu biti i prvo mesto pojave LNM, bez prethodnog zahvatanja limfnih nodusa centralne regije vrata, i takve metastaze se nazivaju „skip“ metastaze, i češće su kod tumora lokalizovanih u gornjoj trećini ŠŽ (81, 104, 105)

LNM mogu biti klinički manifestne i preoperativno se mogu detektovati ultrazvučno i kliničkim pregledom i dokazati citološki (FNAB), a mogu se detektovati i intraoperativno i povrditi histološki. Međutim, LNM mogu biti i subkliničke, prisutne u makroskopski neizmenjenom LN, kada se definitivno potvrđuju detaljnom histološkom analizom, a nakada i imunohistohemijski (prisustvo mikrometastaza u LN).

Metastaze u LN, naročito ako su većih dimenzija i ako ih ima više, ukazuju na agresivnije ponašanje tumora, dok je značaj subkliničkih i mikrometastaza u LN diskutabilan, s obzirom da se one mogu naći i kod incidentno otkrivenih PTMC kao i kod latentnih papilarnih tumora dokazanih na autopsiji, iako u značajno manjem procentu (19)

Prema UICC TNM klasifikaciji, tumori koji su dali metastaze u centralnu regiju vrata pripadaju N1a kategoriji, a ukoliko su metastaze prisutne i/ili u lateralnoj regiji vrata N1b kategoriji. Grupisanje po stadijumima bolesti za diferentovane tiroidne karcinome (papilarne i folikularne) za pacijente mlađe od 55 godina starosti u vreme dijagnoze podrazumeva samo dva stadijuma u odnosu na odsustvo (stadijum I) i prisustvo (stadijum II) udaljenih metastaza. Međutim, za pacijente starije od 55 godina grupisanje se obavlja prema kriterijumima TNM klasifikacije kao i kod svih malignih

epitelijalnih tumora (karcinoma). Tako PTMC bez LNM pripadaju stadijumu I. S obzirom da 8 revizija TNM klasifikacije ne pravi razliku u odnosu na prisustvo LNM u centralnoj (N1a) i lateralnoj (N1b) regiji vrata, svi PTMC sa LNM (i N1a i N1b) pripadaju II stadijumu bolesti (74) Prethodna, 7 revizija TNM klasifikacije pravila je razliku između N1a i N1b pacijenata, pa su PTMC sa LNM u centralnoj regiji vrata pripadali stadijumu III, dok su oni sa lateralnim LNM pripadali stadijumu IVa (106) I PTMC sa minimalnim extratiroidnim širenjem (T3b) nezavisno od limfonodalnog statusa, prema najnovijoj TNM klasifikaciji pripadaju stadijumu II, dok oni koji vrše infiltraciju okolnih struktura (T4a) pripadaju stadijumu III (za osobe starije od 55 god). Da li će ovo podstažiranje u 8. reviziji u odnosu na 7. dovesti do različitog ishoda ovih pacijenata ostaje da se vidi (107) Na slici 6. prikazana je histološka slika metastatskog LN.



Slika 6. Histopatološki izgled metastatskog LN

Preoperativna procena regionalnih limfnih nodusa vrši se kliničkim pregledom, palpacijom i ultrasonografijom vrata. Ultrazvuk je osnovna dijagnostička metoda u proceni kako tiroidnih nodusa tako i regionalnih limfatika (limfni nodusi u centralnoj i u lateralnim regijama vrata). Osim FNAB nodusa u šž pod kontrolom ultrazvuka, moguća je FNAB suspektnog limfnog nodusa sa citološkim pregledom i merenjem tireoglobulina.

Karakteristike LN koje ukazuju na moguće prisustvo metastaza u njima su: mikrokalifikacije, cističan aspekt, periferna vaskularizacija, hiperehogenost i okrugao oblik (108) Ultrazvuk, međutim, ne može uvek jasno da prikaže LN naročito u

centralnoj regiji vrata koji su prekriveni ŠŽ i često malih dimenzija. Ultrazvuk je nešto senzitivniji kada su u pitanju limfni nodusi lateralne regije vrata (109, 110)

Anatomske regije limfnih nodusa vrata

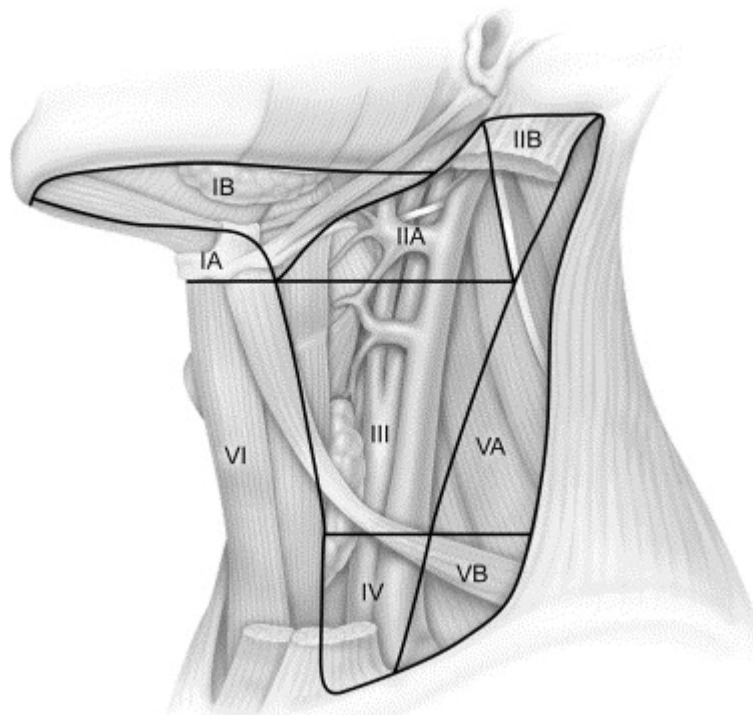
Rouvière je još u prvoj polovini 20-og veka u svojoj knjizi “Anatomija humanog limfatičkog sistema” opisao da se oko 300 od ukupno 800 LN u telu nalazi u vratu. On je LN u vratu opisao kao ogrlicu koja okružuje gornji respiratorni i digestivni trakt (submentalni, facijalni, submandibularni, parotidni, mastoidni, okcipitalni i retrofaringealni LN), i uz njih dve vertikalno položene grupe LN: prednji cervikalni i postero-lateralni cervikalni LN (111) Ova klasifikacija po Rouvière-u iz 1938.god. dugo se koristila. Međutim, njen glavni nedostatak je što anatomske opis lokalizacije LN nije odgovarao hirurškim orjentirima tokom operacije.

Američka akademija otorinolaringologije i AJCC su predložili podelu limfnih nodusa vrata na VI regija, koja je poznata i kao Robbins-ova klasifikacija, s tim da AJCC predlaže i VII regiju koja ustvari predstavlja prednji gornji medijastinum (112) Ovo je podela koja se danas najčešće koristi, i od praktične je važnosti hirurzima, jer su ti nivoi tačno ograničeni odgovarajućim anatomske strukturama. Ova podela prikazana je na tabeli 6. i slici 7.

Tabela 6. Anatomske regije limfnih nodusa vrata

Regija	Anatomske položaj
I	
- Ia	Submentalni LN*
- Ib	Submandibularni LN
II	Gornji jugularni LN (od baze lobanje do bifurkacije karotidne arterije)
- IIa	Antero-medijalno u odnosu na akcesorni nerv
- IIb	Postero-lateralno u odnosu na akcesorni nerv
III	Srednji jugularni LN (od bifurkacije karotidne arterije do iznad omohoidnog mišića)
IV	Donji jugularni LN (ispod omohoidnog mišića do klavikule)
V	LN lateralnog trougla vrata kojeg čine m.SCM**, m.trapesius i klavikula
- Va	Gornji zadnji LN (iza II i III regije vrata)
- Vb	Donji zadnji LN (iza IV regije vrata)
VI	Prekrikoidni Delphian LN Pretiroidni LN Pretrahealni LN Paratrahealni LN (desni i levi)
VII	LN prednjeg gornjeg medijastinuma

*LN: limfni čvor; **m.SCM: musculus sternocleidomastoideus



Slika 7. Anatomske regije limfnih nodusa vrata

LN koji se ne disekuju kod tiroidnog karcinoma (retrofaringealni, parotidni, bukalni i okcipitalni) nisu uključeni u Robbinsovu klasifikaciju.

1.4.6. Udaljene metastaze

Prema važećoj TNM klasifikaciji pacijenti mlađi od 55 godina sa udaljenim metastazama pripadaju stadiju II, dok oni stariji od 55 godina sa udaljenim metastazama pripadaju IVb stadijumu (74) Udaljene metastaze kod PTMC su veoma retke, ali ipak postoje. Generalno, metastatski papilarni karcinomi imaju lošu prognozu, i procenjuje se da je 10-godišnje preživljavanje manje od 50% (113) Najčešće mesto udaljenih metastaza papilarnog tiroidnog karcinoma su pluća i kosti, dok su ostale lokalizacije znatno ređe, ali su opisane: mozak, jetra, bubreg, nadbubreg, mišići, koža, slezina, perikard, pleura, zid grudnog koša, retroperitoneum, aksilarni limfni nodusi, želudac, orbita (113-121) U literaturi je opisan i zanimljiv prikaz slučaja 56-o godišnje žene sa sinhronim PTMC, ranim karcinomom želuca i karcinomom dojke. U istom aktu je

učinjena tiroidektomija i gastrektomija, i imunohistohemijski su dokazane metastaze u perigastričnim limfnim nodusima porekla PTMC (122)

U ranoj detekciji udaljenih metastaza pomaže scintigrafija celog tela radioaktivnim J^{131} , ali i ostale dijagnostičke metode zavisno od lokalizacije metastaza.

Kao faktori rizika za udaljene metastaze kod PTCM i uopšte papilarnih karcinoma tiroidee, navode se pre svega agresivnije histološke forme tumora (113) Međutim i prisustvo LNM u vratu može da utiče na pojavu udaljenih metastaza (40)

Lečenje metastatske bolesti zavisi od mnogih faktora, ali pre svega od lokalizacije metastaza. Osim hirurške ekscizije resektabilnih metastaza i terapije radioaktivnim J^{131} , mogu se koristiti, zavisno od indikacija, radioterapija, sistemska hemioterapija (koja ima ograničeno dejstvo), kao i terapija inhibitorima kinaza što zavisi od molekularnog profila tumora, a po potrebi i drugi terapijski modaliteti. Ako postoje multiple promene u plućima koristi se radioaktivni J^{131} uz eventualni dodatak litijuma jer on povećava akumulaciju i zadržavanje joda u metastatskim lezijama. Za metastaze u kostima moguće terapijske opcije su hirurgija, radioaktivni jod, palijativno zračenje lediranih kostiju i bisfosfonati. Za metastatske promene u endokranijumu kad kod je moguće sprovodi se hirurško lečenje, i eventualno radioterapija. (15, 16)

Prognoza metastatskog tiroidnog karcinoma je bolja kod dece i adolescenata, nego kod stadijih osoba (123)

1.5. Lečenje i prognoza PTMC

Zbog različitog kliničkog toka ovih, biološki različitih tumora, tretman koji predlažu različiti autori veoma se razlikuje. Biološki tok PTMC nije potpuno jasan. Postoji pretpostavka da su oni zapravo početna faza klinički razvijenog papilarnog tiroidnog karcinoma većih dimenzija. Druga pretpostavka je da oni ostaju mali i indolentnog toka. Imajući u vidu upravo njihov različit klinički tok, pretpostavlja se da su obe hipoteze tačne, pa je osnovno pitanje kliničara kako da znamo koji će od ovih tumora da poraste i postane agresivan?

1.5.1. Operativno lečenje

Japanski stručnaci su 1993.godine započeli klinički trajal u kojem su dijagnozu PTMC postavljali ultrazvučno i citološki (FNAB) i na osnovu odgovarajućih kriterijuma svrstali ih u visoko-rizične, srednje-rizične i nisko-rizične. Neposredno operativno lečenje preporučeno je svim pacijentima sa PTMC visokog i srednjeg rizika, dok je pacijentima sa nisko-rizičnim PTMC bilo ponuđeno operativno lečenje ili praćenje koje je podrazumevalo aktivni nadzor, što znači najpre 6-mesečne a potom i godišnje ultrazvučne kontrole. Tokom aktivnog nadzora operativno lečenje preporučeno je svakom pacijentu u slučaju porasta tumora za 3 ili više mm, ili u slučaju pojave LNM. Nakon 20-godišnjeg perioda praćenja zaključili su da su pacijenti sa PTMC niskog rizika kandidati za praćenje (aktivan nadzor) jer je onkološki ishod i u opservacionoj grupi kao i u grupi odmah operisanih bio isti, uz veći procenat komplikacija pacijenata koji su operisani neposredno po postavljanju dijagnoze. Od 1235 pacijenata, kod 8% zabeležen je porast tumora veći od 3 mm i to uglavnom kod mlađih od 40 god., a kod 3.8% je došlo do pojave LNM (11, 124) I prema ATA preporuka aktivan nadzor je usvojen kao alternativa hirurškom lečenju u dobro odabranim slučajevima nisko-rizičnih PTMC (15)

Ipak, većina hirurga koja se bavi ovom patologijom preporučuje operativno lečenje. Opseg operacije je takođe predmet rasprave među hirurzima. Hirurzi koji se zalažu za lobektomiju (sa ili bez resekcije istmusa) navode da su incidentni PTMC, solitarni, bez ekstratiroidnog širenja i bez zahvatanja limfnih nodusa udruženi sa manjim procentom recidiva. Hirurzi, zagovornici hemitiroidektomije, navode i manji procenat postoperativnih komplikacija u odnosu na totalnu tiroidektomiju. Ukoliko je učinjena lobektomija zbog benigne bolesti, a na definitivnom patohistološkom nalazu dokazan incidentni nisko-rizični PTMC, isti autori ne preporučuju totalizaciju tiroidektomije, već savetuju praćenje ovih pacijenata, i na taj način izbegavaju rizik od reoperacije (125, 126) I prema ATA i ETA preporukama loboistmektomija je adekvatna operacija za solitarne tumore manje od 10 mm, bez agresivnih karakteristika (15, 16)

Nema potrebe insistirati na totalizaciji tiroidektonije kod incidentno nađenih PTMC na definitivnom patohistološkom pregledu, ukoliko tumor nema karakteristike

koje bi ukazivale na agresivnost. Totalizaciju treba raditi u odabranim slučajevima, kada postoji neka od karakteristika koja ukazuje na agresivnost PTMC (127)

U prilog ovih poštenih operacija ide i zaključak meta-analize koja se bavila ispitivanjem efekta tipa operacije na pojavu recidiva kod PTMC, a koji glasi da totalna tiroidektomija ne smanjuje rizik od pojave recidiva (128)

Zbog visokog procenta multifokalnosti, totalna tiroidektomija, za koju se zalaže većina autora, ima potpuno opravdanje, a naročito ako u jednom lobusu postoji više fokusa PTMC. Totalna tiroidektomija se preporučuje u cilju eradikacije potencijalnog fokusa u kontralateralnom režnju, ali i radi preciznijeg praćenja pacijenata merenjem nivoa tireoglobulina, kao postoperativnog markera, i eventualno sprovođenja postoperativne scintigrafije ili terapije radioaktivnom jodom ukoliko je potrebno. Senzitivnost ultrazvuka u detekciji manjih fokusa nije tako visoka, tako da se kod pacijenata kod kojih je učinjena hemitiroidektomija može prevideti mikroskopski fokus u kontralateralnom režnju. So YK i sar. imali su nisku senzitivnost ultrazvuka preoperativno u detekciji multifokalnih tumora (42.7%) i bilateralnih fokusa (49%) (100) Pojedini autori smatraju da PTMC ne treba razlikovati od papilarnih tiroidnih karcinoma većih dimenzija i da ih treba tretirati na isti način (40, 101)

Iako su limfonodalne metastaze u vratu veoma česte kod PTMC, pojedini autori smatraju da nije potrebno, u slučajevima kada limfni čvorovi nisu makroskopski izmenjeni, raditi profilaktičku disekciju centralne regije vrata, zbog toga što metastaze u limfnim nodusima ne utiču na preživljavanje ovih pacijenata (104) Terapijska disekcija centralne regije vrata, kao i lateralne regije je svakako sastavni deo lečenja po mišljenju skoro svih hirurga, a i po protokolu većine vodiča. Predmet rasprave je profilaktička disekcija. Oni koji se zalažu za profilaktičku centralnu disekciju vrata tokom inicijalne operacije PTMC, navode sledeće razloge:

- preoperativna ultrazvučna dijagnostika nije dovoljno senzitivna u detekciji metastatskih limfnih nodusa centralne regije vrata (senzitivnost je nešto veća kada su u pitanju limfni nodusi lateralne regije vrata)
- limfni nodusi mogu makroskopski, intraoperativno izgledati potpuno normalno a zapravo biti metastatski
- metastaze u limfnim nodusima vrata su pored ležišta tumora, najčešće mesto recidiva bolesti

- postoperativna terapija radioaktivnim jodom ima slab uticaj na limfonodalne metastaze
- u slučaju pojave recidiva bolesti reoperaciju je mnogo teže izvesti preparisanjem kroz ožiljno tkivo pa je i procenat komplikacija kod reoperacija značajno veći u odnosu na inicijalnu operaciju
- na taj način se omogućava precizno stažiranje bolesti i adekvatno dalje lečenje i praćenje (80, 81, 85, 90, 129-132)

Iako pojedini hirurzi smatraju da je profilaktičku centralnu disekciju potrebno uraditi kod visoko-rizičnih tumora, u toku operacije intraoperativnom, ex tempore analizom na smrznutim preparatima, nije uvek moguće dobiti sve potrebne podatke koje bi tumor svrstale u kategoriju visokog rizika, tako da i incidentno otkriveni PTMC tokom operacije mogu na definitivnom histopatološkom nalazu da pokažu neke od osobina koje bi ga svrstale u veću rizičnu grupu.

Baudin i sar. su našli visok procenat metastaza i kod incidentno otkrivenih tumora (38% kod incidentnih i 93% kod neincidentnih). Ukoliko operaciju izvode iskusni hirurzi procenat trajnih komplikacija u vidu povrede rekurentnog laringealnog nerva i trajnog hipoparatiroidizma nisu česte. Ukoliko se upoređi stopa komplikacija kod pacijenata kod kojih je učinjena totalna tiroidektomija sa centralnom disekcijom vrata u odnosu na one kod kojih je učinjena samo totalna tiroidektomija, zabeležena je jedino nešto češća pojava tranzitornog hipoparatiroidizma u prvoj grupi, dok je procenat trajnih komplikacija bio sličan (98)

Bez obzira na visoku prevalenciju subkliničkih metastaza u centralnoj regiji vrata kod PTMC (30-65%), rutinska centralna disekcija vrata je i dalje diskutabilna kod PTMC i prema ATA preporukama se ne preporučuje njeno rutinsko izvođenje kod manjih tumora u odsustvu klinički evidentnih limfonodalnih metastaza (15) Profilaktička centralna disekcija kod nisko-rizičnih PTMC se ne preporučuju ni prema drugim vodičima : AACE/AAES (*American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons*) (133) , BTA (*British Thyroid Association*) (134)

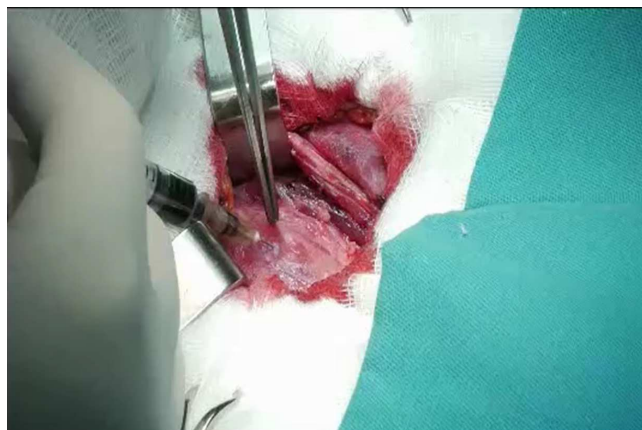
Za razliku od centralne disekcije, nema toliko neslaganja među hirurzima kada je u pitanju lateralna disekcija vrata. Ona je sastavni deo operacije za sve pacijente koji preoperativno imaju limfadenopatiju vrata (cN1b) kao i za pacijente sa okultnim

karcinomom kod kojih je zbog limfadenopatije vrata učinjena biopsija i patohistološki dokazana metastaza papilarnog karcinoma ŠŽ. Tada govorimo o terapijskoj disekciji. Profilaktička lateralna disekcija vrata se ne preporučuje rutinski (15) Međutim, procenat metastaza u lateralnoj regiji vrata nije zanemarljiv, i one mogu biti razlog recidiva bolesti. Stoga su pojedini autori došli na ideju provere limfnih nodusa stražara u lateralnoj regiji vrata da bi sa jedne strane sprečili pojavu recidiva bolesti kompletiranjem operativnog lečenja i izvođenjem selektivne lateralne disekcije vrata u istom aktu, a sa druge strane izbegli profilaktičku lateralnu disekciju vrata kod pacijenata kojima ona zapravo nije potrebna. Provera sentinel limfnih nodusa i kod PTMC kao i kod drugih karcinoma može se vršiti ubrizgavanjem vitalne boje ili radioaktivno obeleženim koloidom (9, 135, 136)

S obzirom da ne postoji usaglašen stav oko tretmana ovih, biološki različitih tumora, odluku o opsegu operativnog zahvata za svakog pojedinačnog pacijenta donosi hirurrg, stoga je on i faktor prognoze. Kompletnost hirurškog zahvata predstavlja nezavisni prognostički faktor (MACIS prognostic score: *metastasis, age, completeness of resection, invasion and size*) i zajedno sa multifokalnošću i LNM predstavlja faktor rizika za pojavu recidiva bolesti (137, 138)

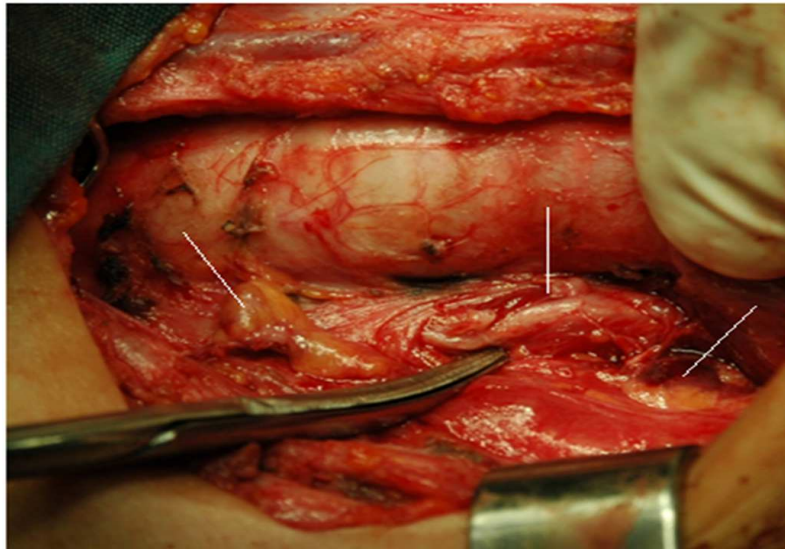
1.5.2. Naša operativna tehnika

Nakon dezinfekcije i pripreme operativnog polja, odabere se mesto buduće incizije na vratu u odnosu na položaj ŠŽ (nisko ili visoko u vratu), a ukoliko postoji, po poprečnoj bori na vratu, kako bi ožiljak bio manje vidljiv. Najčešće se horizontalna incizija postavlja na oko 2 cm iznad jugularne jame, a njena dužina zavisi od veličine ŠŽ (prosečno 4-5 cm). Nakon presecanja kože, potkožnog tkiva i platizme, formiraju se klapne odizanjem platizme. Potom se po srednjoj, avaskularnoj liniji vrata razdvoje podhioidni mišići (sternohioidni i ispod njega sternotiroidni). Na taj način se pristupi ŠŽ. Pre mobilizacije lobusa peritumorski se tankom, insulinskom iglom subkapsularno injicira oko 0.2 – 0.5 ml 1% rastvora metilen plavog, uz koagulaciju kapsule termokauterom, kako bismo sprečili razlivanje boje po operativnom polju (slika 8.).



Slika 8. Ubrizgavanje vitalne boje

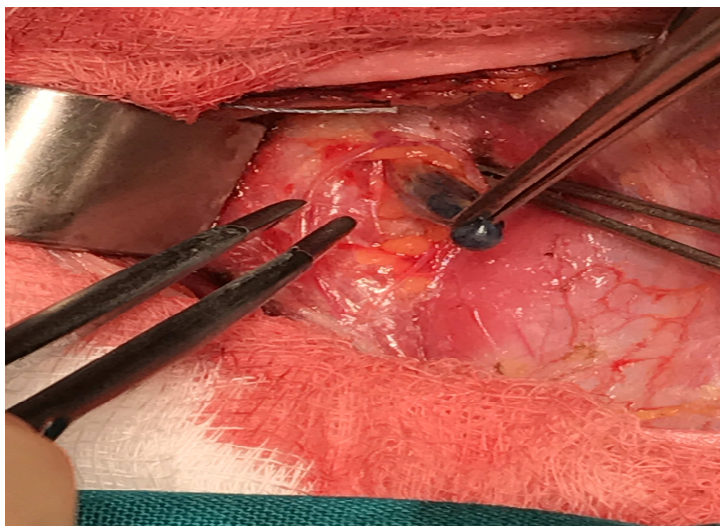
Zatim se pristupi mobilizaciji lobusa kroz avaskularni prostor između kapsule ŠŽ i srednje fascije vrata. Radi lakše mobilizacije režnja i njegove luksacije medijalno ligiraju se ogranci medijalne tiroidne vene uz kapsulu ŠŽ. Potom se ligiraju ogranci gornje i donje tiroidne arterije i vene, kako bi se oslobodili gornji i donji pol lobusa. Nekada se presecaju delimično vlakna sternotiroidnog mišića radi lakšeg pristupa gornjoj tiroidnoj peteljci i sigurnog ligiranja ogranaka gornje tiroidne arterije i vene i istovremeno očuvanja spoljašnje grane gornjeg laringealnog nerva koji se ne može uvek jasno videti. Po mobilizaciji lobusa medijalno pristupi se identifikaciji i očuvanju paraštitastih žlezda (gornje i donje) na vensko-arterijskim peteljkama. U slučaju kada nije moguće sačuvati paraštitastu žlezdu (najčešće zbog subkapsularnog položaja) ili se njena vaskularizacija ošteti, onda se ona nakon odgovarajuće pripreme (usitnjavanja do milimetarskih fragmenata) implantira u sternokleidomastoidni mišić. Takođe je u paratrahealnom prostoru potrebno identifikovati donji laringealni nerv i ispratiti ga sve do njegovog ulaska u larinks, oštrom preparisanjem makazama koje se postavljaju paralelno u odnosu na pretpostavljen tok nerva. Upotreba neuromonitoringa ponekad može biti korisna u identifikaciji RLN. Nakon toga se presecanjem Berry-jevih ligamenata režanj ŠŽ odvoji (izbrije) sa dušnika, i zajedno sa istmusom ukloni i pošalje na ex tempore analizu. Očuvan RLN i obe paraštitaste žlezde u paratrahealnom prostoru prikazane su na slici 9.



Slika 9. Očuvan RLN i obe paraštitaste žlezde

Kada ex tempore nalaz ukaže na maligni tumor u ŠŽ pristupi se totalizaciji tiroidektomije. Naša tehnika podrazumeva i profilaktičku centralnu disekciju vrata, uklanjanjem pretrahealnih i paratrahealnih LN kao i prekrikoidnih (Delphian) LN. Sa desne strane obavezno se disekuju i LN iza desnog RLN u traheo-ezofagealnom prostoru. Upotrebom vitalne boje, metilen plavog, olakšana je disekcija centralne regije vrata, prebojavanjem LN koji se na taj način lakše razlikuju od paraštitastih žlezda, koje se slabo boje i time olakšava njihovo očuvanje i tokom disekcije. Osim VI regije vrata nekada je potrebno učiniti disekciju i VII regije vrata. Disektat centralne regije vrata se šalje na standardnu histopatološku analizu.

Osim centralne disekcije, naša hirurška tehnika podrazumeva i proveru LN stražara lateralne regije vrata kod cN0 pacijenata. Lateralnoj regiji vrata se pristupa između sternohioidnog i sternokleidomastoidnog mišića. U III i IV regiji (iznad i ispod omohioidnog mišića) traže se prebojeni limfni putevi koji nas obično vode do prebojenih LN (slika 10.).



Slika 10. Sentinel limfni nodus

Svi prebojeni LN uz par okolnih neprebojenih se izdisekuju i pošalju se na ex tempore analizu. Ukoliko se u njima nađu metastaze onda se sprovodi selektivna modifikovana lateralna disekcija vrata od II do IV regije vrata (slika 11.) uz ex tempore proveru LN proksimalnog i distalnog kraja disektata kako bismo bili sigurni da je disekcija urađena do u zdravo. V regija vrata se disekuje samo u slučaju prisustva LNM.



Slika 11. Anatomski odlivak disektata lateralne regije vrata

Tokom disekcije potrebno je sačuvati sve važne neurovaskularne elemente (karotidnu arteriju, unutrašnju jugularnu venu, nervus vagus, nervus akcesorius i nervus phrenikus, a ukoliko je moguće i grane anse cervicalis).

Ukoliko se ne identifikuju prebojeni LN onda se traži prebojen limfni put i uklanja LN do kojeg vodi obojeni put. Ukoliko se ne identifikuje ni prebojen LN niti prebojen limfni put onda se izdisekuje nekoliko LN iz III i IV regije vrata gde su LNM najčešće, i ti LN se pošalju na ex tempore analizu.

U slučaju bilateralnog prisustva karcinoma tehnika ubrizgavanja boje i provera SLN se ponavlja i na suprotnoj strani. Takođe, ukoliko SLN pokažu prisustvo LNM, nakon sprovođenja selektivne disekcije vrata na toj strani, učini se provera SLN i kontralateralne regije vrata zbog mogućeg kontralateralnog širenja.

Operativnu tehniku olakšava upotreba savremenih tehničkih sredstava: bipolarna pinceta, Legasure, Focus Harmonic scalpel. Nakon detaljne provere hemostaze, rana se drenira postavljanjem aspiracionog drena na posebnu inciziju i potom zatvori po slojevima.

1.5.3. Postoperativno lečenje

Svrha postoperativne primene radioaktivnog joda je da uništi bilo kakvo rezidualno tiroidno tkivo u ležištu, smanjujući na taj način stopu recidiva.

Kao i u vezi sa opsegom operativnog lečenja kontroverze postoje i u vezi sa primenom postoperativne ablativne doze radioaktivnog joda (RAJ) kod PTMC. Navedena terapija se koristi u postoperativnom tretmanu visoko-rizičnih tumora, ali nema dokazane koristi za nisko-rizične tumore. U meta-analizi koju su sproveli Hu G. i sar. nije dokazano da ablativna doza RAJ smanjuje stopu recidiva i poboljšava ukupno preživljavanje kod pacijenata kod kojih je učinjena totalna tiroidektomija zbog PTMC.

Postoperativna terapija RAJ se koristi kod multifokalnih PTMC, kao i kod prisustva limfonodalnih metastaza, a naročito kod mlađih pacijenata, muškaraca i sa histološki agresivnijim tipom tumora (139-142)

1.5.4. Postoperativno praćenje i recidiv bolesti

Postoperativno se sprovodi supstituciona terapija kod pacijenata kod kojih je učinjena totalna tiroidektomija, uz TSH supresiju čiji nivo zavisi od stepena rizika. Cilj ove terapije je da smanji nivo TSH, kao potencijalnog faktora rasta, i na taj način spreči rast rezidualnih tumorskih ćelija. Kod pacijenata lečenih zbog PTMC preporučuju se dugogodišnje kontrole koje se baziraju na kliničkom pregledu i praćenju vrednosti tireoglobulina (uz anti-tireoglobulinska antitela) i povremeno ultrazvuk vrata. Ostale metode se koriste prema potrebi (15, 16)

Svrha postoperativnog praćenja pacijenata sa malignim bolestima jeste rana detekcija recidiva (lokalnog ili udaljenog relapsa bolesti). Lokalni recidiv predstavlja ponovnu pojavu bolesti na mestu prethodne operacije i najčešće se javlja u predelu ležišta tumora i regionalnim limfnim nodusima. Stopa recidiva kod lečenih zbog PTMC je niska (oko 6%) i ne utiče značajno na preživljavanje (40, 143) Najčešće se javlja u prvih 10 godina nakon operacije. Većina recidiva ukoliko su resektabilni leče se reoperacijom koja je kurativna i RAJ. Kod neresektabilnih recidiva, i onih koji ne preuzimaju jod, sprovodi se radioterapija. Kao faktori rizika za pojavu recidiva navode se multifokalnost, limfonodalne metastaze i nekompletnost inicijalne operacije (16, 98) Iz navedenih razloga potpuno su opravdane totalna tiroidektomija i profilaktička centralna disekcija vrata kao i provera limfnih nodusa stražara lateralne regije vrata čak i kod PTMC pre svega visoko-rizičnih.

2. CILJEVI

Cilj ovog istraživanja je da se utvrde faktori koji povećavaju verovatnoću limfonodalnog metastaziranja kod PTMC. Radi realizacije ovog cilja postavljeni su sledeći zadaci:

1. Ispitati učestalost limfonodalnih metastaza u centralnoj i lateralnoj regiji vrata kod PTMC
2. Ispitati povezanost prisustva limfonodalnih metastaza sa demografskim, kliničkim i patohistološkim karakteristikama primarnih tumora.
3. Ispitati učestalost udaljenih metastaza PTMC i povezanost sa demografskim, kliničkim i patohistološkim karakteristikama primarnih tumora i limfonodalnih metastaza.
4. Ispitati stopu detekcije sentinel limfnih nodusa u lateraloj regiji vrata nakon markiranja vitalnom bojom, kod klinički N0 pacijenata.
5. Ispitati senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativu prediktivnu vrednost i ukupnu tačnost metode bopsije sentinel limfnih nodusa.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Tip studije i izbor ispitanika

Ovo istraživanje predstavlja kohortnu retrospektivnu studiju sprovedenu na pacijenatima operisanim zbog PTMC. Istraživanjem je obuhvaćeno 257 pacijenata operisanih na Klinici za onkološku hirurgiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u periodu od 1. Januara 2004. do 31. Decembra 2016. godine. U studiju su uključeni pacijenti kod kojih je patohistološki dokazan PTMC, incidentni i neincidentni, uz proveru limfnih nodusa vrata. U studiju su uključeni i pacijenti koji preoperativno imaju nezahvaćene limfne noduse (cN0) i oni koji imaju limfadenopatiju vrata (cN1).

Ovom studijom nisu obuhvaćeni pacijenti sa drugim patohistološkim tipom mikrokarcinoma (folikularnim, oksifilnim ili medularnim mikrokarcinomom), kao ni pacijenti sa PTMC kod kojih nisu proveravani limfni nodusi vrata.

Nad grupom pacijenata sa nezahvaćenim limfnim nodusima preoperativno (cN0) ispitivana je tehnika biopsije sentinel limfnih nodusa.

3.2. Izbor obeležja posmatranja

Obeležja posmatranja su definisana kao demografske i kliničke karakteristike pacijenata, patohistološke karakteristike, lokalizacija limfonodalnih metastaza, identifikacija sentinel limfnih nodusa, postoperativni tok.

1. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata

- Pol pacijenta
 - Ženski
 - Muški
- Životno doba pacijenta
 - ≤ 45 godina
 - > 45 godina
- Tiroidni status
 - Eutireoza
 - Hipertireoza
 - Hipotireoza
- Preoperativni N stadijum pacijenta
 - Klinički N0
 - Klinički N1

2. Patohistološke karakteristike

- Kategorija veličine tumora
 - ≤ 5 mm
 - > 5 mm
- Broj tumora
 - Solitarni
 - Multifokalni
- Lokalizacija multifokalnih tumora
 - Unilateralno
 - Bilateralno
- Prisustvo kapsularne invazije
 - Da
 - Ne
- Prisustvo vaskularne invazije
 - Da
 - Ne
- Pridružena patologija
 - Tiroiditis

- Struma
 - Adenom
 - Normalna morfologija tkiva
 - Ostalo
3. Limfonodalne metastaze
 - Ukupno u vratu
 - U centralnoj regiji vrata
 - U lateralnoj regiji vrata
 4. Sentinel limfni nodusi
 - Identifikacija (prebojenost)
 - Ex tempore HP nalaz sentinela
 - Definitivni HP nalaz sentinela
 5. Postoperativni tok
 - Komplikacije operativnog lečenja
 - Primena radioaktivnog joda postoperativno
 - Pojava recidiva bolesti

3.3. Metodologija rada

Svi pacijenti su dijagnostikovani i lečeni prema protokolu koji se sprovodi na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije.

3.3.1. Preoperativna dijagnostika

Preoperativna dijagnostika pored kliničkog i ultrazvučnog pregleda štitaste žlezde i regionalnih limfatika, obuhvata i rentgenski snimak pluća i dušnika, ultrazvuk abdomena, indirektnu laringoskopiju u sklopu ORL pregleda, internistički pregled sa preoperativnim zaključkom o podobnosti za operativno lečenje u opštoj anesteziji, kompletnu krvnu sliku i biohemiju kao i kompletan tiroidni status koji podrazumeva proveru TSH i FT4, tumorskih markera: tireoglobulina, kalcitonina i parathormona, i titar antitela (antitireoglobulinska i tiroperoksidazna).

Uvidom u sve nalaze određuje se klinički TNM stadijum (cTNM) i pacijent se prikazuje Konzilijumu za tiroideu, a odluka za operaciju se donosi Konzilijarno.

Preoperativno se sa pacijentima uvek obavlja razgovor o toku i opsegu operacije koja zavisi od ex tempore patohistološkog nalaza, i oni nakon toga potpisuju opštu saglasnost za operaciju, ali i posebnu saglasnost u vezi sa najčešćim komplikacijama operacije na štitastoj žlezdi a koje se odnose na povredu rekurentnog nerva i paraštitastih žlezdi.

3.3.2. Hirurška i patohistološka procedura

Kod svih pacijenata sa intraoperativno dokazanim PTMC radi se totalna tiroidektomija i disekcija centralne regije vrata. Ukoliko preoperativno ne postoji limfadenopatija lateralne regije vrata onda se po pristupanju visceralnoj loži vrata, u tiroidni režanj injicira oko 0,2-0,5 ml metilen plavog peritumorski, subkapsularno uz koagulaciju kapsule da ne bi došlo do razlivanja boje po operativnom polju. Potom se u lateralnoj regiji vrata prate prebojeni limfni putevi i traže prebojeni limfni nodusi koji se šalju na ex tempore patohistološku analizu, i u slučaju prisustva metastaza u njima sprovodi se jednovremena selektivna disekcija vrata. Ukoliko su pacijenti preoperativno stažirani kao N1b onda se na strani limfadenopatije radi terapijska disekcija (modifikovana radikalna disekcija vrata - MRND) a u suprotni režanj se injicira rastvor metilen plavog po prethodno opisanom postupku, u cilju provere sentinel limfnih nodusa kontralateralne regije vrata gde preoperativno nema klinički i ultrazvučno uvećanih limfnih nodusa. U slučaju da limfadenopatija postoji obostrano, terapijska disekcija vrata se sprovodi obostrano bez prethodne provere sentinel limfnih nodusa.

U slučaju identifikacije uvećanih limfnih nodusa centralne regije vrata nastoji se da se učini en block tiroidektomija sa centralnom disekcijom vrata ukoliko je to moguće. Lobus štitaste žlezde kao i sentinel limfni nodusi se analiziraju na smrznutim, ex tempore preparatima. Ukoliko se na ex tempore analizi dokaže PTMC u jednom lobusu, kompletira se tiroidektomija i sprovodi profilaktička disekcija centralne regije vrata a od intraoperativnog, ex tempore patohistološkog nalaza sentinela zavisi opseg operacije na lateralnim limfaticima.

U slučaju da ex tempore analiza rezanja štitaste žlezde ukaže na benigno oboljenje, a definitivnim HP nalazom se ipak incidentno nađe PTMC, kod pacijenata kojima je inicijalno urađena loboistmektomija indikovana je totalizacija tiroidektomije, najčešće nakon 3 meseca od prve operacije. U pojedinim slučajevima, zavisno od rizika, moguće je kontrolisati pacijente sa loboistmektomijom, bez indikovanja totalizacije. Takođe, ukoliko ex tempore nalaz ukaže na benigno oboljenje, ne radi se profilaktička centralna disekcija vrata, ili se u pojedinim slučajevima učini samo sampling limfnih nodusa centralne regije koja podrazumeva uklanjanje makroskopski uvećanih ln radi histopatološke verifikacije, ili ln koji se uklone uz rezanj štitaste žlezde i opišu u definitivnom histopatološkom nalazu. S obzirom da se vitalna boja injicira odmah po pristupanju reznju štitaste žlezde, pre njegove mobilizacije, u pojedinim situacijama, kada se može očekivati da se na definitivnom HP nalazu nađe PTMC, a svakako kada se patolog ne može izjasniti o prirodi promene u štitastoj žlezdi na smrznutom preparatu (ex tempore nalaz: parafin) provere se SLN lateralne regije vrata, s obzirom da metoda ne nosi rizik po pacijenta, i ne produžava značajno vreme operacije.

Zatim se svi preparati pregledaju na definitivnim parafinskim kalupima, kada se dobijaju precizniji patohistološki podaci i određuje difinitivan patohistološki stadijum bolesti (pTNM). Na sentinelima se u cilju detekcije mikrometastaza nekada rade dodatna imunohistohemijska bojenja na tireoglobulin.

3.3.3. Postoperativno praćenje pacijenata

Svi pacijenti se nakon stizanja definitivnih HP nalaza ponovo prikazuju Konzilijumu jer se odluka o daljem toku lečenja ili praćenja pacijenta donosi Konzilijarno. Terapija radioaktivnim jodom je postoperativno indikovana kod svih pacijenata koji imaju multifokalne PTMC kao i kod pacijenata sa pozitivnim limfnim nodusima, što je u skladu sa većinom trenutno važećih protokola. Nakon toga se sprovodi susptituciono-supresivna terapija tiroidnim hormonima i pacijent se redovno kontroliše kliničkim i povremeno ultrazvučnim pregledom vrata, merenjem nivoa tireoglobulina i antitireoglobulinskih antitela, a po potrebi i drugim pregledima.

3.4. Statistička analiza podataka

- Za ispitivanje saglasnosti uzoračkih raspodela sa normalnom raspodelom, korišćeni su grafici: Normal Q-Q Plot i Histogram, kao i testovi: Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk.
- Za opis parametara od značaja a u zavisnosti od njihove prirode, korišćene su mere deskriptivne statistike: frekvencije, procenti, srednja vrednost (prosek), medijana, standardna devijacija (SD) i opseg (raspon).
- Za nivo statističke značajnosti usvojena je vrednost $\alpha=0.05$. U slučaju višestrukog testiranja nad istim setom podataka, korišćena je Bonferroni korekcija α -vrednosti .
- Za testiranje razlika između terapijskih grupa a u zavisnosti od prirode ispitivanih parametara, korišćeni su Pearson χ^2 test, Fisher exact test i Wilcoxon rank sum test.
- Za identifikaciju faktora od značaja za pojavu jugularnih, centralnih i ukupnih metastaza, korišćena je univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza. Za opis je korišćen ODDS ratio (OR) sa odgovarajućim 95% intervalom poverenja dok je za ispitivanje statističke značajnosti faktora u regresionom modelu korišćen Likelihood Ratio test i Wald-ov test.
- Za opis dijagnostičkog potencijala ex tempore provere ln (maligno/benigno) za definitivni histopatološki ishod ln (maligno/benigno) korišćena je senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost, negativna prediktivna vrednost i tačnost. Za ispitivanje dijagnostičkog potencijala ex tempore provere ln (maligno/benigno) korišćena je ROC kriva (Receiver-operating-characteristic Curve) i površina ispod nje (AUC ROC-Area Under the ROC curve) po DeLong metodi. Za testiranje značajnosti AUC ROC korišćena je logistička regresija i Likelihood ratio test.
- Analiza podataka je rađena u statističkom programu R version 3.3.2 (2016-10-31) -- "Sincere Pumpkin Patch"; Copyright (C) 2016 The R Foundation for Statistical Computing; Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit) (dostupno na: www.r-project.org; preuzeto: 21.01.2018.)

4. REZULTATI

Ovom retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 257 pacijenata sa patohistološki dokazanim PTMC kod kojih su proveravani limfni nodusi vrata. Rezultati su prikazani sistematično, korišćenjem tabela i grafikona.

4.1. Opšte karakteristike pacijenata, dijagnostike, lečenja i patohistoloških nalaza

4.1.1. Opšte karakteristike pacijenata (demografske i kliničke)

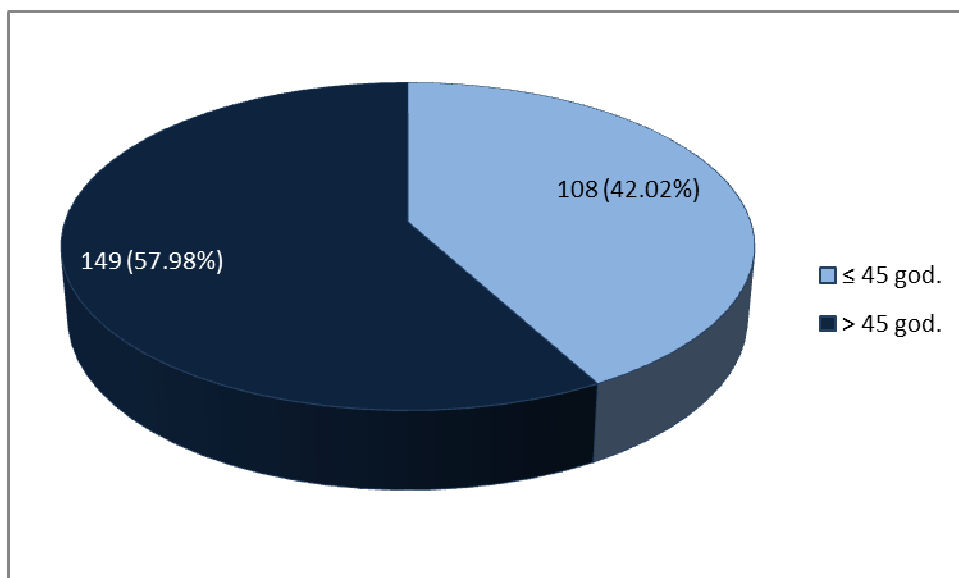
Demografske karakteristike pacijenata prikazane su na tabeli 7.

Tabela 7. Demografske karakteristike pacijenata

Karakteristike	N (%)
<i>Pol</i>	
Muški	39 (15.18)
Ženski	218 (84.82)
<i>Starost</i>	
Prosek (SD)	47.64 (12.48)
Mediana (opseg)	49 (23-75)

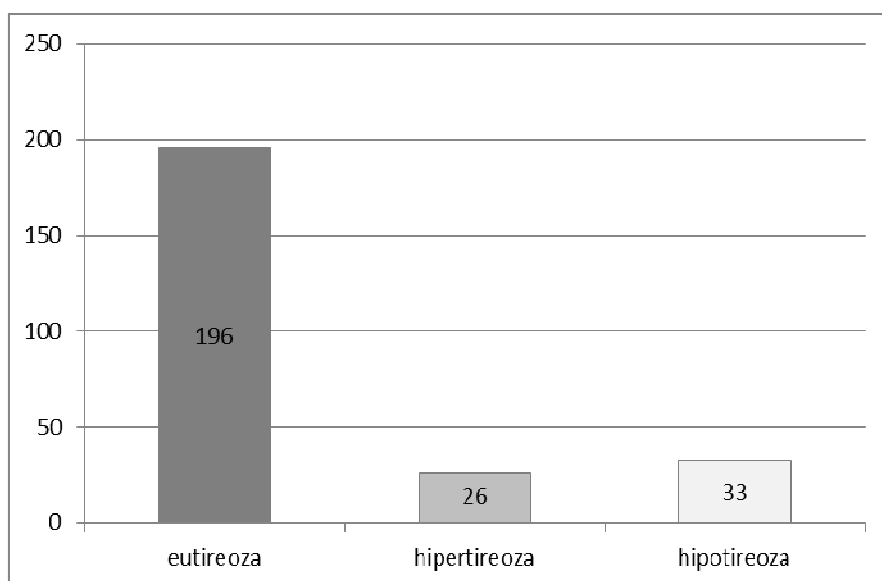
Na tabeli 7. se vidi da su žene bile zastupljenije u ovoj kohorti. Prosečna starost pacijenata je bila 47.64 godina. Najmlađi pacijent je imao 23 a najstariji 75 godina.

Odnos kategorija starosti pacijenata (≤ 45 god. i > 45 god.) prikazan je na grafikonu 1. Bilo je više pacijenata starijih od 45 godina.



Grafikon 1. Odnos pacijenata prema kategorijama starosti

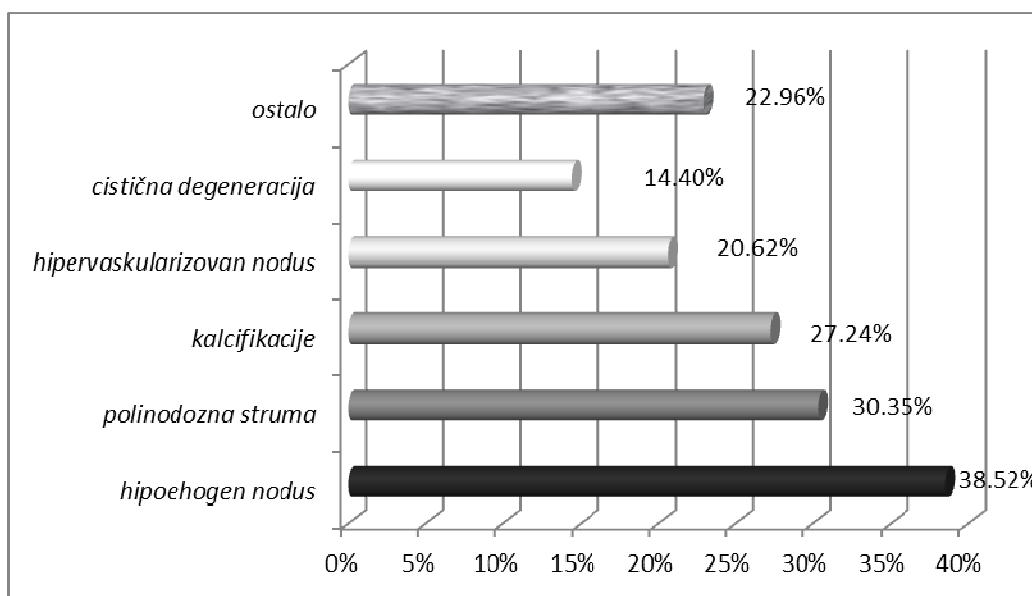
Najveći broj pacijenata je bio eutiroidan, što je prikazano na grafikonu 2. Za 2 pacijenta nismo imali podatke o tiroidnom statusu preoperativno.



Grafikon 2. Prikaz preoperativnog tiroidnog statusa pacijenata

4.1.2. Karakteristike dijagnostike oboljenja

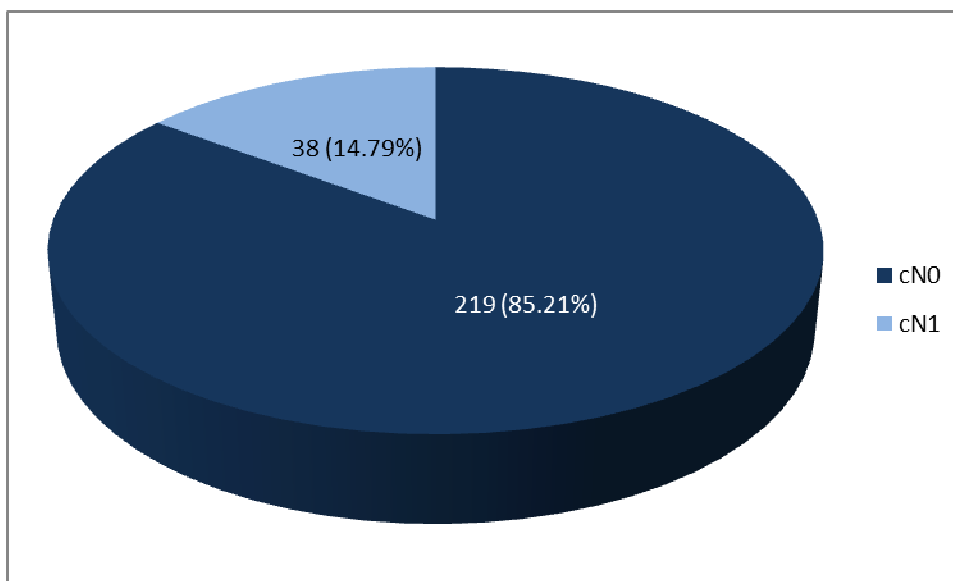
Na grafikonu 3. prikazana je procentualna zastupljenost ultrazvučne prezentacije nodusa u štitastoj žlezdi preoperativno.



Grafikon 3. Ultrazvučna prezentacija nodusa u štitastoj žlezdi

Na grafikonu 3. vidi se da su se tumori preoperativno najčešće prikazali u vidu hipoehogenog nodusa, dok je cistična degeneracija nodusa bila najređi ultrazvučni nalaz.

Na grafikonu 4. prikazan je udeo pacijenata koji su preoperativno stažirani kao cN1, što znači da su imali prisutnu limfadenopatiju (palpatorno, ultrazvučno i histopatološki dokazanu) i onih koji nisu imali preoperativno limfadenopatiju i stažirani su kao cN0. Na njemu se vidi da je 38 pacijenata (14.79%) od ukupno 257 preoperativno bilo stažirano kao cN1, dok je velika većina pacijenata stažirana kao cN0.



Grafikon 4. Prikaz kliničkog N stadijuma

4.1.3. Karakteristike operativnog lečenja

Na tabeli 8. prikazan je tip operacija na štitastoj žlezdi i regionalnim limfaticima.

Tabela 8. Tip operacija na štitastoj žlezdi i limfaticima

Opseg operacije	N (%)
Na štitastoj žlezdi	
Totalna tiroidektomija	256 (99.61)
Loboisthmectomy	1 (0.39)
Na limfaticima centralne regije vrata	
Centralna disekcija vrata	173 (67.32)
Sampling limfnih nodusa / nije rađena centralna disekcija vrata	84 (32.68)
Na limfaticima lateralne regije vrata	
Provera lateralnih LN jednostrano (cN0)	126 (49.03)
Provera lateralnih LN obostrano (cN0)	131 (50.97)
Lateralna disekcija vrata	
▪ Nije rađena	209 (81.32)
▪ Rađena	48 (18.68)
♦ Jednostrano	42 (16.34)
♦ Obostrano	6 (2.33)
– Terapijska disekcija	33 (12.84)
– Selektivna disekcija	15 (5.84)

Na tabeli 8. vidimo da je samo kod jednog pacijenta učinjena loboisthmectomy dok je kod svih ostalih pacijenata učinjena totalna tiroidektomija.

Kod oko dve trećine pacijenata učinjena je disekcija centralne regije vrata, a kod preostale trećine učinjen je samo sampling limfnih nodusa centralne regije vrata ili ona nije rađena (kod incidentnih PTMC dokazanih tek na definitivnom histopatološkom nalazu).

Lateralna disekcija vrata je učinjena kod 48 od ukupno 257 pacijenata, od toga kod 6 pacijenata obostrano. Od 48 pacijenata kod kojih je učinjena lateralna disekcija, kod 15 je u pitanju bila selektivna disekcija vrata nakon pozitivnih sentinel limfnih nodusa.

4.1.4. Histopatološke karakteristike tumora

Na tabeli 9. Prikazane su histopatološke karakteristike tumora.

Tabela 9. Histopatološke karakteristike tumora

Histopatološki nalazi	N (%)
<i>Ex tempore nalaz tumora</i>	
Benigno	54 (21.01)
Maligno	144 (56.03)
Parafin	56 (21.79)
Nije rađen ex tempore – standardni HP	3 (1.17)
<i>Veličina tumora u mm</i>	
Prosek (SD)	5.13 (2.97)
Mediana (opseg)	5 (0.5-10)
<i>Veličina tumora - kategorija</i>	
≤ 5mm	152 (59.14)
> 5mm	105 (40.86)
<i>Broj tumora</i>	
Solitarni	150 (58.37)
Multifokalni	107 (41.63)
- Unilateralni	38 (14.79)
- Bilateralni	69 (26.85)
<i>Veličina najmanjeg fokusa u mm</i>	
Prosek (SD)	1.8 (1.47)
Mediana (opseg)	1.5 (0.4-8)
<i>Invazija kapsule</i>	
Ne	203 (78.99)
Da	53 (20.62)
Bez podataka	1 (0.39)
<i>Vaskularna invazija</i>	
Ne	256 (99.61)
Da	1 (0.39)

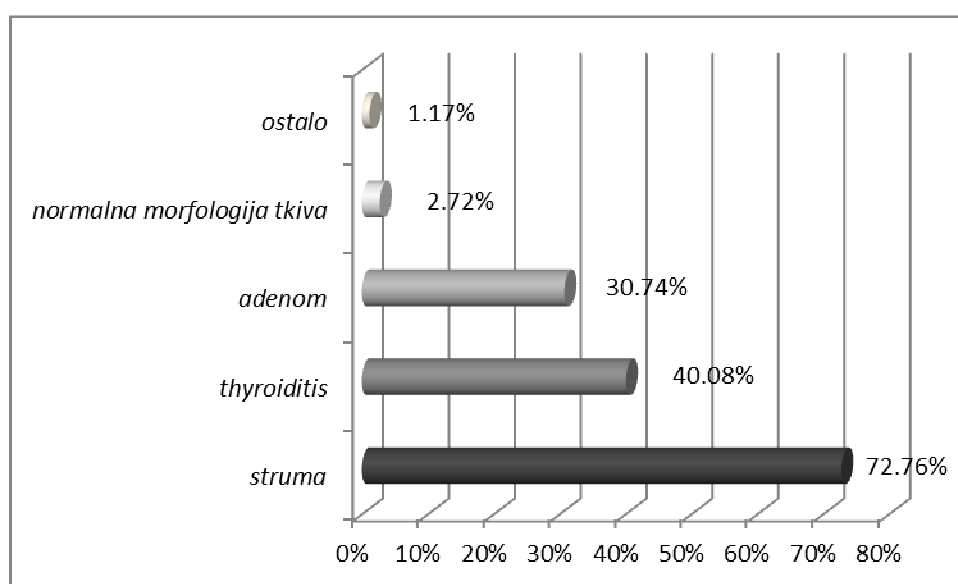
Na tabeli 9. možemo videti da je kod 56% pacijenata maligni tumor u štitastoj žlezdi dokazan intraoperativno, ex tempore analizom, a kod ostalih je dijagnoza potvrđena na standardnim histopatološkim preparatima.

Prosečna veličina tumora iznosila je 5.13 mm. Skoro 60% pacijenata je imalo tumor od 5 mm ili manji.

Multifokalnost je zabeležena u preko 40% pacijenata, od čega su skoro 27% bili bilateralni. Prosečna veličina najmanjeg fokusa kod multifokalnih tumora je bila 1.8 mm.

Invazija kapsule je zabeležena u 20% pacijenata, dok je vaskularna invazija bila prisutna samo kod jednog pacijenta.

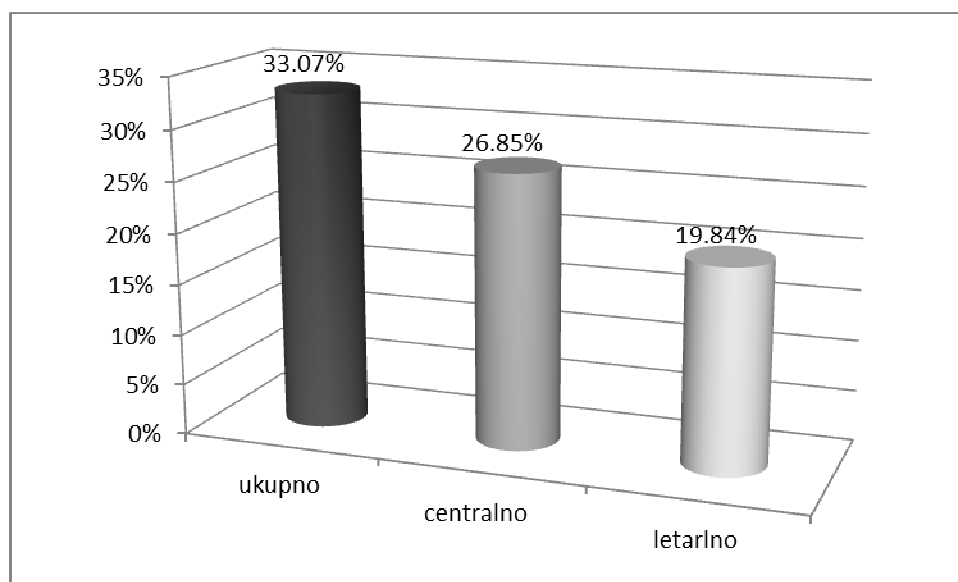
Na grafikonu 5. na kojem je prikazana patologija tkiva u ostatku štitaste žlezde se vidi da je procentualno najviše bila zastupljena struma, dok je najređi pridruženi nalaz bila normalna morfologija tkiva štitaste žlezde.



Grafikon 5. Prikaz pridružene patologije

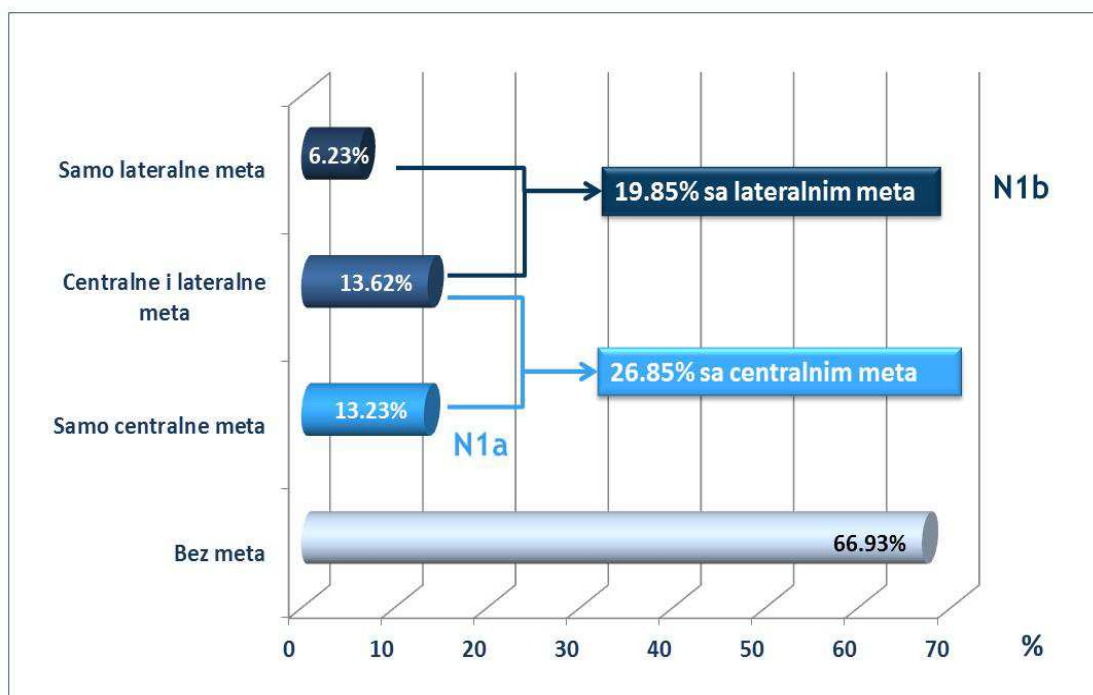
4.1.5. Karakteristike limfnih nodusa

Procenat limfonodalnih metastaza u vratu kod PTMC bio je visok i prikazan je na grafikonima 6 i 7.



Grafikon 6. Procentualna zastupljenost LNM kod PTMC

Na grafikonu 6 se vidi da je ukupno metastaze u LN vrata imalo 33% pacijenata sa PTMC. Skoro 27% pacijenata imalo je metastaze u centralnoj regiji vrata, a oko 20% metastaze u lateralnoj regiji vrata (pN1b).



Grafikon 7. Udeo metastaza po regijama vrata

Na grafikonu 7. se vidi da je skoro 67% pacijenata bilo bez LNM. 13.23% pacijenata je imalo metastaze samo u centralnoj regiji vrata i oni su definitivno stažirani kao pN1a. Skip metastaze (metastaze samo u lateralnoj regiji vrata) imalo je 6.23% pacijenta. 13.62% pacijenata imalo je metastaze u obe regije vrata, i centralnoj i lateralnoj.

Na tabeli 10. prikazani su prosečni brojevi uklonjenih ln po regijama vrata kao i prosečan broj malignih ln u navedenim regijama.

Tabela 10. Broj uklonjenih i malignih ln po regijama

Broj uklonjenih ln		Broj malignih ln	
Ukupno u vratu			
Prosek (SD)	13.97 (12.38)	Prosek (SD)	1.67 (3.99)
Mediana (opseg)	11 (1-100)	Mediana (opseg)	0 (0-25)
Centralna regija vrata			
Prosek (SD)	6.35 (5.38)	Prosek (SD)	1.03 (2.41)
Mediana (opseg)	5 (0-26)	Mediana (opseg)	0 (0-16)
Lateralna regija vrata			
Prosek (SD)	7.61 (9.04)	Prosek (SD)	0.63 (1.98)
Mediana (opseg)	5 (1-71)	Mediana (opseg)	0 (0-15)

Prosečno je tokom provere limfnih nodusa u vratu uklonjeno oko 14 ln, dok je oko 2 prosečno bilo maligno. Tokom disekcije centralne regije vrata uklonjeno je oko 6 ln, a tokom provere ln lateralne regije vrata (disekcije i/ili provere LN/SLN) oko 8 ln. Prosečan broj malignih ln u centralnoj regiji vrata iznosio je 1, a u lateralnoj regiji vrata skoro 1 (0.63). U toku disekcije centralne regije vrata najviše je uklonjeno 26 ln, a tokom disekcije lateralne regije vrata čak 71 ln (u pitanju je jedan od pacijenata kod koga je učinjena centralna i obostrana lateralna disekcija vrata, sa jedne strane terapijska, a sa druge selektivna nakon što je ex tempore nalaz ukazao na metastazu u SLN, i kod njega je ukupno u vratu uklonjeno 100 ln).

4.2. Limfonodalne metastaze i njihova povezanost sa opštim karakteristikama pacijenata i histopatološkim katakteristikama

4.2.1. Ukupne limfonodalne metastaze u vratu

4.2.1.1. Povezanost ukupnih limfonodalnih metastaza u vratu sa karakteristikama pacijenata (demografskim i kliničkim)

Tabela 11. Povezanost ukupnih LNM sa karakteristikama pacijenata

Karakteristika	Ukupne LNM		test
	Bez LNM	Sa LNM	
Pol			
– žene	154 (89.53%)	64 (75.29%)	Pearson χ^2 $\chi^2_1=8.9624$; p=0.0027
– muškarci	18 (10.47%)	21 (24.71%)	
Starost (godine)			
– Prosek (SD)	49.27 (12.28)	44.33 (12.29)	Wilcoxon signed rank W=8969.5; p=0.0031
– Medijana (opseg)	50.5 (23-75)	44 (23-68)	
Starost (kategorije)			
– ≤ 45 god.	62 (36.05%)	46 (54.12%)	Pearson χ^2 $\chi^2_1=7.6250$; p=0.0057
– > 45 god.	110 (63.95%)	39 (45.88%)	
Tiroidni status			
– Eutireoza	120 (69.77%)	76 (89.41%)	Fisher Exact Test p=0.0025
– Hipertireoza	23 (13.37%)	3 (3.53%)	
– Hipotireoza	27 (15.70%)	6 (7.06%)	
– Bez podataka	2 (1.16%)	0 (0%)	
Ukupno	172 (100%)	85 (100%)	-

Na tabeli 11. se vidi da su muškarci sa PTMC statistički značajno češće imali metastaze u vratu, za razliku od žena. Pacijenti sa LNM su bili mlađi. Dominantno je preoperativno bio zastupljen eutiroidni status pacijenata u obe grupe, procentualno češći u grupi sa LNM. U grupi bez LNM procentualno je bilo više pacijenata sa hipertireozom i hipotireozom. Iako je dobijena statistički značajna razlika, rezultate treba uzeti sa rezervom zbog malog broja pacijenata sa hipertireozom i hipotireozom u obe grupe, u odnosu na eutiroidni status koji je preovladavao.

4.2.1.2. Povezanost ukupnih limfonodalnih metastaza u vratu sa histopatološkim karakteristikama oboljenja

Tabela 12. Povezanost ukupnih LNM sa histopatološkim karakteristikama

Karakteristika	Ukupne LN		Pearson χ^2 test
	Bez LNM	Sa LNM	
Veličina tumora (u mm)			
– Prosek (SD)	4.55 (2.77)	6.33 (3.03)	Wilcoxon signed rank W=4674.5, p=1.57*10 ⁻⁵
– Medijana (opseg)	4 (0.5-10)	7 (0.5-10)	
Veličina tumora (kat.)			
– ≤ 5 mm	115 (66.86%)	37 (43.53%)	$\chi^2_1=12.8149$; p=0.0003
– > 5 mm	57 (33.14%)	48 (56.47%)	
Kapsularna invazija			
– Ne	148 (86.05%)	55 (64.71%)	$\chi^2_1=14.5465$; p=0.0001
– Da	24 (13.95%)	29 (34.12%)	
– Bez podataka	0 (0%)	1 (1.18%)	
Vaskularna invazija			
– Ne	172 (100%)	84 (98.82%)	Fisher Exact Test: p=0.3307
– Da	0 (0%)	1 (1.18%)	
Broj tumora			
– Solitarni	110 (63.95%)	40 (47.06%)	$\chi^2_1=6.6820$; p=0.0097
– Multifokalni	62 (36.05%)	45 (52.94%)	
Bilateralnost			
– Unilateralni	24 (13.95%)	14 (16.47%)	$\chi^2_1=0.6574$; p=0.4175
– Bilateralni	38 (22.09%)	31 (36.47%)	
Pridružena patologija			
– Tiroiditis	85 (49.42%)	18 (21.18%)	$\chi^2_1=14.5029$; p=0.0001
– Struma	128 (74.42%)	59 (69.41%)	$\chi^2_1=0.3664$; p=0.5450
– Adenom	58 (33.72%)	21 (24.71%)	$\chi^2_1=0.8824$; p=0.3475
– NMT*	2 (1.16%)	5 (5.88%)	Fisher Exact Test: p=0.0293
– ostalo	2 (1.16%)	1 (1.18%)	Fisher Exact Test: p=1

*NMT: normalna morfologija tkiva

Iz tabele 12 se vidi da su pacijenti sa LNM imali značajno češće prisustvo:

- većih PTMC, i po apsolutnoj veličini (u mm) i po kategorijama veličine (> 5 mm)
- kapsularne invazije tumora
- multifokalnih tumora

Tiroiditis je značajno češće bio zastupljen u grupi pacijenata bez LNM.

Iako je kod pacijenata sa LNM bilo procentualno više bilateralnih nego unilateralnih multifokalnih tumora, nije dobijena statistički značajna razlika.

Zbog malih frekvencija grupa sa normalnom morfologijom tkiva kao i vaskularnom invazijom, dobijene rezultate testiranja treba prihvatiti sa rezervom.

4.2.1.3. Logistička regresiona analiza za prisustvo ukupnih LNM

Logistička regresiona analiza za prisustvo ukupnih LNM (kategorije: 0: ne; 1: da) urađena je nad grupom od 256 pacijenata koji su imali sve potrebne podatke. Kao prediktivni faktori za ishod, evaluirani su:

- pol - 0: žene; 1: muškarci
- starost - 0: starost > 45; 1: starost ≤ 45 godina
- veličina tumora - 0: veličina ≤ 5mm; 1: veličina > 5mm
- broj tumora - 0: solitarni; 1: multifokalni
- invazija kapsule - 0: ne; 1: da

Rezultati logističke regresione analize za prisustvo ukupnih LNM prikazani su na tabelama 13.i 14.

➤ **Univarijantna logistička regresiona analiza je dala sledeće rezultate:**

Tabela 13. Rezultati univarijantne logističke regresione analize za prisustvo ukupnih LNM

Varijabla	Kategorije	OR* (95%CI)	Likelihood Ratio test
Pol	1 : 0	2.8518 (1.4259-5.7642)	p = 0.003144
Starost	1 : 0	2.1477 (1.2666-3.6673)	p=0.00452
Veličina tumora	1 : 0	2.5628 (1.5058-4.4002)	p=5.079*10 ⁻⁴
Broj tumora	1 : 0	1.9516 (1.1512-3.3252)	p=0.01303
Invazija kapsule	1 : 0	3.2515 (1.7489-6.1094)	p = 1.997*10 ⁻⁴

*OR=ODDS Ratio

➤ **Multivarijantna logistička regresiona analiza je dala sledeće rezultate:**

Konačan model logističke regresione analize je sledeći aditivni model:

$$P(\text{ukupne LNM} = 1 \mid \text{pol, starost, veličina tumora, invazija kapsule}) = \frac{\exp(-1.7240 + \text{pol} * 1.0525 + \text{starost} * 0.7037 + \text{veličina tumora} * 0.6432 + \text{invazija kapsule} * 0.9635)}{(1 + \exp(-1.7240 + \text{pol} * 1.0525 + \text{starost} * 0.7037 + \text{veličina tumora} * 0.6432 + \text{invazija kapsule} * 0.9635))}$$
, a detalji rezultata ove analize dati su u narednoj tabeli.

Tabla 14. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize za prisustvo ukupnih LNM

Varijabla	Kategorije	OR* (95%CI)	Wald test	Likelihood Ratio test
Pol	1 : 0	2.8648 (1.3749-6.0435)	-	p = 0.00509
Starost	1 : 0	2.0212 (1.1516-3.5730)	-	p = 0.01459
Veličina tumora	1 : 0	1.9026 (1.0674-3.3928)	-	p = 0.02882
Broj tumora	1 : 0	-	p = 0.1680191	-
Invazija kapsule	1 : 0	2.6209 (1.3504-5.1231)	-	p = 0.00447

*OR=ODDS Ratio

Kao nezavnsni prediktori za prisustvo LNM ukupno u vratu su muški pol, starost ispod 45 god., veličina tumor preko 5 mm i prisustvo kapsularne invazije.

4.2.2. Centralne limfonodalne metastaze u vratu

4.2.2.1. Povezanost centralnih limfonodalnih metastaza u vratu sa karakteristikama pacijenata (demografskim i kliničkim)

Tabela 15. Povezanost centralnih LNM sa karakteristikama pacijenata

Karakteristika	Centralne LNM		test
	Bez LNM	Sa LNM	
Pol			
- žene	166 (88.3%)	52 (75.36%)	Pearson χ^2 $\chi^2_1=6.5613$; p=0.0104
- muškarci	22 (11.7%)	17 (24.64%)	
Starost (godine)			
- Prosek (SD)	49.21 (12.3)	43.35 (12.03)	Wilcoxon signed rank W=8225.5, p=0.0010
- Medijana (opseg)	50.5 (23-75)	42 (23-68)	
Starost (kategorije)			
- ≤ 45 god.	68 (36.17%)	40 (57.97%)	Pearson χ^2 $\chi^2_1=9.8463$; p=0.0017
- > 45 god.	120 (63.83%)	29 (42.03%)	
Tiroidni status			
- Eutireoza	134 (71.28%)	62 (89.86%)	Fisher Exact Test: p=0.0109
- Hipertireoza	23 (12.23%)	3 (4.35%)	
- Hipotireoza	29 (15.43%)	4 (5.8%)	
- Bez podataka	2 (1.06%)	0 (0%)	
Ukupno	188 (100%)	69 (100%)	-

Na tabeli 15. se vidi da su muškarci sa PTMC statistički značajno češće imali metastaze u centralnoj regiji vrata, za razliku od žena. Mlađi pacijenti su značajno češće imali metastaze u centralnoj regiji vrata. Dominantno je preoperativno bio zastupljen eutiroidni status pacijenata u obe grupe, procentualno češći u grupi sa LNM u centralnoj regiji vrata. U grupi bez centralnih LNM procentualno je bilo više pacijenata sa hipertireozom i hipotireozom. Iako je dobijena statistički značajna razlika, rezultate treba uzeti sa rezervom zbog malog broja pacijenata sa hipertireozom i hipotireozom u obe grupe, u odnosu na eutiroidni status koji je preovladavao.

4.3.2.2. Povezanost centralnih limfonodalnih metastaza u vratu sa histopatološkim karakteristikama oboljenja

Tabela 16. Povezanost centralnih LNM sa histopatološkim karakteristikama

Karakteristika	Ukupne LN		Pearson χ^2 test
	Bez LNM	Sa LNM	
Veličina tumora (u mm)			
– Prosek (SD)	4.64 (2.79)	6.5 (3.06)	Wilcoxon signed rank W=4054.5, p=2.56*10 ⁻⁵
– Medijana (opseg)	4 (0.5-10)	7 (0.5-10)	
Veličina tumora (kat.)			
– ≤ 5 mm	123 (65.43%)	29 (42.03%)	$\chi^2_1=11.4343$; p=0.0007
– > 5 mm	65 (34.57%)	40 (57.97%)	
Kapsularna invazija			
– Ne	159 (84.57%)	44 (63.77%)	$\chi^2_1=12.0079$; p=0.0005
– Da	29 (15.43%)	24 (34.78%)	
– Bez podataka	0 (0%)	1 (1.45%)	
Vaskularna invazija			
– Ne	188 (100%)	68 (98.55%)	Fisher Exact Test: p=0.2685
– Da	0 (0%)	1 (1.45%)	
Broj tumora			
– Solitarni	120 (63.83%)	30 (43.48%)	$\chi^2_1=8.6032$; p=0.0033
– Multifokalni	68 (36.17%)	39 (56.52%)	
Bilateralnost			
– Unilateralni	26 (13.83%)	12 (17.39%)	$\chi^2_1=0.6033$; p=0.4373
– Bilateralni	42 (22.34%)	27 (39.13%)	
Pridružena patologija			
– Tiroiditis	90 (47.87%)	13 (18.84%)	$\chi^2_1=13.4490$; p=0.0002
– Struma	137 (72.87%)	50 (72.46%)	$\chi^2_1=2.4810$; p=0.1152
– Adenom	62 (32.98%)	17 (24.64%)	$\chi^2_1=0.5208$; p=0.4705
– NMT*	3 (1.60%)	4 (5.8%)	Fisher Exact Test: p=0.0622
– ostalo	2 (1.06%)	1 (1.45%)	Fisher Exact Test: p=0.5693

*NMT: normalna morfologija tkiva

Iz tabele 16 se vidi da su pacijenti sa centralnim LNM imali značajno češće prisustvo:

- većih PTMC, i po apsolutnoj veličini (u mm) i po kategorijama veličine (> 5 mm)
- kapsularne invazije tumora
- multifokalnih tumora

Iako je u grupi sa centralnim LNM bilo procentualno više bilateralnih tumora, nije dobijena statistički značajna razlika.

S obzirom veličinu uzorka u grupi pacijenata sa vaskularnom invazijom, rezultate treba uzeti sa rezervom.

Tiroiditis je statistički bio značajno češće zastupljen u grupi pacijenata bez LNM.

4.3.2.3. Logistička regresiona analiza za prisustvo centralnih LNM

Logistička regresiona analiza za prisustva LNM centralno (kategorije: 0: ne; 1: da) urađena je nad grupom od 256 pacijenata koji su imali sve potrebne podatke. Kao prediktivni faktori za ishod, evaluirani su:

- pol - 0: žene; 1: muškarci
- starost - 0: starost > 45 godina; 1: starost ≤ 45 godina
- veličina tumora - 0: veličina ≤ 5mm; 1: veličina > 5mm
- broj tumora - 0: solitarni; 1: multifokalni
- invazija kapsule - 0:ne; 1: da

Rezultati logističke regresione analize za centralne LNM prikazani su na tabelama 17. i 18.

➤ **Univarijantna logistička regresiona analiza je dala sledeće rezultate:**

Tabela 17. Rezultati univarijantne logističke regresione analize za prisustvo centralnih LNM

Varijabla	Kategorije	OR* (95%CI)	Likelihood Ratio test
Pol	1 : 0	2.5152 (1.2294-5.0912)	p = 0.0105
Starost	1 : 0	2.5210 (1.4362-4.4798)	p=0.001243
Veličina tumora	1 : 0	2.5448 (1.449-4.5168)	p=0.001124
Broj tumora	1 : 0	2.2353 (1.2759-3.9506)	p=0.004902
Invazija kapsule	1 : 0	2.9906 (1.5794-5.6570)	p = 8.48*10 ⁻⁴

*OR=ODDS Ratio

➤ Multivarijantna logistička regresiona analiza je dala sledeće rezultate:

Konačan model logističke regresione analize je sledeći aditivni model:

$$P(\text{centralne LNM} = 1 \mid \text{pol, starost, veličina tumora, invazija kapsule}) = \frac{\exp(-2.1014 + \text{pol} * 0.9237 + \text{starost} * 0.8736 + \text{veličina tumora} * 0.6310 + \text{invazija kapsule} * 0.8767)}{(1 + \exp(-2.1014 + \text{pol} * 0.9237 + \text{starost} * 0.8736 + \text{veličina tumora} * 0.6310 + \text{invazija kapsule} * 0.8767))}$$

a detalji rezultata ove analize dati su u narednoj tabeli.

Tabela 18. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize za prisustvo centralnih LNM

Parametar	Kategorije	OR (95%CI)	Wald test	Likelihood Ratio test
Pol	1 : 0	2.5186 (1.1799-5.3442)	-	p = 0.01593
Starost	1 : 0	2.3954 (1.3244-4.3895)	-	p = 0.00414
Veličina tumora	1 : 0	1.8795 (1.02135-3.4652)	-	p = 0.04223
Broj tumora	1 : 0	-	p = 0.05871561	
Invazija kapsule	1 : 0	2.4029 (1.2136-4.7450)	-	p = 0.01142

*OR=ODDS Ratio

Kao nezavnsni prediktori za prisustvo centralnih LNM su muški pol, starost ispod 45 god., veličina tumor preko 5 mm i prisustvo kapsularne invazije.

4.2.3. Lateralne limfonodalne metastaze u vratu

4.2.3.1. Povezanost lateralnih limfonodalnih metastaza u vratu sa karakteristikama pacijenata (demografskim i kliničkim)

Tabela 11. Povezanost lateralnih LNM sa karakteristikama pacijenata

Karakteristika	Lateralne LNM		Test
	Bez LNM	Sa LNM	
Pol			
– žene	183 (88.83%)	35 (68.63%)	Pearson χ^2 $\chi^2_1=12.9680$; p=0.0003
– muškarci	23 (11.17%)	16 (31.37%)	
Starost (godine)			
– Prosek (SD)	48.54 (12.47)	43.98 (11.97)	Wilcoxon signed rank W=6375; p=0.0182
– Medijana (opseg)	49.5 (23-75)	44 (25-67)	
Starost (kategorije)			
– ≤ 45 god.	80 (38.83%)	28 (54.90%)	Pearson χ^2 $\chi^2_1=4.3314$; p=0.0374
– > 45 god.	126 (61.17%)	23 (45.10%)	
Tiroidni status			
– Eutireoza	149 (72.33%)	47 (92.16%)	Fisher Exact Test p=0.0110
– Hipertireoza	25 (12.14%)	1 (1.96%)	
– Hipotireoza	30 (14.56%)	3 (5.88%)	
– Bez podataka	2 (0.97%)	0 (0%)	
Ukupno	206 (100%)	51 (100%)	-

Na tabeli 19. se vidi da su muškarci sa PTMC statistički značajno češće imali metastaze u lateralnoj regiji vrata, za razliku od žena. Mlađi pacijenti su značajno češće imali metastaze u lateralnoj regiji vrata. Dominantno je preoperativno bio zastupljen eutiroidni status pacijenata u obe grupe, procentualno češći u grupi sa LNM i u lateralnoj regiji vrata. U grupi bez lateralnih LNM procentualno je bilo više pacijenata sa hipertireozom i hipotireozom. Iako je dobijena statistički značajna razlika, rezultate treba uzeti sa rezervom zbog malog broja pacijenata sa hipertireozom i hipotireozom u obe grupe, u odnosu na eutiroidni status koji je bio dominantan.

4.2.3.2. Povezanost lateralnih limfonodalnih metastaza u vratu sa histopatološkim karakteristikama oboljenja

Tabela 20. Povezanost lateralnih LNM sa histopatološkim karakteristikama

Karakteristika	Lateralne LNM		Pearson χ^2 test
	Bez LNM	Sa LNM	
Veličina tumora (u mm)			
– Prosek (SD)	4.83 (2.88)	6.37 (3.03)	Wilcoxon signed rank W=3572.5, p=0.0013
– Medijana (opseg)	4.25 (0.5-10)	7 (0.5-10)	
Veličina tumora (kat.)			
– ≤ 5 mm	131 (63.59%)	21 (41.18%)	$\chi^2_1=8.5005$; p=0.0035
– > 5 mm	75 (36.41%)	30 (58.82%)	
Kapsularna invazija			
– Ne	173 (83.98%)	30 (58.82%)	$\chi^2_1=14.0937$; p=0.0002
– Da	33 (16.02%)	20 (39.22%)	
– Bez podataka	0 (0%)	1 (1.96%)	
Vaskularna invazija			
– Ne	206 (100%)	50 (98.04%)	Fisher Exact Test: p=0.1984
– Da	0 (0%)	1 (1.96%)	
Broj tumora			
– Solitarni	127 (61.65%)	23 (45.10%)	$\chi^2_1=4.6091$; p=0.0318
– Multifokalni	79 (38.35%)	28 (54.90%)	
Bilateralnost			
– Unilateralni	30 (14.56%)	8 (15.69%)	$\chi^2_1=0.7982$; p=0.3716
– Bilateralni	49 (23.79%)	20 (39.22%)	
Pridružena patologija			
– Tiroiditis	92 (44.66%)	11 (21.57%)	$\chi^2_1=5.5717$; p=0.0182
– Struma	155 (75.24%)	32 (62.75%)	
– Adenom	68 (33.01%)	11 (21.57%)	$\chi^2_1=0.9628$; p=0.3265
– NMT*	4 (1.94%)	3 (5.88%)	
– ostalo	3 (1.46%)	0 (0%)	Fisher Exact Test: p=0.1027 Fisher Exact Test: p=1
LNM centralne regije			
– Bez LNM	172 (83.5%)	16 (31.37%)	$\chi^2_1=56.5478$; p=5.48*10 ⁻¹⁴
– Sa LNM	34 (16.5%)	35 (68.63%)	

*NMT: normalna morfologija tkiva

Iz tabele 20. se vidi da su pacijenti sa lateralnim LNM imali značajno češće prisustvo:

- većih PTMC, i po apsolutnoj veličini (u mm) i po kategorijama veličine (>5 mm)
- kapsularne invazije tumora
- multifokalnih tumora
- centralnih LNM

Iako je u grupi sa lateralnim LNM bilo procentualno više bilateralnih tumora, nije dobijena statistički značajna razlika.

S obzirom veličinu uzorka u grupi pacijenata sa vaskularnom invazijom, rezultate treba uzeti sa rezervom.

Tiroiditis je statistički bio značajno češće zastupljen u grupi pacijenata bez LNM.

Pacijenti koji su imali metastaze u In centralne regije vrata imali su statistički značajno češće metastaze u In lateralne regije vrata.

4.2.3.3. Logistička regresiona analiza za prisustvo lateralnih LNM

Logistička regresiona analiza za prisustvo lateralnih LNM (kategorije: 0: ne; 1: da) urađena je nad grupom od 256 pacijenata koji su imali sve potrebne podatke. Kao prediktivni faktori za ishod, evaluirani su:

- pol - 0: žene; 1: muškarci
- starost - 0: starost > 45 godina; 1: starost ≤ 45 godina
- veličina tumora - 0: veličina ≤ 5mm; 1: veličina > 5mm
- broj tumora - 0: solitarni; 1: multifokalni
- invazija kapsule - 0: ne; 1: da
- centralne LNM - 0: ne; 1: da

Rezultati logističke regresione analize za ukupne LNM prikazani su na tabelama 21. i 22.

➤ Univarijantna logistička regresiona analiza je dala sledeće rezultate:

Tabela 21. Rezultati univarijantne logističke regresione analize za prirstvo lateralnih LNM

Varijabla	Kategorije	OR* (95%CI)	Likelihood Ratio test
Pol	1 : 0	3.7442 (1.7769-7.8017)	p = 6.489*10 ⁻⁴
Starost	1 : 0	2.0045 (1.0764-3.7753)	p=0.02838
Veličina tumora	1 : 0	2.4121 (1.2918-4.5721)	p=0.005682
Broj tumora	1 : 0	1.8872 (1.0134-3.5420)	p=0.04528
Invazija kapsule	1 : 0	3.4949 (1.7652-6.8803)	p = 3.982*10 ⁻⁴
Centralne LNM	1 : 0	10.7500 (5.4341-22.1190)	p = 2.39*10 ⁻¹²

*OR=ODDS Ratio

➤ Multivarijantna logistička regresiona analiza je dala sledeće rezultate:

Konačan model logističke regresione analize je sledeći aditivni model:

$P(\text{lateralne LNM} = 1 \mid \text{pol, invazija kapsule, centralne LNM}) = \exp(-2.7738 + \text{pol} * 1.1292 + \text{invazija kapsule} * 0.9257 + \text{centralne LNM} * 2.1752) / (1 + \exp(-2.7738 + \text{pol} * 1.1292 + \text{invazija kapsule} * 0.9257 + \text{centralne LNM} * 2.1752))$, a detalji rezultata ove analize dati su u narednoj tabeli.

Tabela 21. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize za prisustvo lateralnih LNM

Varijabla	Kategorije	OR* (95%CI)	Wald test	Likelihood Ratio test
Pol	1 : 0	3.0932 (1.3118-7.2564)	-	p = 0.00925
Starost	1 : 0	-	p = 0.3582917	-
Veličina tumora	1 : 0	-	p = 0.3558069	-
Broj tumora	1 : 0	-	p = 0.9952023	-
Invazija kapsule	1 : 0	2.5238 (1.1489-5.4980)	-	p = 0.01986
Centralne LNM	1 : 0	8.8036 (4.3316-18.5305)	-	p = 3.79*10 ⁻⁹

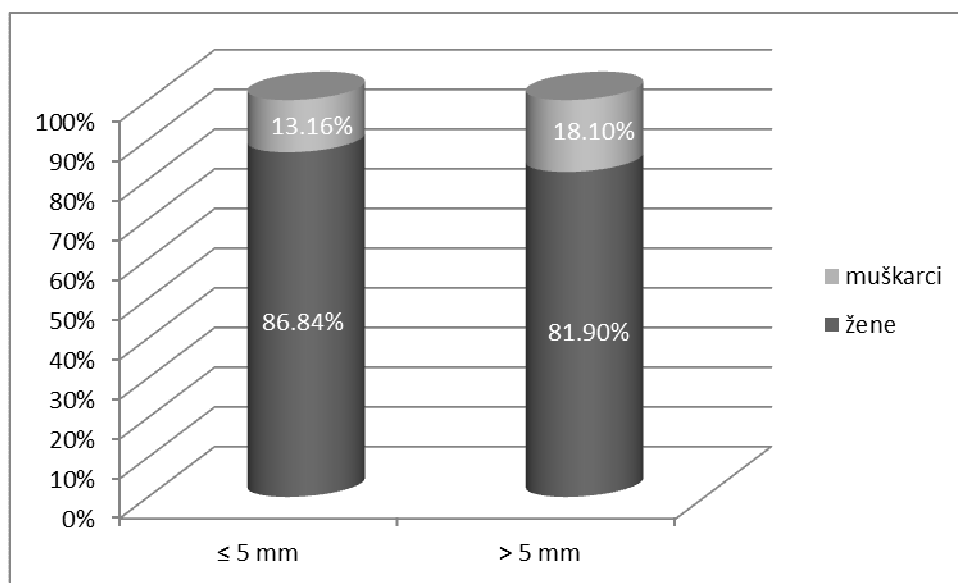
*OR=ODDS Ratio

Kao nezavnsni prediktori za prisustvo lateralnih LNM su muški pol, prisustvo kapsularne invazije i prisustvo LNM u centralnoj regiji vrata.

4.3. Veličina tumora (≤ 5 vs > 5) i njihova povezanost sa karakteristikama pacijenata i tumora

4.3.1. Povezanost veličine tumora (≤ 5 vs > 5) sa demografskim karakteristikama pacijenata

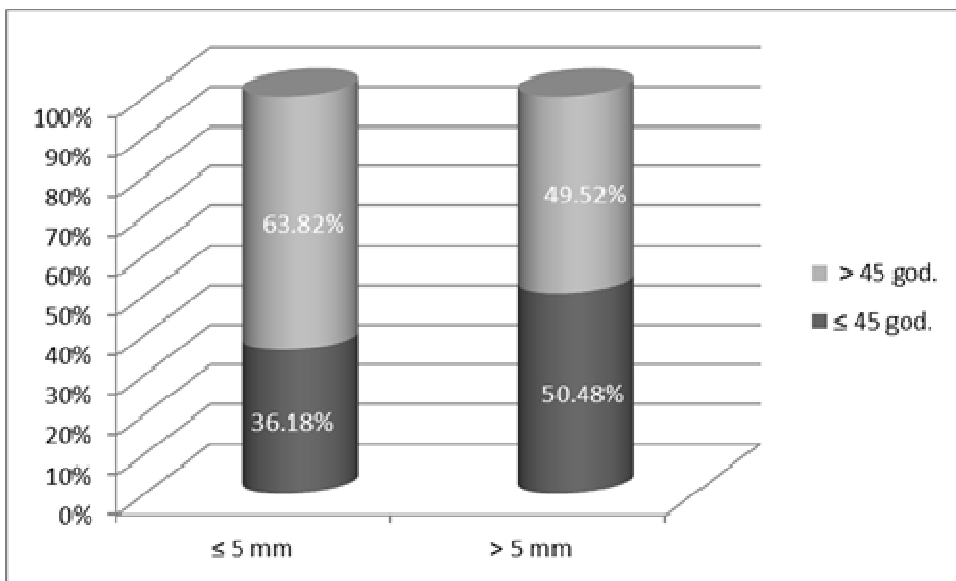
Na grafikonu 8. prikazana je zastupljenost polova u grupi sa tumorima ≤ 5 mm i > 5 mm.



Grafik 8. Distribucija veličine tumora u odnosu na pol

Na grafikonu 8. se vidi da su žene bile zastupljenije u obe kategorije veličine tumora. Nešto su zastupljeniji muškarci bili u grupi pacijenata sa većim tumorima u odnosu na manje tumore, ali nije zabeležena statistički značajna razlika (Pearson $\chi^2=1.1761$; $df=1$; $p=0.2781$).

Na grafikonu 9. i tabeli 23. prikazani su odnos veličine tumora prema starosti pacijenata.



Grafik 9. Distribucija veličine tumora u odnosu na starosne kategorije

Na grafikonu 9. vidi se da je značajno više bilo mlađih pacijenata u grupi sa većim tumorima u odnosu na manje tumore (Pearson $\chi^2=5.2064$; $df=1$; $p=0.0225$).

Tabela 23. Kategorije veličine tumora i starost

Kategorije veličine tumora	Starost (god)
≤ 5 mm	
Prosek (SD)	49.03 (12.05)
Mediana (opseg)	49.5 (23-73)
> 5 mm	
Prosek (SD)	45.62 (12.87)
Mediana (opseg)	45 (23-75)
<i>Test : $W=9168.5$, $p=0.0425$</i>	

Na tabeli 23. se vidi da su pacijenti u grupi većih tumora bili prosečno mlađi (prosek oko 46 godina) u odnosu na grupu sa manjim tumorima (oko 49 godina). Razlika je bila statistički značajna.

4.3.2. Povezanost veličine tumora (≤ 5 vs > 5) sa histopatološkim karakteristikama oboljenja

Na tabeli 24. prikazan je odnos veličine tumora i pojedinih patohistoloških karakteristika tumora.

Tabela 24. Patohistološke karakteristike u odnosu na kategorije veličine tumora

Karakteristike tumora	≤ 5 mm (%)	> 5 mm (%)	Pearson χ^2 test
Veličina tumora (u mm)			
- Prosek (SD)	2.98 (1.48)	8.15 (1.57)	Wilcoxon signed rank W=0; p=4.81*10 ⁻⁴²
- Mediana (Opseg)	3 (0.5-5)	8 (6-10)	
Broj tumora			
- Solitarni	93 (61.18%)	57 (54.29%)	$\chi^2_{1}=1.2162$; p=0.2701
- Multipli	59 (38.82%)	48 (45.71%)	
=Unilateralni	31 (20.39%)	7 (6.67%)	$\chi^2_{1}=16.6523$; p=4.49*10 ⁻⁵
=Bilateralni	28 (18.42%)	41 (39.05%)	
Veličina najmanjeg fokusa (u mm)			
- Prosek (SD)	1.4 (1.02)	2.22 (1.75)	W=573; p=0.0118
- Mediana (Opseg)	1 (0.4-5)	2 (0.5-8)	
Kapsularna invazija			
- Ne	134 (88.16%)	69 (65.71%)	$\chi^2_{1}=17.8947$; p=2.33*10 ⁻⁵
- Da	18 (11.84%)	35 (33.33%)	
- Bez podataka	0 (0%)	1 (0.95%)	
Vaskularna invazija			
- Ne	151 (99.34%)	105 (100%)	Fisher Exact Test: p=1
- Da	1 (0.66%)	0 (0%)	
Pridružena patologija			
- Tiroiditis	60 (39.47%)	43 (40.95%)	$\chi^2_{1}=0.3236$; p=0.5694
- Struma	121 (79.61%)	66 (62.86%)	$\chi^2_{1}=6.5814$; p=0.0103
- Adenom	60 (39.47%)	19 (18.1%)	$\chi^2_{1}=11.9552$; p=0.0005
- Normalna morfologija tkiva	2 (1.32%)	5 (4.76%)	Fisher Exact Test:p=0.1173
- Ostalo	2 (1.32%)	1 (0.95%)	Fisher Exact Test: p=1
Ukupno pacijenata	152 (100%)	105 (100%)	

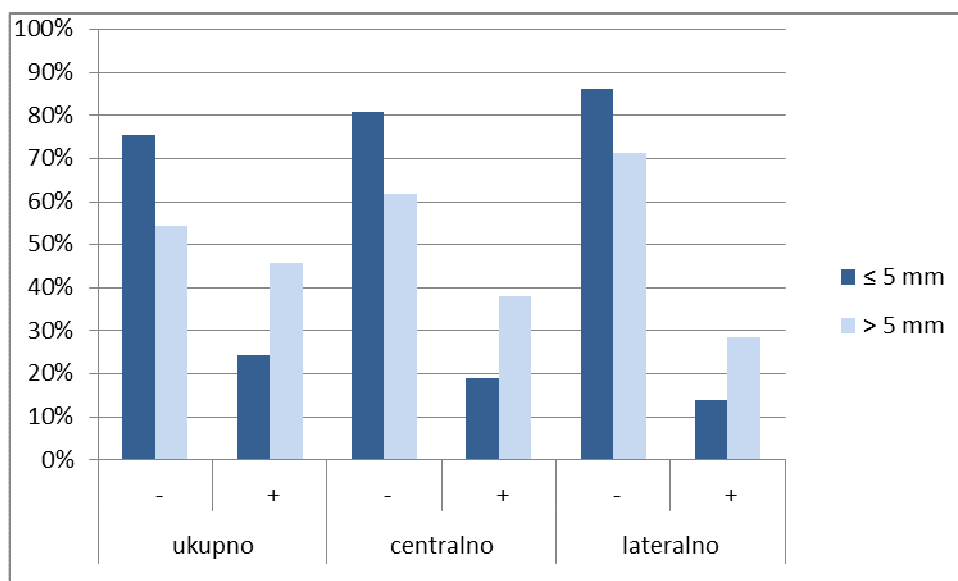
Na tabeli 24. se vidi da bilateralni tumori i tumori sa kapsularnom invazijom statistički značajno češće bili prisutni u grupi pacijenata sa tumorima većim od 5 mm. Samo je 1 pacijent u grupi sa tumorom ≤ 5 mm imao vaskularnu invaziju, tako da testiranje na ovu varijablu nije bilo moguće. Struma i adenomi su bili statistički značajno češća pridružena patologija u grupi manjih tumora.

4.3.3. Povezanost veličine tumora (≤ 5 vs > 5) sa limfonodalnim metastazama

Procenat limfonodalnih metastaza u vratu prema kategorijama veličine tumora prikazan je tabelarno i na grafikonu (tabela 25, grafikon 10).

Tabela 25. LNM i kategorije veličine tumora

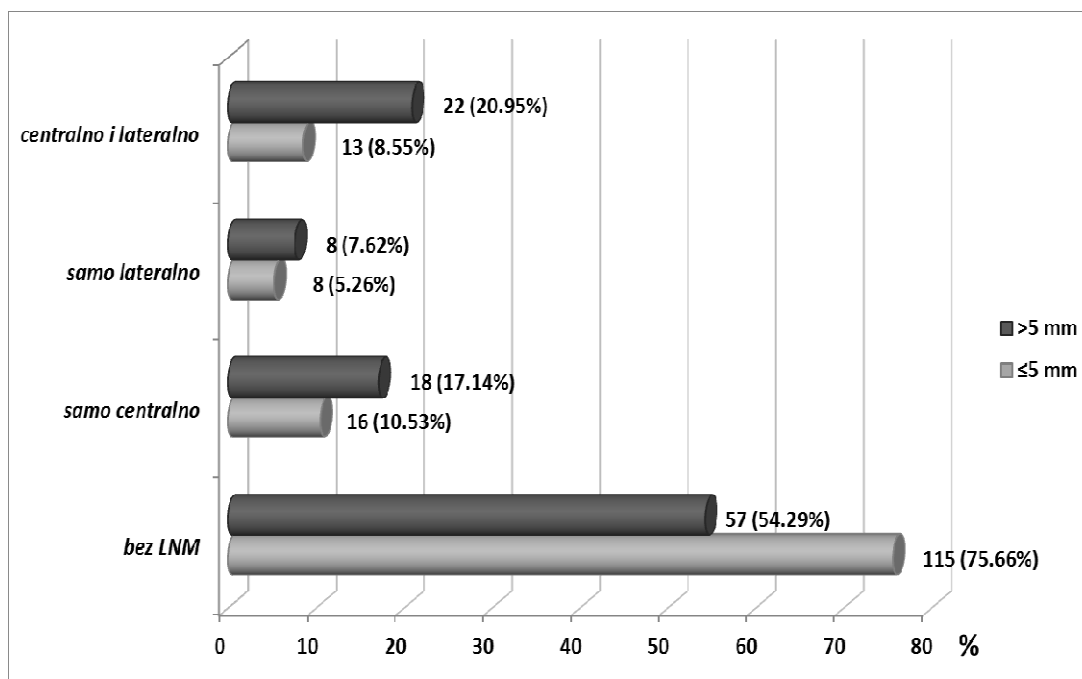
Lokalizacija LNM	≤ 5 mm	> 5 mm	Pearson χ^2 Test
Lateralno			
- Bez metastaza	131 (86.18%)	75 (71.43%)	$\chi^2_1=8.5005$; p=0.0035
- Sa metastazama	21 (13.82%)	30 (28.57%)	
Centralno			
- Bez metastaza	123 (80.92%)	65 (61.90%)	$\chi^2_1=11.4343$; p=0.0007
- Sa metastazama	29 (19.08%)	40 (38.10%)	
Ukupno			
- Bez metastaza	115 (75.66%)	57 (54.29%)	$\chi^2_1=12.8149$; p=0.0003
- Sa metastazama	37 (24.34%)	48 (45.71%)	



Grafikon 10. LNM prema kategorijama veličine tumora

Na tabeli 25. i grafikonu 10. se vidi da su LNM ukupno u vratu, kao i u centralnoj i lateralnoj regiji posebno, statistički značajno češće u grupi tumora većih od 5 mm.

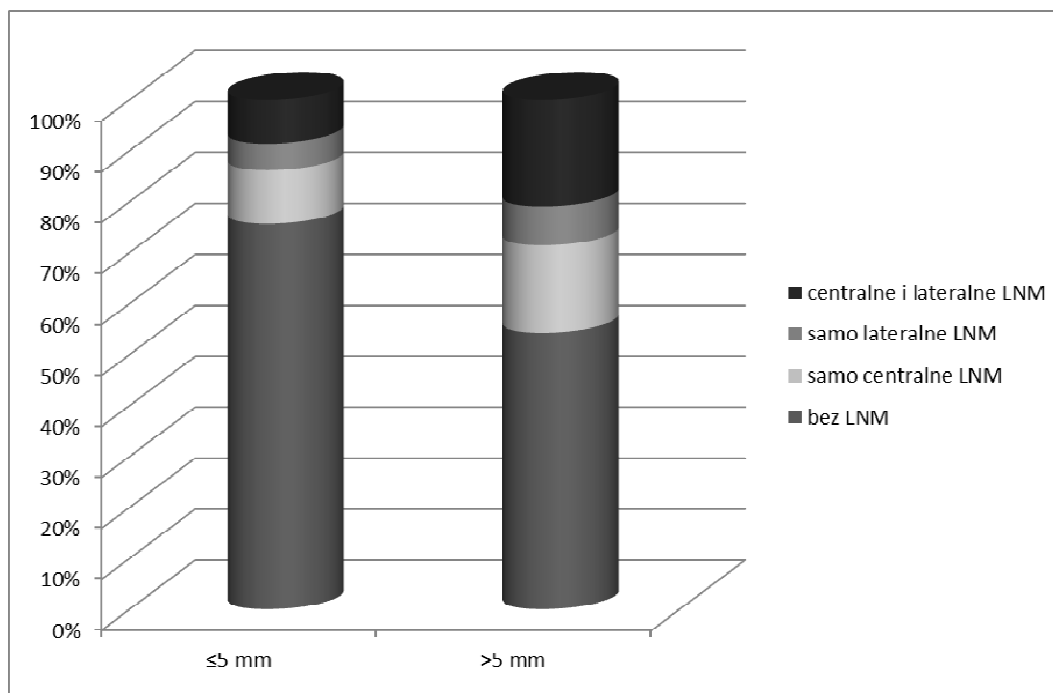
Na grafikonu 11. takođe su prikazane LNM po regijama vrata u odnosu na kategorije veličine tumora.



Pearson χ^2 Test: $\chi^2_1=13.8582$; $p=0.0031$

Grafikon 11. Odnos LNM po regijama vrata i kategorije veličine tumora

Na grafikonu 11. se takođe vidi da su pacijenti sa većim tumorima imali značajno češće metastaze u vratu. Bilo je oko 10% pacijenata sa tumorima ≤ 5 mm stadijuma pN1a, dok je u grupi sa tumorima većim od 5 mm bilo oko 17% pacijenata u tom stadijumu (metastaze prisutne samo u centralnoj regiji vrata). Bilo je više pacijenata pN1b stadijuma u grupi sa tumorima većim od 5 mm (28.57%) u odnosu na grupu sa manjim tumorima (13.82%). Skip metastaze su značajno češće bile prisutne u grupi pacijenata sa većim tumorima (7.62%) u odnosu na pacijente sa manjim tumorima (5.26%).



Grafikon 12. Parovi kategorija LNM

Tabela 26. Rezultat statističke analize za parove kategorija lokalizacije LNM

Parovi kategorija lokalizacije LNM	Pearson χ^2 test
Bez LNM vs Samo centralne LNM	$\chi^2_1=3.9905$; $p=0.0457$
Bez LNM vs Samo lateralne LNM	$\chi^2_1=1.1697$; $p=0.2794$
Bez LNM vs Centralne i lateralne LNM	$\chi^2_1=9.6604$; $p=0.0019^*$
Samo centralne LNM vs Samo lateralne LNM	$\chi^2_1=0$; $p=1$
Samo centralne LNM vs Centralne i lateralne LNM	$\chi^2_1=0.3485$; $p=0.5549$
Samo lateralne LNM vs Centralne i lateralne LNM	$\chi^2_1=0.3126$; $p=0.5761$

* značajnost procenjena u odnosu na Bonferroni korekciju α -vrednosti ($0.05/6=0.0083$)

Dodatnim testiranjem parova kategorija sa različitim lokalizacijama metastaza pokazano je da su kod pacijenata bez metastaza statistički značano učestaliji PTMC ≤ 5 mm, u komparaciji sa pacijentima koji imaju metastaze i u centralnoj i u lateralnoj regiji vrata, kod kojih su učestaliji veći tumori (tabela 26.).

4.3.3.1. Prediktivni faktori za pojavu LNM kod PTMC ≤ 5 mm

Na tabeli 27. prikazan je odnos pola, starosti, multifokalnosti, bilateralnosti i kapsularne invazije sa pojavom LNM kod PTMC ≤ 5 mm.

Tabela 27. Odnos između pola, starosti, multifokalnosti, bilateralnosti i kapsularne invazije sa LNM kod tumora ≤ 5 mm

Karakteristike	LNM u grupi sa PTMC ≤ 5 mm - N (%)					
	Ukupno		Lateralno		Centralno	
	+	-	+	-	+	-
Pol						
Žene	26 (70.27)	106 (92.17)	12 (57.14)	120 (91.60)	20 (68.97)	112 (91.06)
Muškarci	11 (29.73)	9 (7.83)	9 (42.86)	11 (8.40)	9 (31.03)	11 (8.94)
Pearson χ^2 test	$\chi^2_{1}=11.7536; p=0.0006$		$\chi^2_{1}=18.8090; p=1.44*10^{-5}$		$\chi^2_{1}=10.0228; p=0.0015$	
Starost						
≤ 45 god.	18(48.65)	37 (32.17)	11 (52.38)	44 (33.59)	15 (51.72)	40 (32.52)
> 45 god.	19 (51.35)	78 (67.83)	10 (47.62)	87 (66.41)	14 (48.28)	83 (67.48)
Pearson χ^2 test	$\chi^2_{1}=3.2904; p=0.0697$		$\chi^2_{1}=2.7682; p=0.0961$		$\chi^2_{1}=3.7479; p=0.0528$	
Broj tumora						
Solitarni	16 (43.24)	77 (66.96)	8 (38.10)	85 (64.89)	13 (44.83)	80 (65.04)
Multipli	21 (56.76)	38 (33.04)	13 (61.90)	46 (35.11)	16 (55.17)	43 (34.96)
Pearson χ^2 test	$\chi^2_{1}=6.6281; p=0.0100$		$\chi^2_{1}=5.4696; p=0.0193$		$\chi^2_{1}=4.0372; p=0.0445$	
Bilateralnost						
Unilateralni	9 (24.32)	22 (19.13)	4 (19.05)	27 (20.61)	7 (24.14)	24 (19.51)
Bilateralni	12 (32.43)	16 (13.91)	9 (42.86)	19 (14.50)	9 (31.03)	19 (15.45)
Pearson χ^2 test	$\chi^2_{1}=1.2266; p=0.2680$		$p=0.1158^*$		$\chi^2_{1}=0.6806; p=0.4094$	
Kapsularna invazija						
Ne	30 (81.08)	104 (90.43)	17 (80.95)	117 (89.31)	24 (82.76)	110 (89.43)
Da	7 (18.92)	11 (9.57)	4 (19.05)	14 (10.69)	5 (17.24)	13 (10.57)
Pearson χ^2 test	$\chi^2_{1}=2.3460; p=0.1256$		$p=0.2787^*$		$\chi^2_{1}=1.0007; p=0.3171$	

* Fisher Exact Test; + sa LNM; - bez LNM

Na tabeli 27. vidi se da su LNM metastaze kod PTMC ≤ 5 mm su češće kod muškaraca i kod multifokalnih tumora, pa se oni smatraju prediktivnim faktorima za pojavu LNM kod PTMC ≤ 5 mm.

4.3.3.2. Prediktivni faktori za pojavu LNM kod PTMC > 5 mm

Na tabeli 28. prikazan je odnos pola, starosti, multifokalnosti, bilateralnosti i kapsularne invazije sa pojavom LNM kod PTMC > 5 mm.

Tabela 28. Odnos između pola, starosti, multifokalnosti, bilateralnosti i kapsularne invazije sa LNM kod tumora > 5 mm

Karakteristike	LNM u grupi sa PTMC > 5 mm - N (%)					
	Ukupno		Lateralno		Centralno	
	+	-	+	-	+	-
Pol						
Žene	38 (79.17)	48 (84.21)	23 (76.67)	63 (84.00)	32 (80.00)	54 (83.08)
Muškarci	10 (20.83)	9 (15.79)	7 (23.33)	12 (16.00)	8 (20.00)	11 (16.92)
Pearson χ^2 test	$\chi^2_1=0.4473$; $p=0.5036$		$\chi^2_1=0.7775$; $p=0.3779$		$\chi^2_1=0.1582$; $p=0.6908$	
Starost						
≤ 45 god.	28 (58.33)	25 (43.86)	17 (56.67)	36 (48.00)	25 (62.50)	28 (43.08)
> 45 god.	20 (41.67)	32 (56.14)	13 (43.33)	39 (52.00)	15 (37.50)	37 (56.92)
Pearson χ^2 test	$\chi^2_1=2.1836$; $p=0.1395$		$\chi^2_1=0.6439$; $p=0.4223$		$\chi^2_1=3.7369$; $p=0.0532$	
Broj tumora						
Solitarni	24 (50.00)	33 (57.89)	15 (50.00)	42 (56.00)	17 (42.50)	40 (61.54)
Multipli	24 (50.00)	24 (42.11)	15 (50.00)	33 (44.00)	23 (57.50)	25 (38.46)
Pearson χ^2 test	$\chi^2_1=0.6544$; $p=0.4185$		$\chi^2_1=0.3108$; $p=0.5771$		$\chi^2_1=3.6167$; $p=0.0572$	
Bilateralnost						
Unilateralni	5 (10.42)	2 (3.51)	4 (13.33)	3 (4.00)	5 (12.50)	2 (3.08)
Bilateralni	19 (39.58)	22 (38.60)	11 (36.67)	30 (40.00)	18 (45.00)	23 (35.38)
Pearson χ^2 test	$p=0.4158^*$		$p=0.1830^*$		$p=0.2365^*$	
Kapsularna invazija						
Ne	25 (52.08)	44 (77.19)	13 (43.33)	56 (74.67)	20 (50.00)	49 (75.38)
Da	22 (45.83)	13 (22.81)	16 (53.33)	19 (25.33)	19 (47.50)	16 (24.62)
Pearson χ^2 test	$\chi^2_1=6.6461$; $p=0.0099$		$\chi^2_1=8.3396$; $p=0.0039$		$\chi^2_1=6.3419$; $p=0.0118$	

* Fisher Exact Test; + sa LNM; - bez LNM

Na tabeli 28. se vidi da su PTMC > 5 mm sa kapsularnom invazijom češće su dali metastaze u LNM vrata, pa je tako kapsularna invazija jedini prediktivni faktor za pojavu metastaza kod PTMC > 5 mm.

4.4. Sentinel limfni nodusi lateralne regije vrata kod klinički N0 pacijenata

Radi testiranja provere SLN, sprovedena je studija preseka na 219 cN0 pacijenata.

4.4.1. Karakteristike i stopa detekcije sentinel limfnih nodusa

Tabela 29. Karakteristike SLN i ukrštena analiza HP nalaza SLN

Karakteristike SLN	N (%)
Prebojenost	
- Prebojeni SLN	153 (69.86)
- Nprebojeni LN	58 (26.48)
- Sampling LN	8 (3.65)
Ex tempore analiza svih LN	
- Benigno	203 (92.69)
- Maligno	11 (5.02)
- Parafin	4 (1.82)
- Standardni HP	1 (0.46)
Definitivni HP svih LN	
- Benigno	201 (91.78%)
- Maligno	18 (8.22%)
Ex tempore & definitivni HP svih LN	
- Maligno & Maligno	10 (4.57)
- Maligno & Benigno	1 (0.46)
- Benigno & Maligno	5 (2.28)
- Benigno & Benigno	198 (90.41)
- Parafin & Benigno	1 (0.46)
- Parafin & Maligno	3 (1.37)
- Samo definitivni HP	1 (0.46)
Ukupno	219 (100)

Iz tabele 29. se može zaključiti da je stopa identifikacije SLN iznosila 72.51% (153 od 211 kod kojih je korišćena vitalna boja), dok kod 8 pacijenata nije korišćena vitalna boja već je urađen sampling LN lateralne regije vrata. Takođe na tabeli treba primetiti da kod 4 pacijenta ex tempore nalaz nije utvrdio prirodu LN (parafin), a kod jednog pacijenta je LN poslat direktno na definitivnu HP analizu, bez prethodne ex tempore provere. Od 4 pacijenta kod kojih se patolog nije izjasnio o prirodi LN na ex

tempore analizi (parafin), kod 3 je definitivni HP nalaz potvrdio maligne LN, a kod jednog pacijenta je LN na definitivnom HP pregledu bio benigni.

4.4.2. Ispitivanje senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i tačnosti metode provere limfnih nodusa lateralne regije vrata i sentinela u detekciji LNM kod klinički N0 pacijenata

Tabela 30. Ukrštena analiza HP nalaza LN/SLN na kojima su testirani validnost, prediktivnost i tačnost metode ex tempore provere LN/SLN lateralne regije vrata

Svi LN Ex tempore	Definitivni HP		Ukupno
	<i>Maligno</i>	<i>Benigno</i>	
<i>Maligno</i>	10	1	11
<i>Benigno</i>	5	198	203
Ukupno	15	199	214
Samo SLN Ex tempore	Definitivni HP		
	<i>Maligno</i>	<i>Benigno</i>	
<i>Maligno</i>	8	0	8
<i>Benigno</i>	4	138	142
Ukupno	12	138	150

Tabela 31. Validnost, prediktivnost i tačnost metode ex tempore provere LN i SLN lateralne regije vrata

Statistička evaluacija metode LN	Procenat
- Senzitivnost	66.67
- Specifičnost	99.50
- Pozitivna prediktivna vrednost	90.91
- Negativna prediktivna vrednost	97.54
- Tačnost metode	97.20
Statistička evaluacija metode SLN	
- Senzitivnost	66.67
- Specifičnost	100.00
- Pozitivna prediktivna vrednost	100.00
- Negativna prediktivna vrednost	97.18
- Tačnost metode	97.33

Validnost, prediktivnost i tačnost metode ex tempore provjera svih LN lateralne regije vrata (i sentinela i non-sentinela) testirani su na 214 pacijenata kod kojih smo imali podatke o ex tempore nalazu LN kao i o definitivnom HP nalazu LN. Pacijenti sa ex tempore nalazom “parafin” i jedan pacijent kod koga nije rađena ex tempore provjera LN, nisu uključeni u testiranje (tabela 29. i 30.). Isti postupak je ponovljen na obojenim LN (SLN) kod 150 pacijenata koji su imali podatke o ex tempore i definitivnom nalazu SLN (tabela 30.).

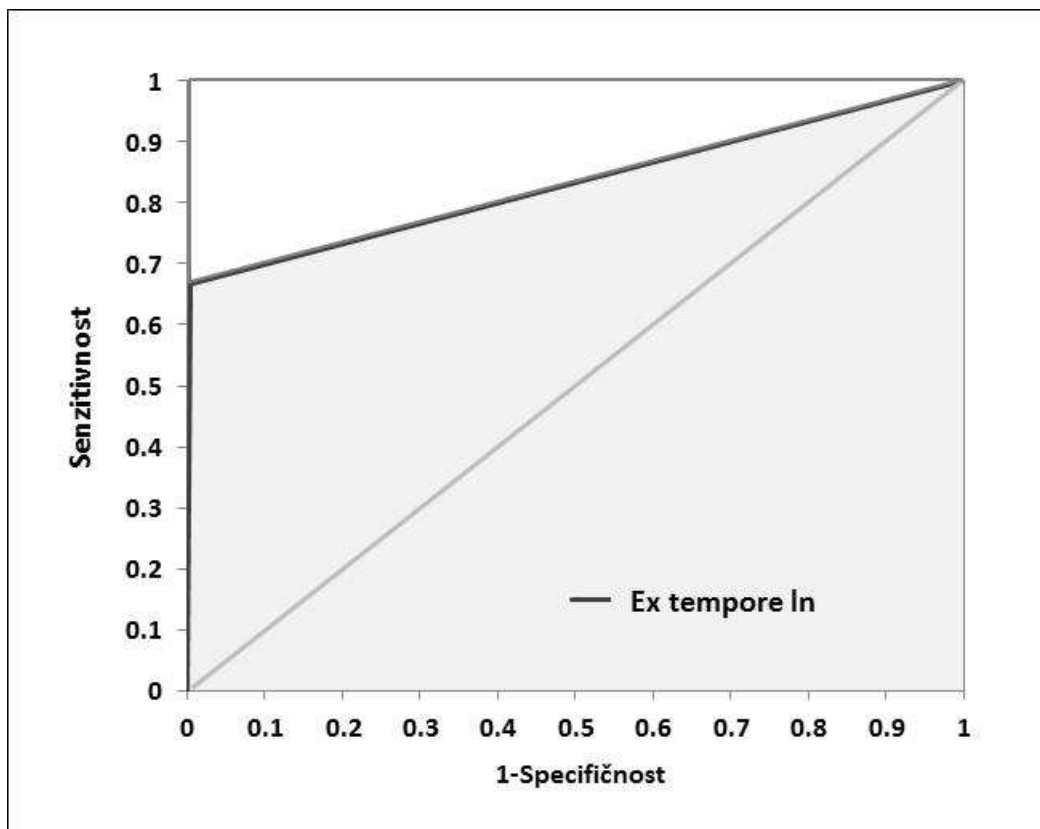
Senzitivnost testa, proporcija osoba kod kojih metastaze u LN postoje i koje su detektovane ovom metodom je 66.67%, za sve LN, kao i za SLN. Specifičnost testa, proporcija osoba kod kojih metastaze u LN ne postoje i koje su kao takve tačno identifikovane, iznosila je 99.5 % za sve LN, dok je za SLN iznosila 100%. Proporcija pacijenata kod kojih je ex tempore analiza ukazala na prisustvo metastaza u LN, što je i potvrđeno definitivnim HP nalazom (PPV) iznosila je 90.91% za sve LN, a za SLN 100%. Proporcija pacijenata kod kojih je nalaz LN na ex tempore analizi bio negativan (benigno) što je i potvrđeno definitivnim HP nalazom (NPV) iznosio je 97.54% za sve LN, i 97.18% za SLN. Ukupna tačnost metode za sve LN je iznosila 97.2%, a za SLN 97.33% (tabela 31.)

Tabela 32. Površina ispod ROC krive

Karakteristike	Ex tempore LN
AUC ROC*	83.08%
95% CI za AUC ROC	70.73%-95.44%
Likelihood ratio test**	p = 1.178*10⁻¹³

*Površina ispod ROC krive (Area Under the ROC curve)- DeLong's method;

**Likelihood ratio test za AUC ROC



Grafikon 13. Površina ispod ROC krive

Sa 83% verovatnoće i 95% poverenja možemo da tvrdimo da će kod pacijenata sa malignim LN na ex tempore analize oni biti maligni i na definitivnom HP nalazu. Sa graničnom vrednošću od 70.73% pa do 95.44% možemo da tvrdimo da će se rezultat ponoviti u drugom uzorku (tabela 32, grafikon 13).

4.5. Komplikacije operativnog lečenja i ishod

4.5.1. Komplikacije operativnog lečenja i postoperativno lečenje

Na tabeli 33. prikazana je učestalost najčešćih komplikacije hirurgije tiroidee.

Tabela 33. Komplikacije operacije

Komplikacije	N (%)
Bez komplikacija	255 (99.22)
Povreda rekurentnog nerva	2 (0.78)
Trajni hipoparatiroidizam	0 (0)

Samo 2 pacijenta imalo je povredu rekurentnog laringealnog nerva. Kod jednog pacijenta nerv je akcidentalno presečen u toku operacije, i povreda je odmah zbrinuta direktnom suturom perineurijuma presečenih krajeva nerva. Kod drugog pacijenta u pitanju je bila tranzitorna paraliza nerva do 6 meseci nakon operacije. U ovoj kohorti nije bilo trajnog hipoparatiroidizma kao druge najčešće komplikacije tiroidne hirurgije.

Postoperativno je oko 36% pacijenata imalo indikaciju za postoperativnu terapiju radioaktivnim jodom (RAJ) (tabela 34).

Tabela 34. Postoperativna terapija RAJ

RAJ	N (%)
Da	93 (36.19)
Ne	146 (56.81)
Bez podataka	18 (7.00)

4.5.2. Recidiv bolesti

Tabela 35. Prikaz pojave recidiva bolesti

Recidiv bolesti	N (%)
Bez recidiva	254 (98.83)
Lokalni recidiv	2 (0.78)
Udaljeni recidiv	1 (0.39)

Na tabeli 35. vidi se da se lokalni recidiv javio samo kod 2 pacijenta, dok se udaljeni relaps bolesti u vidu metastaza u plućima javio kod samo jednog pacijenta.

Lokalni recidiv se u oba slučaja javio kod osoba ženskog pola. Oba pacijenta su inicijalno imala patološku limfadenopatiju lateralne regije vrat (cN1b). Kod oba pacijenta u pitanju su bili multifokalni bilateralni tumori, sa kapsularnom invazijom. U oba slučaja je učinjena inicijalno totalna tiroidektomija, centralna disekcija vrata i MRND, u jednom slučaju obostrano. Recidiv bolesti se pojavio u oba slučaja u lateralnoj regiji vrata, kod jednog pacijenta nakon 9 meseci a kod drugog nakon 7 godina od inicijalne operacije. U oba slučaja učinjena je reoperacija, redisekcija vrata, nakon postavljanja dijagoze recidiva.

S obzirom da je samo jedan pacijent razvio udaljeni recidiv bolesti, nije bilo moguće sprovesti ispitivanje povezanosti sa demografskim, kliničkim i patohistološkim karakteristikama primarnih tumora i limfonodalnih metastaza u odnosu na udaljene metastaze. Kod tog pacijenta radilo se o okultnom karcinomu ŠŽ kod kojeg je dijagnoza postavljena biopsijom uvećanog limfnog nodusa vrata. Zatim je učinjena totalna tiroidektomija, centralna disekcija vrata, MRND lateralne regije vrata na strani na kojoj je i rađena biopsija limfnog nodusa kada je dokazana metastaza papilarnog karcinoma, i proverena SLN kontralateralne regije vrata. U pitanju je pacijent muškog pola, sa 2 mikroskopska fokusa PTMC lokalizovana u jednom režnju prečnika do 0.5 mm, lokalizovana intratiroidno, bez invazije kapsule (6 metastastih LN od ukupno 37 izvađenih). Nakon 4 godine došlo je do pojave relapsa bolesti u plućima sa promenom po tipu sekundarnog depozita od 7 cm u gornjem desnom režnju pluća uz infiltraciju plućne arterije, mikronodularnim promenama u levom donjem plućnom režnju i limfadenopatijom u medijastinumu u vidu konglomerata i do 5 cm. Metastaza

papilarnog karcinoma u plućima dokazana je bronhoskopijom sa biopsijom infiltrisanog zida bronha (imunohistohemijski profil: tireoglobulin +, PAX8 +, P63 -, TTF1 +). S obzirom da se radilo o neresektabilnim promenama u plućima, lečenje je nastavljeno hemioterapijom po mono ADM protokolu.

5. DISKUSIJA

Učestalost PTMC poslednjih godina je u porastu, i čine čak do 50% svih papilarnih karcinoma (15, 35) S obzirom na njihovu sve veću učestalost, a imajući u vidu i njihov različit biološki tok, nameće se potreba za istraživanjem onih faktora koji utiču na agresivnost ovih tumora, na osnovu kojih bi se prilagodio tretman svakom pacijentu sa PTMC posebno. Ne postoji usaglašen stav oko tretmana ovih tumora, i kreće se od konzervativnog u vidu aktivnog nadzora, pa do radikalnog, koji podrazumeva totalnu tiroidektomiju, centralnu disekciju vrata, proveru ili disekciju limfnih nodusa lateralne regije vrata i postoperativnu primenu radioaktivnog joda. Svaki od ovih tretmana je opravdan time da neki od ovih tumora nikad ne porastu i ostanu indolentni, dok drugi daju opsežne limfonodalne metastaze u vratu, pa čak i udaljene metastaze. Kao jedan od faktora koji ukazuje na agresivnost tumora jesu limfonodalne metastaze, i one su relativno česte kod PTMC. Glavni cilj ovog istraživanja je i bio da utvrdimo faktore koji povećavaju verovatnoću limfonodalnog metastaziranja kod PTMC.

Papilarni karcinomi, kao i mikrokarcinomi najčešće se javljaju kod osoba srednjeg životnog doba, a prosečno oko 50-e godine (38) Starost predstavlja važan prognostički faktor kod svih tiroidnih karcinoma, i koristi se u većini scoring sistema za procenu rizika (TNM, AMES, AGES, MACIS skor) (106, 138, 144, 145) Više studija je ukazalo na to da je biološko ponašanje tumora povezano sa starošću. Učestalost recidiva nakon operacije značajno je češća kod pacijenata mlađih od 40 god., i starijih od 60 god., u odnosu na one između 40 i 60 god., s tim da je mortalitet češći u grupi starijih pacijenata u odnosu na mlađe (146, 147) Profesor Akira Miyauchi, koji je inače započeo klinički trajal aktivnog nadzora pacijenata sa nisko-rizičnim PTMC, navodi da je na početku studije bio skeptičan oko uvođenja starijih pacijenata u protokol aktivnog nadzora. Međutim, i sam je bio iznenađen rezultatima da je progresija u veličini PTMC bila niža kod pacijenata starijih od 60 god., u odnosu na one mlađe od 40 god., te aktivan nadzor smatra bezbednim kod starijih pacijenata sa nisko-rizičnim PTMC, ali ni one mlađe ne isključuje iz ovog vida tretmana s obzirom na odličnu prognozu nisko-rizičnih PTMC. Multivarijantnom analizom dobili su da je starost ispod 40 god.

nezavisan prediktivni faktor za progresiju PTMC (53, 124) Ovo nije u skladu sa studijama rađenim na većim papilarnim karcinomima, gde je starost značajan faktor prognoze (146, 148)

U našem istraživanju bilo je nešto više pacijenata starijih od 45 god. (57.98%), a prosečna starost iznosila je 47.64 god. Kada smo započeli ovo istraživanje, još uvek je važila 7. revizija TNM klasifikacije, pa smo u skladu sa tim pacijente podelili na mlađe i starije od 45 god. Prema 8. reviziji povećan je starosni prag za definisanje rizika na 55 god., čime je oko 12% pacijenata prešlo u niži stadijum bolesti (149) Inače, ovu graničnu vrednost od 55 god., Ito Y. i sar. su koristili još 2010.god. kada su uspostavili novi poboljšani sistem stažiranja bolesti (iStage) koristeći i parametre dobijene intraoperativno, a ne samo preoperativne (150)

Takođe su u našoj studiji LNM metastaze češće bile prisutne kod mlađih pacijenata.

Oboljenja ŠŽ su češća kod žena nego kod muškaraca. Prevalencija tiroidnih nodusa uopšte, bilo benignih ili malignih, značajno je češća kod žena, kao i učestalost papilarnog karcinoma koji je skoro tri puta češći kod žena. Učestalost tiroidnog karcinoma kod žena se povećava nakon puberteta, a opada u menopauzi, što je u vezi sa nivoom estrogenih hormona u krvi. Estrogen je dokazan kao značajan faktor rasta kako benignih tako i malignih ćelija ŠŽ, čime se i objašnjava ova razlika među polovima. Dokazano je da se ekspresija estrogenih receptora u tireocitima ne razlikuje kod muškaraca i žena, ali u odgovoru na estrogene hormone (17- β -estradiol) dolazi do značajnog povećanja ekspresije ovih receptora (51, 52) Takođe se navodi da su estrogeni važni za ishod tiroidnog karcinoma, s obzirom da utiču na pojavu metastaza i angiogenezu (52) , međutim to ne objašnjava činjenicu da se u većini studija kao i u našoj LNM češće javljaju kod pacijenata muškog pola. Očigledno je čitav ovaj mehanizam karcinogeneze veoma kompleksan, i moguće je da je gubitak ekspresije odgovarajućeg tipa estrogenog receptora udružen sa agresivnijim ponašanjem tumora (151)

Smatra se da je odnos papilarnih karcinoma kod muškaraca i žena 1:3, dok su PTMC značajno učestaliji kod žena, čineći 70-89% (152) I u našoj studiji žene su činile većinu, skoro 85%, ali su LNM češće bile prisutne kod muškaraca.

Multifokalnost koja se definiše prisustvom više od jednog tumorskog fokusa u ŠŽ značajan je faktor recidiva bolesti, a to se pre svega odnosi na bilateralne fokuse, jer je lobektomija danas najmanji opseg operacije koji se primenjuje na ŠŽ (ne nodektomija, ili tumorektomija koje imaju samo istorijski značaj). Multifokalnost je veoma česta kod papilarnih karcinoma uopšte, ali i kod mikrokarcinoma. Više fokusa može biti prisutno u jednom lobusu, međutim, fokusi mogu biti prisutni u oba režnja, kada govorimo o bilateralnim tumorima. Procenat multifokalnosti kod papilarnih karcinoma se kreće od 18% pa sve do 87.5% koliko je opisao Russell sa sar. (1963 god.), i on je te multiple fokuse definisao kao „metastaze koje se šire kroz intraglandularne limfatike sve do periglandularnih i cervikalnih limfnih nodusa“, i ukazao tada na potrebu za izvođenjem totalne tiroidektomije i uklanjanje perikapsularnih limfnih nodusa, a radikalnu disekciju vrata predložio je u istom aktu, ili u drugom aktu nakon pojave limfadenopatije (153)

Iako se vodila polemika oko toga da li multifokalni tumori predstavljaju intraglandularnu diseminaciju s obzirom na bogatu limfatičnu mrežu unutar ŠŽ, ili nezavisne tumore, novija istraživanja ipak vode u prilog teoriji o multiplim sinhronim tumorima jednog organa (96, 154)

Ovoko velike razlike u multifokalnosti zabeležene u različitim studijama (18-87.5%), delom se pripisuju i različitoj patohistološkoj obradi. Ukoliko se pravi veći broj tanjih rezova veća je verovatnoća da se naiđe na mikroskopski fokus. Katoh R. i sar. su praveći rezove na 2-3 mm našli 78.1% multifokalnih i 61% bilateralnih tumora (95)

Multifokalnost kod PTMC se kreće oko 30-40%, a bilateralnost oko 10-30% (101), s tim da Zhao Q. i sar. navode znatno veći procenat bilateralnih fokusa, čak 68.1% kod PTMC (103) Multifokalnost je u našoj studiji zabeležena u 41.63%, a bilateralnost u 26.8%, a rezultati Varshney-a bili su najpribližniji našim (42.4% multifokalnih tumora i 28.8% bilateralnih tumora) (97) Obično su ostali fokusi malih dimenzija i često se preoperativno teško mogu detektovati ultrazvučno. Prosečna veličina najmanjeg fokusa kod multifokalnih tumora zabeležena u našoj studiji iznosila je 1.8 mm, dok je u studiji So YK i sar. iznosila 3.2 mm. Oni su zabeležili multifokalnost u 36.1% slučajeva, a od toga je njih 21.3% imalo 2 fokusa, dok je 14.8% imalo 3 ili više fokusa PTMC (100)

Kod prisustva multifokalnih tumora T u TNM klasifikaciji se određuje veličinom najvećeg fokusa uz dodatak oznake T_m (106) Međutim, ima autora koji su se bavili pitanjem da li multifokalne PTMC čija je ukupna veličina veća od 1 cm treba smatrati i dalje mikrokarcinomima, i s obzirom na veći rizik od pojave LNM dolaze do zaključka da ih ipak treba svrstati u veću T kategoriju, jer imaju slično ponašanje kao i veći papilarni karcinomi (102, 103)

Već je pomenuto da multifokalnost ukazuje na agresivnije ponašanje PTMC, dovodeći do većeg procenta LNM ali i češće pojave recidiva. Jedna meta-analiza je pokazala da je recidiv tumora značajno češći kod multifokalnih PTMC nego unifokalnih (155) Kuo SF i sar. su na osnovu svoje studije zaključili da je preživljavanje pacijenata sa multifokalnim PTMC lošije nego sa unifokalnim PTMC, dok nisu zabeležili razliku u preživljavanju kod multifokalnih PTMC i multifokalnih papilarnih karcinoma većih dimenzija (156)

U našoj studiji, pacijenti sa multifokalnim tumorima su češće imali LNM, dok bilateralni tumori nisu bili udruženi sa pojavom LNM.

U većini radova koji su ispitivali faktore rizika za pojavu LNM ispitivana je kapsularna invazija i njen značaj. Uvek treba oprezno pristupiti ovim rezultatima, upravo zbog toga što neki PTMC nisu inkapsulirani, pa se onda pod invazijom kapsule podrazumeva invazija kapsule šž a ne samog tumora. A i kao sinonimi se koriste termini kapsularna invazija i ekstratiroidna ekstenzija. Jedna od retkih studija koja se bavila ispitivanjem statusa inkapsuliranosti tumora i rizika od pojave LNM kod PTMC ukazuje na značajno veću učestalost LNM kod neinkapsuliranih PTMC za razliku od onih koji imaju kapsulu (157)

U našoj studiji kapsularnu invaziju je imalo 20.62% pacijenata, i ona je znatno češće bila udružena sa pojavom LNM. U drugim studijama ona je zabeležena u: 2% (90) , 11% (101) , 11.9% (141) , 32.5% (85)

Vaskularna invazija označava prodor tumorskih ćelija u krvne i limfne sudove i generalno u onkologiju ukazuje na veću verovatnoću od razvoja metastaza, bilo najpre u regionalne limfne noduse (invazija limfatika) ili u udaljena područja (invazija krvnih sudova). Kod PTMC ona se retko javlja, dok je kod većih tumora češća (158) U našoj studiji samo je jedan pacijent sa PTMC imao vaskularnu invaziju, dok je u drugim studijama koje su obuhvatale i veće tiroidne tumore ona iznosila: 3% (88) , 8.3% (82)

9.3% (159), 11.6% (160) , 21.4% (141) Baudin je u svojoj publikaciji zabeležio vaskularnu ekstenziju tumora u 3.5%, a zanimljivo je to da je ona bila prisutna u 4% incidentnih i 3% neincidentnih tumora (98)

LNM u vratu veoma su česte kod PTMC. Najveći procenat je zabeležio Wada N. 64.1% u centralnoj i 44.5% u lateralnoj regiji vrata na 259 pacijenata sa PTMC (104) Ukoliko su klinički vidljive LNM predstavljaju znak agresivnijeg ponašanja tumora. Ovi mali tumori, nekada jedva detektibilni, mogu dati opsežne metastaze u LN kako centralne tako i lateralne regije vrata, dok sa druge strane veći tumori nekada nisu udruženi sa LNM. To je i navelo mnoge autore da ispitaju koje to karakteristike tumora ali i samih pacijenata uzrokuju ovakvu agresivnost.

Neki autori su ispitivali faktore povezane samo sa centralnim LNM, dok su se drugi fokusirali na lateralne LNM. Slično našoj studiji Luo Y. i Cheng F. su istraživanje bazirali na ukupno prisustvo LNM u vratu, a potom i posebno na centralnu i lateralnu regiju. Cheng F. navodi ukupno 30.1% LNM u vratu, od toga 26.4% samo u centralnoj regiji, 3.69% u lateralnoj regiji vrata, od čega 0.9% je imalo skip metastaze, dok je metastaze i u centralnoj i u lateralnoj regiji imalo 2.8% pacijenata (161) Luo Y. je zabeležio prisustvo LNM u vratu u 35.6% slučajeva, od toga 33.7% u centralnoj regiji, a 5.6% u lateralnoj regiji vrata, od čega je 1.9% imalo skip metastaze, a metastaze i u centralnoj i u lateralnoj regiji vrata imalo je 3.7% pacijenata (162) Naša studija je pokazala sličan procenat ukupnih LNM u vratu, 33.07%. U centralnoj regiji vrata metastaze su bile prisutne kod 26.85% pacijenata, a u lateralnoj regiji kod čak 19.84% pacijenata. Skip metastaze su u našoj studiji zabeležene u 6.23%, a istovremeno prisustvo LNM i u centralnoj i u lateralnoj regiji vrata u 13.62%. Metastaze u lateralnoj regiji vrata kao i skip metastaze su u našoj studiji bile znatno češće nego u pomenutim studijama.

Kao prediktivni faktori za ukupno prisustvo LNM u vratu izvedenih multivarijantnom analizom prema studiji Cheng F. su muški pol, pacijenti mlađi od 55 god., tumori veći od 5 mm i extratiroidno širenje, a prema studiji Luo Y. to su: muški pol, pacijenti mlađi od 40 god., tumori veći od 7 mm i multifokalnost (161, 162) U našoj studiji su nezavisni prediktivni faktori za pojavu LNM ukupno u vratu: muški pol, pacijenti mlađi od 45 god., tumori veći od 5 mm i kapsularna invazija, slično studiji Cheng-a. Bilateralni tumori u našoj studiji nisu bili povezani sa prisustvom LNM, dok

je u gore pomenutim studijama bilateralnost bila statistički značajno češća kod pacijenata sa LNM, međutim multivarijantnom analizom bilateralnost u tim studijama nije izvedena kao nezavisni prediktor za prisustvo LNM.

Veliki broj studija bavio se ispitivanjem faktora udruženih sa pojavom LNM u centralnoj regiji vrata. To je možda i najvažnije pitanje jer se brojne rasprave vode oko koristi izvođenja profilaktičke centralne disekcije vrata kod cN0 pacijenata sa PTMC. Ova dilema oko izvođenja profilaktičke disekcije se vodi jer nema jasnih preporuka o njenoj koristi, a moguće su komplikacije prilikom njenog izvođenja. Brojni vodiči imaju različit stav po tom pitanju. Japanski hirurzi sprovode rutinski profilaktičku centralnu disekciju vrata čak i u odsustvu palpabilnih LN zbog visokog procenta metastaza u njima, dok se u Americi i Evropi ne preporučuje profilaktička disekcija, već samo terapijska. Terapijska disekcija se izvodi kada postoje klinički vidljive ili citološki/patohistološki dokazane metastaze u LN, i oko toga nema dileme.

Činjenica koja opravdava stav japanskih hirurga da rade profilaktičku centralnu disekciju i kod PTMC, kao i kod većih tumora je ta da se LNM pre svega u centralnoj regiji vrata teško mogu detektovati preoperativno dostupnim dijagnostičkim metodama (163) Ito Y sa sar. u jednoj od svojih brojnih studija na temu PTMC je objavio da je senzitivnost ultrazvuka u detekciji LNM u centralnoj regiji vrata kod PTMC samo 10.9% (164)

LNM su, kako je već rečeno, pored multifokalnosti najčešći razlog recidiva bolesti, a svaka reoperacija u centralnoj regiji vrata zbog ožiljnog tkiva, otežava preparisanje i disekciju pa je znatno veći procenat komplikacija (lezije RLN i trajnog hipoparatiroidizma), dok u slučaju izvođenja profilaktičke disekcije taj procenat je daleko manji, a naročito ako operaciju izvode iskusni endokrini (tiroidni) hirurzi. Iako nema dokaza da profilaktička centralna disekcija poboljšava prognozu i preživljavanje kod ovih pacijenata, ona se zbog gore navedenih razloga predlaže od strane japanskog udruženja tiroidnih hirurga i japanske asocijacije endokrinih hirurga (165)

Metastaze u LN iako nisu uvek detektabilne preoperativno, svakako se beleže i kod klinički N0 pacijenata kod kojih se učini profilaktička disekcija. Zhang L. je radeći profilaktičke centralne disekcije kod jedne grupe cN0 pacijenata zabeležio 16% LNM, i kod ove grupe u odnosu na grupu kojima nije rađena profilaktička centralna disekcija je dobio manji procenat recidiva i samim tim manji procenat reoperacija, a bez razlike u

postoperativnim komplikacijama kod grupe sa profilaktičkom centralnom disekcijom i bez nje (130) Kim BY. je zabeležio još veći procenat subkliničkih metastaza u centralnoj regiji vrata (38.1%) radeći bilateralnu centralnu disekciju kod cN0 pacijenata (166)

Baudin E. i sar. iz Instituta Gustave-Roussy su našli visok procenat metastaza i kod incidentno otkrivenih tumora kod kojih je rađena disekcija (od ukupnog broja pacijenata kojima je rađena disekcija 62% je imalo LNM, i to 38% kod incidentnih i 93% kod neincidentnih). Ovako visok procenat se pre svega odnosi na to što su oni neincidentnim tumorima nazvali one koji su u trenutku dijagnoze imali limfadenopatiju vrata ili udaljene metastaze, pa je 98% tih pacijenata podvrgnuto zapravo terapijskoj disekciji (98)

Zbog različitih rezultata dobijenih u brojnim studijama o faktorima koji su povezani sa LNM centralne regije vrata, sprovedene su meta-analize kako bi pokušao da se izvede jedinstven zaključak. Prema meta-analizi Liu Z. i sar. iz 2014 god. faktori rizika za pojavu LNM centralne regije su tumori veći od 5 mm, multifoklani tumori i kapsularna invazija (84) Meta-analiza koju su sproveli Qu N. i sar. iz 2015 kao faktore rizika navodi: muškarce, osobe mlađe od 45 god., tumore veće od 5 mm, multifokalnost i ekstratiroidnu ekstenziju (167) Još jedna meta analiza sprovedena 2016 god. je kao faktore rizika navela veće i multifokalne PTMC sa kapsularnom i limfovaskularnom invazijom (80) Zajednički faktori rizika dobijeni u sve tri meta-analize su veći i multifokalni PTMC. U velikoj studiji koju su sproveli Zhang L. i sar. na 1066 pacijenata, multivarijantnom regresionom analizom izvedeni su isti prediktivni faktori za pojavu metastaza u centralnoj regiji vrata, kao i u pomenutim meta analizama, s tim da je multifokalnost imala najveći rizik (81) Wang Y. i sar. su sproveli veliku desetogodišnju retrospektivnu studiju na 8668 pacijenata kako bi izveli prediktore za centralne LNM kod PTMC. Prema njihovoj analizi to su: pacijenti mlađi od 55 god., muškarci, sa multifokalnim tumorima i tumorima većim od 5 mm, PTMC sa ekstratiroidnim širenjem i lateralne LNM (168) Mi u našoj studiji nismo ispitivali da li su lateralne LNM faktor rizika za pojavu centralnih LNM, s obzirom na su centralni LN ua najvećem broju slučajeva prvo limfonodalno drenažno područje za ŠŽ.

Naša studija je pokazala značajno češće prisustvo LNM kod muškaraca, pacijenata mlađih od 45 god., sa tumorima većim od 5 mm, sa prisutnom kapsularnom

invazijom i multifokalnim tumorima. Bilateralnost nije bila povezana sa pojavom LNM u našoj studiji. Multivarijantnom analizom dobili smo muški pol, starost ispod 45 god., veličinu tumora preko 5 mm i kapsularnu invaziju kao nezavisne prediktore za pojavu LNM u centralnoj regiji vrata.

Prvo limfonodalno drenažno područje za većinu tiroidnih karcinoma su limfni nodusi oko ŠŽ u centralnoj regiji vrata. Odatle se limfa drenira u LN ipsilateralne regije vrata i to u najvećem procentu su srednje i donje jugularne LN (III i IV regija vrata) a potom put drenaže može teći ka kontralateralnim i medijastinalnim LN (169) Najveći procenat lateralnih LNM kod PTMC zabeležio je Wada, 44.5% (104) Za razliku od centralne disekcije, oko izvođenja lateralne disekcije nema toliko neslaganje. Ona je sastavni deo operacije kod cN1b pacijenata, dok se rutinska profilaktička disekcija lateralnih LN ne preporučuje ni u jednom od trenutno aktuelnih vodiča za tiroidni kancer. U prošlosti se u Japanu rutinski primenjivala lateralna disekcija vrata, ali od 2005.god. njeno rutinsko izvođenje drastično opada, a preporučuje se jedino u slučajevima kada se sa velikom verovatnoćom očekuje recidiv u lateralnoj regiji vrata, i to kod tumora većih od 3 ili 4 cm i sa masivnim ekstratiroidnim širenjem, kod muškaraca i starijih od 55 god., kao i kod onih koji u trenutku dijagnostikovanja imaju udaljene metastaze (170, 171)

Zhang L., osim što je ispitivao faktore rizika za pojavu LNM u centralnoj regiji vrata, ispitivao je i faktore koji su povezani sa pojavom metastaza u lateralnoj regiji vrata. Kao prediktore za lateralno limfonodalno metastaziranje naveo je: ekstratiroidno širenje, multifokalnost i prisustvo metastaza u centralnoj regiji vrata (81) Kim YH. navodi muški pol, veće tumore i centralne LNM kao faktore udružene sa češćom pojavom lateralnih LNM. Prema njegovom istraživanju samo je 3% pacijenata imalo lateralne LNM, a čega je 0.6% imalo skip metastaze (172) Cheng F. je multivarijantnom analizom kao nezavisne faktore za pojavu lateralnih LNM dobio veće tumore, ekstratiroidno širenje i multifokalnost (161), a Luo Y. samo veće tumore i kapsularnu invaziju (162)

U našoj studiji su kao nezavisni prediktori za pojavu lateralnih LNM dobijeni multivarijantnom logističkom regresijom bili muški pol, kapsularna invazija i prisustvo centralnih LNM, slično drugim studijama. Takođe, u našoj studiji bilateralni tumori nisu bili udruženi sa prisustvom lateralnih LNM, kao ni u studiji Luo Y., dok su u studiji

Cheng-a bili češći kod pacijenata sa lateralnim LNM ali multivarijantnom analizom nisu izvedeni kao nezavisni prediktori za pojavu lateralnih LNM.

Kod izvesnog broja pacijenata sa PTMC, kao i sa većim tiroidnim karcinomima, metastaze se javljaju u lateralnoj regiji vrata, kao sekundarnom drenažnom području, bez prethodnog zahvatanja LN centralne regije vrata. Ove metastaze na preskok, ili takozvane “skip” metastaze češće su zabeležene kod manjih tiroidnih karcinoma (PTMC), i solitarnih tumora lokalizovanih u gornjoj trećini lobusa, i u tom slučaju je ukupan broj metastatski izmenjenih LN u lateralnoj regiji manji (81, 173) Chung YS. ipak nije našao nijednu karakteristiku tumora koja bi bila povezana za pojavom skip metastaza (174) Procenat skip metastaza koji objavljuju različiti autori se dosta razlikuje što verovatno zavisi od metodologije studije (0.6 % - Kim, 0,9% - Cheng, 1.9% - Luo, 7.7% - Chung, 8.7% - Lei, 14.8% - Nie, 19% - Lim, 21.8% - Park) (161, 162, 172-177) , a u našoj studiji iznosio je 6.23%.

Procenat LNM u lateralnoj regiji vrata svakako nije zanemarljiv ni kod PTMC, i one mogu biti razlog recidiva bolesti. Pojedini hirurzi su došli na ideju provere SLN lateralne regije vrata u cilju detekcije okultnih LNM koje su ostale neprepoznate kliničkim i ultrazvučnim pregledom, a kako bi sprečili pojavu recidiva i kompletirali na taj način hirurški tretman izvođenjem selektivne lateralne disekcije vrata u istom aktu, a izbegli nepotrebnu profilaktičku disekciju kod pacijenata kojima ona zapravo nije neophodna (135)

Prvi je proveru SLN kod tiroidnih tumora bez prisustva limfadenopatije vrata izvršio Kelemen PR. 1998 god., sa 1% rastvorom izosulfan plavog ubrizgavajući ga direktno u tumor (178) Danas se umesto rastvora izosulfan i patent plavog, kod kojih su zabeležene toksične reakcije, uglavnom koristi rastvor metilen plavog (179, 180) Pored vitalne boje, u cilju provere SLN koriste se i nanokolod Tc99, ili kombinacija radiokoloida i vitane boje (181, 182)

Ove godine objavljena je najnovija meta-analiza koja je uključila 45 studija koje su radile proveru SLN kod malih tiroidnih karcinoma upotrebom vitalne boje, Tc99 nanokoloida sa limfoscintigrafijom i korišćenjem ručne gama probe intraoperativno, kombinacijom obe tehnike mapiranja, ili radiokoloid sa limfoscintigrafijom i dopunskim preoperativnim SPECT/CT-om uz intraoperativnu upotrebu gama probe. Zaključak ove meta-analize je da upotreba Tc99 nanokoloida daje veću stopu detekcije

SLN u odnosu na vitalnu boju, a dodatak SPECT/CT-a povećava identifikaciju SLN van centralne regije vrata (183) Međutim, za upotrebu radiokoloida potrebna je dodatna oprema, ali i sigurna preoperativna potvrda prisustva maligniteta, što u našim uslovima nije uvek moguće.

Većina studija se prema konceptu SLN bazirala na proveru LN centralne regije vrata jer je to u najvećem broju slučajeva primarno područje koje drenira limfu iz ŠŽ. Prema protokolu lečenja tiroidnih tumora koji se sprovodi na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, profilaktička centralna disekcija je standard u lečenju intraoperativno, ex tempore analizom dokazanih karcinoma ŠŽ, tako da mi proveru sentinela vršimo proverom LN lateralne regije vrata kod cN0 pacijenata upotrebom vitalne boje metilen plavog. Osim u mapiranju SLN lateralne regije vrata, ubrizgavanje vitalne boje dolazi do prebojavanja centralnih LN što olakšava disekciju centralne regije vrata, i razlikuje LN od paraštitastih žlezda koje se ne prebojavaju jer imaju oskudnu limfatičnu mrežu u kapsuli pa ih je lakše identifikovati i sačuvati tokom operacije. To je posebno važno u prevenciji hipoparatiroidizma, pre svega kod manje iskusnih hirurga (9, 135, 184)

Proverom LN lateralne regije vrata kod cN0 pacijenata mi smo 7% pacijenata (15 od 214) preveli iz cN0 u pN1b stadijum, koji nosi veći rizik od pojave recidiva bolesti (185) i zahteva sprovođenje selektivne disekcije vrata. SLN biopsija obezbeđuje precizno stažiranje bolesti, uz slaganje ex tempore i definitivnog histopatološkog nalaza LN (SLN) kod 97% pacijenata koji su na taj način pravilno odabrani za sprovođenje istovremene selektivne disekcije vrata. Senzitivnost metode je niska (66.6%) jer se ex tempore analizom, na smrznutim preparatima nisu mogle identifikovati mikrometastaze kod 5 pacijenata. One su detektovane na definitivnom patohistološkom nalazu, imunohistohemijski.

SLN biopsija lateralne regije vrata je preciznija od kliničkog pregleda i ultrasonografije u dekciji lateralnih LNM i kod cN0 pacijenata sa PTMC kao i kod većih tumora. Ex tempore provera LN lateralne regije vrata je koristan metod u izbegavanju nepotrebne disekcije, ali i izbegavanju podstažiranja bolesti kod pacijenata koji imaju okultne metastaze u trenutku inicijalne operacije. Ova metoda na taj način intraoperativno detektuje pacijente sa visoko-rizičnim PTMC koji će imati korist od selektivne disekcije vrata, i na taj način izbeći drugu operaciju. Ali još veća korist je

pravilno stažiranje bolesti i selekcija pacijenta koji bi imali koristi od dodatne terapije radioaktivnim jodom i koji bi svakako zahtevali češće kontrole.

U dostupnoj literaturi nema puno studija koje su se bavile ispitivanjem pridružene patologije uz PTMC i njihovu povezanost sa LNM, osim hroničnog limfocitnog tiroiditisa. Više radova je ispitivalo povezanost hroničnog tiroiditisa sa pojavom papilarnih karcinoma, ali i pojavom LNM, mada bez obzira na to što ta veza i dalje nije potpuno jasna, dokazano je da se papilarni karcinomi češće javljaju na bazi hroničnog tiroiditisa (186)

U našoj studiji PTMC su najviše bili udruženi sa strumom (72.76%), potom sa tiroiditisom (40%), dok je udruženost sa adenomima bila prisutna u 30.74%, a normalna morfologija tkiva u ostatku ŠŽ je bila najređe zastupljena, u 2.72%. U meta-analizi koja je ispitivala povezanost papilarnog karcinoma i Hashimoto tiroiditisa, navodi se da se učestalost tiroiditisa u papilarnom karcinomu kreće od 5% do 85%, u proseku oko 23% (187) što je nešto manje nego u našoj studiji. Bitno je napomenuti da je u našoj studiji tiroiditis dokazan na definitivnom patohistološkom pregledu preparata ŠŽ, a ne preoperativno na osnovu povišenog titra autoantitela. Verovatno je razlog ovako širokog opsega zastupljenosti tiroiditisa u studijama koje su činile navedenu meta-analizu upravo razlika u dijagnostičkim kriterijumima. Takođe je iz ove meta-analize izvedeno da je učestalost Hashimoto tiroiditisa kod pacijenata sa papilarnim karcinomom bila 2.8 puta veća nego kod pacijenata sa benignim oboljenjen ŠŽ.

Naša studija je pokazala da je tiroiditis značajno češći u grupi bez LNM (ukupno u vratu, i centralno i lateralno). Slično našoj studiji, Jara i sar. su dokazali da je prisustvo tiroiditisa bilo povezano sa manjim rizikom pojave LNM (188), dok Zhang Y. i sar. nisu našli povezanost tiroiditisa sa LNM papilarnog karcinoma bilo koje veličine (189) Qu N. takođe nije našao povezanost Hashimoto tiroiditisa sa pojavom LNM i recidiva kod PTMC (190) Cheng i sar. su našli da je tiroiditis bio povezan sa manjim procentom lateralnih LNM ali bez statističke značajnosti (161) Pre navedenih studija sprovedena je već pomenuta meta-analiza koja je ukazala na vezu između Hashimoto tiroiditisa i papilarnog karcinoma, i dokazano je da pacijenti sa Hashimoto tiroiditisom imaju bolje kliničko-patološke karakteristike i manju učestalost recidiva nego pacijenti bez Hashimoto tiroiditisa (187)

Inflamacija se svakako dovodi u vezu sa tumorom, i na tu vezu je ukazao još u 19.veku Rudolf Virhov (191) Nema još dovoljno ubedljivih dokaza da li je ona uzrok ili posledica. Inflamacija u ŠŽ sa papilarnim karcinomom može se prezentovati u vidu fokalnih i difuznih limfocitnih agregata, što ustvari predstavlja histološku potvrdu hroničnog limfocitnog tiroiditisa. Takođe unutar i oko tumora mogu da postoje limfocitne nakupine koje se nazivaju tumor-infiltrirajući limfociti (192) Te inflamatorne ćelije sekrecijom proinflamatornih molekula i citokina mogu da pospeše tumorski rast, što je potkrepljeno činjenicom da je u eksperimentalnim uslovima inhibicija citokina dovela do inhibicije tumorskog rasta (191) Međutim, sigurno je da ove ćelije imunog sistema imaju i antitumorske efekte. To bi možda moglo da objasni prisustvo opsežnih LNM u vratu ili udaljenih metastaza a da se primarni tumor u ŠŽ ne nađe. To može da ukaze na regresiju tumora, što je već dobro poznat fenomen kod melanoma kože (193)

Počev od publikacije Kasaia i Sakamota osamdesetih godina prošlog veka (78) , pa potom kroz druge studije, PTMC veći od 5 mm se smatraju agresivnijim (80, 81, 84, 167) Kao i većina drugih studija, i mi smo u našoj pokušali da ispitamo značaj veličine PTMC na pojavu LNM, pa smo u tu svrhu sve PTMC podelili na ≤ 5 mm i > 5 mm, što je bila granica i u većini drugih studija.

Agresivnost tumora se pre svega ogleda u pojavi LNM. Našim istraživanjem zabeležili smo češću pojavu LNM kod većih PTMC u odnosu na manje (45.71% kod > 5 mm i 24.34% kod ≤ 5 mm). Takođe, i u studiji Wade veličina tumora je imala značaj na pojavu LNM. One su bile prisutne u 55.7% PTMC ≤ 5 mm i 73.7% PTMC > 5 mm, a statistička razlika je zabeležena među ovim grupama i u pojavi LNM u centralnoj i lateralnoj regiji vrata posebno (104) , kao i u našoj studiji. Postoje i suprotni zaključci, kada nije zabeležena značajna razlika u pojavi LNM kod manjih i većih PTMC (76)

Osim što je procenat LNM bio veći kod većih tumora, u našoj studiji tumori veći od 5 mm bili su statistički češće bilateralni i sa kapsularnom invazijom. U studiji So-a i Kim-a bilateralni tumori su bili češći kod PTMC > 5 mm ali bez statističke razlike (100, 166) Kapsularna invazija je češće zabeležena kod većih tumora u studiji Lee HS. i sar. (77) U našoj studiji je kapsularna invazija bila jedini nezavisni prediktor za pojavu LNM kod tumora većih od 5 mm.

U našoj studiji PTMC > 5mm bili su češći kod mlađih pacijenata. Za razliku od naše studije, So i Kim koji su upoređivali PTMC veće i manje od 5 mm, nisu dobili razliku između uzrasta i veličine PTMC (166)

Iako je multifokalnost bila procentualno češća kod većih tumora, ipak nismo dobili statistički značajnu razliku. Slične rezultate, procentualno češću multifokalnost kod većih PTMC ali bez statističke razlike, dobio je i So YK (100), a Kim je zabeležio statistički češću učestalost multifokalnosti kod većih PTMC (166) Multifokalnost je značajan faktor rizika za pojavu LNM i recidiva bolesti, pogotovo u slučajevima kada se ne učini totalna tiroidektomija. U jednoj studiji učestalost LNM kod multifokalnih PTMC ≤ 5 mm je bila 42.3%, i dokazana je kao jedini prediktivni faktor za pojavu LNM kod PTMC ≤ 5 mm (77) I u našoj studiji je multifokalnost bila prediktivni faktor za pojavu LNM kod manjih tumora. Osim multifokalnih PTMC ≤ 5 mm, mi smo zabeležili da su LNM češće i kod muškaraca sa PTMC ≤ 5 mm. U studiji Lee-a procenat LNM je bio veći kod muškaraca sa PTMC ≤ 5 mm, ali nije bilo statistički značajne razlike (77)

Kim i sar. su upoređivali tumore ≤ 5 mm i > 5 mm i našli su statističku značajnost u odnosu na pol i ekstratiroidno širenje. Bilo je više žena sa PTMC ≤ 5 mm, dok je ekstratiroidno širenje zabeleženo češće u grupi tumora većih od 5 mm (76) Za razliku od njih mi nismo imali statističku značajnost među polovima u odnosu na kategorije veličine tumora.

U našoj studiji procenat skip metastaza je kako je već rečeno bio 6.23%, i to 5.26% kod PTMC ≤ 5 mm, i 7.62% kod PTMC > 5 mm. Slične rezultate je zabeležio Wada među ovim grupama (4.9% i 5.6%) (104)

Većina recidiva kod PTMC je lokoregionalna i to u predelu ležišta tumora i u limfnim nodusima vrata, pa je i najčešće povezan sa multifokalnošću, LNM i nekompletnom inicijalnom operacijom (101, 137, 155) Stav pojedinih hirurga da se radi uglavnom o tumorima sa odličnom prognozom može biti razlog neadekvatnog opsega operacije, pa je tvrdnja da je "hirurg faktor prognoze" potpuno tačna.

Mi smo u našoj studiji imali 2 pacijenta sa lokalnim recidivom bolesti i oba pacijenta su imala uznapredovalu lokoregionalnu bolest u trenutku inicijalne operacije. Recidiv se u oba slučaja javio u lateralnoj regiji vrata gde je već učinjena disekcija.

U studiji smo imali samo jednog pacijenta koji je razvio metastaze u plućima 4 godine nakon inicijalne operacije. S obzirom da smo imali samo jednog pacijenta sa udaljenim relapsom bolesti, nismo mogli da ispitamo povezanost nastanka udaljenih metastaza sa demografskim, kliničkim i patohistološkim karakteristikama. Jeon MJ je objavio studiju u kojoj je od 8808 pacijenata sa PTMC 12 imalo udaljene metastaze, što je činilo 0.1%. Svi ti pacijenti su imali PTMC veći od 5 mm i prisutne LNM, dok je 2 od tih 12 pacijenata imalo mikrometastaze u centralnoj regiji vrata. 4 pacijenta je u njegovoj publikaciji imalo smrtni ishod, a autor je ispitivanjem faktora rizika utvrdio da je DSM udružen sa starijim pacijentima, većim LNM, ekstratiroidnim širenjem i agresivnim histološkim tipom (194) Naš pacijent osim opsežnih LNM nije imao druge karakteristike koje bi ga svrstale u grupu rizičnih tumora (2 fokusa PTMC od 0.5 mm, smeštena u jednom lobusu, bez invazije kapsule). Yamashita je objavio da ekstrakapsularna invazija metastatskih LN povećava verovatnoću razvoja udaljenih metastaza i kod tiroidnih mikrokarcinoma (195)

Najčešće komplikacije u tiroidnoj hirurgiji su povrede RLN i paraštitastih žlezda, pa se s pravom kaže da je tiroidna hirurgija zapravo “hirurgiju rekurensa i paraštitastih žlezda”. U našoj studiji nismo imali trajni hipoparatiroidizam, dok smo u jednom slučaju imali akcidentalnu povredu nerva koja je odmah intraoperativno prepoznata i zbrinuta, a u drugom slučaju je zabeležena pareza, sa potpunim oporavkom nakon 6 meseci. S obzirom na nizak procenat komplikacija u našoj studiji, kao i u drugim studijama, kada operaciju izvode iskusni hirurzi (196) možemo reći da je totalna tiroidektomija i profilaktička centralna disekcija bezbedna i kod ovih malih tumora u skladu sa visokim procentom multifokalnosti, bilateralnosti i LNM u centralnoj regiji. Stopa komplikacija znatno je veća u slučaju izvođenja reoperacije zbog pojave recidiva u centralnoj regiji, a koji je opet najčešće povezan sa multifokalnošću i LNM. Svakako predlažemo i izvodimo proveru SLN lateralne regije vrata jer se na taj način sa visokom tačnošću detektuju okultne metastaze i/ili mikrometastaze u lateralnim LN. Iako njihov značaj nije i dalje potpuno jasan, ovom metodom pre svega pravilnim stažiranjem bolesti, određujemo potrebu za dodatnom terapijom.

6. ZAKLJUČCI

- LNM kod PTMC su česte, zabeležene u 33.07% u vratu, od čega 26.85% u centralnoj regiji i 19.84% u lateralnoj regiji vrata
- Veći PTMC češće daju LNM
- Skip metastaze zabeležene su u 6.25% (5.26% kod PTMC \leq 5 mm i 7.62% kod PTMC $>$ 5 mm)
- Muškarci i mlađi pacijenti češće su imali LNM ukupno u vratu, kao i u centralnoj i lateralnoj regiji
- Multifokalni tumori i tumori sa kapsularnom invazijom češće su bili udruženi sa pojavom LNM ukupno u vratu, kao i u centralnoj i lateralnoj regiji
- Tiroiditis je češi bio u grupi pacijenata bez LNM
- Pacijenti koji su imali metastaze u centralnoj regiji vrata češće su dali metastaze u lateralnoj regiji vrata
- Nezavisni prediktivni faktori za pojavu LNM ukupno u vratu, kao i u centralnoj regiji vrata su muški pol, pacijenti mlađi od 45 godina, tumori veći od 5 mm i kapsularna invazija
- Nezavisni prediktivni faktori za pojavu LNM u lateralnoj regiji vrata su muški pol, prisustvo kapsularne invazije i centralnih LNM
- Veći PTMC ($>$ 5 mm) češći su kod osoba mlađih od 45 godina
- Veći PTMC češće su udruženi sa kapsularnom invazijom i češće su bilateralni
- Manji tumori (\leq 5 mm) češće su udruženi sa strumom i adenomima
- Prediktivni faktori za pojavu LNM kod PTMC \leq 5 mm su muški pol i multifokalnost
- Jedini prediktivni faktor za pojavu LNM kod PTMC $>$ 5 mm je kapsularna invazija
- Provera SLN lateralne regije vrata kod cN0 pacijenata je visoko specifična i prediktivna metoda, i visoke tačnosti (preko 97%)
- Senzitivnost ove metode je nešto niža jer se ex tempore analizom ne mogu detektovati mikrometastaze koje zahtevaju dodatna imunohistohemijska bojenja

pa se dokazuju tek na definitivnom HP nalazu, ali se svakako detektuju okultne metastaze koje bi ostale neprepoznate i time pacijent svrstava u visoko-rizičnu grupu

- Metodom provere LN lateralne regije vrata oko 7% pacijenata se prevede iz cN0 u pN1b stadijum, i ti pacijenti će imati potrebu za selektivnom disekcijom vrata u istom aktu, ili dodatnom terapijom radioaktivnim jodom, koju pacijent možda ne bi dobio u odsustvu drugih faktora rizika, jer bi ostao podstažiran
- S obzirom na nisku učestalost komplikacija (0.78%) i visku učestalost LNM, profilaktička centralna disekcija vrata i provera SLN lateralne regije vrata je bezbedna i neophodna jer se na taj način obezbeđuje precizno stažiranje bolesti, i na osnovu stadijuma određuje dalja terapija i režim kontrola
- Lokalni recidiv se češće javlja kod inicijalno uznapredovale lokoregionalne bolesti, pod uslovom da je urađen adekvatan opseg hirurške intervencije
- Udaljene metastaze su retke (0.39%), ali moguće, bez obzira što većina ovih pacijenata ima dobru prognozu

7. LITERATURA

1. Baloch ZW, LiVolsi VA. Microcarcinoma of the thyroid. *Adv Anat Pathol*. 2006 Mar; 13(2):69-75.
2. Kuo EJ, Roman SA, Sosa JA. Patients with follicular and Hurthle cell microcarcinomas have compromised survival: a population level study of 22,738 patients. *Surgery*. 2013; 154(6):1246-53.
3. Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours. *Histopathology*. 1990; 16(5):513.
4. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol*. 2003 Oct; 11(4):249-51.
5. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S, et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid*. 2009 Jul; 19(7):707-16.
6. Piana S, Ragazzi M, Tallini G, de Biase D, Ciarrocchi A, Frasoldati A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma with fatal outcome: evidence of tumor progression in lymph node metastases: report of 3 cases, with morphological and molecular analysis. *Hum Pathol*. 2013 Apr; 44(4):556-65.
7. Cameselle-Teijeiro JM, Sobrinho-Simoes M. New WHO classification of thyroid tumors: a pragmatic categorization of thyroid gland neoplasms. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018 Mar; 65(3):133-135.
8. Zhi J, Zhao J, Gao M, Pan Y, Wu J, Li Y, et al. Impact of major different variants of papillary thyroid microcarcinoma on the clinicopathological characteristics: the study of 1041 cases. *Int J Clin Oncol*. 2018 Feb; 23(1):59-65.
9. Goran M, Pekmezovic T, Markovic I, Santrac N, Buta M, Gavrilovic D, et al. Lymph node metastases in clinically N0 patients with papillary thyroid microcarcinomas - a single institution experience. *J BUON*. 2017 Jan-Feb; 22(1):224-231.

10. Pineyro MM, Pereda J, Schou P, de Los Santos K, de la Pena S, Caserta B, et al. Papillary Thyroid Microcarcinoma Arising Within a Mature Ovarian Teratoma: Case Report and Review of the Literature. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2017 Jun 6; 10:1179551417712521.
11. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the Management of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *Thyroid*. 2018; 28(1):23-31.
12. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg*. 2001 Mar; 136(3):334-7.
13. Oh EM, Chung YS, Song WJ, Lee YD. The pattern and significance of the calcifications of papillary thyroid microcarcinoma presented in preoperative neck ultrasonography. *Ann Surg Treat Res*. 2014 Mar; 86(3):115-21.
14. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017 Sep; 6(5):225-237.
15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1):1-133.
16. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun; 154(6):787-803.
17. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008 Jun; 36(6):425-37.
18. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012; 56(4):333-9.

19. Lee YS, Lim H, Chang HS. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean Med Sci.* 2014 May; 29(5):676-9.
20. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol.* 2008 Dec; 159(6):659-73.
21. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Cichon S, Richter P, Nowak W. Total thyroidectomy for benign thyroid disease: is it really worthwhile? *Ann Surg.* 2011 Nov; 254(5):724-29
22. Zivaljevic VR, Diklic AD, Krgovic K, Zoric GV, Zivic RV, Kalezic NK, et al. [The incidence rate of thyroid microcarcinoma during surgery benign disease]. *Acta Chir Iugosl.* 2008; 55(1):69-73.
23. Miccoli P, Minuto MN, Galleri D, D'Agostino J, Basolo F, Antonangeli L, et al. Incidental thyroid carcinoma in a large series of consecutive patients operated on for benign thyroid disease. *ANZ J Surg.* 2006;76(3):123-6.
24. Askitis D, Efremidou EI, Karanikas M, Mitrakas A, Tripsianis G, Polychronidis A, et al. Incidental thyroid carcinoma diagnosed after total thyroidectomy for benign thyroid diseases: incidence and association with thyroid disease type and laboratory markers. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:451959.
25. Pezzolla A, Lattarulo S, Milella M, Barile G, Pascazio B, Ciampolillo A, et al. [Incidental carcinoma in thyroid pathology: our experience and review of the literature]. *Ann Ital Chir.* 2010 May-Jun; 81(3):165-9.
26. Nanjappa N, Kumar A, Swain SK, Aroul TT, Smile SR, Kotasthane D. Incidental thyroid carcinoma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Jan; 65(1):37-9.
27. Boucek J, Kastner J, Skrivan J, Grosso E, Gibelli B, Giugliano G, et al. Occult thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009 Dec; 29(6):296-304.
28. Liu H, Lv L, Yang K. Occult thyroid carcinoma: a rare case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Jul 15; 7(8):5210-4.
29. Bradley NL, Wiseman SM. Papillary thyroid microcarcinoma: the significance of high risk features. *BMC Cancer.* 2017; 17(1):142.

30. Kaliszewski K, Zubkiewicz-Kucharska A, Kielb P, Maksymowicz J, Krawczyk A, Krawiec O. Comparison of the prevalence of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma during 2008-2016: a single-center experience. *World J Surg OncoL*. 2018; 16(1):202.
31. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug; 99(8):2834-43.
32. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg*. 2010; 34(6):1222-31.
33. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127(12):2893-917.
34. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941-53.
35. Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(11):933-42.
36. Grodski S, Delbridge L. An update on papillary microcarcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2009; 21(1):1-4.
37. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*. 2006; 295(18):2164-7.
38. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jul; 66(4):271-89.
39. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg*. 2011; 254(4):653-60.

40. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003; 98(1):31-40.
41. Thomas G. RADIATION AND THYROID CANCER-AN OVERVIEW. *Radiat Prot Dosimetry*. 2018 Dec 1; 182(1):53-57.
42. Yamashita S, Suzuki S. Risk of thyroid cancer after the Fukushima nuclear power plant accident. *Respir Investig*. 2013; 51(3):128-33.
43. Weiss W. CHERNOBYL THYROID CANCER: 30 YEARS OF FOLLOW-UP OVERVIEW. *Radiat Prot Dosimetry*. 2018; 182(1):58-61.
44. Imaizumi M, Furukawa K, Ohishi W, Hida A. THYROID DISEASES AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS. *Radiat Prot Dosimetry*. 2018; 182(1):62-6.
45. Yamashita S, Suzuki S, Suzuki S, Shimura H, Saenko V. Lessons from Fukushima: Latest Findings of Thyroid Cancer After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident. *Thyroid*. 2018; 28(1):11-22.
46. Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de Gonzalez A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 May; 23(4):244-50.
47. Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. 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(2):362-9.
48. Memon A, Godward S, Williams D, Siddique I, Al-Saleh K. Dental x-rays and the risk of thyroid cancer: a case-control study. *Acta Oncol*. 2010; 49(4):447-53.
49. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*. 2009; 125(10):2400-5.
50. Tonorezos ES, Barnea D, Moskowitz CS, Chou JF, Sklar CA, Elkin EB, et al. Screening for thyroid cancer in survivors of childhood and young adult cancer treated with neck radiation. *J Cancer Surviv*. 2017 Jun; 11(3):302-8.
51. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3):1072-7.

52. Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014; 21(5):T273-83.
53. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014; 24(1):27-34.
54. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. [updated April 2018.]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
55. Clero E, Doyon F, Chungue V, Rachedi F, Boissin JL, Sebbag J, et al. Dietary iodine and thyroid cancer risk in French Polynesia: a case-control study. *Thyroid*. 2012; 22(4):422-9.
56. Kolonel LN, Hankin JH, Wilkens LR, Fukunaga FH, Hinds MW. An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer Causes Control*. 1990 Nov; 1(3):223-34.
57. Cao LZ, Peng XD, Xie JP, Yang FH, Wen HL, Li S. The relationship between iodine intake and the risk of thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96(20):e6734.
58. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, et al. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet*. 1999; 353(9153):637-9.
59. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control*. 1999; 10(6):583-95.
60. Liu Y, Li C, Zhao W, Wang Y. Hashimoto's Thyroiditis is an Important Risk Factor of Papillary Thyroid Microcarcinoma in Younger Adults. *Horm Metab Res*. 2017 Oct; 49(10):732-8.
61. Haymart MR, Replinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2008; 93(3):809-14.

62. Zhou C, Li J, Wang Y, Xue S, Zhang Y. Association of BRAF gene and TSHR with cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma. *Oncol Lett.* 2019; 17(1):183-94.
63. Shi Y, Zou M, Farid NR. Expression of thyrotrophin receptor gene in thyroid carcinoma is associated with a good prognosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 Sep; 39(3):269-74.
64. Nikiforov YE. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocr Pathol.* 2002; 13(1):3-16.
65. Nechifor-Boila AC, Szasz EA, Descotes F, Berger N, Zahan AE, Loghin A, et al. Morphological features predictive for BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinomas. *Rom J Morphol Embryol.* 2018; 59(3):747-753.
66. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005; 12(2):245-62.
67. Choi SY, Park H, Kang MK, Lee DK, Lee KD, Lee HS, et al. The relationship between the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinoma and clinicopathologic factors. *World J Surg Oncol.* 2013; 11:291.
68. Stanojevic B, Dzodic R, Saenko V, Milovanovic Z, Pupic G, Zivkovic O, et al. Mutational and clinico-pathological analysis of papillary thyroid carcinoma in Serbia. *Endocr J.* 2011; 58(5):381-93.
69. Liu C, Liu Z, Chen T, Zeng W, Guo Y, Huang T. TERT promoter Mutation and Its Association with Clinicopathological Features and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *Sci Rep.* 2016; 6:36990.
70. Nakagawa S, Gemmell NJ, Burke T. Measuring vertebrate telomeres: applications and limitations. *Mol Ecol.* 2004; 13(9):2523-33.
71. Živaljević V. Anaplastični karcinom štitaste žlezde. Valjevo: Edukativni centar zdravstvenog centra Valjevo; 2007.
72. Livolsi VA, Merino MJ. *Pathology*: Harwal Pub.; 1994.
73. Kuo EJ, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Aggressive variants of papillary thyroid microcarcinoma are associated with extrathyroidal spread and lymph-node metastases: a population-level analysis. *Thyroid.* 2013; 23(10):1305-11.
74. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edn. . New York.: Springer 2017.

75. Lamartina L, Grani G, Arvat E, Nervo A, Zatelli MC, Rossi R, et al. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2). *Endocr Relat Cancer*. 2018; 25(3):L7-111.
76. Kim E, Choi J, Koo do H, Lee K, Youn Y. Differences in the characteristics of papillary thyroid microcarcinoma ≤ 5 mm and >5 mm in diameter. *Head Neck*. 2015 May; 37(5):694-7.
77. Lee H, Park H, Kim S, Choi G, Park H, Hong J, et al. Clinical characteristics of papillary thyroid microcarcinoma less than or equal to 5 mm on ultrasonography. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Nov; 270(11):2969-74.
78. Kasai N, Sakamoto A. New subgrouping of small thyroid carcinomas. *Cancer*. 1987 Oct 15; 60(8):1767-70.
79. Yang Y, Chen C, Chen Z, Jiang J, Chen Y, Jin L, et al. Prediction of central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol*. 2014; 81(2):282-8.
80. Vorasubin N, Nguyen C, Wang M. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *Ear Nose Throat J*. 2016; 95(2):73-7.
81. Zhang L, Wei WJ, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Wang Y, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2012; 97(4):1250-7.
82. Roh JL, Kim JM, Park CI. Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(9):2482-6.
83. Kim DW, Park AW, Lee EJ, Choo HJ, Kim SH, Lee SH, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules smaller than 5 mm in the maximum diameter: assessment of efficacy and pathological findings. *Korean J Radiol*. 2009; 10(5):435-40.
84. Liu Z, Wang L, Yi P, Wang CY, Huang T. Risk factors for central lymph node metastasis of patients with papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(3):932-7.

85. Xu D, Lv X, Wang S, Dai W. Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(9):6199-205.
86. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Significance of tumor capsular invasion in well-differentiated thyroid carcinomas. *Am Surg*. 2007; 73(5):484-91.
87. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2005; 241(4):640-6.
88. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol*. 2011; 24(12):1545-52.
89. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Am Coll Surg*. 2004; 198(3):341-8.
90. So YK, Son YI, Hong SD, Seo MY, Baek CH, Jeong HS, et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections. *Surgery*. 2010; 148(3):526-31.
91. Moon HJ, Kim EK, Chung WY, Yoon JH, Kwak JY. Minimal extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma: is it a real prognostic factor? *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(7):1916-23.
92. Hay ID, Johnson TR, Thompson GB, Sebo TJ, Reinalda MS. Minimal extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma does not result in increased rates of either cause-specific mortality or postoperative tumor recurrence. *Surgery*. 2016; 159(1):11-9.
93. Yin DT, Yu K, Lu RQ, Li X, Xu J, Lei M. Prognostic impact of minimal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Medicine*. 2016; 95(52):e5794.
94. Markovic I, Goran M, Besic N, Buta M, Djuricic I, Stojiljkovic D, et al. Multifocality as Independent Prognostic Factor in Papillary Thyroid Cancer – A Multivariate Analysis. *J BUON* 2018 Jul-Aug; 23(4):1049-54.
95. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Iida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer*. 1992; 70(6):1585-90.

96. Giannini R, Ugolini C, Lupi C, Proietti A, Elisei R, Salvatore G, et al. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007; 92(9):3511-6.
97. Varshney R, Pakdaman MN, Sands N, Hier MP, Rochon L, Black MJ, et al. Lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma: a study of 170 patients. *J Laryngol Otol.* 2014; 128(10):922-5.
98. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer.* 1998; 83(3):553-9.
99. Connor MP, Wells D, Schmalbach CE. Variables predictive of bilateral occult papillary microcarcinoma following total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Feb; 144(2):210-5.
100. So YK, Kim MW, Son YI. Multifocality and bilaterality of papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Exp Otorhinolaringol.* 2015; 8(2):174-8.
101. Karatzas T, Vasileiadis I, Charitoudis G, Karakostas E, Tseleni-Balafouta S, Kouraklis G. Bilateral versus unilateral papillary thyroid microcarcinoma: predictive factors and associated histopathological findings following total thyroidectomy. *Hormones.* 2013; 12(4):529-36.
102. Tam AA, Ozdemir D, Ogmen BE, Faki S, Dumlu EG, Yazgan AK, et al. SHOULD MULTIFOCAL PAPILLARY THYROID CARCINOMAS CLASSIFIED AS T1A WITH A TUMOR DIAMETER SUM OF 1 TO 2 CENTIMETERS BE RECLASSIFIED AS T1B? *Endocr Pract.* 2017; 23(5):526-35.
103. Zhao Q, Ming J, Liu C, Shi L, Xu X, Nie X, et al. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(3):746-52.
104. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg.* 2003; 237(3):399-407.

105. Mirallie E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic MF, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1999; 23(9):970-3.
106. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC: TNM classification of malignant tumors, 7th ed. New York.: Wiley-Blackwell.; 2010.
107. Casella C, Ministrini S, Galani A, Mastriale F, Cappelli C, Portolani N. The New TNM Staging System for Thyroid Cancer and the Risk of Disease Downstaging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Sep 18; 9:541.
108. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2013; 2(3):147-59.
109. Roh JL, Park JY, Kim JM, Song CJ. Use of preoperative ultrasonography as guidance for neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2009; 99(1):28-31.
110. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope.* 2011; 121(3):487-91.
111. Rouvière H, Tobias MJ. Anatomy of the human lymphatic system. Ann Arbor, Mich.: Edwards Brothers, Inc.; 1938.
112. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Jul; 128(7):751-8.
113. Nimmagadda A, Krishna Mohan VS, Manthri R, Kalawat TC. Unusual Metastases in Papillary Microcarcinoma of Thyroid. *Indian J Nucl Med.* 2019 Jan-Mar; 34(1):32-34.
114. Song HJ, Xue YL, Xu YH, Qiu ZL, Luo QY. Rare metastases of differentiated thyroid carcinoma: pictorial review. *Endocr Relat Cancer.* 2011; 18(5):R165-74.
115. Damle N, Singh H, Soundararajan R, Bal C, Sahoo M, Mathur S. Radioiodine avid axillary lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: report of a case. *Indian J Surg Oncol.* 2011; 2(3):193-6.

116. Song JS, Taylor SM, Trites J, Rigby MH, Bullock MJ, Merrimen J, et al. Tumor-to-tumor metastases: papillary thyroid carcinoma into a clear cell renal cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Mar 1; 46(1):17.
117. Liou MJ, Lin JD, Chung MH, Liao CT, Hsueh C. Renal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(4):438-42.
118. Pardal-de-Oliveira F, Vieira F. Occult papillary carcinoma of the thyroid gland with extensive osseous metastases--a case report with review of the literature. *Pathol Res Pract.* 1999; 195(10):711-4.
119. Lecumberri B, Alvarez-Escola C, Martin-Vaquero P, Nistal M, Martin V, Riesco-Eizaguirre G, et al. Solitary hemorrhagic cerebellar metastasis from occult papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid.* 2010; 20(5):563-7.
120. Cavazza A, Roggeri A, Zini M, Rossi G, Zucchi L. Lymphangioliomyomatosis associated with pulmonary metastasis from an occult papillary carcinoma of the thyroid: report of a case occurring in a patient without tuberous sclerosis. *Pathol Res Pract.* 2002; 198(12):825-8.
121. Xu B, Ibrahimasic T, Wang L, Sabra MM, Migliacci JC, Tuttle RM, et al. Clinicopathologic Features of Fatal Non-Anaplastic Follicular Cell-Derived Thyroid Carcinomas. *Thyroid.* 2016; 26(11):1588-97.
122. Jeong GA, Kim HC, Kim HK, Cho GS. Perigastric lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma in a patient with early gastric cancer: the first case report. *J Gastric Cancer.* 2014; 14(3):215-9.
123. Dzodic R, Buta M, Markovic I, Gavrilovic D, Matovic M, Djuricic I, et al. Surgical management of well-differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: 33 years of experience of a single institution in Serbia. *Endocr J.* 2014; 61(11):1079-86.
124. Miyauchi A. Clinical Trials of Active Surveillance of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *World J Surg.* 2016; 40(3):516-22.
125. Lee J, Park JH, Lee CR, Chung WY, Park CS. Long-term outcomes of total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid microcarcinoma: comparative analysis after propensity score matching. *Thyroid.* 2013; 23(11):1408-15.

126. Lee CR, Son H, Lee S, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, et al. Lobectomy and prophylactic central neck dissection for papillary thyroid microcarcinoma: do involved lymph nodes mandate completion thyroidectomy? *World J Surg.* 2014; 38(4):872-7.
127. De Pasquale L, Bastagli A, Moro GP, Ghilardi G. Thyroid microcarcinoma approach: a ten year experience. *Ann Ital Chir.* 2013; 84(5):533-9.
128. Yi D, Song P, Huang T, Tang X, Sang J. A meta-analysis on the effect of operation modes on the recurrence of papillary thyroid microcarcinoma. *Oncotarget.* 2017; 8(4):7148-56.
129. Quan S, Ge J. [Progress in the treatment for thyroid microcarcinoma]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2013 Apr; 27(8):442-5.
130. Zhang L, Liu Z, Liu Y, Gao W, Zheng C. The clinical prognosis of patients with cN0 papillary thyroid microcarcinoma by central neck dissection. *World J Surg Oncol.* 2015; 13:138.
131. Vasileiadis I, Karatzas T, Vasileiadis D, Kapetanakis S, Charitoudis G, Karakostas E, et al. Clinical and pathological characteristics of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma in 339 patients. *Head Neck.* 2014; 36(4):564-70.
132. Chang YW, Kim HS, Kim HY, Lee JB, Bae JW, Son GS. Should central lymph node dissection be considered for all papillary thyroid microcarcinoma? *Asian J Surg.* 2016; 39(4):197-201.
133. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, et al. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract.* 2001; 7(3):202-20.
134. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol.* 2014; 81 Suppl 1:1-122.
135. Dzodic R, Markovic I, Inic M, Jokic N, Djurasic I, Zegarac M, et al. Sentinel lymph node biopsy may be used to support the decision to perform modified radical neck dissection in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2006;30(5):841-6.

136. Hao RT, Chen J, Zhao LH, Liu C, Wang OC, Huang GL, et al. Sentinel lymph node biopsy using carbon nanoparticles for Chinese patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2012 Aug;38(8):718-24.
137. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*. 2008; 144(6):980-7.
138. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. 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(6):1050-7.
139. Hu G, Zhu W, Yang W, Wang H, Shen L, Zhang H. The Effectiveness of Radioactive Iodine Remnant Ablation for Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2016; 40(1):100-9.
140. Kim HJ, Kim SW. Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Sep; 79(3):445.
141. Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B, Grigsby PW. Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma. *ISRN Endocrinol*. 2012; 2012:816386.
142. Ghossein R, Ganly I, Biagini A, Robenshtok E, Rivera M, Tuttle RM. Prognostic factors in papillary microcarcinoma with emphasis on histologic subtyping: a clinicopathologic study of 148 cases. *Thyroid*. 2014; 24(2):245-53.
143. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery*. 1992; 112(6):1139-46.
144. Marchesi M, Biffoni M, Biancari F, Berni A, Campana FP. Predictors of outcome for patients with differentiated and aggressive thyroid carcinoma. *Eur J Surg Suppl*. 2003 Jul; (588):46-50.
145. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987; 102(6):1088-95.

146. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001; 86(4):1447-63.
147. Miyauchi A, Kudo T, Kihara M, Higashiyama T, Ito Y, Kobayashi K, et al. Relationship of biochemically persistent disease and thyroglobulin-doubling time to age at surgery in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocr J.* 2013; 60(4):415-21.
148. Takano T. Natural history of thyroid cancer [Review]. *Endocr J.* 2017; 64(3):237-44.
149. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A, et al. An International Multi-Institutional Validation of Age 55 Years as a Cutoff for Risk Stratification in the AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26(3):373-80.
150. Ito Y, Ichihara K, Masuoka H, Fukushima M, Inoue H, Kihara M, et al. Establishment of an intraoperative staging system (iStage) by improving UICC TNM classification system for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2010; 34(11):2570-80.
151. Heikkila A, Hagstrom J, Maenpaa H, Louhimo J, Siironen P, Heiskanen I, et al. Loss of estrogen receptor Beta expression in follicular thyroid carcinoma predicts poor outcome. *Thyroid.* 2013; 23(4):456-65.
152. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Kampas L, Valeri RM, Kyriakoulis D, et al. Papillary thyroid microcarcinoma presenting as lymph node metastasis--a diagnostic challenge: case report and systematic review of literature. *Hormones.* 2012; 11(4):419-27.
153. Russell WO, Ibanez ML, Clark RL, White EC. THYROID CARCINOMA. CLASSIFICATION, INTRAGLANDULAR DISSEMINATION, AND CLINICOPATHOLOGICAL STUDY BASED UPON WHOLE ORGAN SECTIONS OF 80 GLANDS. *Cancer.* 1963; 16:1425-60.
154. Park SY, Park YJ, Lee YJ, Lee HS, Choi SH, Choe G, et al. Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in multifocal papillary thyroid carcinoma: evidence of independent clonal origin in distinct tumor foci. *Cancer.* 2006; 107(8):1831-8.

155. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Detection of Tumor Multifocality Is Important for Prediction of Tumor Recurrence in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Study and Meta-Analysis. *J Pathol Transl Med.* 2016; 50(4):278-86.
156. Kuo SF, Lin SF, Chao TC, Hsueh C, Lin KJ, Lin JD. Prognosis of multifocal papillary thyroid carcinoma. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013:809382.
157. Cupisti K, Lehwald N, Anlauf M, Riemer J, Werner TA, Krieg A, et al. Encapsulation status of papillary thyroid microcarcinomas is associated with the risk of lymph node metastases and tumor multifocality. *Horm Metab Res.* 2014 Feb; 46(2):138-44.
158. Mai KT, Khanna P, Yazdi HM, Perkins DG, Veinot JP, Thomas J, et al. Differentiated thyroid carcinomas with vascular invasion: a comparative study of follicular, Hurthle cell and papillary thyroid carcinoma. *Pathology.* 2002; 34(3):239-44.
159. Sezer A, Celik M, Yilmaz Bulbul B, Can N, Tastekin E, Ayturk S, et al. Relationship between lymphovascular invasion and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma. *Bosn J Basic Med Sci.* 2017; 17(2):144-51.
160. Pontius LN, Youngwirth LM, Thomas SM, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Lymphovascular invasion is associated with survival for papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2016; 23(7):555-62.
161. Cheng F, Chen Y. Risk Factors for Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Single-Center Retrospective Study. *Int J Endocrinol.* 15 Jan 2019; 2019:8579828.
162. Luo Y, Zhao Y, Chen K, Shen J, Shi J, Lu S, et al. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2019; 42(2):227-36.
163. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193(3):871-8.
164. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 2006; 30(1):91-9.
165. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by

Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg*. 2011; 35(1):111-21.

166. Kim BY, Jung CH, Kim JW, Lee SW, Kim CH, Kang SK, et al. Impact of clinicopathologic factors on subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Yonsei Med J*. 2012; 53(5):924-30.

167. Qu N, Zhang L, Ji QH, Chen JY, Zhu YX, Cao YM, et al. Risk Factors for Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Meta-Analysis. *World J Surg*. 2015; 39(10):2459-70.

168. Wang Y, Guan Q, Xiang J. Nomogram for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective cohort study of 8668 patients. *Int J Surg*. 2018 Jul; 55:98-102.

169. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg*. 2002; 26(1):22-8.

170. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocr J*. 2009; 56(2):177-92.

171. 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(11):2494-502.

172. Kim YS. Patterns and predictive factors of lateral lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Jul; 147(1):15-9.

173. Park JH, Lee YS, Kim BW, Chang HS, Park CS. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2012; 36(4):743-7.

174. Chung YS, Kim JY, Bae JS, Song BJ, Kim JS, Jeon HM, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: results of therapeutic lymph node dissection. *Thyroid*. 2009; 19(3):241-6.

175. Lei J, Zhong J, Jiang K, Li Z, Gong R, Zhu J. Skip lateral lymph node metastasis leaping over the central neck compartment in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 2017; 8(16):27022-33.

176. Lim YC, Koo BS. Predictive factors of skip metastases to lateral neck compartment leaping central neck compartment in papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncol*. 2012; 48(3):262-5.

177. Nie X, Tan Z, Ge M. Skip metastasis in papillary thyroid carcinoma is difficult to predict in clinical practice. *BMC Cancer*. 2017 Oct 25; 17(1):702.
178. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg*. 1998; 133(3):288-92.
179. Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE. Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Apr; 36(4):399-403.
180. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg*. 2002; 95(2):385-8.
181. Rettenbacher L, Sungler P, Gmeiner D, Kassmann H, Galvan G. Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27(9):1399-401.
182. Catarci M, Zaraca F, Angeloni R, Mancini B, de Filippo MG, Massa R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study. *J Surg Oncol*. 2001; 77(1):21-4.
183. Garau LM, Rubello D, Morganti R, Boni G, Volterrani D, Colletti PM, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Small Papillary Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2019; 44(2):107-18.
184. Džodić R. Prevencija hipoparatiroidizma u tireoidnoj hirurgiji: hirurška tehnika očuvanja paratiroidne žlezde na vensko-arterijskoj peteljci. Beograd: NM libris; 2017.
185. Wang LY, Palmer FL, Nixon IJ, Tuttle RM, Shah JP, Patel SG, et al. Lateral Neck Lymph Node Characteristics Prognostic of Outcome in Patients with Clinically Evident N1b Papillary Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(11):3530-6.
186. Resende de Paiva C, Gronhoj C, Feldt-Rasmussen U, von Buchwald C. Association between Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer in 64,628 Patients. *Front Oncol*. 2017; 7:53.
187. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Europ J Endocrinol*. 2013; 168(3):343-9.
188. Jara SM, Carson KA, Pai SI, Agrawal N, Richmon JD, Prescott JD, et al. The relationship between chronic lymphocytic thyroiditis and central neck lymph node

metastasis in North American patients with papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2013; 154(6):1272-80.

189. Zhang Y, Ma XP, Deng FS, Liu ZR, Wei HQ, Wang XH, et al. The effect of chronic lymphocytic thyroiditis on patients with thyroid cancer. *World J Surg Oncol*. 2014; 12:277.

190. Qu N, Zhang L, Lin DZ, Ji QH, Zhu YX, Wang Y. The impact of coexistent Hashimoto's thyroiditis on lymph node metastasis and prognosis in papillary thyroid microcarcinoma. *Tumour Biol*. 2016; 37(6):7685-92.

191. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357(9255):539-45.

192. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg*. 2001; 25(5):632-7.

193. Saleh FH, Crotty KA, Hersey P, Menzies SW, Rahman W. Autonomous histopathological regression of primary tumours associated with specific immune responses to cancer antigens. *J Pathol*. 2003; 200(3):383-95.

194. Jeon MJ, Kim WG, Choi YM, Kwon H, Lee YM, Sung TY, et al. Features Predictive of Distant Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinomas. *Thyroid*. 2016; 26(1):161-8.

195. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, Watanabe S, et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer*. 1999; 86(5):842-9.

196. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. 1998; 228(3):320-30.

SKRAĆENICE

- ŠŽ – štitasta žlezda
- PTMC - papilarni tiroidni mikrokarcinom
- WHO – World Health Organization
- LNM – limfonodalne metastaze
- FNAB – aspiraciona biopsija tankom iglom
- RLN –rekurentni laringealni nerv
- EU TIRADS – European Thyroid Imaging Reporting and Data System
- ATA – American Thyroid Association
- ETA – European Thyroid Association
- TSH – tireotropni stimulirajući hormon
- TSHR – TSH receptor
- TERT – telomeraza reverzna transkriptaza
- AJCC/UICC – American Joint Committee on Cancer Union/Union for International Cancer Control
- TTD – total tumor diameter
- LN – limfni nodus
- RAJ – radioaktivni jod
- cN0 – klinički N0
- cN1 – klinički N1
- MRND – modifikovana radikalna disekcija vrata
- HP - histopatološki

BIOGRAFIJA

Dr Merima Goran je rođena 7. juna 1982.godine u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 2001/2 godine a diplomirala 2007.godine sa prosečnom ocenom 8,74.

Od marta 2011.god. zaposlena je kao klinički lekar na Službi hirurgije Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije. Specijalizaciju iz opšte hirurgije upisala je 2012.godine, a specijalistički ispit iz opšte hirurgije položila je 2017.godine sa odličnim uspehom. Nakon položenog specijalističkog ispita radni odnos nastavila je kao lekar specijalista, opšti hirurg, na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, na Klinici za onkološku hirurgiju, odsek endokrina hirurgija i hirurgija glave i vrata.

Za kliničkog asistenta za užu naučnu oblast hirurgija sa anesteziologijom (opšta hirurgija – onkologija) na medicinskom fakultetu u Beogradu izabrana je 2018.godine.

Završila je kurs Evropske škole onkologije (ESO 2013. i 2016.god.). Boravila je u Yokohama City University Hospital i Medical Centru u Japanu, u okviru JICA breast cancer project-a u februaru 2017 god. - edukacija u oblasti skrininga i hirurškog lečenja raka dojke.

Član je hirurške i kancerološke sekcije srpskog lekarskog društva , Udruženja onkoloških hirurga Srbije – UOHS, i Evropskog udruženja onkoloških hirurga (European Society of Surgical Oncology - ESSO).

U dosadašnjem radu posebnu profesionalnu orijentaciju pokazala je u oblasti onkološke hirurgije, multidisciplinarnom pristupu u lečenju bolesnika obolelih od malignih bolesti, posebno raka dojke, endokrinih tumora, melanoma kože i sarkoma mekih tkiva.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Merima Goran

Potpisani-a Merima Goran

broj upisa EP-22/13

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Značaj određivanja prediktivnih faktora za prisustvo limfonodalnih metastaza kod

papilarnog tiroidnog mikrokarcinoma

- 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, 1.4.2019.

Merima Goran

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Merima Goran

Broj upisa EP-22/13

Studijski program doktorske akademske studije

Naslov rada Značaj određivanja prediktivnih faktora za prisustvo limfonodalnih metastaza kod papilarnog tiroidnog mikrokarcinoma

Mentor Prof. dr Radan Džodić

Potpisani Merima Goran

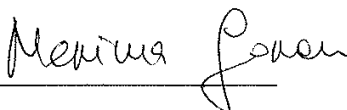
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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 datum odbrane rada.

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 1.4.2019.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

Značaj određivanja prediktivnih faktora za prisustvo limfonodalnih metastaza kod papilarnog tiroidnog mikrokarcinoma

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima 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 poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 1.4.2019.

