



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Саша Киковић

ЗНАЧАЈ ЕЛАСТОГРАФИЈЕ У
ДИЈАГНОСТИЦИ ДИФЕРЕНТОВАНИХ
КАРЦИНОМА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

докторска дисертација

Крагујевац, 2019.

Идентификациона страница докторске дисертације

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Саша Киковић
Датум и место рођења: 14. јануар 1968. год. Котор-Вароши (БиХ)
Садашње запослење: Интерниста-ендокринолог у Војномедицинској академији Београд
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Значај ултразвучне еластрографије у дијагностици диферентованих карцинома штитасте жлезде
Број страница: ---
Број табела:-- , број графикона: ---, слике: ---
Број библиографских података:---
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска академија, Београд, Србија
Научна област (УДК): Медицина (Клиничка и експериментална интерна медицина - Ендокринологија)
Ментор: проф. др Зоран Хајдуковић, доц.др Иван Марковић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 27.08.2015. год.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 01-2873/3-6 од 06.04.2016. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: Проф. др Александар Ђукић Проф. др Слободанка Митровић Проф. др Тамара Драговић
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације: проф. др Александар Ђукић проф. др Слободанка Митровић проф. др Тамара Драговић
Датум одбране дисертације:

Значај ултразвучне еластографије у дијагностици диферентованих карцинома штитасте жлезде

Сажетак:

Увод. Тироидни нодуси представљају чест медицински проблем. Ултразвук штитасте жлезде је најчешће примењивана метода за почетну процену и избор нодуса за иглену биопсију (FNAB).

Ултразвучна еластографија је неинвазивна метода у којој се мери отпор меких ткива у циљу откривања сумњивих промена и одређивања природе тумора.

Слика сумњиве промене и околног ткива приказана је различитим бојама, што означавамо као квалитативно тестирање отпора ткива а изражава се еластографским скором (1-4). Отпори могу мерити и квантитативно, како унутар саме сумњиве промене, тако и у околним ткивима, а процењују се на основу индекса отора (енгл. strain ratio-SR) . Преглед је потпуно безболан и једноставан. Заснован је на чињеницама да су сви тумори, посебно малигни (у нашем случају тироидни карциноми), чвршће структуре, због изражене пролиферације ћелија, повећане густине ткива, понекад и појачане васкуларизације и самим тим пружају већи отпор у односу на околна ткива. На притисак сондом ултразвучног апарата, боје нормалног ткива мењају се од црвене, преко жуте, до зелене, док су у туморски измењеним ткивима плавих или сиво-црних нијанси. Квантитативним мерењем, односно поређењем отпора сумњивих промена са околним ткивима региструје се пет, па и више од двадесет пута већи отпор туморског ткива, у односу на нормалне околне структуре. За примену еластографије потребан је ултразвучни апарат посебних карактеристика, који има ултразвучне сонде за регистровање отпора али и одговарајући софтвер ултразвучног апарата.

Циљ. Циљ студије је да се сагледа значај ултразвучне еластографије у дијагностици диферентованих карцинома штитасте жлезде и корелација са другим дијагностичким процедурама

Метод: Истраживање представља ретроспективну, клиничку, неинтервентну студију пресека у циљу анализе дијагностичког теста – ултразвучне еластографије. Истраживање ће бити обављено на пацијентима који су иницијално упућени у Клинику за ендокринологију, Војномедицинске академије у циљу евалуације нодозних струма, а код којих је након дијагностичког поступка спроведено оперативно лечење.

Очекивани резултати: Еластографски скор 3-4 има високу предиктивну вредност за детекцију тироидних карцинома

Очекивани закључак: Ултразвучна еластографија представља нову неинвазивну методу која има високу предиктивну вредност за детекцију тироидних карцинома, нарочито у корелацији са другим дијагностичким процедурама

Кључне речи: еластографија, тироидни нодуси, тироидни карцином

The importance of ultrasound elastography in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma

Abstract

Introduction and aim: Thyroid nodules are a common medical problem. Ultrasound of the thyroid gland is the most commonly used method for initial assessment and selection of a biopsy nose (FNAB). Ultrasound elastography is a non-invasive method in which the resistance of soft tissues is measured in the tissues of detecting suspected changes and the determination of sodium tumors.

The picture of a suspected change and surrounding tissue is shown in a different color, which means qualitative testing of the resistant tissue and is produced by elastographic scores (1-4). Resistance can be measured both quantitatively, unwieldy by the changes themselves, and in the surrounding tissues, and evaluate the basics of the Strain ratio (SR). The review is complete painless and one-handed. It is based on the factors that all tumors, especially malignant (in our case, thyroid carcinoma), solid structure, mild cell enlargement, increased tissue dysfunction, and sometimes strengthening of vascularisations, and, in turn, provide greater resistance against surrounding tissues. At the pressure of the ultrasonic probe, the colors of the normal tissue change from redness, too yellow to green, and in tumor-modified tissues of blue or gray-black shades. Quantitative measurement, ie disturbed, resistant, suspicious change with the surrounding tissue of the registry, is five, and more than twenty times more resistance to tumor tissue compared to the normal environment of the structure. For the application of elastography an ultrasonic device with special characteristics is required, which has ultrasonic probes for the registration of resistance and the corresponding ultrasound device software.

Aim: The goal of the study is to see the significance of ultrasound elastography in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma and correlation with other diagnostic procedures

Method: Research of retrospective presentation, clinical, noninteractive interruption study in order to analyze the diagnostic test - ultrasound elastography. The research will be compulsory for patients initially admitted to the Clinic for Endocrinology, Military Medical Academy in order to evaluate nose patients, and in which the diagnostic procedure is operative treatment.

Expected results: The elastographic score 3-4 has a high predictive value for the detection of thyroid carcinoma

Expected conclusion: Ultrasound elastography presents a new non-invasive method that has a high predictive value for the detection of thyroid carcinoma, in a ninja correlation with other diagnostic procedures

Key words: elastography, thyroid nodules, thyroid carcinoma

Захвалница:

Велику захвалност дугујем.....

СКРАЋЕНИЦЕ:

FNAB (fine needle aspiration biopsy)- аспирациона биопсија танком иглом
Т3 – тријодтиронин,
Т4 – тироксин,
MIT – монојодтирозин,
DIT – дијодтирозин,
Тg – тироглобулин
TSH- тиреостимулирајући хормон
ТРО- тиреоидна-пероксидаза
ТBG (thyroxin binding globulin)- тироксин-везујући глобулин
АТР-аденозин тифосфат
TRH (thyrotropin-releasing hormone)-тиротропин-отпуштајући хормон
А TSH-R- ауто-антитела на TSH рецептор
А-Тg- антитела према тиреоглобулину
А-ТРО- антитела према тиреоидној-пероксидази
ФАП- фамилијарна аденоматозна полипоза
AJCC (American joint committee of cancer)- Амерички комитет за карцином
BRAF – прото-онкоген за B-raf серин/треонин киназу
RAS- протоонкоген за мале GTP-азе
RET (rearranged during transfection protooncogene)-протоонкоген кодира
рецептор тирозин киназе
RET/PTC – протоонкоген RET у папиларном карциному штитасте жлезде
МКШ-медуларни карцином штитасте жлезде
MEN-мултипла ендокрина неоплазија
СТ-компјутеризована томографија
MRI-магнетна резонанца
PET-позитронска емисиона томографија
NCI (National Cancer Institute)-Национални институт за канцер
TTF-1 (Thyroid transcription factor)-тироидни транскрипциони фактор
CEA-карциноембрионални антиген
HBME-1- непознати антиген у цитоплазми мезотелијалних ћелија
ДНК-дезоксирибонуклеинска киселина
EGFR (epidermal growth factor receptor)-епидермални фактор раста
ПТК-папиларни тироидни карцином
UICC (International Union Against Cancer) - Међународне уније за борбу против
карцинома
ДТК-диферентовани тироидни карцином
ФА-фоликуларни аденом

Садржај:

1. Увод

- 1.1. Штитаста жлезда
- 1.2. Епидемиологија карцинома штитасте жлезде
- 1.3. Етиологија карцинома штитасте жлезде
- 1.4. П а т о х и с т о л о г и ј а к а р ц и н о м а ш т и т а с т е ж л е з д е
- 1.5. Дијагностика карцинома штитасте жлезде
- 1.6. Прогностички протоколи карцинома штитасте жлезде
- 1.7. Облици лечења диферентованог карцинома штитасте жлезде

2. Хипотезе и циљеви

- 2.1. Хипотезе студије
- 2.2. Циљеви студије

3. Пацијенти и методе

- 3.1. Врста студије
- 3.2. Популација која је анализирана
- 3.3. Узорковање
- 3.4. Варијабле које су мерене у студији
- 3.5. Терапијски протокол у нашој Клиници
- 3.6. Статистичка обрада података

4. Резултати

- 4.1. Демографски, социоекономски и географски индикатори групе пацијената са ФА и групе са ДТК
- 4.2. Анамнестичке карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе са ДТК
- 4.3. Клиничке и лабораторијске карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе са ДТК
- 4.4. Ултразвучне карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе са ДТК
- 4.5. Анализа квалитативних и квантитативних параметара регистрованих методом ултразвучне еластографије групе пацијената са ФА и групе са ДТК
- 4.6. Цитолошка анализа материјала добијеног током FNAB групе пацијената са ФА и групе пацијената ДТК

5. Дискусија

6. Закључак

7. Литература

8. Прилози

- 8.1. Биографија аутора
- 8.2. Библиографија радова (Списак радова публикованих радова)
- 8.3. Кључна документацијска информатика
- 8.4. Key Words Documentation
- 8.5. Образац 1
- 8.6. Образац 2

1.УВОД

Примарни тироидни тумори настају из тироидног фоликуларног епитела или парафоликуларних ћелија штитасте жлезде, а ретко се ради о лимфопролиферативним болестима. Могу бити бенигни и малигни, а клинички се најчешће презентују као локализована увећања штитасте жлезде (нодуси). Преваленца палпаторно детектованих нодуса је око 3% (6,4 % жене и 1,5 % мушкарци) (1). У последњих 20-так година, са све већом применом ехосонографије врата због различитих индикација или циљаног прегледа штитасте жлезде, преваленца нодуса у општој популацији креће се око 20-70 % (1,2). Аутопсијске студије наводе да се код приближно 50% обдукованих због нетироидне болести налазе промене у штитастој жлезди (2,3). Нодуси штитасте жлезде су четири пута чешћи код жена, има их више у подручјима са дефицитом уноса јода, код особа изложених зрачењу и код особа старијих од 60 година (3). Инциденца тироидних нодуса је око 100 случајева на 100.000 особа годишње (3,4). Карциноми порекла тироцита су узрок око 5% нодуса штитасте жлезде (5,6).

Дијагноза диферентованих малигнух тумора поставља се стандардном патохистолошком и имунохистохемијском анализом одстрањеног тироидног ткива. Дијагностичке методе на основу којих се поставља индикација за хируршку интервенцију су: клинички преглед (инспекција и палпација), ултразвучни преглед, сцинтиграфски преглед и цитолошка дијагностика (енгл. fine needle aspiration biopsy – FNAB, аспирациона биопсија танком иглом). Клинички преглед укључује инспекцију (визуабилност нодуса при нормалном положају врата и при екстензији врата), палпацију: конзистенција (тврд или еластичан), покретљивост (покретан или непокретан). Малигни нодуси имају тенденцију да буду чвршће конзистенције и слабије покретности у односу на бенигне. Ултразвучни преглед штитасте жлезде обухвата морфолошку анализу, анализу прокрвљености ткива и еластографску анализу. Морфолошка анализа односи се на утврђивање локализације фокалних промена, правилност ивица, присуство хипоехогеног халоа и изгледа ткива нодуса (ехогеност, хомогеност, присуство микро и макрокалцификата, цистичне компоненте и димензије) (7). Анализа прокрвљености подразумева процену степена прокрвљености у односу на околно ткиво (градирани 0-4) и тип васкуларизације (интранодални и

перинодални) (8). Ултразвучна еластографија је неинвазивна метода у којој се мери отпор меких ткива на притисак (9,10).

Резистенција на притисак нодусне промене и околног ткива приказана је различитим бојама, што означавамо као квалитативно тестирање отпора ткива, али се отпори могу мерити и квантитативно, како унутар саме промене, тако и у околним ткивима, што се изражава еластографским скором (11-14).

Већина наведених метода имају познату предиктивну вредност током дијагностичког процеса нодалних промена тироидеје, али за еластографију су показани различити и делом контрадикторни резултати. Зато је циљ овог истраживања да испита значај ултразвучне еластографије у дијагностици диферентованих тумора штитасте жлезде.

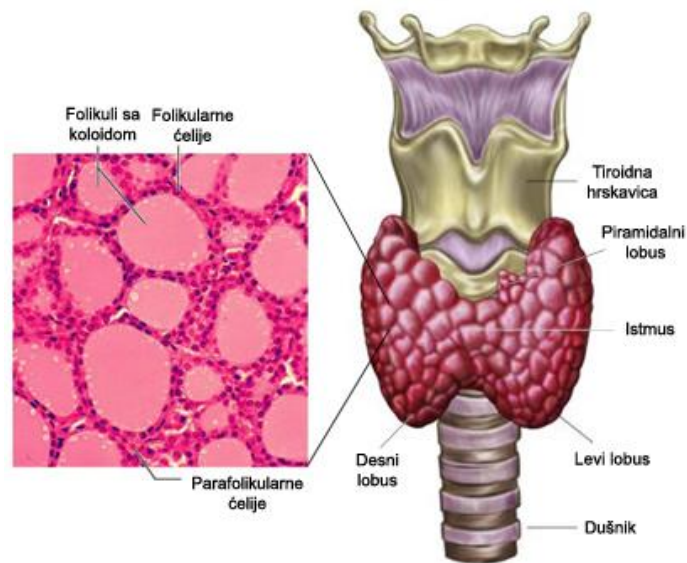
1.1. Штитаста жлезда

Штитаста или тиреоидна жлезда је ендокрини орган који анатомски локализован на предњем делу врата испред и око душника. Добила је назив по тиреоидној хрскавици која представљаде део скелета гркљана, а има облик штита (од грчке речи *thyreos* која значи штит). Састоји се од два лобуса повезаних истмусом на који се код неких особа може настављати трећи, пирамидални лобус (15). Физиолошка функција тиреоидне жлезде је синтеза и секреција тиреоидних хормона (тријодтиронина, тироксина, калцитонина) који учествују у регулацији великог броја метаболичких процеса у људском организму.

1.1.1. Грађа штитасте жлезде

Тиреоидна жлезда одраслих особа је димензија у просеку 4,0 x 2,0 x 4,0 cm, док се њена тежина креће од 15 до 25 g. Жлезда је окружена фиброзном капсулом која се спаја са унутартиреоидном фиброзном преградом и формирају се лобулуси. Сваки лобулус је васкуларизован са по једном артеријом и садржи 20 – 40 фоликула. Фоликули представљају основну структурну и градивну јединицу штитасте жлезде, димензија око 200 nm, и испуњени су колоидом (Слика 1). Фоликули су окружени једним редом ниских, кубоидних фоликуларних ћелија - тироцита. Висина и облик тироцита корелирају са степеном активности, при чему су хиперактивне ћелије издужене, док су мање активне ниже и оскудне у цитоплазми. Главни гликопротеин – тиреоглобулин

је саставни део колоида и представља депо хормона из кога се према потреби организма они мобилишу (15).

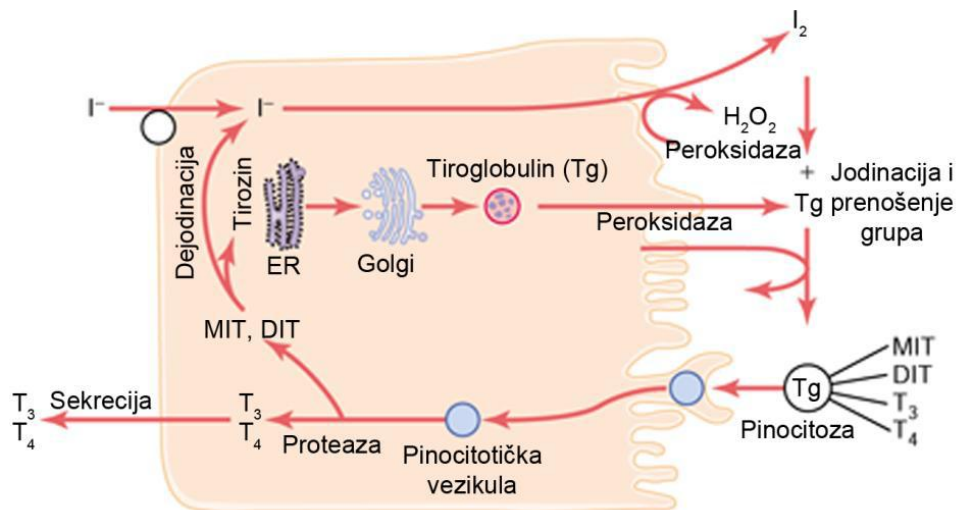


Слика 1. Анатомија и грађа штитасте жлезде. Извор: Stocktrek Images/Getty Images.

У састав штитасте жлезде улазе и парафоликуларне - С ћелије које су уметнуте у међуфоликуларни простор или се налазе између фоликула и базалне мембране. С ћелије синтетишу и луче калцитонин који регулише метаболизам калцијума и спречава ресорпцију Ca^{2+} из костију када његов ниво у серуму у порасте (16).

1.1.2. Фоликуларне ћелије и синтеза хормона штитне жлезде

У фоликуларним ћелијама се врши синтеза тиреоидних хормона и њихова секреција у циркулацију. Сама синтеза хормона се одвија у неколико фаза и одвија се у различитим деловима тироцита. У фоликуларним ћелијама се на различитим половима одвијају различити бихемијски процеси. На горњем полу се врши синтеза тиродиних хормона док се на базалној мембрани која прима спољне стимулусе презима јод и излучују тиреоидни хормони. (Слика 2).



Слика 2. Синтеза хормона штитасне жлезде у фоликуларној ћелији. Скраћенице: T3 – тријодтиронин, T4 – тироксин, MIT – монојодтирозин, DIT – дијодтирозин, Tg – тироглобулин. Адаптирано из (17).

На базалној мембрани тироцита налазе се рецептори за тиреостимулирајући хормон (TSH) који регулише активност тироцита, као и Na-I пумпа чија је улога преузимање јодидног јона (I-) из циркулације. Na-I пумпа, насупрот електрохемијском градијенту створеном радом Na-K пумпе, активним транспортом уноси јод заједно са натријумом у ћелије штитасте жлезде, а јод се кроз цитоплазму транспортује у колоид. Тиреоглобулин - протеин велике молекулске масе (660 kDa) синтетишу фоликуларне ћелије и представља главни извор аминокиселине тирозин која је битна за синтезу тиреоидних хормона.

На горњој страни тироцита се наставља синтеза тиреоидних хормона. Ензим на мембрани тироцита тиреоидна-пероксидаза (TPO), везан за горњи пол тироцита, у присуству водоник-пероксида врши оксидацију јодида до јода, а затим се помоћу ензима јодиназе, јод уграђује у тирозинске остатке на Tg. За настанак водоник-пероксида неопходан је ензим дуална-оксидаза (Duox). Након уградње јода у тиреоглобулин настају монојодтирозин (MIT) и дијодидтирозин (DIT). Преносом MIT или DIT групе на MIT или DIT везан за Tg формирају се тријодтиронин (MIT+DIT) и тетрајодтиронин - тироксин (DIT+DIT). Према томе, тиреоидни хормони се синтетишу у молекулу тироглобулина, остају за њега везани и складишени у колоиду одакле се по потреби отпуштају у циркулацију. Количина хормона која је неопходна за потребе организма у периоду од 2-3 месеца се налази у лумену фоликула. Када фоликулска ћелија добије стимулус од TSH, фоликуларне ћелије активирају

процес микропиноцитозе који је последњи корак у синтези тиреоидних хормона. Везикуле које се налазе унутар фоликулане ћелије се спајају са лизозомом где се дешава протеолиза Tg и при том се ослобађају T3 и T4, као и MIT и DIT. Тријодтиронин и тироксин се отпуштају у циркулацију кроз базалну мембрану, док са друге стране моно и дијодтирозин подлежу дејодинацији и слободни I- се поново уграђује у Tg (18).

Транспорт слободних T3 и T4 у циркулацији се врши помоћу тироксин-везујућег глобулина (енгл. *thyroxin binding globulin*- TBG), преалбумина или албумина. Само мала фракција слободних хормона је биолошки активна док се око 99% секретованих хормона налази везано за транспортне протеине. Везане фракције представљају својеврстан депо хормона из кога се хормони ослобађају након утрошка слободних фракција (19).

1.1.3. Функција хормона штитасте жлезде и регулација њихове секреције

Рецептори за тиреоидне хормоне експримирају се у готово свим ткивима и њихова активација утиче на многе ћелијске функције. Њихови су ефекти углавном посредовани регулацијом транскрипције циљних гена, иако је недавно показано да тиреоидни хормони имају у негеномске ефекте (срце, мишићи, масно ткиво, хипофиза...). Тиреоидни хормони улазе у ћелију дифузијом или помоћу протеинског носача, а тај процес зависи како од енергије, тако и од температуре и јона натријума.

По уласку хормона у ћелију, скоро целокупан тироксин се помоћу ензима дејодиназе конвертује у тријодтиронин, пошто рецептори за тиреоидне хормоне имају већи афинитет за тријодтиронин него за тироксин.

Тиреоидни хормони су неопходни за нормалан раст и развој јер контролишу стопу метаболизма, тј. функцију сваког органа у телу. Утичу на правилан развој фетуса и правилан раст деце, појачавају менталне процесе и активност других ендокриних жлезда. Тиреоидни хормони утичу на неки од следећих ћелијских процеса:

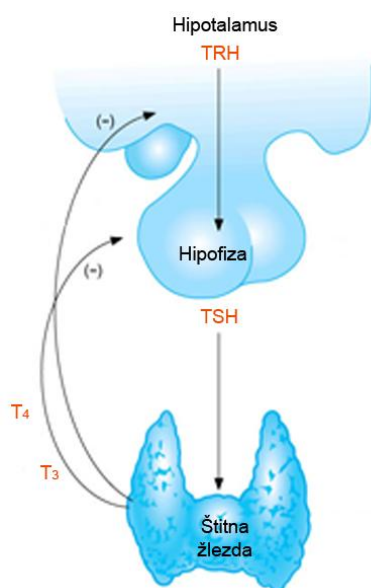
- повећавање броја и активности митохондрија, чиме се повећава концентрација АТФ-а;
- активирање Na/K пумпе која троши велику количину енергије, што има за последицу стварање топлоте;

- стимулација метаболизма угљених хидрата (гликолизе, глуконеогенезе, усвајање глукозе у гастроинтестиналном тракту, повећавање синтезе инсулина);
- стимулација метаболизма масти (мобилизација масти, оксидација масних киселина, снижавање концентрације холестерола у плазми).

Имајући у виду да утичу на брзину метаболичких процеса у готово свим ћелијама организма, тиреоидни хормони утичу на рад и правилно функционисање целог организма. Њихови специфични биолошки ефекти варирају од ткива до ткива, па тако у погледу деловања на органе тиреоидни хормони утичу на:

- рад срца и циркулацију;
- отпушање ензима за варење и брзину варења хране;
- контракцију мишића;
- пренос нервних импулса;
- секрецију хормона других ендокриних жлезда (инсулина из панкреаса, паратиреоидног хормона из паратиреоидних жлезда, адренкортикотропног хормона из аденохипофизе и глукокортикоида из надбубрежних жлезда) (17).

Рад и функција штитасте жлезде је под контролом хипоталамо-хипофизно-тиреоидне осовине која је приказана на **Слици 3**.



Слика 3. Хипоталамо – хипофизно - тироидна осовина. Адаптирано из (20).

Хипоталамус као највиши орган поменуте осовине синтетише и отпушта тиротропин-отпуштајући хормон (енгл. *thyrotropin-releasing hormone* - TRH). Исти се везује за рецепторе ћелија аденохипофизе, а као последица тог везивања, хипофиза екскретује TSH. По отпуштању у циркулацију TSH се везује за рецепторе на базалној мембрани тиреоцита и активира синтезу и секрецију тиреоидних хормона. Повратном спрегом тиреоидни хормони делују на отпуштање хормона хипоталамуса и хипофизе. Серумски T4 који се интрацелуларно дејодинира регулише отпуштање TRH у хипоталамусу, док је дејство на аденохипофизу директно - дејодинацијом T4 у самој хипофизи долази до смањеног лучења TSH, и индиректно, из хипоталамуса, снижавањем нивоа TRH (21).

1.1.4. Поремећаји функције штитасте жлезде

За особу са нормалном функцијом штитасте жлезде кажемо да је у еутиреоидном стању. Клиничко стање настаје као резултат промена у функционисању штитасте жлезде и класификује се као хипотиреоидизам и хипертиреоидизам. Оба ова поремећаја могу изазвати појаву гушавости (струме) – увећања штитасте жлезде. Тежак хипотиреоидизам у току феталног развоја и раног детињства резултира кретенизмом.

Најчешћи узрок хипертиреоидизма је Грејвс-Базедовљева болест, тј. аутоимуно обољење где се стварају ауто-антитела на TSH рецептор (A-TSH-R). Континуираном и неконтролисаној стимулацијом TSH рецептора, тироцити пролиферишу и штитна жлезда се увећава. Нивои тиреоидних хормона у крвотоку расту и повратном спрегом утичу на смањење TSH у циркулацији. Симптоми ове болести су губитак тежине, појачано знојење, слабост мишића, малаксалост, дијареја, нервоза и губитак сна. Код тежих облика јавља се егзофталмус – исколаченост очних јабучица као резултат лимфоцитне и фибробластне инфилтрације у екстраокуларно ткиво и мишиће. Хипертиреоидизам може бити и последица секреторног аденома који излучује повећане количине тиреоидних хормона. Овај поремећај се обично лечи хируршким уклањањем дела штитне жлезде или тумора који је узрочник болести. Други узроци који могу довести до хипертиреоидизма су прекомерно узимање јода, тиреоидитис, фоликулски карцином, TSH продукујући тумори

хипофизе и хипертиреозидизам услед погрешне терапије (прекомерна супституција T3 и T4)

Разликују се два типа хипотиреозидизма, примарни и секундарни при чему је примарни тип далеко учесталији. Најчешћи узрок примарног хипотиреозидизма је Хашимото тиреозидитис тј. аутоимуно инфламаторни процес током кога се стварају антитела према тиреоглобулину (А-Tg) и/или тиреозидној-пероксидази (А-ТРО). Запаљенски процес се одиграва у ткиву штитасте жлезде и доводи до прогресивног уништења ћелија и појаве фиброзе, чиме се у великој мери губи функција штитасте жлезде и смањује лучење хормона. Симптоми хипотиреозидизма су: малаксалост са дугим периодима сна, успорен рад срца, опстипација, успорен раст косе и мишићна слабост. Хипотиреозидизам се лечи супституционом терапијом синтетичким хормонима штитасте жлезде - тироксином (18). Секундарни хипотиреозидизам се карактерише смањеном секрецијом TSH, што за последицу има смањену секрецију тиреозидних хормона. У основи овог обољења налазе се поремећаји предњег режња хипофизе или хипоталамуса. У случају секундарног хипотиреозидизма сама штитаста жлезда функционише нормано а обољење настаје због недостатка стимулације рецептора за TSH услед поремећеног ослобађања тог хормона.

Друга обољења штитасте жлезде се могу јавити и у облику нодуса односно чворова који су уобичајени за око 60% одрасле популације (22). У САД-у се сматра да до 65 године живота око половине популације развије један или више тиреозидних нодуса (23). Код око 7-15% случајева тиреозидних нодуса развију се малигне лезије, док је већина тиреозидних нодуса бенигна (24). Малигни тумори штитне жлезде су најчешће инцидентални, а постоји једна група наследних облика (25, 26).

1.2.Епидемиологија карцинома штитасте жлезде

Карцином штитасте жлезде није учестала неоплазма, али је најучесталији малигни ендокрини тумор (27). Највиша инциденција је забележена на Исланду и на Хавајима, посебно у етничким групама Кинеза и Филипинаца. Појављује се чешће код жена у односу на мушкарце 3:1 (28).

1.3. Етиологија карцинома штитасте жлезде

1.3.1. Јонизирајуће зрачење

Јонизирајуће зрачење је добро познат етиолошки фактор за појаву карцинома штитасте жлезде. Повезаност између јонизирајућег зрачења и настанка карцинома штитасте жлезде је позната већ више од 50 година (29). Подаци о јонизирајућем зрачењу као етиолошком фактору добијени су истраживањима код деце која су у прошлости била лечена зрачењем главе и врата због различитих бенигнух и малигнух стања (30), односно атомских тестирања и нуклеарних инцидената (31).

Учинак јонизирајућег зрачења знатно је јаче изражен у популацији изложене деце, него у одраслој популацији због појачане осетљивости штитасте жлезде на експозицију јонизирајућем зрачењу. Приликом оштећења нуклеарне електране у Чернобилу је дошло до ослобађања великих количина радиоактивног јода (^{131}J) у атмосферу што је довело до вишеструког пораста карцинома штитасте у популацији деце у Украјини, Белорусији и западном делу Русије (32-34), док није забележен пораст инциденце карцинома штитасте жлезде у осталим земљама Европе и света (35). Главни пут уноса ^{131}J је била контаминирана храна.

Утврђена је линеарна повезаност примљене дозе зрачења и развоја карцинома штитасте жлезде слична повезаности спољашњег зрачења и развоја карцинома штитасте жлезде (36). Истраживања су показала да код примене ^{131}J у дијагностици и лечењу хипертиреозе не постоји повећани ризик за развој карцинома (37).

1.3.2. Г е н е т с к и ф а к т о р и

Истраживањем повезаности генетских фактора и настанка малигнух неоплазми штитасте жлезде утврђена је чешћа појава карцинома штитасте жлезде у породици. Медуларни карцином штитасте жлезде се осим у спорадичном облику, у око 25% болесника може појавити у облику наследних синдрома (38). Осим појаве породичног медуларног карцинома, позната је појава папиларног карцинома у породици, али са много слабијим степеном повезаности (39).

Рођаци у првом колену болесника који болује од карцинома штитасте жлезде се налазе под повећаним ризиком од појаве овог малигнитета (40).

Забележена је појава карцинома штитасте жлезде у фамилијарној аденоматозној полипозе (у даљем тексту: ФАП) и његовом подтипу, Гарднеровом синдрому, који означава ФАП удружену са остеомима, епидермоидним цистама и дезмоидним туморима. Други породични синдром је Cowdenova болест; ретки аутозомно-доминантни поремећај који укључује мултипле хамартоматозне полипе, мукокутане пигментације и екстраинтестиналне манифестације, као што је карцином штитасте жлезде.

1.3.3. Унос јода и карцином штитасте жлезде

Улога уноса јода у патогенези карцинома штитасте жлезде је сложена. Истраживањем на животињским моделима утврђена је повезаност између недовољног уноса јода и развоја карцинома штитасте жлезде (41-42). Међутим резултати епидемиолошких истраживања стања уноса јода и развоја карцинома у хуманој популацији су предмет расправа те су закључци противречни. У неким земљама након увођења јодне профилаксе је забележен значајан пораст инциденције карцинома штитасте жлезде (43-44). Међутим пораст инциденце је уследио и у земљама с непромењеним уносом јода (46-47), док је за разлику од наведених земаља, у Тасманији смањење уноса јода довело до пораста инциденце рака штитасте жлезде (48).

Од стране многих аутора је потврђена повезаност између уноса јода и патохистолошког типа тумора. У подручјима с недовољним уносом јода чешће се јавља фоликуларни и анапластични карцином, док је у подручјима с довољним уносом јода учесталији папиларни карцином (49-51).

Увођење јодне профилаксе је довело до смањења броја фоликуларних и анапластичних карцинома те повећања броја папиларних карцинома, што је довело до папиларизације, односно повећања односа папиларни-фоликуларни карцином. (43-44, 52-53).

1.3.4. Остали етиолошки фактори

Иако бенигне болести штитасте жлезде често претходе развоју карцинома, повезаност између бенигну болести штитасте жлезде и карцинома штитасте

жлезде није јасна. У већини спроведених истраживања није утврђена повезаност између хипотиреозе, хипертиреозе и карцинома штитасте жлезде (58-59), али су одређени аутори повезали појаву карцинома код болесника са струмом и чворовима штитасте жлезде /аденомом у анамнези (60). Карцином штитасте жлезде се чешће јавља код жена па се преТРОставља да одређени хормонски и репродуктивни фактори имају улогу у развоју карцинома, међутим резултати досадашњих истраживања нису јединствени (61). Остали фактори (фактори средине, фармаколошки агенси, гојазност) су били предмет истраживања као могући етиолошки фактори у настанку карцинома штитасте жлезде, међутим њихова улога до данас није јасно утврђена (62).

1. 4. П а т о х и с т о л о г и ј а к а р ц и н о м а ш т и т а с т е ж л е з д е

Већина малигнух тумора штитасте жлезде су карциноми. Они настају од фоликуларних ћелија (папиларни, фоликуларни, лоше диферентовани и анапластични карцином) или парафоликуларних - Ц ћелија (медуларни карцином). Најчешћи су добро диферентовани карциноми (папиларни односно фоликуларни карцином) (59-60). Папиларни карциноми обухватају око 80-90%, а фоликуларни око 5-10% свих карцинома штитасте жлезде. Медуларни карциноми, који се појављују спорадично, односно у оквиру различитих синдрома, чине 5% карцинома штитасте жлезде. Анапластични карциноми су ретки тумори с врло лошом прогнозом. Малигни тумори друге генезе који су доста ретки у штитастој жлезди су лимфом, сарком и фибросарком. Секундарни малигни тумори штитасте жлезде су метастазе малигнух тумора који настају на неком другом месту у организму а у штитасту жлезду доспевају ширењем из околног ткива, лимфогеном и хематогеном дисеминацијом.(63).

Позната је повезаност одређених мутација гена који су укључени у контролу раста и настанка тумора. Различите генетске мутације воде до настанка различитих облика карцинома, а њихов значај је предмет многобројних истраживања.

Подела тумора штитасте жлезде

Табела 1. Подела тумора штитасте жлезде

Бенигни
● Фоликуларни аденоми
Малигни
-Порекла фоликуларних ћелија
● Папиларни Са
● Фоликуларни Са
● Лоше диферентовани Са
● Недиферентовани Са (анапластични)
-Порекла С-ћелија
● Медуларни Са
-Примарног неепителног порекла
● Лимфоми, саркоми
Секундарни

1.4.1. Папиларни карцином штитасте жлезде

Папиларни карциноми штитасте жлезде су најчешће дијагностиковани малигни тумори штитасте жлезде. Чешће се јављују у подручјима с довољним уносом јода. Ултразвучно се откривају у облику чвор (ов)а у штотастој жлезди, а дијагноза карцинома се најчешће потврђује цитолошком пункцијом. Код највећег броја болесника, болест се открије у тренутку када је још ограничена на штитасту жлезду, али код одређених болесника болест се већ проширила у лимфне чворове врата. Удаљена дисеминација основне болести код болесника с папиларним карциномом штитасте жлезде је ретка, јавља се у свега око 5% болесника и најчешће место удаљене дисеминације су плућа (61), али су забележена и друга места удаљене дисеминације болести (62-66). Папиларни карцином је неоплазма добре прогнозе, посебно код у млађих болесника па је животна доб испод 45 година уведена као прогностички критеријум у класификацији болести Америчког комитета за карцином- American joint committee of cancer (у даљем тексту: AJCC) (67).

Хистолошки подтипови папиларног карцинома се манифестују различитим биолошким понашањем. Код отприлике 10% папиларних карцинома се око тумора налази добро ограничена капсула (учаурени тип) (68), што се сматра

повољним прогностичким обележјем. Фоликуларни хистолошки тип папиларног карцинома показује обележја која могу упућивати на фоликуларни карцином, али су клиничка обележја сличнија папиларном него фоликуларном карциному. Прогноза болести код других подтипова папиларног карцинома је нешто лошија. Анапластична трансформација тумора је ретка (<1% папиларних карцинома) и повезана је са лошом прогнозом и смртним исходом унутар годину дана. Хистолошка варијанта са високим ћелијама („tall-cell“), која се чешће појављује код старијих болесника показује агресивнији раст од осталих типова папиларног карцинома(69). Лошија прогноза је обележје папиларног карцинома цилиндричних ћелија (70). У дифузно склерозирајућој варијанти карцинома цела штитаста жлезда може бити захваћена тумором па се карцином може диференцијално дијагностички заменити са аутоимуним тиреоидитисом (71). У наведеном хистолошком облику, чешћа је дисеминација болести у лимфне чворове, а код око једне четвртине болесника долази до развоја удаљене дисеминације болести.

У патогенези папиларног карцинома штитасте жлезде су забележене промене у сигналном путу *ret/ras/BRAF/MAPK*. У патогенези папиларног карцинома код одраслих рани догађај је преуређење *ret/PTC* протоонкогена (преуређење рецептора тирозин киназе *RET/PTCs*, активирајућа мутација *RAS* онкогена, *BRAF* мутација, прекомерна експресија гена *c-met* и смањена експресија *E-cadherina*). Стопе мутација се разликују код спорадичног, односно зрачењем индукованог карцинома.

Папиларни карциноми штитасте жлезде који носе различите варијанте *RET/PTC* *RAS* или *BRAF* мутације често изражавају различита патолошка обележја, односно различито биолошко понашање, зависно од врсте иницијацијског процеса у карциногенези. У папиларном карциному је честа мутација у *BRAF* гену. Наведена мутација је повезана с агресивнијим карактеристикама тумора и чешћим постављањем дијагнозе карцинома у узнатредованом стадијуму (72-73).

1.4.2. Фоликуларни карцином штитасте жлезде

У подручју са задовољавајућим уносом јода фоликуларни карциноми чине око 5% свих карцинома, док се у подручју с недовољним уносом јода чешће појављују и чине 25-30% свих карцинома штитасте жлезде. Иако се убрајају заједно с папиларним карциномом у групу добро диферентованих карцинома,

фоликуларни карцином штитњаке ипак показује агресивније биолошко понашање у односу на папиларни карцином. Фоликуларни карцином штитњаке се најчешће појављује као солидни, добро инкапсулирани тумор с микрофоликуларним хистолошким узорком. Пенетрација крвних судова унутар или изван капсуле односно пенетрација (или продор) капсуле тумора чини главни хистолошки критеријум за постављање дијагнозе фоликуларног карцинома (74).

Према степену инвазије, фоликуларне карциноме можемо поделити у две групе-минимално инвазивни карцином и широко инвазивни карцином (75).

Већина фоликуларних карцинома су минимално инвазивни и инкапсулирани тумори који су врло слични фоликуларним аденомима, па је за разликовање од аденома потребна патохистолошка потврда дијагнозе. Широко инвазивни карциноми, који се ређе појављују, имају лошију прогнозу па је њихово обележје агресивно ширење на околна ткива (инвазија у крвне судове и/или околно ткиво штитасте жлезде).

У око 80% болесника с широко инвазивним карциномом долази до развоја дисеминације болести, а у око 15% болесника долази до смртог исхода унутар 10 година од тренутка постављања дијагнозе. Код болесника с минималним инвазивним фоликуларним карциномом такође може доћи до развоја удаљене дисеминације, односно смртог исхода болести (76).

Старија доб у фоликуларном карциному се сматра значајним прогностичким фактором. Стопе смртности код болесника с папиларним односно фоликуларним карциномом истог клиничког стадија су сличне. Фоликуларна варијанта тумора онкоцитних ћелија је варијанта фоликуларног карцинома код које је у новијим истраживањима доказана већа учесталост појаве рецидива и удаљених метастаза у односу на класични подтип фоликуларног карцинома (74).

У патогенези фоликуларних аденома и карцинома, долази до активације RAS онкогена па се сматра да фоликуларни аденоми претходе развоју фоликуларних карцинома. Мутације у RAS онкогену се рано појављују у карциногенези па се налазе у 20-35% испитиваних узорака. Преуређења RET/PTC те BRAF мутације нису забележене у фоликуларном карциному (77).

1.4.3. Медуларни и анапластични карцином штитасте жлезде

Медуларни карцином штитасте жлезде настаје малигном трансформацијом парафоликуларних- Ц ћелија. Наведене ћелије немају способност акумулирања ¹³¹J па се терапија радиоактивним јодом не примјењује као стандардан начин лечења. Медуларни карцином штитњаче се може појавити спорадично или у склопу

различитих наследних клиничких синдрома. Код болесника с МКШ забележене су мутације RET протоонкогена, на исти се јавља и код одређених клиничких синдрома (MEN 2A и 2B). Мутације на различитим генским локусима су повезане с клиничким током и исход болести (38).

За МКШ постоје засебне смернице појединих друштава или је део који се односи на дијагностику и лечење засебно издвојен у појединим смерницама (78-79). Код болесника с МКШ прогноза болести је лошија јер се у односу на диферентоване карциноме чешће региструју унапредовали облици болести, а и терапијске могућности су ограничене.

Анапластични карциноми су малигни тумори агресивног биолошког понашања (80-81). Диферентовани карциноми могу прогредирати до анапластичног карцинома. Не постоји стандардни водич за лечење болесника с анапластичним карциномом штитасте жлезде. Упркос спроведеним терапијским мерама (хемотерапија, оперативно лечење, зрачење) болесници са анапластичним туморима имају врло лошу прогнозу с високим стопама смртности.

1.5. Дијагностика карцинома штитасте жлезде

1.5.1. Клиничка евалуација чворова штитасте жлезде

Чвор у штитастој жлезди се дефинише као подручје које се радиолошки разликује од околног паренхима жлезде, а јавља се у склопу различитих бенигних и малигних болести штитасте жлезде (82-83). Фактори који утичу на појаву чворова су доб и пол, унос јода те изложеност зрачењу. Чворови штитасте жлезде су до пет пута учесталији код жена него код мушкараца, при чему је уочена повећана преваленца са годинама, а посебно у старијој животној доби (84-87). На појаву поремећаја штитасте жлезде утицај имају разлике у уносу јода, тако да се мултинодозна токсична струма чешће појављује у

подручјима с недовољним уносом јода (88). Клиничка евалуација чворова штитасте жлезде обухвата палпацију, мерење серумског нивоа тиреотропина (у даљњем тексту: TSH), ултразвук штитасте жлезде, скинтиграфију и аспирациону биопсију танком иглом (89-90). Одређивање туморског маркера тиреоглобулина (у даљњем тексту: Tg) се не примјењује у рутинској обради чворова штитњаче и не препоручује се у преоперативној дијагностици пре самог оперативног захвата (91). Функционални чворови се доказују скинтиграфијом штитасте жлезде и они у великом броју случајева немају малигна обележја па цитолошка пункција тада углавном није индицирована. Осим наведених дијагностичких претрага, употреба других морфолошких процедура (СТ, MRI, PET) се не препоручује у рутинској примени. Дуги низ година палпација је била стандардна метода детекције чворова у штитњачи. Палпација и данас заузима важно место у дијагностиковању чворова штитасте жлезде јер се њоме могу утврдити чворови ≥ 1 cm у промеру. Преваленција чворова регистрованих палпацијом се креће у распону између од 0,5 до 6%, у зависности од посматране популације. (84, 92-95).

Ултразвук као неинвазивна дијагностичка морфолошка метода је по први пут уведен у клиничку праксу 1967. године (96). Ултразвучном техником се могу регистровати цистичне промене у штитњачи величине до 2 mm, тј. солидни чворови величине до 3 mm. Пораст преваленције ултразвучно откривених чворова расте линеарно с доби и доказана је у проспективној студији спроведеној на више од 100 000 запослених у Немачкој (86). Преваленција ултразвучно регистрираних је забележена код 13,4 до 46% испитаника (85, 97-103). Код свих болесника с палпаторно откривеним чворовима штитасте жлезде потребно је обавезно учинити ултразвучну дијагностику (104), док је цитолошка пункција најтачнија и најисплативија метода (или „златни стандард“) за евалуацију чворова штитњаче. Биопсија штитњаче се обично изводи под контролом ултразвука (105-109). Препоручује се цитолошка пункција свих чворова ≥ 10 mm, али и мањих чворова уколико је присутно више суспектних обележја (82-83). У данашње вријеме са унапређењем ултразвучне технологије, технички је могуће учинити цитолошку пункцију чворова величине испод 5 mm (105).

Данас се за цитолошку интерпретацију налаза након аспирационе биопсије промене у штитастој жлезди најчешће употребљава Bethesda класификација

(Табела 2) коју је усвојио NCI (*National Cancer Institute*). Цитолошки налази су сврстани у 6 дијагностичких категорија. (138,149).

Табела 2 Bethesda класификација

Bethesda класификација	
I	Недијагностички или незадовољавајући
II	Бенигни цитопатолошки налаз
III	Фоликуларна лезија/атипија неодређеног значаја
IV	Фоликуларна неоплазма или суспектна фоликуларна неоплазма
V	Суспектан малигнитет
VI	Малигнитет

Због недовољне осетљивости цитолошка дијагностика у разликовању фоликуларног карцинома од фоликуларног аденома потребно је ради патохистолошке верификације учинити оперативни захват (11). Код цитолошки потврђених бенигнух чворова није потребна детаљнија обрада или лечење па се препоручује праћење. Цитолошку пункцију под контролом ултразвука је потребно учинити односно поновити код пораста чвора регистрованог палпацијом или ултразвуком (113). Све тироидне нодозне лезије фоликуларног порекла, како бенигне, тако и малигне, експримирају тироглобулин и TTF-1 (Thyroid transcription factor). Овај имунопанел је од помоћи у диференцирању примарног и секундарног тумора штитасте жлезде. Медуларни тироидни карцином се може дијагностиковати имунобојењем на калцитонин, пан-неуроендокрине маркере (хромогранин и синаптофилин), моноклонални СЕА (карциноембрионални антиген) и TTF-1. Прихватљиву сензитивност и специфичност при диференцијацији папиларног тироидног карцинома од других лезија фоликуларног порекла показују цитокератин-19, HBME-1 и галектин-3. (150,151) У малигним туморима је на нивоу ДНК примећено често присуство тачкастих мутација и хромозомских реаранжмана. Најучесталија мутација је V600E трансверзија 24 (замена пуринских за пиримидинске базе и обрнуто) у гену за BRAF киназу (152). Мутације у RAS генима који кодирају протеине из RAS фамилије G-протеина, се у карциному тироиде јављају у три гена - NRAS, KRAS, HRAS.

Кавеолин-1 је мали протеин масе 21-22 kDa, из фамилије структурних протеина кавеолина, главних градивних јединица мембранских инвагинација

кавеола. Резултати више студија сугеришу да су нивои експресије кавеолина-1 различити у различитим хистотиповима тумора штитне жлезде. Код папиларног карцинома је експресија кавеолина-1 иста на нивоу mRNK (153), или повишена на протеинском нивоу (154, 155), у односу на нормално нетуморско ткиво. Код фоликуларног карцинома, експресија је смањена у поређењу са нормалним, а тиме свакако и са папиларним карциномом, што је показано на протеинском (155), као и на mRNK нивоу (153, 156).

Рецептор за епидермални фактор раста (engl. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) припада EGFR фамилији рецептора који се још називају и ErbB фамилија и припадају супер-фамилији тирозин киназних рецептора. Повишена експресија ЕГФР је детектована код анапластичног карцинома, као и код недиференцираних односно слабо диференцираних тироидних карцинома (157, 158) и ПТЦ (159) (160), а утврђена је и повишена експресија код папиларних карцинома који имају карактеристике недиференцираних карцинома (161), чиме је преТРОстављено да EGFR има улогу у дедиференцијацији ПТЦ. Његова експресија је повезана са факторима лошијег исхода болести, и због тога би могао да се користи као прогностички маркер код карцинома који немају *BRAF* мутацију (162).

Малигна обележја се региструју у око 5% солитарних чворова, чворова у мултинодозној струми односно малих непалпабилних чворова, случајно откривених ултразвуком (114). Ризик за малигнитет у болесника са мултиплим чворовима је сличан у односу на болеснике с солитарним чворовима (39). С порастом величине чвора не долази до пораста ризика од малигности. Код болесника са више чворова потребно је учинити аспирацијску цитологију (биопсију) суспектних чворова, односно доминантног чвора код болесника с више чворова без суспектних обележја. Ради откривања функционалних чворова који углавном не показују малигне карактеристике одређује се серумски ниво TSH. У налазу суспектном на малигност индиковано је спровођење оперативног захвата (115). Ултразвучно није могуће са сигурношћу утврдити малигни потенцијал промене. Међутим, одређене карактеристике чвора могу упутити на малигност, па тако већи малигни потенцијал показују чворови с наглим растом, који су неправилне тврде конзистенције и код којих су захваћени лимфни чворови врата

или су чворови фиксирани за ткиво изван штитасте жлезде. Ултразвучно суспектне карактеристике су хипоехогеност чвора, микрокалцификати, неправилне ивице чвора, појава прокрвљености унутар чвора регистрована колор доплером, облик чвора (антеропостериорни промер чвора већи од трансверзалног тј. виши него шири) као и раст чвора током ултразвучних контрола (116-117).

1.5.2. Асимптоматски чвор у штитастој жлезди

Велики број чворова се у данашње вријеме открива случајно. Чворови се често региструју различитим дијагностичким претрагама код болесника код којих се није тражила болест штитасте жлезде. На аутопсији се открије релативно велик број чворова, односно карцинома штитасте жлезде (118).

1.5.3. Инциденталом

У претходних 30-так година дошло је до знатно чешћег откривања клинички асимптоматских чворова штитасте жлезде мањих од 1 cm, захваљујући увођењу осетљивих морфолошких процедура (СТ, MRI, PET, доплер), а посебно ултрасонографије (114). Тако откривени чворови названи су „инциденталом“ пошто су случајно откривени морфолошким процедурама. Иако је већина тих чворова клинички бенигног понашања, ризик од малигности у таквих чворова ипак постоји (89).

Код одређених болесника је потребна детаљнија дијагностичка обрада. Поставља се питање избора рационалног дијагностичког приступа, оптималног лечења и праћења болесника са случајно откривеним чворовима (119). У приступу се саветује селективна примена ултразвука, односно ултразвучни преглед на основу јасних клиничких индикација (82, 104).

1.5.4. Окултни чвор и карцином штитасте жлезде

Подаци са аутопсије представљају важан извор података у процени преваленције чворова штитасте жлезде. Процењује се да је у општој популацији, учесталост чворова на аутопсији између 13% па све до 60% (120-123). Окултни

папиларни карциноми штитасте жлезде, иако ређи и од чворова, такође су честа појава и утврђени су од 5 до 35% аутопсијских студија (124-126).

1.6. Прогностички протоколи карцинома штитасте жлезде

Постоје многобројни прогностички протоколи, наведени у смерницама и уџбеницима у којима се у сврху процене прогнозе болести наводе различити прогностички фактори (67, 127,130). У свим важнијим прогностичким протоколима значајан прогностички фактор је ширење изван капсуле штитасте жлезде и присутност удаљених метастаза

(131). Метастазе у лимфне чворове (132), доб (133), пол (134), хистолошки градус тумора, хистолошки тип тумора, односно врста оперативног захвата (133-134) су такође важни прогностички фактори који имају различиту важност у појединим протоколима. Значајан прогностички фактор је и животна доб, па је прогноза диферентованог карцинома боља код болесника млађих од 45 година, иако постоје мишљења како животна доб није фактор који битно утече на прогнозу (135). У неповољне прогностичке факторе можемо убројити старију доб (од 45 година), већи примарни тумор (136), ширење изван штитасте жлезде и присутност удаљених метастаза. Одређени протоколи сматрају пол прогностичким фактором па се сматра да жене имају повољнију прогнозу у односу на мушкарце (таблица 2).

Табела 2. Прогностички фактори за карцином штитасте жлезде

	EORTC	AGES	AMES	U of Chicago	MACIS	Ohio SU	MSKCC	AJCC	TNM
Доб	X	X			X		X	X	
Пол	X								
Величина тумора		X	X	X	X	X	X	X	X
Мултицентричност						X			
Градус		X					X		
Хистолошки тип	X						X		
Ширење ван капсул.	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Метастазе у л.ч				X		X	X	X	X
Удаљене метастазе	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Обим ОП захвата					X				

Смернице многих међународних и националних лекарских друштава које се односе на постоперативну примену 131 J се темеље се на ТНМ класификацији, која је донесена сарадњом Међународне уније за борбу против карцинома (engl: International Union Against Cancer - UICC) и AJCC. Наведени протокол је

међународно признат као мање сложен, који се лако примјењује, а не показује мању вредност у односу на остале прогностичке протоколе. Тренутно 7. издање ТНМ класификације (2010. год.) је приказано на **табели 3** (67).

Табела 3. Међународна ТНМ класификација карцинома штитасте жлезде и степеновање карцинома фоликуларног епитела

ТНМ класификација	
Tx	примарни тумор се не може класификовати
T0	без знакова примарног тумора
T1	тумор највећег промера 2 cm или мањи у највећој димензији ограничен на штитасту жлезду
T1a	тумор промера до 1 cm ограничен на штитњачу
T1b	тумор већи од 1 cm али у највећем промеру не већи од 2 cm у највећој димензији ограничен на штитасту жлезду
T2	тумор већи од 2 cm , али у највећем промеру не већи од 4 cm у највећој димензији ограничен на штитасту жлезду
T3	тумор већи од 4 cm у највећој димензији или тумор с минималним ширењем изван штитасте жлезде
T4a	умерено узнатредовала болест - тумор било које величине који се шири изван капсуле штитасте жлезде и захвата субкутано меко ткиво, ларинкс, трахеју, једњак или повратни живац
T4b	врло узнатредовала болест - тумор захвата превертебралну фасцију или окружује каротидну артерију или медијастиналне крвне судове
Nx	статус регионалних лимфних чворова се не може утврдити
N0	без метастаза у регионалним лимфним чворовима
N1	метастазе у лимфне чворове врата
N1a	метастазе у регију VI (претрахеални, паратрахеални и преларингеални лимфни чворови)
N1b	метастазе у унилатералне, билатералне или контралатералне цервикалне и горње медијастиналне лимфне чворове
Mx	статус удаљених метастазе се не може утврдити
M0	без видљивих удаљених метастаза
M1	удаљене метастазе
<i>Ca Papillare ili Ca Folliculare</i>	
Испод 45 година	
стадијум I	T N M0
стадијум II	T N M1
Преко 45 година	
стадијум I	T1 N0 M0
стадијум II	T2 N0 M0
стадијум III	T3 N0 M0
	T1 N1a M0
	T2 N1a M0
стадијум IVA	T3 N1a M0
	T4a N0 M0
	T4a N1a M0
	T1 N1b M0
	T2 N1b M0
стадијум IVB	T3 N1b M0
	T4a N1b M0
	T4b N1b M0
стадијум IVB	T4b N M0
стадијум IVC	T N M1

1.7. Облици лечења диферентованог тироидног карцинома

Након цитолошки постављене дијагнозе карцинома штитасте жлезде или сумње на карцином штитасте жлезде, потребно је учинити оперативни захват у сврху патохистолошке потврде дијагнозе карцинома. Зависно од самог патохистолошког налаза и проширености болести доноси се одлука о даљем. Код значајног броја болесника с диферентованим тироидним карциномом (у даљем тексту: ДТК) поставља се индикација за постоперативно спровођење радиојодне аблације различитим терапијским активностима 131 J. Код високоризичне групе болесника супресиона терпија представља важан облик лечења. Зависно од клиничке индикације код пацијента се могу применити различити терапијски модалитети лечења: екстерно зрачење, хемотерапија (у даљем тексту: ХТ), комбинација хемотерапије и спољашњег зрачења, док се код резистениције на спроведену терапију болесници могу укључити у клиничке студије (137).

1.7.1. Оперативно лечење диферентованог тироидног карцинома

Оперативно лечење чини основ примарног лијечења ДТК јер се њиме потврђује дијагноза и одстрањује туморско ткиво штитасте жлезде (40, 138). Након постављања цитолошке дијагнозе карцинома штитњаче, а пре оперативног лечења, потребно је утврдити степен проширености болести, од чега зависи одлука о обиму оперативног захвата (139). У склопу преоперативне припреме обавезно је код свих боленика учинити ултразвучну претрагу оба режња штитасте жлезде, чворова централне регије и билатералних лимфнихчворова врата (140). У поступцима преоперативне обраде изводе се и друге дијагностичке претраге (PTG срца и плућа, СТ/MRI без употребе јодног контраста и др.) (79), које се не примјењују рутински, него према постављеној клиничкој индикацији. Код сумње на дисеминацију болести у лимфне чворове врата може се учинити цитолошка пункција за потврду дијагнозе.

Мишљења о потребном обиму оперативног захвата се разликују. Тотална тиреоидектомија са или без дисекције различитих регија врата је операција која се најчешће изводи (141-143). Темelj оперативног лечења чини тотална тиреоидектомија с екстирпацијом регије VI и VII (профилактичка централна дисекција врата), а по потреби се може учинити и модификована радикална

дисекција врата (144-145). Узнапредовала и проширена болест, присутна у око 30% болесника, настоји се уклонити тоталном тиреоидектомијом, при чему се овим путем смањује и стопа појаве рецидива. (40).

Постоји мишљење да се осим тоталне тиреоидектомије, као терапијски модалитет може учинити лобектомија код одређених болесника с повољним прогностичким факторима (доб између 15-45 год., без пређашње изложености зрачењу, ширења у л.чворове на врату, ширења изван лежишта штитасте жлезде, код тумора < 4 цм, с повољним хистолошким налазом) (68-79, 127). Након лобектомије се може учинити и аблација преосталог режња штитастежлезде са ¹³¹J (146). Периоперативне компликације могу бити: пролазни или трајни хипопаратиреоидизам, постоперативно крварење, инфекција ране, једнострана или обострана лезија повратног живца, лезија горњег ларингеалног живца, али и ређе компликације као што су лезија торакалног дуктуса, Хорнеров синдром те оштећење трахеје (147).

1.7.2. Лечење радиоактивним јодом (¹³¹J)

Радиоактивни изотопи јода су део стандардног клиничког протокола код болесника код којих се различитим дијагностичким методама региструје накупљање ¹³¹J у лежишту штитасте жлезде, односно код болесника са регионалним и/или удаљеним метастазама. У појединим смерницама се наводе преТРОставке, на којима се темељи постоперативна примена радиоактивног јода (36, 77). Применом ¹³¹J се уништавају заостала микроскопска жаришта тумора, смањујући на тај начин стопу локалног и регионалног рецидива односно стопу смртности од карцинома штитасте жлезде. Рецидив болести се раније може детектовати одређивањем туморског маркера Тg-а, који се користи у праћењу болесника, а нарочито је значајна његова улога након примене ¹³¹J. Применом терапијске активности ¹³¹J омогућено је спровођење посттерапијске сцинтиграфије целог тијела. 5-8 дана након спроведене аблације се повећава осетљивост наведене претраге у откривању нових метастатских жаришта.

1.7.3. Супресиона терапија Л- тироксином

Супресионом терапијом Л-тироксином настоји се одржати TSH на ниском нивоу, а све у сврху смањења ризика од појаве рецидива. Прецизно одређивање

почетне супституционе или супресионе дозе левотироксина изузетно је важно у лечењу болесника с ДТК, посебно код високоризичне групе (153). Врло је битно да се болесници на супресионој терапији не лече субоптималним дозама левотироксина (154). У нискоризичних болесника се одржавати $TSH \leq 0,1$ mU/l до потврде ремисије, а потом се супресиона терапија замјењује супституционом ($TSH 0,5-2,0$ mU/l). Код високоризичних болесника потребно је одржавати $TSH \leq 0,1$ mU/l до постизања потпуне ремисије, а потом $0,1-0,5$ mU/l кроз следећих пет година. Одржавање $TSH \leq 0,1$ mU/l се саветује код болесника с потврђеном стално присутном болести. Нарочито је током спровођења супресионе терапије битан опрез код срчаних болесника, док је у трудноћи потребно прилагођавање терапијске дозе левотироксина (77).

1.7.4. Примена хемотерапије у лечењу карцинома штитасте жлезде

Хемотерапија се не користи рутински у лечењу болесника с ДТК. Често су докази за примену хемотерапије ниског степена. Због токсичности хемотерапије која се користи у лечењу болесника са ДТК њена примена се често избегава. Примена ХТ се може размотрити код болесника са ДТК, код којих је дошло до прогресије болести, а остатак ткива штитасте жлезде не накупља $131 J$. У употреби су различити хемотерапијски протоколи. Најчешће се користи монохемотерапија доксорубицином (антрациклинима) са релативно ниским стопама одговора (20 - 30%) и ретком дугорочном ремисијом (155-156). Осим монохемотерапије у клиничкој употреби су полихемотерапијски протоколи: антрациклини у комбинацији с једињењима платине (157), таксанима, блеомицином, винкрестином, етопозидом, циклофосфамидом, 5 флуороурацилом, дакарбазином и осталим агенсима.

1.7.5. Лечење спољашњим зрачењем

Примена спољашњег зрачења такође није рутински поступак у лечењу ДТК. Спољашњим зрачењем третирају се болесници са иноперабилном болести, са великим остатком након оперативног захвата, посебно ако тумор не накупља $131 J$ и болеснике с локално инвазивним и рецидивирајућим туморима (158-160).

Примена спољашњег зрачења се може размотрити након оперативног лечења као адјувантна терапија (161). Спољашње зрачење се користи у лечењу метастатске болести код болесника са симптоматским коштаном метастазама, метастатским лезијама које могу резултовати преломима и последичним неуролошким или компресивним симптомима. Понекада се у лечењу болесника с можданим метастазама и код одређених болесника с метастазама у медијастинуму и карлици, поставља индикација за спољашње зрачење (36). Сама техника спољашњег зрачења је комплексна па су често потребна опсежна поља зрачења која обухватају тумор штитасте жлезде, врат а према индикацији и подручје горњег медијастинума.

Спољашње зрачење се може спровести стандардним фракционисањем и хиперфракционарано, односно уз зрачење се може спровести и конкомитантна хемотерапија. Зрачење се често спроводи високим терапијским дозама од 65 – 70 Gy кроз 7 до 8 недеља (доза по фракцији 1,8 до 2 Gy).(162).

1.7.6. Лечење малим молекулима – укључивање у клиничке студије

У многобојним клиничким студијама као предмет истраживања помиње се терапија малим молекулима (67, 72, 163-164). Уколико задовољавају критеријуме, болесници се могу укључити у клиничке студије. Примена ових лекова се у последње време све више истражује код лечења различитих облика карцинома штитасте жлезде. Највише се истражују акситиниб (инхибитор VEGF-а), сунитиниб, сорафениб (мултикиназни инхибитор), гефитиниб (инхибитор тирозин киназе). Стопе одговора су релативно ниске, а при лечењу одређеним молекулима (нпр. сунитиниб малат), може се појавити хипотиреоза као последица лечења (165-166).

1.7.7. Остали облици лечења

Примена литијума у лечењу ДТК је неизвесна (167-168). Имајући у виду да се сматра да литијум повећава накупљање ^{131}J у бенигним и малигним болестима штитасте жлезде исти би се могао користити као додатак радиојодној терапији. Међутим, није познат утицај литијума на исход радиојодне терапије. Механизам којим литијум повећава дозу ^{131}J у ДТК је тема расправа.

У малигним туморима штитастих жлезде може доћи до дедиференцијације, што може значити функционални губитак способности накупљања ^{131}I . Губитак способности накупљања се повезује с губитком натријум-јодид симпортера (NIS) протеина, а губитак може бити подстакнут експресијом мутираног BRAF гена. Аналогима ретиноинске киселине покушано је повећање експресије NIS и сходно томе повећање накупљања ^{131}I у тумору (169).

За лечење метастатске болести, могу се употребити различите терапијске процедуре. За лечење коштаних метастаза користе се емболизација, бифосфонати, ињекције “цемента“, апликације ^{89}Sr , ^{153}Sm и радиофреквентна аблација.

Код операбилних можданих метастаза, може се учинити хируршка ресекција. За лечење солитарних метастаза на врату се може применирати склерозација 95% алкохолем под контролом ултразвука ради смањења туморске масе (170-171).

Методама молекуларне биологије идентификоване су бројне мутације, које би у будућности, могле бити мета за селективну инхибицију различитим новим врстама лекова (генска терапија).

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

Основни циљ овог истраживања је испитивање значаја методе ултразвучне еластографије у дијагностици диферентованих карцинома штитасте жлезде. У складу са овим основним циљем дефинисани су конкретни задаци:

1. Анализа демографских, социо-економских и географских индикатора групе пацијената са бенигним фокалном лезијама, фоликуларним аденомом (ФА) и групе пацијената са малигним лезијама, диферентновним тироидним карциномом (ДТК): пол, старост, степен стручне спреме, место становања и географски регион.
2. Анамнестичке карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК: дужина трајања, ранија зрачења регије главе и врата, навике (конзумација дувана и алкохола), коморбидитети, породична анамнеза, професионална изложеност полутантима.
3. Клиничке и лабораторијске карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК: инспекцијски налаз, палпаторни налаз и лабораторијске анализе (fT4, TSH, Тиреоглобулин, Калцитонин, TGAб и ТРОАб).
4. Ултразвучне карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК: локализације, правилност ивица, присуство хипоехогеног халоа, изглед ткива нодуса, димензије и анализа прокрвљености.
5. Анализа квалитативних и квантитативних параметара регистрованих методом ултразвучне еластографије групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК.
6. Цитолошка анализа материјала добијеног током FNAВ групе пацијената са ФА и групе пацијената ДТК.
7. Формирање математичког модела предикције постојања диферентованих карцинома штитасте жлезде.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

За спровођење истраживања добијена је сагласност од Етичког одбора Војномедицинске академије у Београду, као и Начелника организацијских јединица у којима је истраживање било спроведено.

3.1. ВРСТА СТУДИЈЕ

Истраживање представља ретроспективну, клиничку, неинтервентну студију пресека у циљу анализе дијагностичког теста – ултразвучне еластографије.

3.2. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

Истраживање ће бити обављено на пацијентима који су иницијално упућени у Клинику за ендокринологију Војномедицинске академије у циљу евалуације нодозних струма, а код којих је након дијагностичког поступка спроведено оперативно лечење. На основу патохистолошке анализе, пацијенти су подељени у две групе:

Група ФА. Болесници којима је патохистолошком анализом утврђено постојање бенигнух фокалних лезија тј. фоликуларни аденом и

Група ДТК. Болесници којима је патохистолошком анализом утврђено постојање малигнух лезија порекла тироцита, диферентновни тироидни карцином (папиларни и фоликуларни).

3.3. УЗОРКОВАЊЕ

Критеријуми на основу којих су пацијенти укључени у ово истраживање су били следећи:

1. потписан Добровољни пристанак пацијента одобрен од стране Етичког комитета ВМА
2. старост >18 год.
3. патохистолошком анализом верификован фоликуларни аденом (група ФА) или диферентновани тироидни карцином (ДТК).

Искључујући критеријуми за испитивану популацију били су:

1. болесници са туморима штитасте жлезде који патохистолошки не припадају фоликуларним аденомима или диферентованим карциномима штитасте жлезде
2. труднице и дојиље
3. болесници са претходним операцијама штитасте жлезде и другим болестима штитасте жлезде праћеним њеном дисфункцијом (тиреотоксикоза, манифестна хипотиреоза, акутни и субакутни тиреоидитс).
4. болесници са когнитивном дисфункцијом због које није могуће добити релеватне анамнестичке податке, болесници са другим малигним болестима у последњих 5 година (осим базоцелуларног карцинома коже), пацијенти са мултиплом ендокрином неоплазијом, болесници са тешком инсуфицијенцијом јетре и бубрега.
5. болесници којима је примењен радиоактивни јод у терапијске сврхе

У истраживање су укључени пацијенти који су имали све укључујуће и нису имали ни један искључујући критеријум.

Демографски, социо-економски и географски индикатори биће добијени стандардизованим упитником на основу медицинске документације и током интервијуа са пацијентом. У оквиру демографских података биће анализирани: пол (мушки или женски), старост, степен стручне спреме (основна школа, средња стручна спрема и факултетско образовање), место становања (град, село или приград) и географски регион (Војводина, Централна Србија или Косово и Метохија).

Анамнестички подаци биће добијени стандардизованим упитником на основу медицинске документације и током интервијуа са пацијентом, а односиће се на дужину трајања нодозне промене, ранија зрачења регије главе и врата, навике (конзумација дувана и алкохола), присуство коморбидитета (малигне болести, мултипла ендокрина неоплазија, инсуфицијенција јетре и бубрега, психозе и раније лечење радиоактивним јодом), породична анамнеза (присуство или

одсуство бенигнух или малигнух болести штитасте жлезде), професионална изложеност полутантима (једињења јода, тиоцијанати).

Резултати клиничког прегледа биће анализирани у смислу налаза инспекцијом, налаза палпацијом и лабораторијских анализа. Анализа инспекцијског налаза обухвата постојање или непостојање видљиве нодозне промене при нормалном положају главе и при екстензији врата. Палпаторни налаз обухватиће палпабилност нодуса (палпабилан или непалпабилан), конзистенцију нодуса (тврђ или еластичан) и покретљивост нодуса (покретан или непокретан).

3.4. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

Лабораторијске анализе биће урађене у Институту за биохемију ВМА, обухватиће одређивање следећих параметара:

- слободни тироксин (fT4) биће одређен из серума узорка крви добијеног пункцијом кубиталне вене, методом хемилуминисценције, на апарату Unicell DxI 800, произвођача Beckman Coulter, референтне вредности (7.0-19.0 pmol/L);
- тиреостимулирајући хормон (TSH) биће одређен из серума узорка крви добијеног пункцијом кубиталне вене, методом хемилуминисценције , на апарату Unicell DxI 800, произвођача Beckman Coulter референтне вредности (0,340-5,600 mIU/L);
- Тиреоглобулин биће одређен из серума узорка крви добијеног пункцијом кубиталне вене, методом хемилуминисценције, на апарату Elecsys 2010, произвођача Roche, референтне вредности (3,50-77.0 mg/L);
- Калцитонин биће одређен из серума узорка крви добијеног пункцијом кубиталне вене, методом хемилуминисценције, на апарату Imulyte 2000, произвођача Siemens, референтне вредности (7.0-18.0 pmol/L);
- антитероглобулинска антитела (TGAb) биће одређена из серума узорка крви добијеног пункцијом кубиталне вене, методом хемилуминисценције на апарату Unicell DxI 800, произвођача Beckman Coulter, референтне вредности (0,00-4,00 IU/ml);

- антитела на тироидну пероксидазу (ТРОАб) биће одређена из серума узорка крви добијеног пункцијом кубиталне вене, методом хемилуминисценције, на апарату Unicell DxI 800, произвођача Beckman Coulter референтне вредности ($< 9,0$ IU/ml).

Ултразвучне карактеристике нодуса штитасте жлезде обухватиће анализу следећих карактеристика:

- локализација нодуса: централност (централна или периферна) и анатомска припадност (кранијална, медијална и каудална трећина лобуса);
- правилност ивица (правилна или неравна);
- присуство хипоехогеног халоа (присутан или одсутан);
- изглед ткива нодуса:
 - тип ткива (солидан, мешовит и цистичан)
 - хомогеност (хомоген или нехомоген)
 - ехогеност (доминантно хипоехоген, изоехоген или хиперехоген)
 - присуство калцификата (присутни или одсутни, микро или макрокалцификати)
 - екстратиroidна екстензија (присутна или одсутна)
 - ивична калцификација са малим прекидом и екструзијом меког ткива (присутна или одсутна);
- димензије (одређивање запремине и односа висина/ширина);
- анализа прокрвљености (интранодална или перинодална).

Ултразвучном еластографијом мерићемо отпор меких ткива (нодуса) у циљу откривања сумњивих промена и одређивања природе тумора.

На притисак сондом ултразвучног апарата, боје нормалног ткива мењају се од црвене, преко жуте, до зелене, док су у туморски измењеним ткивима плавих или сиво-црних нијанси што означавамо као квалитативно тестирање отпора ткива. Користићемо у нашој студији скоровање по Фукунари, нодусе који су најеластичнији сврставаћемо у скор 1 (и то би били углавном бенигни нодуси), а нодусе који су најмање еластични сврставаћемо у скор 4 (малигни нодуси) (15).

Отпори се могу мерити и квантитативно, како унутар саме сумњиве промене, тако и у околним ткивима, што се изражава индексом отпора (SR-strain ratio) који представља софтверски израчунату, квантитативну меру еластичности. У нашој

студији све вредности $SR \geq 2,5$ сматраћемо предиктором малигности нодуса. За примену еластографије потребан је ултразвучни апарат посебних карактеристика, који има ултразвучне сонде за регистровање отпора али и одговарајући софтвер ултразвучног апарата.

Налаз цитолошке анализе материјала добијеног током FNAB биће стартификован као суспектно малигна лезија, вероватно бенигна лезија и неконклузиван налаз.

За сваки од наведених дијагностичких поступака биће одређена позитивна предиктивна вредност, негативна предиктивна вредност, специфичност, сензитивност и биће конструисана ROC крива. Варијабле са највећим дијагностичким потенцијалом биће инкорпориране у математички модел, те ће бити одређен његов дијагностички потенцијал.

3.5.. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Величина узорка је израчуната на основу података о сензитивности еластографије у дијагностици диферентованих карцинома штитасте жлезде. Према подацима из ове студије коју су спровели Танака и сарадници сензитивност еластографије у дијагностици диферентованих карцинома штитасте жлезде је 89.1% (16). Студијски узорак је израчунат узимајући да је $\alpha=0.05$, снага студије $1-\beta=80\%$ а за детекцију разлике од 10% од преТРОстављене сензитивности. Применом формуле:

$$n = \frac{[Z_{\frac{\alpha}{2}}\sqrt{P_0(1-P_0)} + Z_{\beta}\sqrt{P_1(1-P_1)}]^2}{(P_1 - P_0)^2}$$

утврдили смо да је за дате критеријуме неопходан узорак од најмање 49 пацијената

3.6. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

У анализи добијених резултата биће коришћене методе дескриптивне и аналитичке статистике. Категоријални подаци ће бити приказани апсолутним и релативним бројевима n (%). Нормалност расподеле биће тестирана за нумеричке податке и у складу са тим подаци ће бити приказани одговарајућим мерама централне тенденције (аритметичка средина, медијана) и мерама варијабилитета (стандардна девијација, опсег). За тестирање значајности разлике између две групе биће коришћен : Studentov T test, Man-Whitney-јев тест, χ^2 тест, Фишеров тест тачне вероватноће, у зависности од типа и расподеле

података. За испитивање повезаности између две варијабле биће коришћен Pearson-ов или Spearman-ов коефицијент корелације, у зависности од типа и расподеле података. Дијагностичка тачност еластографије ће бити изражена преко сензитивности, специфичности, позитивне и негативне предиктивне вредности ове методе у односу на ФНАБ. Праг значајности (α) за сва статистичка израчунавања биће 0.05. За статистичку обраду података добијених резултата биће употребљен програмски пакет SPSS (верзија 23.0, SRSS Inc., Chicago, IL).

4. РЕЗУЛТАТИ

У студију је било укључено 33 пацијената са фолукуларним аденомом (ФА) и 25 пацијената са диферентованим тироидним карциномом (ДТК). Анализа демографских, социо-економских и географских индикатора групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК (пол, старост, степен стручне спреме, место становања и географски регион) је приказана у табели 4.

Табела 4. Демографски, социоекономски и географски индикатори у ДТК и ФА групи

		ФА, n=33 N(%)	ДТК, n=25 N(%)	п
старост	Ѕ	47.7±12.9	51.0±14.4	0.383
пол	мушки	8 (24.2)	9 (36)	0.330
	женски	25 (75.8)	16 (64)	
степен стручне спреме	основна школа	0 (0)	2 (8)	0.379
	средња школа	13 (39.4)	11 (44)	
	виша школа	12 (36.4)	6 (24)	
	факултет	8 (24.2)	6 (24)	
место становања	град	28 (84.8)	20 (80)	0.380
	приград	4 (12.1)	2 (8)	
	село	1 (3)	3 (12)	
географски регион	Војводина	1 (3)	3 (12)	0.344
	Централна Србија	31 (93.9)	21 (84)	
	Косови и Метохија	1 (3)	1 (4)	

Подаци су анализирани Хи квадрат тестом; Ѕ подаци су приказани са аритметичком средином и стандардном девијацијом и анализирани Т тестом

Старост и пол болесника са малигним (ДТК) и бенигним (ФА) лезијама се нису статистички значајно разликовале између група. Степен стручне спреме у обе групе болесника се није статистички значајно разликовао. Дистрибуција болесника према месту становања као и према географском региону је била слична, није било статистички значајне разлике.

Анамнестичке карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК: дужина трајања, ранија зрачења регије главе и врата, навике (конзумација дувана и алкохола), коморбидитети, породична анамнеза,

професионална изложеност полутантима су поређене између група, резултати су приказани у табели 5.

Табела 5. Анамнестичке карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК

варијабла	категорије	ФА, n=33 N(%)	ДТК, n=25 N(%)	п
дужина трајања нодозне промене¥		21.40±16.3	26.8±16.3	0.220
навика пушења	непушач	16 (48.5)	15 (60)	0.384
	пушач	17 (51.5)	10 (40)	
ранија зрачења	не	33 (100)	24 (96)	0.431
	да	0 (0)	1 (4)	
коморбидитети	без коморбидитета	33 (100)	24 (96)	0.431
	малигна болест	0 (0)	1 (4)	
	МЕН	0 (0)	0 (0)	
	инсуфицијенција јетре и бубрега	0 (0)	0 (0)	
	психозе	0 (0)	0 (0)	
	лечење радиоактивним јодом	0 (0)	0 (0)	
породична анамнеза	без болести штитастих жлезде	24 (72.7)	16 (64)	0.633
	малигна болест штитастих жлезде	1 (3)	2 (8)	
	бенигна болест штитастих жлезде	8 (24.2)	7 (28)	
професионална изложеност	да	0 (0)	0 (0)	-

Подаци су анализирани Хи квадрат тестом; ¥ подаци су приказани са аритметичком средином и стандардном девијацијом и анализирани Т тестом

Дужина трајања нодозних промена је била слична између група, није било статистички значајне разлике. Дистрибуција болесника према навици пушења се није статистички значајно разликовала између група. Само један пацијент из ФА групе је имао претходно зрачење врата у личној анамнези. Од

коморбидитета је малигна болест у личној анамнези била присутна код једног пацијента, није било статистички значајне разлике између група. Дистрибуција болести према породичној анамнези се није разликовала између група. Није било професионалне изложености у обе групе.

Клиничке и лабораторијске карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК: инспекцијски налаз, палпаторни налаз и лабораторијске анализе (fT4, TSH, Тиреоглобулин, Калцитонин, TGAб и ТРОAb) су приказане у табели 6.

Табела 6. Клиничке и лабораторијске карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК

		ФА, n=33 N(%)	ДТК, n=25 N(%)	п
инспекцијски налаз	без видљивог налаза	5 (15.2)	7 (28)	0.412
	нодозна промена при екстензији врата	18 (54.5)	10 (40)	
	нодозна промена при нормалном положају	10 (30.3)	8 (32)	
палпаторни налаз	непалпабилан	0 (0)	0 (0)	-
	палпабилан	33 (100)	25 (100)	
конзистенција нодуса	тврд	19 (57.6)	21 (84)	0.031
	еластичан	14 (42.4)	4 (16)	
покретљивост нодуса	непокретан	0 (0)	3 (12)	0.041
	покретан	33 (100)	22 (88)	
fT4 ¥		12.8 ± 3.3	11.6 ± 2.9	0.171
TSH ¥		1.6 ± 1	2 ± 0.8	0.129
Тиреоглобулин ¥		77.7 ± 97.7	314 ± 553.6	0.045
анти ТРО ¥		4.3 ± 5.8	24.3 ± 75.1	0.131
Анти TG ¥		3.1±7.0	4.8±10.9	0.486
Калцитонин	>2	1 (3.0)	1 (4.0)	1.000

Подаци су анализирани Хи квадрат тестом; ¥ подаци су приказани са аритметичком средином и стандардном девијацијом и анализирани Т тестом

Инспекцијски налаз се није статистички значајно разликовао између група. Сви нодуси су били палпабилни у обе групе пацијената. Нодуси тврђе конзистенције су били статистички значајно чешће присутни у групи пацијената са малигним лезијама (ДТК), график 1. Непокретан нодус је био статистички значајно чешћи у групи са ДТК, график 2. Вредности хормона штитасте жлезде, FT4 и TSH се нису разликовале између група. Тиреоглобулин је био статистички значајно виши у групи пацијената са ДТК, график 3. Вредности антитела на ткиво штитасте жлезде, анти ТРО и анти TG се нису статистички значајно разликовале између група. Вредности калцитонина >2 су биле присутне код по једног пацијента из обе групе, није било статистички значајне разлике.

График 1. Конзистенција нодуса групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК

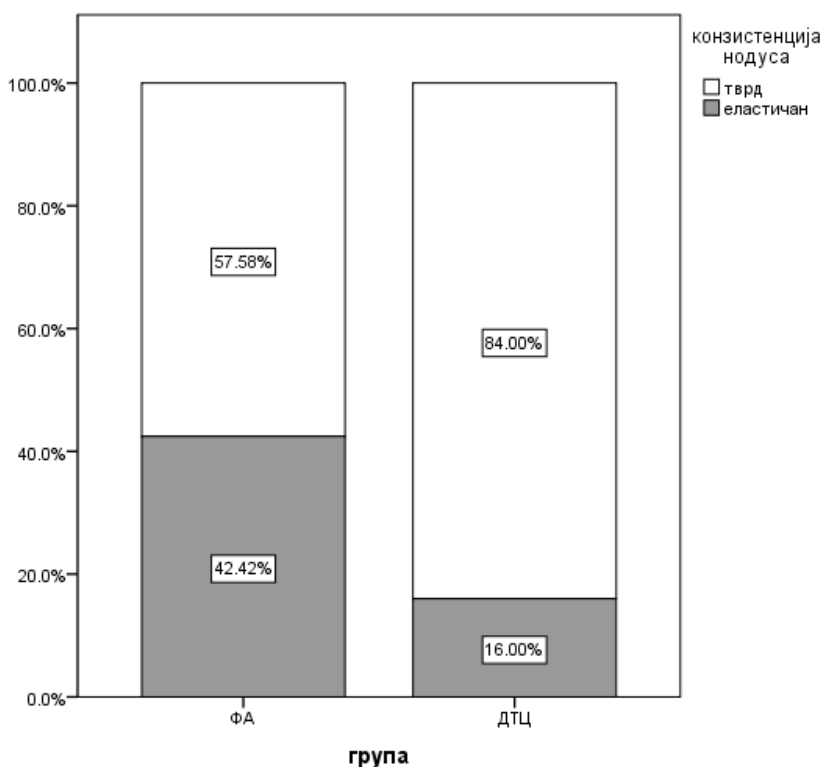


График 2. Покретљивост нодуса групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК

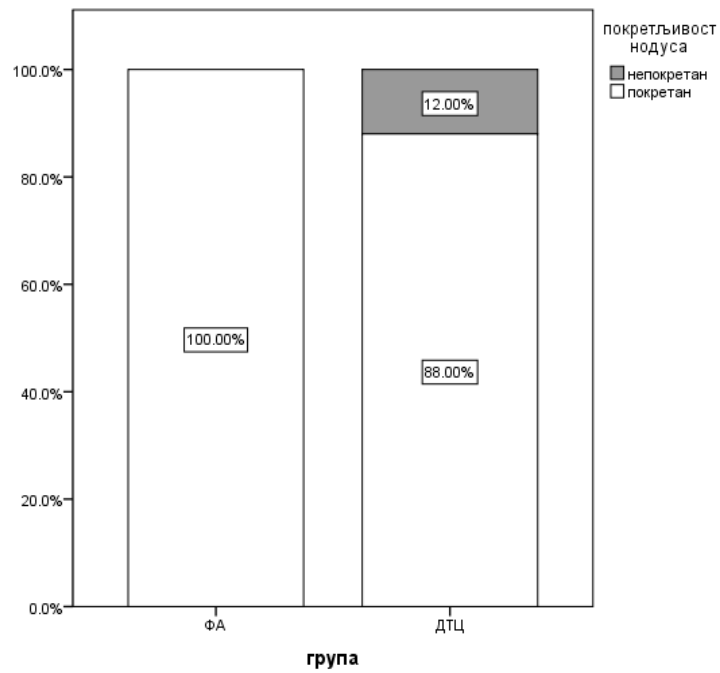
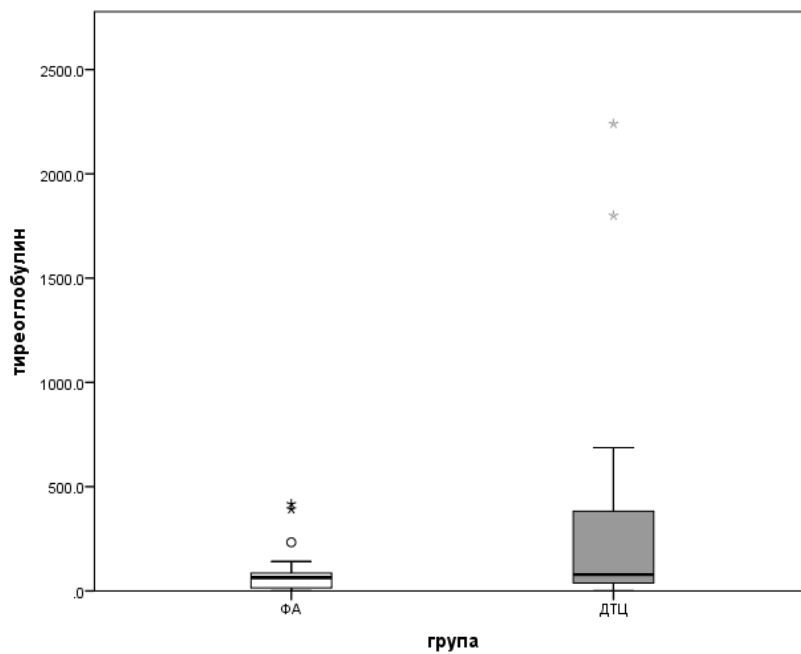


График 3. Тиреоглобулин групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК



Ултразвучне карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК: локализација, облик, правилност ивица, присуство

хипоехогеног халоа, изглед ткива нодуса, однос димензија и анализа прокрвљености су приказане у табели 7.

Табела 7. Ултразвучне карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК

		ФА, n=33 H(%)	ДТК, n=25 H(%)	p
локализација	централна	25 (75.8)	20 (80)	0.701
	периферна	8 (24.2)	5 (20)	
анатомска локализација	кранијална	3 (9.1)	4 (16)	0.316
	медијална	25 (75.8)	20 (80)	
	каудална трећина лобуса	5 (15.2)	1 (4)	
правилност ивица	одсутна	3 (9.1)	7 (28)	0.059
	присутна	30 (90.9)	18 (72)	
присуство хипоехогеног халоа	одеутан	26 (78.8)	24 (96)	0.121
	присутан	7 (21.2)	1 (4)	
изглед ткива нодуса	солидан	11 (33.3)	22 (88)	<0.001
	мешовит	22 (66.7)	3 (12)	
	цистичан	0 (0)	0 (0)	
хомогеност	хомоген	5 (15.2)	6 (24)	0.504
	нехомоген	28 (84.8)	19 (76)	
ехогеност	доминантно хипоехоген	29 (87.9)	24 (96)	0.386
	изоехоген	3 (9.1)	0 (0)	
	хиперехоген	1 (3)	1 (4)	
присуство калцификата	одеутна	32 (97)	10 (40)	<0.001
	присутни микро	0 (0)	13 (52)	
	присутни макро	1 (3)	2 (8)	
димензијеЎ		25.6±6.3	25.0±5.0	0.719
прокрвљеност	присутна	20 (60.6)	21 (84.0)	0.080
ивична калцификација	одеутна	29 (87.9)	25 (100)	0.126
	присутна	4 (12.1)	0 (0)	

Подаци су анализирани Хи квадрат тестом; Ў подаци су приказани са аритметичком средином и стандардном девијацијом и анализирани Т тестом

Дистрибуција пацијената према локализацији и анатомској локализацији се није статистички значајно разликовала између група. Неправилне ивице су чешће биле присутне код пацијената са ДТК, разлика је била статистички близу конвенционалног нивоа статистичке значајности. Присуство хипоехогеног халоа је било чешће у групи ДТК, ова разлика није била статистички значајна. Солидан нодус је био статистички значајно чешћи код пацијената са ДТК лезијама, график 4. Хомогеност и ехогеност нодуса се нису статистички значајно разликовале између група. Калцификати, микро и макро калцификати су статистички значајно били чешћи у групи пацијената са малигним лезијама, график 5. Димензије и ивична калцификације се нису статистички значајно разликовале између група. Прокрвљеност је била чешћа у групи пацијената са ДТК, разлика је била близу конвенционалног нивоа статистичке значајности.

График 4. Изглед ткива нодуса групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК

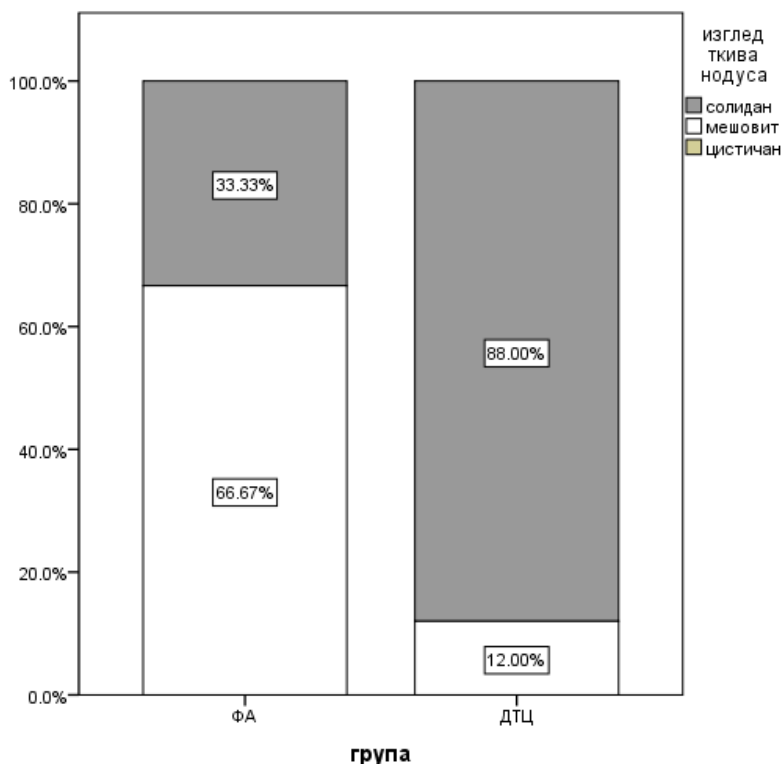
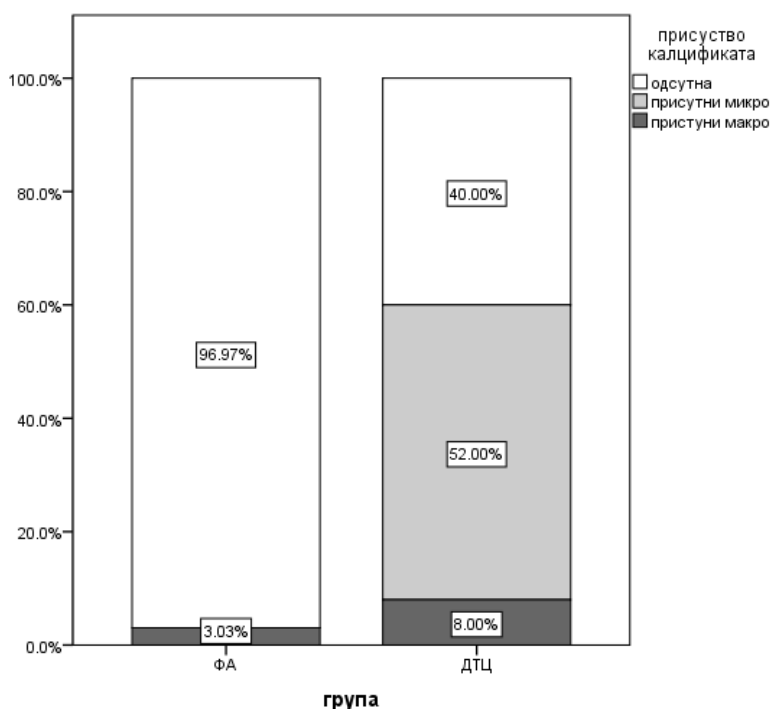


График 5. Присуство калцификата групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК



Анализа квалитативних и квантитативних параметара регистрованих методом ултразвучне еластографије групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК, резултати су приказани у табели 8.

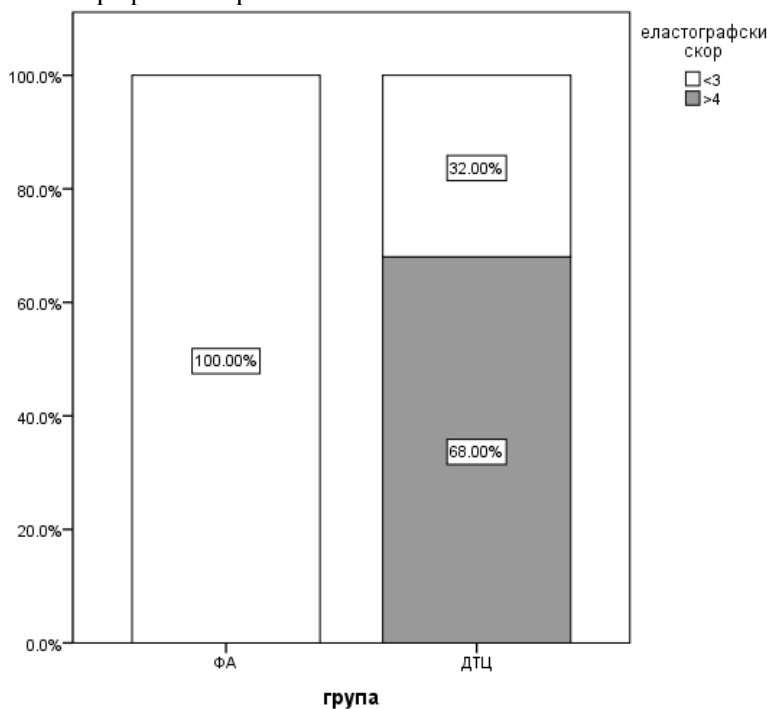
Табела 8. Анализа квалитативних и квантитативних параметара регистрованих методом ултразвучне еластографије групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК

		ФА, n=33 N(%)	ДТК, n=25 N(%)	п
еластографски скор (Фукунара)	2	2 (6.1)	0 (0)	<0.001
	3	31 (93.9)	8 (32)	
	4	0 (0)	17 (68)	
еластографски скор	<3	33 (100)	8 (32)	<0.001
	>4	0 (0)	17 (68)	
скор еластичитета >2.5	<2.5	2 (6.1)	0 (0)	0.501
	>2.5	31 (93.9)	25 (100)	

Подаци су анализирани Хи квадрат тестом

Еластографски скор 2 и 3 су били статистички значајно чешћи у групи пацијената са ФА док је скор 4 био заступљен само у групи пацијената са малигним лезијама, график 6.

График 6. Еластографски скор 4



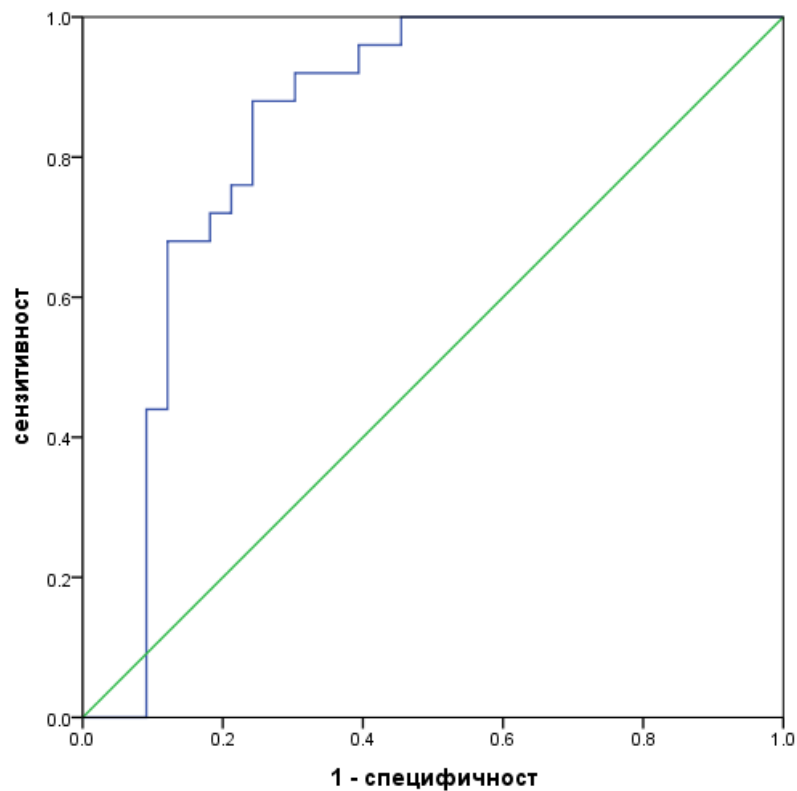
Сензитивност Фукунара скова 4 је била 68%, а специфичност 100% за постављање дијагнозе диферентованог тироидног карцинома.

Скор еластичитета, стреин ратио >2.5 је био присутан код готово свих болесника у обе групе, није било статистички значајне разлике. У нашој групи пацијената се страин ратио >2.5 није показао довољно сензитивним ни специфичним за дијагнозу диферентованог тироидног карцинома па су зато анализирани нумеричке вредности. Површина испод криве је била статистички значајна, табела 9; график 7.

Табела 9. Површина испод криве

Површина испод криве	п
0.840 (0.731-0.949)	<0.001

График 7. ROC крива специфичности и сензитивности Стреин ратио у постављању дијагнозе ДТК



Табела 10. Сензитивност и специфичност страин ратио за дијагнозу ДТК

Strein ratio cut off вредност једнака или већа од	сензитивност	специфичност
3.895	1	0.55
3.945	0.96	0.55
4	0.96	0.58
4.09	0.96	0.61
4.205	0.92	0.61
4.285	0.92	0.64
4.315	0.92	0.67
4.355	0.92	0.70
4.405	0.88	0.70
4.525	0.88	0.73
4.65	0.88	0.76
4.755	0.84	0.76
4.855	0.8	0.76
4.91	0.76	0.76
4.945	0.76	0.79
4.995	0.72	0.79
5.045	0.72	0.82
5.07	0.68	0.82
5.135	0.68	0.85
5.215	0.68	0.88
5.265	0.64	0.88

Вредност стреин ратио ≥ 4.35 је била 92% сензитивна и 70% специфична за постављање дијагнозе диферентованог тироидног карцинома у нашој групи пацијената (Табела 10).

Цитолошка анализа материјала добијеног током FNAБ групе пацијената са ФА и групе пацијената ДТК, резултати су приказани у табели 11.

Табела 11. ФНАБ групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТК

		ФА, n=33 N(%)	ДТК, n=25 N(%)	п
ФНАБ	суспектно малигна лезија	20 (60.6)	23 (92)	0.011
	вероватно бенигна лезија	9 (27.3)	0 (0)	
	неконкулзиван налаз	4 (12.1)	2 (8)	

Из резултата се види да је ФНАБ код пацијената са бенигном лезијом била лажно позитивна, што чини ову методу недовољно специфичном за постављање дијагнозе.

Формирање математичког модела предикције постојања диферентованих карцинома штитасте жлезде

Обзиром да су ултразвучне карактеристике нодуса: солидан изглед ткива нодуса, присуство калцификата, као и еластографке карактеристике Фукунара скор >4 и Стреин ратио >4.35 показале као предиктори малигну ДТК лезија, формиран је клинички скор, табела 12.

Табела 12. Клинички скор у предикцији ДТК лезија

Присуство	сензитивност	специфичност
≥ 1	100%	43.8%
≥ 2	96.4%	87.9%
≥ 3	100%	89.2%

Присуство бар једне од следећих ултразвучних и еластографских карактеристика: солидан изглед ткива, присуство калцификата, Фукунара скор \geq 4, стреин ратио \geq 4.35 има сензитивност од 100% а специфичност 43.8% за дијагнозу ДТК. Присуство бар две од набројаних карактеристика има 96.% сензитивност и 87.9% специфичност. Присуство бар 3 од набројаних карактеристика има 100.% сензитивност и 89.2% специфичност.

5. Дискусија

Примарни тироидни тумори настају из тироидног фоликаларног епитела. Могу бити бенигни и малигни, а клинички се најчешће презентују као локализована увећања штитасте жлезде (нодуси). Преваљенца палпаторно детектованих нодуса је око 3% (6,4 % жене и 1,5 % мушкарци) (1). У последњих 20-так година, са све већом применом ехосонографије врата због различитих индикација или циљаног прегледа штитасте жлезде, преваљенца нодуса у општој популацији креће се око 20-70 % (1,2). Нодуси штитасте жлезде су четири пута чешћи код жена, има их више у подручјима са дефицитом уноса јода, код особа изложених зрачењу и код особа старијих од 60 година (3). Карциономи порекла тиреоцита су узрок око 5% нодуса штитасте жлезде (5,6).

Дијагноза диферентованих малигнух тумора поставља се стандардном патохистолошком и имунохистохемијском анализом одстрањеног тироидног ткива. Дијагностичке методе на основу којих се поставља индикација за хируршку интервенцију су: клинички преглед (инспекција и палпација), ултразвучни преглед, сцинтиграфски преглед и цитолошка дијагностика (енгл. fine needle aspiration biopsy – FNAB, аспирациона биопсија танком иглом). Клинички преглед укључује инспекцију (визуабилност нодуса при нормалном положају врата и при екстензији врата), палпацију: конзистенција (тврд или еластичан), покретљивост (покретан или непокретан). Малигни нодуси имају тенденцију да буду чвршће конзистенције и слабије покретности у односу на бенигне. Ултразвучни преглед штитасте жлезде обухвата морфолошку анализу, анализу прокрвљености ткива и еластографску анализу. Морфолошка анализа односи се на утврђивање локализације фокалних промена, правилност ивица, присуство хипоехогеног халоа и изгледа ткива нодуса (ехогеност, хомогеност, присуство микро и макрокалцификата, цистичне компоненте и димензије) (7). Анализа прокрвљености подразумева процену степена прокрвљености у односу на околно ткиво (градирани 0-4) и тип васкуларизације (интранодални и перинодални) (8). Ултразвучна еластографија је неинвазивна метода у којој се мери отпор меких ткива на притисак (9,10).

Резистенција на притисак нодусне промене и околног ткива приказана је различитим бојама, што означавамо као квалитативно тестирање отпора ткива,

али се отпори могу мерити и квантитативно, како унутар саме промене, тако и у околним ткивима, што се изражава еластографским скором (11-14).

Већина наведених метода имају познату предиктивну вредност током дијагностичког процеса нодалних промена тироидеје, али за еластографију су показани различити и делом контрадикторни резултати. Зато је циљ овог истраживања да испита значај ултразвучне еластографије у дијагностици диферентованих тумора штитасте жлезде.

У студију је било укључено 33 пацијената са фолукуларним аденомом (ФА) и 25 пацијената са диферентованим тироидним карциномом (ДТЦ).

У групи са (ФА) било 8 мушкараца и 25 жена просечне старости 47,7 година а у групи (ДТЦ) 9 мушкараца и 16 жена просечне старости 51 годину. Према подацима из литературе нодуси штитасте жлезде су четири пута чешћи код жена а око 5% нодуса су малигни (3,5,6).

Учесталост малигнух нодуса код жена је достиже врхунац у 30-им годинама док је учесталост малигнух нодуса код мушкараца највиша 10 година касније у 40-им годинама И мушкарци и жене имају најнижу инциденцију малигнух нодуса у 70-им. Типичан ризик од 5% малигнитета нодуса штитасте жлезде варира у зависности од година и пола.(172). Пацијенти мушког пола, млађе животне доби које имају појединачне нодусе имају већи ризик за настанак ДТЦ. Према томе, старост и пол пацијента треба узети у обзир када сумњамо на ДТЦ код пацијената са нодусима у штитастој жлезди.(173). У нашој студији старост и пол болесника са малигним (ДТЦ) и бенигним (ФА) лезијама се нису статистички значајно разликовале између група.

Степен стручне спреме у обе групе болесника се није статистички значајно разликовао. Највећи број пацијената има средњу или вишу стручну спрему, у групи са (ФА) 25 а у групи са (ДТЦ) 17 пацијената. Дистрибуција болесника према месту становања као и према географском региону је била слична, није било статистички значајне разлике. Већина пацијената живи у градској средини и у централној Србији.

Анамнестичке карактеристике група са ФА и ДТЦ

Дистрибуција болесника према навици пушења се није статистички значајно разликовала између група. У групи са ФА било је 16 пушача и 17 непушача а у групи са ДТЦ 15 пушача и 10 непушача.

Пушење цигарета се сматра фактором ризика за настанак мултинодозно измењене штитасте жлезде у регијама са недостатком јода. У литератури је описано да је преваленција мултинодозне струм два пута више код пушача него код непушача (16,5% према 7,6%). Насупрот томе, није било утицаја пушачког статуса на преваленцију појединачних чворова штитне жлезде. (174).

Постоји много студија које указују на повећану учесталост карцинома код пушача. Међутим, утицај овог фактора на појаву карцинома штитасте жлезде није потврђен. Напротив, показан је смањен ризик од карцинома штитасте жлезде код актуелних пушача у поређењу са непушачима. (175). Такође је показано да алкохол не утиче или пак благо сивава ризик за појаву ДТЦ. (176).

У нашој студији само један пацијент из ФА групе је имао претходно зрачење врата у личној анамнези.

Зрачење се сматра једним од најважнијих етиолошких фактора за настанак ДТЦ, нарочито папиларног карцинома. Корелација између спољашњих ирадијација у пределу врата и појаве ДТЦ је посебно наглашена у дечјем узрасту, при чему латентни период износи најмање пет година. Порекло ове ирадијације може бити различито: од примене јонизујућег зрачења у мирнодопске сврхе (медицинске индикације), до примене нуклераног оружја или нуклеарних акцидената (177). Фактори који указују на могућу појаву малигнитета у штитастој жлезди су брзи раст нодуса, отежано гутање, промуклост, мушки пол, особе млађе од 20 и старије од 70 година, породична историја медуларног карцинома штитасте жлезде и мултипла ендокрина неоплазија. (178).

У нашој студији није било професионалне изложености у обе групе.

Спроведене су бројне студије о ризику од настанка карцинома штитасте жлезде код радника изложених зрачењу (нуклеарна постројења, медицински радници и сл.). Показано је да постоји повећан ризик али да су за подробнију анализу потребне студије са дугорочним праћењем и већим бројем испитаника.

Слична ситуација је уочена је и код радника у пољопривреди и агрокултури који су изложени пестицидима.(179).

Од коморбидитета је малигна болест у личној анамнези била присутна код једног пацијента, није било статистички значајне разлике између група.

Дистрибуција болести према породичној анамнези се није разликовала између група.

Клиничке и лабораторијске карактеристике група са ФА и ДТЦ

Клинички преглед укључује инспекцију (визуабилност нодуса при нормалном положају врата и при екстензији врата), палпацију: конзистенција (тврд или еластичан), покретљивост (покретан или непокретан). Код наших испитаника инспекцијски налаз се није статистички значајно разликовао између група. Сви нодуси су били палпабилни у обе групе пацијената. Нодуси тврђе конзистенције су били статистички значајно чешће присутни у групи пацијената са малигним лезијама (ДТЦ).Непокретан нодус је био статистички значајно чешћи у групи са ДТЦ. Према подацима из литературе налази физичког прегледа који повећавају ризик за карцином штитасте жлезде болест укључују: нодусе веће од 4 цм (19,3% ризик од малигнитета),нодусе који про палпацији имају чвршћу конзистенцију,фиксираност нодус за околна ткива,лимфаденопатија на врату, промена гласа –промуцност. (180).Физкални преглед може бити ограничен пацијентовим телесним хабитусом и због субјективне процене лекара , тако да су прецизнија мерења добијене путем снимања (181). Позитивна предиктивна вредност од 100% за малигност штитне жлезде уочена је код налаза лимфних чворова на врату већих од 1 цм, као и налазом парелизе гласних жица (ларингоскопски).(182).

Вредности хормона штитасте жлезде, ФТ4 и ТСХ се нису разликовале између група. Тиреоглобулин је био статистички значајно виши у групи пацијената са ДТЦ. . Вредности антитела на ткиво штитасте жлезде, анти ТПО и анти ТГ се нису статистички значајно разликовале између група. Вредности калцитонина >2 су биле присутне код по једног пацијента из обе групе, није било статистички значајне разлике.

За процену функција штитасте жлезде код пацијента са нодусима штитњаче, иницијално се одређује ниво тиреостимулирајућег хормона (ТСХ). Ако се

утврди да је ниво ТСХ низак додатно се одређује ниво тироксина (Т4) и тријодотиронина (Т3) за процену постојања хипертиреозе или хиперфункционалног аденома.

(183).

Тиростимулирајући хормон би у будућности могао могао имати клиничку примену у дијагностици тироидног карцинома. ТСХ је важан фактор који утиче на раст ћелије штитне жлезде. Његовом супресијом код пацијената високог ризика се смањује морталитет (184). Примећено је да се са повећањем нивоа ТСХ у серуму повећава ризик од малигнитета у тироидним нодусима (185).

Анализа студије која се бавиле мерењем концентрације ТСХ у серуму пацијената са карциномом тироидеом, утврђена је позитивна повезаност између дијагнозе карцинома и нивоа серумског ТСХ (186).

Тумачење нивоа тиреоглобулина (Тg) често представља сложен задатак. Може бити повишен и код бенигних и малигних болести штитне жлезде. Стога је његова употреба као дијагностичког средства за карцином штитасете жлезде ограничена.(187). Тироглобулин (Тg) је маркер за праћење опоравка након операције добро диференцираног карцинома фоликуларних ћелија. Концентрација Тg се одређује након потпуног одстрањивања жлезде и аблације радиоактивним јодом. Уколико се Тg не детектује у серуму, са великом поузданошћу се може сматрати да болест није више присутна (188).Тироглобулин може остати детектабилан и након оперативног лечења због присуства тиреоглобулинских антитела (ТgАt).(187).

Одређивање нивоа серумског калцитонина треба радити код пацијента са породичном историјом медуларног карцинома штитњаче и мултипле ендокрине неоплазије тј. тестирање серумског калцитонина је резервисано за пацијенте високог ризика.(189).

Ултразвучне карактеристике пацијената са ФА и ДТЦ

Дистрибуција пацијената према локализацији и анатомској локализацији се није статистички значајно разликовала између група. Најчешће су нодуси били локализовани у централном делу режњева штитасте жлезде и медијално и то 25 нодуса у групи са ФА и 20 у групи са ДТЦ.

У раду Ramundo et al.(190). показано је да постоји значајно већи ризик за настанак тироидног карцинома код нодуса који се налазе у средишњем делу лобуса штитасте жлезде поготово ако се ради о солидним нодусима. Закључено је да нодуси такве локализације представљају независан ризик за малигнитет, без обзира на ултразвучне карактеристике.

Неправилне ивице су чешће биле присутне код пацијената са ДТЦ, разлика је била статистички близу конвенционалног нивоа статистичке значајности. Присуство хипоехогеног халоа је било чешће у групи ДТЦ, ова разлика није била статистички значајна. Солидан нодус је био статистички значајно чешћи код пацијената са ДТЦ лезијама. Хомогеност и ехогеност нодуса се нису статистички значајно разликовале између група.

Нодуси чвршће конзистенције се повезују са малигнитетом, што је у складу са већином раније рађених студија. (191,192,183) Због ове повезаности, ФНАБ се препоручује код нодуса чвршће конзистенције.(193).

Хипоехогени нодуси и неправилне ивице виђени су много чешће код малигнух лезија. Ови фактори су утврђени као независни предиктори малигнитета нодуса. (191,193,194). Међутим, друга студије је показала да се ехогеност није значајно разликовала између бенигнух и малигнух нодуса.(194).

Калцификати, микро и макро калцификати су статистички значајно били чешћи у групи пацијената са малигнум лезијама.

Показало се у неким студијама да су калцификације-грубе, ивичне и микрокалцификације предиктори малигнитета. Друга истраживања су показала да је само микрокалцификација повезана са малигнитетом, док је повезаност малигности са grubим и ивичним калцификацијама дискутабилна. (191,192,195,196).

Димензије и ивична калцификације се нису статистички значајно разликовале између група.

Неке студије су показале да је малигност повезана са већом величином нодуса (нарочито 30 мм и већи нодуси), (194) док су други показали супротну повезаност са величином.(197). Величина нодуса се не сматра корисном за разликовање малигнух од бенигнух нодуса.(191,193).

Прокрвљеност је била чешћа у групи пацијената са ДТЦ, разлика је била близу конвенционалног нивоа статистичке значајности.

Према подацима из литературе перинодално или интранодално повећање прокрвљености није значајно повезано са малигнитетом штитасте жлезде.. Неке друге студије су установиле да повећање прокрвљености било ког типа представља предикцију малигнитета, (191,192) док други сматрају прокрвљеност неспецифичан налаз. (193).

Ултразвучни преглед је значајан у процени опасности од природе чвора, прецизном утврђивању броја и величине нодуса, оцени лимфаденопатије и ултразвуком вођеног убода танком иглом (УТИ) (198). Ултразвучне карактеристике сугестивне за малигну природу нодуса су: хипоехогеност, неправилне ивице, микрокалцификације, интранодозна хиперваскуларност и регионална лимфаденопатија. Удруженост ових карактеристика може имати велику вероватноћу предвиђања малигнитета. (199,200). Карактеристике које говоре у прилог бенигне природе нодуса су потпуно цистични нодуси (< 2% свих нодуса), микроцистични нодуси са преко 50% цистичног волумена нодуса (99,7% бенигне природе) (201).

Анализа квалитативних и квантитативних параметара регистрованих методом ултразвучне еластографије групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТЦ

Еластографски скор 2 и 3 су били статистички значајно чешћи у групи пацијената са ФА док је скор 4 био заступљен само у групи пацијената са малигним лезијама

Сензитивност Фукунара скора 4 је била 68%, а специфичност 100% за постављање дијагнозе диферентованог тироидног карцинома.

Ултразвучна еластографија је неинвазивна метода у којој се мери отпор меких ткива на притисак (10,202). Неке од главних предности еластографије су њена једноставна изводљивост, неинвазивност, и веома је погодна приликом извођења рутинских ехотомографских прегледа. Заснована је на чињеницама да су сви тумори, посебно малигни (у нашем случају тироидни карциноми), чвршће структуре, због изражене пролиферације ћелија, повећане густине ткива, понекад и појачане васкуларизације и самим тим пружају већи отпор у односу на околна ткива. Резистенција на притисак нодусне промене и околног ткива приказана је различитим бојама, што означавамо као квалитативно тестирање

отпора ткива. На притисак сондом ултразвучног апарата, боје нормалног ткива мењају се од црвене, преко жуте, до зелене, док су у туморски измењеним ткивима плавих или сиво-црних нијанси. (11, 12, 13, 14) Ми смо користили у нашој студији скоровање по Фукунари (203). Малигни нодуси штитасте жлезде имају мању еластичност (скор 3-4), док бенигни нодуси имају већу еластичност (скор 1-2)

Исти скор систем су користили и Wang HL et al.(204), док су скор по Ueno класификацији користили Ciledag N. et al. (205); Itoh A. et al (206).

У раду Раго ет ал. показано је еластографски скор 4 има високу предиктивност за малигнитет са сензитивношћу од 97% и специфичношћу 100% и да метода има висок потенцијал за дијагностику карцинома штитасте жлезде.(14).

Астериа ет ал. приказују да су сензитивност и специфичност УЗ еластографије 94% и 81% а тачност методе 83,7 % и да представља обећавајућу технику за детекцију малигнутих тироидних нодуса нарочито у комбинацији са ехосонаграфијом. Раго ет ал. показали су раду из 2010.г. да еластографски скор 1 има високу предиктивност за бенигност ,пронађен је у 102 од 111 бенигнутих чворова и само у једном од 31 карцинома ($P < 0,0001$). Такође је показано да је УЗ еластографија корисна са селекцију пацијената кандидата за хируршку интервенцију, нарочито код оних са граничним и недијагностичким цитолошким налазом (209).

Други италијански аутори у радовима из 2015 и 2016.г. говоре да еластографија нарочито ако се изводи од стране експерата, преставља корисну допуну ехосонаграфији и значајно повећава тачност детекције малигнутих промена у штитастој жлезди.(210, 211).

За разлику од претходно наведеног у радовима турских аутора закључено је УЗ еластографија има ниску специфичност и сензитивност за дијагнозу тироидног малигнутих (212), да је техника обећавајућа али да има бројна ограничења (213).

Скор еластичитета, страин ратио > 2.5 је био присутан код готово свих болесника у обе групе, није било статистички значајне разлике. У нашој групи пацијената се страин ратио > 2.5 није показао довољно сензитивним ни специфичним за дијагнозу диферентованог тироидног карцинома па су зато анализирани нумеричке вредности.

Вредност стрейн ратио ≥ 4.35 је била 92% сензитивна и 70% специфична за постављање дијагнозе диферентованог тироидног карцинома у нашој групи пацијената.

За разлику од еластографског скоровања које представља квалитативно тестирање отпора ткива, одређивање SR индекса представља софтверски израчунату, квантитативну меру еластичности, који може да пружи још поузданије информације.

(11, 12, 13, 14).

У нашој студији вредности SR ≥ 4.35 је била 92% сензитивна и 70% специфична за постављање дијагнозе диферентованог тироидног карцинома. SR ≥ 4.35 представља предиктор малигности нодуса. (Lyshchik A et.al.(13) предлаже SR ≥ 4.0 као јак предиктор малигности нодуса, са сензитивношћу од 82% и специфичношћу од 96%. Kagoya R.et al. (207) је користио SR $>1,5$ као показивач малигнитета нодуса, са сензитивношћу 90% и специфичношћу 50%.

Приликом извођења ове технике требало би се водити рачуна, да дубина у ткиву на којој се врши поређење еластичности између нодуса и нормалног ткива, буде иста или бар слична, приликом израчунавања SR индекса, као и да се процена еластичности врши на лонгитудиналном приказу штитасте жлезде, јер се том приликом приказује довољно велики део нормалног ткива који нам служи са поређење, односно израчунавање SR индекса (204). Rago T.et al.(14) приказује да величина нодуса не утиче на вредност SR индекса и предиктабилност еластографије. Међутим други истраживачи указују да је величина нодуса може да утиче на SR индекс, па тако се у појединим студијама укључују сви нодуси до максималне величине до 3cm (204), док се у појединим студијама укључују сви нодуси до максималне величине до 4cm (205). Ми смо у нашој студији укључили све нодусе до максимално 3cm. На нодусе веће од 3cm не може се једнакомерно у свим деловима нодуса деловати силом истог интензитета, приликом компресије на регију од интереса, те би резултати вредности SR индекса били неадекватни. За сада нема поузданих информација која би морала бити минимална величина нодуса да би могли бити укључени у ову методу. Истраживачи у појединим студијама саветују да се приликом извођења еластографије мора водити рачуна и о близини нодуса са каротидном артеријом, јер пулсација каротидне артерије може да поремети адекватну интерпретацију еластографске слике (204,205). И ми смо у нашој студији избегавали пацијенте

чији су нодуси били у близини каротидне артерије, а методу смо изводили спољашњом компресијом.

За примену еластографије потребан је ултразвучни апарат посебних карактеристика, који има ултразвучне сонде за регистровање отпора али и одговарајући софтвер ултразвучног апарата.

6. Закључак

Присуство бар једне од следећих ултразвучних и еластографских карактеристика:

1. солидан изглед ткива
2. присуство калцификата
3. Фукунара скор ≥ 4
4. стреин ратио ≥ 4.35

има сензитивност од 100% а специфичност 43.8% за дијагнозу ДТК. Присуство бар две од набројаних карактеристика има 96.% сензитивност и 87.9% специфичност. Присуство бар 3 од набројаних карактеристика има 100.% сензитивност и 89.2% специфичност.

7 ЛИТЕРАТУРА

1. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154:1838–1840.
2. H Gharib, E Papini, and R Paschke. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur J Endocrinol* November 1, 2008 159 493-505
3. Hegedus L. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351:1764–1771.
4. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. Thyroid nodule suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006;155:27–31.
5. Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head Neck* 2002; 24:651–655.
6. Tamsel S, Demirpolat G, Erdogan M, et al. Power Doppler US patterns of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules. *Clin Radiol* 2007; 62:245–251.
7. Khati N, Adamson T, Johnson KS, Hill MC. Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. *Ultrasound Q* 2003; 19:162–176.
8. Kim JY, Lee CH, Kim SY, et al. Radiologic and pathologic findings of nonpalpable thyroid carcinomas detected by ultrasonography in a medical screening center. *J Ultrasound Med* 2008; 27:215–223.
9. Thomas A, Fischer T, Frey H, et al. Real-time Elastography— an advanced method of ultrasound: first results in 108 patients with breast lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:335–340.
10. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, et al. Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience. *BJU Int* 2007; 100:42–46.
11. Lyshchik A, Higashii T, Asato R, et al. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography—initial experience. *Radiology* 2007; 243:258–267.
12. Janssen J, Schlörer E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2007; 65:971–978.
13. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005; 237: 202–211.
14. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2917–2922.
15. Stathatos, N., *Anatomy and Physiology of the Thyroid Gland*, in *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*, L. Wartofsky and D. Van Nostrand, Editors. 2006, Humana Press: Totowa, NJ. p. 3-7.
16. Havelka, M.T., S., *Štitasta žlezda. Kliničke, morfološke i patohistološke karakteristike.* . 2003, Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet.
17. Guyton, A.C. and J.E. Hall, *Textbook of medical physiology*. 11th ed. 2006, Philadelphia: Elsevier Saunders. xxxv, 1116 p.
18. Werner, S.C., et al., *Werner and Ingbar's the thyroid : a fundamental and clinical text*. 7th ed. 1996, Philadelphia: Lippincott-Raven. xx, 1124 p.

19. Trbojević, B., Tiroidna žlezda. Drugo izdanje ed. 1998, Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet.
20. Molina, P.E., Endocrine physiology. 3rd ed. A Lange medical book. 2010, New York: McGraw-Hill Medical. viii, 303 p.
21. Vander, A.J., J.H. Sherman, and D.S. Luciano, Human physiology: the mechanisms of body function. 8th ed. 2001, Boston: McGraw-Hill. xviii, 800 p.
22. Ezzat, S., et al., Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. Arch Intern Med, 1994. 154(16): p. 1838-40.
23. Elaraj, D., R. Nayar, and C. Sturgeon, Utility of molecular testing in the management of thyroid nodules - a clinical perspective. Cytopathology, 2015. 26(5): p. 284-7.
24. Haugen, B.R., 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): p. 1-133.
25. Mazeh, H. and R.S. Sippel, Familial nonmedullary thyroid carcinoma. Thyroid, 2013. 23(9): p. 1049-56.
26. Sippel, R.S., M. Kunnimalaiyaan, and H. Chen, Current management of medullary thyroid cancer. Oncologist, 2008. 13(5): p. 539-47.
27. Biersack H-J, Grünwald F, editors. Thyroid Cancer. Berlin: Springer-Verlag; 2005.
28. Cancer Mondial.[database on the Internet]. Descriptive Epidemiology Group (DEP) of International Agency for Research on Cancer (IARC). 2008 [cited 8.8.2012.]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/>.
29. Duffy BJ, Jr., Fitzgerald PJ. Thyroid cancer in childhood and adolescence; a report on 28 cases. Cancer 1950 Nov;3(6):1018-32.
30. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD, Jr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995 Mar;141(3):259-77.
31. Nagano J, Mabuchi K, Yoshimoto Y, Hayashi Y, Tsuda N, Land C, Kodama K. A casecontrol study in Hiroshima and Nagasaki examining non-radiation risk factors for thyroid cancer. J Epidemiol 2007 May;17(3):76-85.
32. IAEA. World Health Organization-United Nations Development Programme. Chernobyl: The True Scale of the Accident 20 years Later a UN Report Provides Definitve Answers and Ways to Repair Lives. London, Vienna, Washington, and Toronto 2005.
33. UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiations, Report to the General Assembly, Annex J - Exposures and effects of the Chernobyl accident. New York: United Nations 2000.
34. Williams D. Twenty years' experience with post-Chernobyl thyroid cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008 Dec;22(6):1061-73.
35. Sali D, Cardis E, Sztanyik L, Auvinen A, Bairakova A, Dontas N, Grosche B, Kerekes A, Kusic Z, Kusoglu C, Lechpammer S, Lyra M, Michaelis J, Petridou E, Szybinski Z, Tominaga S, Tulbure R, Turnbull A, Valerianova Z. Cancer consequences of the Chernobyl accident in Europe outside the former USSR: a review. Int J Cancer 1996 Jul 29;67(3):343-52.
36. Jacob P, Kenigsberg Y, Goulko G, Buglova E, Gering F, Golovneva A, Kruk J, Demidchik EP. Thyroid cancer risk in Belarus after the Chernobyl accident: comparison with external exposures. Radiat Environ Biophys 2000 Mar;39(1):25-31.

37. Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text. 9th Edition ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
38. Hubner RA, Houlston RS. Molecular advances in medullary thyroid cancer diagnostics. *Clin Chim Acta* 2006 Aug;370(1-2):2-8.
39. Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 1997 Feb;7(1):107-13.
40. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006 Feb;16(2):109-42.
41. Kusic Z, Jukic T. History of endemic goiter in Croatia: from severe iodine deficiency to iodine sufficiency. *Coll Antropol* 2005 Jun;29(1):9-16.
42. Schaller RT, Jr., Stevenson JK. Development of carcinoma of the thyroid in iodine-deficient mice. *Cancer* 1966 Aug;19(8):1063-80.
43. Bacher-Stier C, Riccabona G, Totsch M, Kemmler G, Oberaigner W, Moncayo R. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. *Thyroid* 1997 Oct;7(5):733-41.
44. Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Kumnig G, Igerc I, Matschnig S, Stronegger WJ, Lind P. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984-2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid* 2004 Apr;14(4):277-86.
45. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). *Thyroid* 2002 Feb;12(2):141-9.
46. Mulla ZD, Margo CE. Primary malignancies of the thyroid: epidemiologic analysis of the Florida Cancer Data System registry. *Ann Epidemiol* 2000 Jan;10(1):24-30.
47. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Thyroid cancer in Vaud, Switzerland: an update. *Thyroid* 2002 Feb;12(2):163-8.
48. Burgess JR, Dwyer T, McArdle K, Tucker P, Shugg D. The changing incidence and spectrum of thyroid carcinoma in Tasmania (1978-1998) during a transition from iodine sufficiency to iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Apr;85(4):1513-7.
49. Langsteger W, Koltringer P, Wolf G, Dominik K, Buchinger W, Binter G, Lax S, Eber O. The impact of geographical, clinical, dietary and radiation-induced features in epidemiology of thyroid cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A(11):1547-53.
50. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001 May;11(5):483-6.
51. Franceschi S. Iodine intake and thyroid carcinoma--a potential risk factor. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106 Suppl 3:S38-44.
52. Lind P, Kumnig G, Heinisch M, Igerc I, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gomez I, Unterweger O, Aigner H. Iodine supplementation in Austria: methods and results. *Thyroid* 2002 Oct;12(10):903-7.
53. Harach HR, Escalante DA, Day ES. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol* 2002 Fall;13(3):175-81.
54. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, McTiernan A, Kolonel L, Mark SD, Mabuchi K, Jin F, Wingren G, Galanti R, Hallquist A, Glatte E, Lund E, Levi F, Linos D, Ron E. A pooled analysis of case-

- control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control* 1999 Dec;10(6):583-95.
55. Memon A, Varghese A, Suresh A. Benign thyroid disease and dietary factors in thyroid cancer: a case-control study in Kuwait. *Br J Cancer* 2002 Jun 5;86(11):1745-50.
 56. Haselkorn T, Stewart SL, Horn-Ross PL. Why are thyroid cancer rates so high in southeast asian women living in the United States? The bay area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Feb;12(2):144-50.
 57. Sakoda LC, Horn-Ross PL. Reproductive and menstrual history and papillary thyroid cancer risk: the San Francisco Bay Area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 Jan;11(1):51-7.
 58. Mijovic T, How J, Pakdaman M, Rochon L, Gologan O, Hier MP, Black MJ, Young J, Tamilia M, Payne RJ. Body mass index in the evaluation of thyroid cancer risk. *Thyroid* 2009 May;19(5):467-72.
 59. Hedinger C, Williams ED, LH S, editors. International histologic typing of thyroid tumors. 2nd ed ed. Berlin: Springer-Verlag; 1988.
 60. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK, Holzer S. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000 Jul 1;89(1):202-17.
 61. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996 Apr;37(4):598-605.
 62. Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai J, Larson SM, Robbins RJ. Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 2000 Mar;10(3):261-8.
 63. Biersack H-J, Grünwald F, editors. *Thyroid Cancer*. Berlin: Springer-Verlag; 2005.
 64. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Saillant G, Hejblum G. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Apr;86(4):1568-73.
 65. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Nov;82(11):3637-42.
 66. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003 Jul 15;98(2):356-62.
 67. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, Editors. *AJCC cancer staging manual (7th ed)*. New York, NY: Springer; 2010.
 68. Rivera M, Tuttle RM, Patel S, Shaha A, Shah JP, Ghossein RA. Encapsulated papillary thyroid carcinoma: a clinico-pathologic study of 106 cases with emphasis on its morphologic subtypes (histologic growth pattern). *Thyroid* 2009 Feb;19(2):119-27.
 69. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid* 2008 Nov;18(11):1179-81.

70. Evans HL. Encapsulated columnar-cell neoplasms of the thyroid. A report of four cases suggesting a favorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 1996 Oct;20(10):1205-11.
71. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Akasu H, Shimizu K, Miyauchi A. Clinicopathologic characteristics and prognosis of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma in Japan: an 18-year experience at a single institution. *World J Surg* 2009 May;33(5):958-62.
72. Milano A, Chiofalo MG, Basile M, Salzano de Luna A, Pezzullo L, Caponigro F. New molecular targeted therapies in thyroid cancer. *Anticancer Drugs* 2006 Sep;17(8):869-79.
73. Pavelić K. Molecular Genetics of Thyroid Cancer. *Acta Clin Croat* 2007;46 Suppl 2:3-15.
74. Wartofsky L VND, editor. *Thyroid Cancer: A Comprehensive guide to clinical management*. 2nd ed ed. New Jersey: Humana Press Inc.; 2006.
75. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985 May;2(2):101-22.
76. Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2001 Feb 1;91(3):505-24.
77. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol* 2007 Feb;8(2):148-56.
78. BTA, RCP. British Thyroid Association Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer 2007; 2nd Edition.; 2007 [cited 2010 6.9.]; Available from: www.british-thyroid-association.org.
79. NCCN. Thyroid carcinoma. National Comprehensive Cancer Network; 2009 [6.9.2010.]; Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf.
80. Giuffrida D, Gharib H. Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2000 Sep;11(9):1083-9.
81. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer* 2009 Mar;16(1):17-44.
82. Kusic Z, Jukic T, Dabelic N, Franceschi M. [Croatian Thyroid Society guidelines for the management of patients with differentiated thyroid cancer]. *Lijec Vjesn* 2008 Sep-Oct;130(9-10):213-27.
83. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009 Nov;19(11):1167-214.
84. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977 Dec;7(6):481-93.
85. Medeiros-Neto G, Gaitan E, editors. *Frontiers in Thyroidology*. v 2. New York: Plenum Medical; 1985.
86. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 2004 Nov;14(11):926-32.

87. Novosel SA, Kusić Z. Nodular thyroid disease effect of age on the prevalence of thyroid nodules. *Acta Clin Croat* 1998;37:255-8.
88. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991May;229(5):415-20.
89. Pacini F, Burrioni L, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004 Oct;31(10):1443-9.
90. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist* 2008 Feb;13(2):105-12.
91. Guarino E, Tarantini B, Pilli T, Checchi S, Brillì L, Ciuoli C, Di Cairano G, Mazzucato P, Pacini F. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2005 Sep;15(9):1041-5.
92. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991 Oct;91(4):363-70.
93. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968 Sep;69(3):537-40.
94. Belfiore A, La Rosa GL, Padova G, Sava L, Ippolito O, Vigneri R. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area. *Cancer* 1987 Dec 15;60(12):3096-102.
95. Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Trelle E. The prevalence of thyroid disorders in a middle-aged female population, with special reference to the solitary thyroid nodule. *Acta Chir Scand* 1984;150(1):13-9.
96. Fujimoto Y, Oka A, Omoto R, Hirose M. Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach. *Ultrasonics* 1967 Jul;5:177-80.
97. Carroll BA. Asymptomatic thyroid nodules: incidental sonographic detection. *AJR Am J Roentgenol* 1982 Mar;138(3):499-501.
98. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Feb;84(2):561-6.
99. Miki H, Oshimo K, Inoue H, Kawano M, Tanaka K, Komaki K, Uyama T, Morimoto T, Monden Y. Incidence of ultrasonographically-detected thyroid nodules in healthy adults. *Tokushima J Exp Med* 1993 Jun;40(1-2):43-6.
100. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991 Dec;181(3):683-7.
101. Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jorgensen T. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 2000 Mar;142(3):224-30.
102. Bartolotta TV, Midiri M, Runza G, Galia M, Taibbi A, Damiani L, Palermo Patera G, Lagalla R. Incidentally discovered thyroid nodules: incidence, and greyscale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-time compound spatial sonography. *Radiol Med* 2006 Oct;111(7):989-98.

103. Stark DD, Clark OH, Gooding GA, Moss AA. High-resolution ultrasonography and computed tomography of thyroid lesions in patients with hyperparathyroidism. *Surgery* 1983 Dec;94(6):863-8.
104. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, Duick DS, Guglielmi R, Hamilton CR, Jr., Zeiger MA, Zini M. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006 Jan-Feb;12(1):63-102.
105. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008 Dec;22(6):929-39.
106. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Sep;86(9):4089-91.
107. Cap J, Ryska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerekes Z, Pohnetalova D. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999 Oct;51(4):509-15.
108. Kelman AS, Rathan A, Leibowitz J, Burstein DE, Haber RS. Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. *Thyroid* 2001 Mar;11(3):271-7.
109. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000 Nov 7;133(9):696-700.
110. Kim DW, Lee EJ, Kim SH, Kim TH, Lee SH, Kim DH, Rho MH. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: comparison in efficacy according to nodule size. *Thyroid* 2009 Jan;19(1):27-31.
111. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid* 1998 May;8(5):377-83.
112. Matesa N, Tabain I, Dabelic N, Petric V, Kusic Z. Diagnostic relevance of fine needle aspiration cytology for follicular lesions of the thyroid: retrospective study. *Croat Med J* 2002 Oct;43(5):606-9.
113. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005 Jun 7;142(11):926-31.
114. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules--managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 May;87(5):1938-40.
115. Goldstein RE, Nettekville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg* 2002 May;235(5):656-62; discussion 62-4.
116. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005 Dec;237(3):794-800.
117. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 May;87(5):1941-6.

118. Jukić T, Staničić J, Franceschi M, Prpić M, Vukić T, Petric V, Čupić H, Kusić Z. Papillary thyroid microcarcinoma - clinical presentation and prognosis. *Acta Clin Croat* 2007;46 Suppl 2:117-8.
119. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997 Feb 1;126(3):226-31.
120. Oertel JE, Klinck GH. Structural Changes in the Thyroid Glands of Healthy Young Men. *Med Ann Dist Columbia* 1965 Feb;34:75-7.
121. Kovacs GL, Gonda G, Vadasz G, Ludmany E, Uhrin K, Gorombey Z, Kovacs L, HubinaE, Bodo M, Goth MI, Szabolcs I. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid* 2005 Feb;15(2):152-7.
122. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955 Oct;15(10):1270-80.
123. Furmanchuk AW, Roussak N, Ruchti C. Occult thyroid carcinomas in the region of Minsk, Belarus. An autopsy study of 215 patients. *Histopathology* 1993 Oct;23(4):319-25.
124. Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 1993 Jun 15;71(12):4022-9.
125. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985 Aug 1;56(3):531-8.
126. Neuhold N, Kaiser H, Kaserer K. Latent carcinoma of the thyroid in Austria: a systematic autopsy study. *Endocr Pathol* 2001 Spring;12(1):23-31.
127. Dutch Endocrine Society and Society of Nuclear Medicine. Nationwide Guideline Thyroid Carcinoma. 2008 [6.9.2010.]; Available from: http://oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php%20h&richtlijn_id=554.
128. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002 Aug;26(8):879-85.
129. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR, 3rd. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 1998 Sep 1;83(5):1012-21.
130. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002 May 1;94(9):2511-6.
131. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jan;91(1):313-9.
132. Ito Y, Fukushima M, Tomoda C, Inoue H, Kihara M, Higashiyama T, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Miyauchi A. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma having clinically apparent metastasis to the lateral compartment. *Endocr J* 2009 Dec;56(6):759-66.

133. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging. *Ann Surg Oncol* 2007 Feb;14(2):730-8.
134. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Apr;86(4):1447-63.
135. Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, Dullaart RP, de Vries EG, Sluiter WJ. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer* 2005 Jun;12(2):273-80.
136. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005 Jun 1;103(11):2269-73.
137. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003 Feb 8;361(9356):501-11.
138. 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.
139. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol* 1998 Nov;29(1):4-10.
140. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2004 May;28(5):498-501.
141. Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. *Surgery* 2001 Dec;130(6):921-30.
142. Machens A, Hinze R, Lautenschlager C, Thomusch O, Dralle H. Prophylactic completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: prediction of extrathyroidal soft tissue infiltrates. *Thyroid* 2001 Apr;11(4):381-4.
143. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001 Sep;11(9):877-81.
144. Sundram F, Robinson BG, Kung A, Lim-Abraham MA, Bay NQ, Chuan LK, Chung JH, Huang SM, Hsu LC, Kamaruddin N, Cheah WK, Kim WB, Koong SS, Lin HD, Mangklabruks A, Paz-Pacheco E, Rauff A, Ladenson PW. Well-differentiated epithelial thyroid cancer management in the Asia Pacific region: a report and clinical practice guideline. *Thyroid* 2006 May;16(5):461-9.
145. Tisell LE, Nilsson B, Molne J, Hansson G, Fjalling M, Jansson S, Wingren U. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996 Sep;20(7):854-9.
146. Randolph GW, Daniels GH. Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2002 Nov;12(11):989-96.
147. Hartl DM, Travagli JP, Leboulleux S, Baudin E, Brasnu DF, Schlumberger M. Clinical review: Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 May;90(5):3084-8.
148. Jerome M. Hershman. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Is Effective for Clinical Management of Thyroid Nodules. *Clin Thyroidol* 2013;25:16-17.

149. Edmund S. Cibas, MD, Syed Z. Ali, MD. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-665.
150. Xavier M KeuTgen, Filippo Filicori, Thomas J Fahey III. Molecular Diagnosis for Indeterminate Thyroid Nodules on Fine Needle Aspiration. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013;13(6):613-623.
151. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhaowen Zhu, Fagin JA, Falciglia M, Weber K, Nikiforova MN. Molecular Testing for Mutations in Improving the Fine-Needle Aspiration Diagnosis of Thyroid Nodules *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 2092–2098.
152. Gandolfi, G., et al., Time to re-consider the meaning of BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma. *Int J Cancer*, 2015. **137**(5): p. 1001-11.
153. Aldred, M.A., et al., Papillary and follicular thyroid carcinomas show distinctly different microarray expression profiles and can be distinguished by a minimum of five genes. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(17): p. 3531-9.
154. Ito, Y., et al., Caveolin-1 overexpression is an early event in the progression of papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Cancer*, 2002. **86**(6): p. 912-6.
155. Ito, Y., et al., Caveolin-1 and 14-3-3 sigma expression in follicular variant of thyroid papillary carcinoma. *Pathol Res Pract*, 2005. **201**(8-9): p. 545-9.
156. Aldred, M.A., et al., Caveolin-1 and caveolin-2, together with three bone morphogenetic protein-related genes, may encode novel tumor suppressors down-regulated in sporadic follicular thyroid carcinogenesis. *Cancer Res*, 2003. **63**(11): p. 2864-71.
157. Schiff, B.A., et al., Epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in anaplastic thyroid cancer, and the EGFR inhibitor gefitinib inhibits the growth of anaplastic thyroid cancer. *Clin Cancer Res*, 2004. **10**(24): p. 8594-602.
158. Lee, D.H., et al., Epidermal growth factor receptor status in anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Pathol*, 2007. **60**(8): p. 881-4.
159. Sharma, G.K., et al., Overexpression of EphB4, EphrinB2, and epidermal growth factor receptor in papillary thyroid carcinoma: A pilot study. *Head Neck*, 2015. **37**(7): p. 964-9.
160. Chen, D., et al., Expression of the estrogen receptor alpha, progesterone receptor and epidermal growth factor receptor in papillary thyroid carcinoma tissues. *Oncol Lett*, 2015. **10**(1): p. 317-320.
161. Landriscina, M., et al., Epidermal growth factor receptor 1 expression is upregulated in undifferentiated thyroid carcinomas in humans. *Thyroid*, 2011. **21**(11): p. 1227-34.
162. Fisher, K.E., et al., Epidermal growth factor receptor overexpression is a marker for adverse pathologic features in papillary thyroid carcinoma. *J Surg Res*, 2013. **185**(1): p. 217-24.
163. Deshpande HA, Gettinger SN, Sosa JA. Novel chemotherapy options for advanced thyroid tumors: small molecules offer great hope. *Curr Opin Oncol* 2008 Jan;20(1):19-24.
164. Braga-Basaria M, Ringel MD. Clinical review 158: Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 May;88(5):1947-60.
165. Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL, Herzog CE. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009 Apr;19(4):407-12.

166. Illouz F, Laboureaux-Soares S, Dubois S, Rohmer V, Rodien P. Tyrosine kinase inhibitors and modifications of thyroid function tests: a review. *Eur J Endocrinol* 2009 Mar;160(3):331-6.
167. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, Robbins J. Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Mar;84(3):912-6.
168. Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M, Stokkel MP, Pereira AM, Morreau J, Kievit J, Romijn JA, Smit JW. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 Jun;64(6):617-24.
169. Gruning T, Tiepolt C, Zophel K, Bredow J, Kropp J, Franke WG. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer--does it hold its promise? *Eur J Endocrinol* 2003 Apr;148(4):395-402.
170. De Vries MM, Persoon AC, Jager PL, Gravendeel J, Plukker JT, Sluiter WJ, Links TP. Embolization therapy of bone metastases from epithelial thyroid carcinoma: effect on symptoms and serum thyroglobulin. *Thyroid* 2008 Dec;18(12):1277-84.
171. Wertenbroek MW, Links TP, Prins TR, Plukker JT, van der Jagt EJ, de Jong KP. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid* 2008 Oct;18(10):1105-10.
172. Bessey L. et al. The incidence of thyroid cancer by FNA varies by age and gender. *J Surg Res.* 2013 October ; 184(2): 761–765.
173. Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Coscio G, Romani R, Piaggi P, Ugolini C, Basolo F, Miccoli P, Pinchera A and Vitti P. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease *European Journal of Endocrinology* (2010) 162 763–770
174. Knudsen N, Bülow I, Laurberg P et al. High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *J Endocrinol* 2002; 175: 571–576.
175. Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L et al. A pooled analysis of case– control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 773–785.
176. Rossini MA, Cushing KL, Voigt LF et al. Risk of papillary thyroid cancer in women in relation to smoking and alcohol consumption. *Epidemiology* 2000; 11: 49–54.
177. Busnardo B, de Vido d. the epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. *Biom*
178. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764–71. [PubMed:15496625]
179. Briseis Aschebrook-Kilfoy, Mary H. Ward, Curt T. Della Valle, and Melissa C. Friesen Occupation and Thyroid Cancer, *Occup Environ Med.* 2014 May ; 71(5): 366–380.
180. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery* 2007;142 (6):837–44. discussion 844 e1-3. [PubMed: 18063065]

181. Jarlov AE, Nygaard B, Hegedus L, Hartling SG, Hansen JM. Observer variation in the clinical and laboratory evaluation of patients with thyroid dysfunction and goiter. *Thyroid* 1998;8(5):393–8. [PubMed: 9623729]
182. Raza SN, Shah MD, Palme CE, Hall FT, Eski S, Freeman JL. Risk factors for well-differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139 (1):21–6. [PubMed: 18585556]
183. Ulusoy B. The Management of Thyroid Nodules *Turk Arch Otorhinolaryngol* 2015 ; 53: 173-82
184. Jonklaas, J., et al., *Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy*. *Thyroid*, 2006. **16**(12): p. 1229d-42.
185. Boelaert, K., et al., *Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(11): p. 4295-301.
186. McLeod, D.S., et al., *Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(8): p. 2682-92.
187. Buddhike Sri Harsha Indrasena Use of thyroglobulin as a tumour marker *World J Biol Chem* 2017 February 26; 8(1): 81-85
188. Clark, P.M., *An evaluation of serum thyroglobulin assays for the detection of recurrent differentiated thyroid carcinoma*. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007. **3**(11): p. 738-9.
189. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):163–8. [PubMed:14715844]
190. Ramundo B, Lamartin A L, Falcone R, Ciotti L, Lomonaco C, Biffoni M, Giacomelli L, Maranghi M, Durante C, Grani G. Is thyroid nodule location associated with malignancy risk? *Ultrasonography* 2018 Nov 6 [Epub]
191. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
192. Sharma A, Gabriel H, Nemcek AA, Nayar R, Du H, Nikolaidis P, et al. Subcentimeter thyroid nodules: Utility of sonographic characterization and ultrasound-guided needle biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W1123-8.
193. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: Consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2011;12:1-4.
194. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007;100:29-35.
195. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: The need for biopsy. *J Ultrasound Med* 2004;23:1455-64.
196. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.

197. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, *et al.* Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation – Multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247:762-70.
198. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, Puxeddu E, Torlontano M, Tumino S, Attard M, Lamartina L, Nicolucci A, Filetti S. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015;313(9):926-35.
199. Arpana, Panta OB, Gurung G, Pradhan S. Ultrasound findings in thyroid nodules: A radio–cytopathologic correlation. *J Med Ultrasound* 2018;26:90-3.
200. Xie C, Cox P, Taylor N, LaPorte S. Ultrasonography of thyroid nodules: a pictorial review. *Insights Imaging* (2016) 7:77–86
201. Maia FF, Zantut-Wittmann DE. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(8):945-54
202. Thomas A, Fischer T, Frey H, *et al.* Real-time Elastography— an advanced method of ultrasound: first results in 108 patients with breast lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:335–340.
203. Fukunari N. More accurate and sensitive diagnosis for thyroid tumors with elastography. *Medix Suppl* 2007: 16-19.
204. Wang HL, Zhang S, Xin XJ, Zhao LH, Li CX, Mu JL, Wei XQ. Application of Real-time Ultrasound Elastography in Diagnosing Benign and Malignant Thyroid Solid Nodules. *Cancer Biol Med*. 2012 Jun;9(2):124-7
205. Ciledag N, Arda K, Aribas BK, Aktas E, Köse SK. The utility of ultrasound elastography and MicroPure imaging in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Mar;198(3):W244-9.
206. Itoh A, Ueno E, Tohno E, *et al.* Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239:341–350
207. Kagoya R, Monobe H, Tojima H. Utility of elastography for differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143:230–234
208. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, *et al.* US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid*. 2008;18:523–531.
209. Rago, T, Scutari, M, Santini, F. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5274– 5280.
210. Vito Cantisani, Hektor Grazhdani, Elena Drakonaki, Vito D’Andrea, Mattia Di Segni, Erton Kaleshi, Fabrizio Calliada, Carlo Catalano, Adriano Redler, Luca Brunese, Francesco Maria Drudi, Angela Fumarola, Giovanni Carbotta, Fabrizio Frattaroli, Nicola Di Leo, Mauro Ciccariello, Marcello Caratozzolo, and Ferdinando D’Ambrosio. Review Article Strain US Elastography for the Characterization of Thyroid Nodules: Advantages and Limitation, Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology Volume 2015, Article ID 908575, 8 pages
211. Cannataro G, Mastrodicasa D, Cotroneo AR and Caulo M. Strain Elastosonography of Thyroid Nodules: A New Tool for Malignancy Prediction? *Endocrinol Metab Syndr* 5: 238.
212. Unlütürk U, Erdoğan MF, Demir O, Güllü S, Başkal N. Ultrasound elastography is not superior to grayscale ultrasound in predicting malignancy in thyroid nodules. *Thyroid*. 2012 Oct;22(10):1031-8.

213. Menzilcioglu, Duymus, Avcu. Sonographic Elastography of the Thyroid Gland. *Pol J Radiol.* 2016 Apr 8;81:152-6

8. Прилози

8.1. Биографија аутора

Др Саша Киковић је рођен 14.01.1968. године у Котор Вароши, БиХ. Основну школу и Средњу школу, смер лабораторијски техничар за микробиологију, завршио је у Сјеници као носилац дипломе „Вук Караџић“. Медицински факултет Универзитета у Београду уписао је 1987/1988 године, а дипломирао 2014. године, са просечном оценом 7,74. Након дипломирања обавио је лекарски стаж и положио стручни испит.

Као лекар опште праксе радио је од 1994-2000.г.

У Војномедицинској академији 2004.г. завршио је специјализацију из Интерне медицине а 2011.г. субспецијализацију из ендокринологије са одличним успехом..Налази се на дужности Начелника одељења Клинике за ендокринологију ВМА. Члан је Српског лекарског друштва-ендокринолошка секција, ЕТА, ЕАСД. Школске 2013/2014. године уписао је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицина. Усмени докторски испит је положио 2018. године.

8.2. Библиографија радова (Списак радова публикованих из теме докторске тезе):

1. **Kiković S**, Tavčar I, Dragović T, Ristić P, Karajović J, Marinković D, Perišić N, Rusović S, Hajduković Z; Insulinoma-how to achieve a reliable localization of the tumor? Vojnosanitetski pregled (2017); Online First April, 2017.
2. Tavčar I, **Kiković S**, Dragović T, Ristić P, Karajović J, Marinković D, Perišić N, Rusović S, Hajduković Z; Insulinoma-how to achieve a reliable localization of the tumor? Vojnosanitetski pregled (2017); Online First April, 2017.
3. Dragović T, Marinković D, **Kiković S**, Pejović J, Hajduković Z. Some specificities in the management of hyperglycemia in patients with diabetic kidney disease. Vojnosanit Pregl 2016; 73(9): 857-635.
4. Dragović T, Djuran Z, Jelić S, Marinković D, **Kiković S**, Hajduković Z. Coexisting diseases modifying each other's presentation - lack of growth failure in Turner syndrome due to the associated pituitary gigantism. Vojnosanit Pregl 2016; 73(10): 961-966.
5. Marinković D, Dragović T, **Kiković S**, Kuzmić Janković S, Djuran Z, Hajduković Z. Fahr's syndrome and idiopathic hypoparathyroidism-A case report. Vojnosanit Pregl 2016; on line UDC:616.44706:616.83.DOI:10.2298/VSP150916109M

8.3. Кључна документацијска информатика

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ, ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

Редни број

Идентификациони број - ИБР

Тип документације - ТД

Монографска публикација

Тип записа

Текстуални штампани материјал

Врста рада - ВР

Докторска дисертација

Аутор - АУ

Саша Киковић

Ментор/коментор - МН

Зоран Хајдуковић/Иван Марковић

Наслов рада

Значај еластографије у дијагностици диферентованих карцинома штитасте жлезде

Језик публикације - ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода - ЈИ	Српски / Енглески
Земља публикавања - ЗП	Србија
Уже географско подручје - УГП	Шумадија
Година - ГО	2017.
Издавач - ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса - МС	34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69
Физички опис рада - ФО	Дисертација има --- страна, 8 поглавља, -- табеле, --- графикона, -- слика и --- цитиране библиографске јединице
Научна област - НО	Медицина
Научна дисциплина - ДИ	Клиничка и експериментална интерна медицина - Ендокринологија
Предметна одредница / кључне речи - ПО	еластографија, тироидни нодуси, тироидни карцином
УДК	
Чува се - ЧУ	У библиотеци Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, Србија
Важна напомена - ВН	
Извод - ИД	Увод/Циљ рада: Тироидни нодуси представљају чест медицински проблем. Ултразвук штитасте жлезде је најчешће примењивана метода за почетну процену и избор нодуса за иглену биопсију (FNAB). Ултразвучна еластографија је неинвазивна метода у којој се мери отпор меких ткива у циљу откривања сумњивих промена и одређивања природе тумора. Слика сумњиве промене и околног ткива приказана је различитим бојама, што означавамо као квалитативно тестирање отпора ткива а изражава се еластографским скором (1-4). Отпори могу мерити и квантитативно, како унутар саме сумњиве промене, тако и у околним ткивима, а процењују се на основу индекса отора (енгл. strain ratio-SR) . Преглед је потпуно безболан и једноставан. Заснован је на чињеницама да су сви тумори, посебно малигни (у нашем случају тироидни карциноми), чвршће структуре, због изражене пролиферације ћелија, повећане густине ткива, понекад и појачане васкуларизације и самим тим пружају већи отпор у односу на околна ткива. На притисак сондом ултразвучног апарата, боје нормалног ткива мењају

се од црвене, преко жуте, до зелене, док су у туморски измењеним ткивима плавих или сиво-црних нијанси. Квантитативним мерењем, односно поређењем отпора сумњивих промена са околним ткивима региструје се пет, па и више од двадесет пута већи отпор туморског ткива, у односу на нормалне околне структуре. За примену еластографије потребан је ултразвучни апарат посебних карактеристика, који има ултразвучне сонде за регистровање отпора али и одговарајући софтвер ултразвучног апарата.

Циљ студије је да се сагледа значај ултразвучне еластографије у дијагностици диферентованих карцинома штитасте жлезде и корелација са другим дијагностичким процедурама

---.---.2019. год.

Датум прихватања теме од стране

ННВ - ДП

Датум одбране - ДО

Чланови комисије - КО

Председник

Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Унверзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија

Члан

Проф. др Слободанка Митровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија

Члан

Проф. др Тамара Драговић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина

8.4.Key Words Documentation

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC, FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession Number - ANO	
Identification number - INO	
Document type - DT	Monographic publication
Type of record – TR	Textual material, printed
Contens code - CC	Ph.D. Thesis
Author - AU	Saša Kiković
Menthor/co-menthor - MN	Zoran Hajduković/Ivan Marković
Title - TI	The importance of ultrasound elastography in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma
Language of text - LT	Serbian
Language of abstract - LA	Serbian / English
Country of publication - CP	Serbia
Locality of publication - LP	Shumadia municipality
Publication year - PY	2017
Publication place - PP	34000 Kragujevac, st. Svetozar Markovic 69
Physical description - PD	Thesis contains --- pages, 8 chapters, -- tables, -- graphs, - - figures and --- citations
Scietific field - SF	Medicine
Scientific discipline - SD	Clinical and experimental Internal medicine- Endocrinology
Subjest / Key words - SKW	elastography, thyroid nodules, thyroid carcinoma
UDC	
Holding data - HD	Library of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia
Note - N	

Abstract - AB

Introduction and aim: Thyroid nodules are a common medical problem. Ultrasound of the thyroid gland is the most commonly used method for initial assessment and selection of a biopsy nose (FNAB). Ultrasound elastography is a non-invasive method in which the resistance of soft tissues is measured in the tissues of detecting suspected changes and the determination of sodium tumors.

The picture of a suspected change and surrounding tissue is shown in a different color, which means qualitative testing of the resistant tissue and is produced by elastographic scores (1-4). Resistance can be measured both quantitatively, unwieldy by the changes themselves, and in the surrounding tissues, and evaluate the basics of the Strain ratio (SR). The review is complete painless and one-handed. It is based on the factors that all tumors, especially malignant (in our case, thyroid carcinoma), solid structure, mild cell enlargement, increased tissue dysfunction, and sometimes strengthening of vascularisations, and, in turn, provide greater resistance against surrounding tissues. At the pressure of the ultrasonic probe, the colors of the normal tissue change from redness, too yellow to green, and in tumor-modified tissues of blue or gray-black shades. Quantitative measurement, ie disturbed, resistant, suspicious change with the surrounding tissue of the registry, is five, and more than twenty times more resistance to tumor tissue compared to the normal environment of the structure. For the application of elastography an ultrasonic device with special characteristics is required, which has ultrasonic probes for the registration of resistance and the corresponding ultrasound device software. The goal of the study is to see the significance of ultrasound elastography in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma and correlation with other diagnostic procedures

--.--.2019.

Accepted by the Scientific Board on

- ASB

Defended on - DE

Thesis defended Board

(Degree/name/surname/title/faculty)

- DB

Chairman

Prof dr Aleksandar Đukić, Faculty of Medical sciences

University of Kragujevac

Member

Prof dr Slobodanka Mitrović, Faculty of Medical sciences
University of Kragujevac

Member

Prof dr Tamara Dragović, Medical faculty of the Military
Medical Academy University of Defence in Belgrade

8.5.Образац 1

Изјава аутора о оригиналности докторске дисертације

8.6.Образац 2

Изјава аутора о искоришћавању докторске дисертације