

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Rastko V. Živić

PREDIKTIVNI FAKTORI MALIGNITETA KOD  
BOLESNIKA SA OKSIFILNIM TUMOROM  
ŠTITASTE ŽLEZDE

doktorska disertacija

Beograd, 2016. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Rastko V. Živić

MALIGNANCY PREDICTORS FOR  
PATIENTS WITH OXYPHILE TUMORS OF  
THE THYROID GLAND

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016.

Mentor:

Prof. dr Aleksandar Diklić, redovni profesor Hirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Sandra Šipetić-Grujičić, redovni profesor Epidemiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Ivan Paunović, redovni profesor Hirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

2. Prof. dr Radoslav Perunović, vanredni profesor Hirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

3. Prof. dr Božo Trbojević, profesor Interne medicine - Endokrinologije (u penziji) na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Datum odbrane: 28.09.2016.

*Tamari, Aleksii Ivani*

*Zahvaljujem se prof. dr Aleksandru Dikliću, mom mentoru i prvom učitelju hirurgije, koji je na mene preneo svoju strast i posvećenost endokrinoj hirurgiji.*

*Zahvaljujem se prof. dr Sandri Šipetić-Grujičić, mom komentoru, koja mi je u svakom trenutku pružala pomoć u statističkoj obradi i tumačenju podataka, ali i u sagledavanju epidemioloških aspekata studije.*

*Zahvaljujem se članovima komisije prof. dr Ivanu Paunoviću, prof.dr Radoslavu Perunoviću i prof. dr Boži Trbojeviću koji su mi pružili pomoć u realizaciji doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se svim zaposlenima u Centru za endokrinu hirurgiju i Službi za Patologiju KCS u Beogradu na pomoći i razumevanju tokom izrade ove disertacije.*

*Zahvaljujem se dr Draganu Stojanoviću, šefu odseka Patologije KBC-a „Dr Dragiša Mišović – Dedinje”, na pripremljenim fotografijama patohistoloških mikroskopskih preparata i stručnim savetima.*

*Zahvaljujem se doc. dr Vladanu Živaljeviću na prijateljstvu, naučnoj i stručnoj podršci koju mi pruža od početka moje hirurške karijere.*

*Zahvaljujem se prof. dr Berislavu Vekiću, prof. dr Draganu Radovanoviću i prim. dr Ivanu Pavloviću što su mi omogućili da se stručno i naučno razvijam i nadogradim na Klinici za Hirurgiju KBC-a „ Dr Dragiša Mišović – Dedinje“.*

*Posebnu zahvalnost dugujem svojim roditeljima, Gordani i Veliboru, na ljubavi, snazi i veri koje su uložili u mene.*

*Zahvaljujem se svojoj deci, Tamari i Aleksi, na strpljenju i nepresušnom izvoru motivacije.*

*Zahvaljujem se svojoj najdražoj supruzi Ivani na nesebičnoj ljubavi i podršci koju mi svakodnevno pruža, kao i na lektorskim i korektorskim ispravkama teksta disertacije.*

# **PREDIKTIVNI FAKTORI MALIGNITETA KOD BOLESNIKA SA OKSIFILNIM TUMOROM ŠTITASTE ŽLEZDE**

Rastko V. Živić

## **REZIME**

**Uvod:** Za razliku od većine drugih karcinoma štitaste žlezde, oksifilni karcinomi se vrlo teško preoperativno dijagnostikuju vizualizacionim metodama ili punkcionom biopsijom s obzirom na to da je ćelijska morfologija oksifilnih adenoma i karcinoma vrlo slična, a invaziju kapsule ili krvnih sudova, koja karakteriše oksifilne karcinome, nije moguće citološki dokazati. U ovoj studiji ispitani smo moguće prediktivne faktore maligniteta kod bolesnika sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde u cilju pravilne selekcije pacijenata za operativnu terapiju i izvođenja odgovarajućeg tipa operacije.

**Cilj:** Prvi cilj je bio da se ispituju epidemiološke i kliničke karakteristike operisanih pacijenata sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde. Drugi se odnosio na određivanje prediktivnih faktora za pojavu oksifilnog karcinoma.

**Metode:** U okviru ove retrospektivne kohortne studije analizirane su epidemiološke i kliničke karakteristike pacijenata sa oksifilnim tumorima štitaste žlezde. Podaci su prikupljeni iz istorija bolesti za 256 pacijenata koji su u periodu od 1999. do 2008. godine operisani zbog oksifilnog tumora štitaste žlezde u Centru za endokrinu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Operisani pacijenti su na osnovu histopatološkog nalaza podeljeni u dve grupe ispitanika: pacijente sa oksifilnim adenomom i pacijente sa oksifilnim karcinomom. Za svakog ispitanika su prikupljeni sledeći podaci: demografske karakteristike, navike, izloženost zračenju, dužina trajanja bolesti štitaste žlezde pre operacije, lična i porodična anamneza, laboratorijski, histopatološki kao i ehotomografski nalazi. U statističkoj analizi podataka korišćeni su  $\chi$  kvadrat test, univarijantna i multivarijantna regresiona analiza.

**Rezultati:** Oksifilni karcinom imalo je 114 bolesnika (32 muškarca, 82 žene, prosečne starosti 52,1 godina, a opseg godina kretao se od 26 do 89), a adenoma 142 pacijenta (16 muškaraca i 126 žena, prosečne starosti 52,9 godina, a opseg godina kretao se od 15 do 77). Rezultati univarijantne regresione analize pokazali su da su muški pol, koncentracije tireoglobulina jednake ili veće od 300 ng/ml i veličina tumora preko 3cm značajno češće bili prisutni kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom, a Hašimoto tiroiditis i pozitivna AntiTPO antitela značajno ređe, u poređenju sa osobama koje su operisane zbog oksifilnog adenoma. Prema rezultatima multivarijantne regresione analize jedini značajni nezavisni prediktor maligniteta je koncentracija tireoglobulina jednaka ili veća od 300 ng/ml (OR=5,88, CI 2,78-12,05, p=0,001).

**Zaključak:** Osobe sa oksifilnim karcinomom, u poređenju sa osobama koje su imale oksifilne adenome, značajno su češće bili muškarci, češće su imale vrednosti titra tireoglobulina veće od 300ng/ml i češće su imale dijametar tumora veći od 3cm, a ređe su imale pozitivne vrednosti titra antiTPOAt i ređe su imale Hašimotov tiroiditis. Jedini nezavisni značajni prediktor oksifilnih karcinoma je vrednost tireoglobulina veća od 300 ng/ml. U cilju sagledavanja nezavisnih prediktora maligniteta kod pacijenata sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde neophodna su dalja multicentrična istraživanja.

**Ključne reči:** *Hürthle cell* karcinom, oksifilni karcinom štitaste žlezde, prediktivni faktor, Tireoglobulin, tiroidektomija.

Naučna oblast: Medicina.

Uža naučna oblast: Endokrina hirurgija.

UDK broj i klasifikaciona oznaka za datu oblast

---

# MALIGNANCY PREDICTORS FOR PATIENTS WITH OXYPHILE TUMORS OF THE THYROID GLAND

Rastko V. Živić

## **SUMMARY**

**Introduction:** In contrast to the majority of other thyroid carcinomas it still seems difficult to establish a correct preoperative diagnosis for oxyphile carcinomas of the thyroid considering the fact that the cell morphology of oxyphile adenomas and carcinomas is similar and that capsular and vascular invasion, which are features of oxyphile carcinomas, cannot be determined by cytology findings. In this study we sought for predictive factors of oxyphile carcinoma in order to enable a surgeon to indicate operative treatment and to perform an adequate operation for each patient with an oxyphile neoplasm of the thyroid.

**Objectives:** The goals of this survey were to investigate epidemiological and clinical characteristics of patients operated for oxyphile tumors of the thyroid gland, to determine malignancy predictors for oxyphile carcinoma and to highlight their importance.

**Methods:** In this retrospective study we have analyzed medical files of all patients with oxyphile tumors of the thyroid operated between 1999 and 2008 in the Center for endocrine surgery of the Clinical Center of Serbia in Belgrade. A total of 256 patients were included in this study, which were, on the basis of their definite histopathological diagnosis, divided into oxyphile adenomas and oxyphile carcinomas. The following data were collected for each patient: demographic data, smoking habits, radiation exposure, preoperative duration of illness, personal and familiar medical history, laboratory data, histopathological and sonographic findings. The results of our survey were statistically analyzed by  $\chi$  square test, univariate and multivariate logistic regression.



**Results:** In 114 patients we found oxyphile carcinoma (32 males, 82 females, average age 52,1 years, range 26 – 89 years) and in 142 patients oxyphile adenoma (16 males, 126 females, average age 52,9 years, range 15 – 77). The results of the univariate analysis showed that male gender, Thyroglobulin concentrations equal and higher than 300ng/ml and tumor diameter over 3cm were significantly and more frequently present in patients with oxyphile carcinoma compared to patients with oxyphile adenoma while coexistent Hashimoto thyreoiditis and positive AntiTPO Antibodies appeared significantly less frequent in the carcinoma group. The parameter with a p value <0,1 in the univariate test, were then reexamined through multivariate regression analysis in which elevated preoperative Thyroglobulin concentrations ( $\geq 300\text{ng/ml}$ ) were the only independent predictor of malignancy for patients with oxyphile tumors of the thyroid gland (OR=5,88, CI 2,78-12,05, p=0,001).

**Conclusion:** According to our results preoperative Thyroglobulin levels equal and over 300ng/ml showed as an independent predictive factor for oxyphile carcinomas of the thyroid gland. In order to gain further conclusions considering the predictive factors for malignancy in patients with oxyphile tumors of the thyroid it would be necessary to analyze a higher number of such patients which could only be possible through a large multicentric study.

**Key words:** *Hurthle cell* carcinoma, oxyphile thyroid carcinoma, malignancy predictor, Thyroglobulin, thyroidectomy.

Scientific field: Medicine.

Special topics: Endocrine surgery.

UDK broj i klasifikaciona oznaka za datu oblast

---

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b>	12
1.1. Istorijat	13
1.2. Poreklo i nomenklatura	15
1.3. Histološke karakteristike	17
1.4. Genetika i hereditet	24
1.5. Demografski faktori i faktori rizika	26
1.6. Klinička prezentacija i osnovni dijagnostički postupci	26
1.7. Biopsija tankom iglom	27
1.8. Hirurška terapija	31
1.9. <i>Ex tempore</i> biopsija	34
1.10. Terapija tiroidnim hormonima	34
1.11. Postoperativna kontrolna scintigrafija, terapija radioaktivnim jodom i drugi dijagnostički i terapijski modaliteti	35
1.12. Prognoza	37
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b>	38
<b>3. METODOLOGIJA</b>	39
3.1. Tip studije	39
3.2. Mesto i period istraživanja	39
3.3. Selekcija ispitanika	39
3.4. Način prikupljanja podataka	40
3.5. Statistička analiza podataka	42

<b>4. REZULTATI</b>	43
4.1. Epidemiološke i kliničke karakteristike operisanih pacijenata sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde	43
4.2. Prediktivni faktori maligniteta za pojavu oksifilnog karcinoma štitaste žlezde	60
<b>5. DISKUSIJA</b>	63
<b>6. ZAKLJUČCI</b>	74
<b>7. LITERATURA</b>	75

## 1. UVOD

Iako su karcinomi štitaste žlezde najčešći maligni endokrini tumori, oni predstavljaju svega 1% svih malignih tumora u humanoj populaciji i odgovorni su za 0,2 do 0,3% svih smrtnih ishoda uzrokovanih malignitetima (1). Karcinomi štitaste žlezde čine više od 95% svih malignoma koji se javljaju u ovom organu, ali sami po sebi predstavljaju vrlo heterogenu grupu tumora različitih učestalosti, etiologija i prognoza (tabela 1). Diferentovani karcinomi štitaste žlezde, tj. papilarni i folikularni karcinomi, koji su poreklom od folikulskih ćelija, razlikuju se od anaplastičnog i medularnog karcinoma, koji je poreklom od parafolikulskih ili C ćelija.

Folikularni karcinom je drugi najčešći karcinom štitaste žlezde koji, zajedno sa papilarnim karcinomom i svim svojim podtipovima, čini više od 90% svih tiroidnih karcinoma (2). Kao posebna podvrsta folikularnih karcinoma opisuje se karcinom oksifilnih ćelija (*Hürthle cell* karcinom) koji čini od 0,4 do 10% svih diferentovanih tiroidnih karcinoma (2), odnosno 15 do 20% i 2 do 8% svih papilarnih i folikularnih karcinoma (3).

Tabela 1. Učestalost javljanja vrsta karcinoma štitaste žlezde (2)

<b>VRSTA KARCINOMA</b>	<b>UČESTALOST JAVLJANJA</b>
<b>Papilarni</b>	81%
<b>Folikularni</b>	10%
<b>Oksifilni</b>	3,6%
<b>Familijarni medularni</b>	0,5%
<b>Sporadični medularni</b>	2,7%
<b>Anaplastični</b>	1,7%

## 1.1. Istorijat

Oksifilne ćelije ili onkociti (od grčke reči *onkos* koja znači oticanje) su velike poligonalne ili kockaste ćelije sa jasnom ćelijskom membranom i voluminoznom, granuliranom i eozinofilnom citoplazmom koja se stvara na račun akumulacije mitohondrija. Naziv oksifilne ćelije dobile su zahvaljujući karakterističnom prebojavanju. U štitastoj žlezdi ove ćelije su poznate i kao Hirtl ili Askanazijeve ćelije. Ustvari, ćelije štitaste žlezde koje je inicijalno 1894. godine, kod zdravog psa, opisao nemački histolog *Karl Hürthle* (slika 1), bile su parafolikularne kalcitonin produkujuće C ćelije poreklom od ultimobranhijalnog tela (4), dok je prave oksifilne ćelije, poreklom od folikularnog epitela, opisao nemački patolog *Max Askanazy* tek 1898. godine (slika 2) i to kod pacijenta sa tireotoksikozom (5). Uprkos tome, termin Hirtlove ćelije održao se u celom svetu sem u Nemačkoj gde se koristi termin Askanazijeve ćelije.



Slika 1. *Karl Hürthle* (1860–1945)

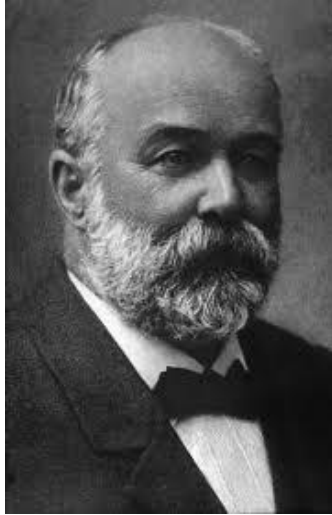
Do ovog terminološkog neslaganja dolazi nakon što je američki patolog *James Ewing* (1866–1943), u svom delu o neoplastičnim bolestima iz 1919. godine (6), oksifilne tumore štitaste žlezde pogrešno nazvao Hirtlovim tumorima prema naučniku koji je opisao parafolikularne C ćelije.



Slika 2. *Max Askanazy* (1865–1940)

U literaturi se oksifilni tumor štitaste žlezde prvi put pominje 1907. godine (7). Nemački patolog *Theodor Langhans* (1839–1915) (slika 3), opisuje u ovim tumorima brojne velike eozinofilne ćelije koje nalikuju normalnim folikularnim ćelijama koje je 1877. godine opisao engleski otorinolaringolog *Creswell Baber* (1850–1910) (8). *Langhans* objavljuje pet slučajeva sa tumorima štitaste žlezde koji se pretežno sastoje od oksifilnih ćelija. Iako je dvoje od ovih pet pacijenata umrlo sa udaljenim metastazama, autor u svom radu ne opisuje mikroskopske dokaze maligniteta. Dvadeset godina kasnije *Wegelin* i saradnici iznose tvrdnju da je većina tumora oksifilnih ćelija benigna (9). *Harry* i saradnici opisuju ove tumore kao umereno maligne karcinome 1941. godine (10), dok ih *Warren* klasifikuje kao benigne sa malignim potencijalom (11). Američko udruženje za rak 1951. godine iznosi tvrdnju da hirurška terapija tumora oksifilnih ćelija treba da bude agresivna s obzirom na njihov maligni potencijal (12). Tumori oksifilnih ćelija opisivani su u benignim i malignim formama da bi vremenom postalo jasno da su to jednostavne varijante epitelnih tumora te su stoga dobili naziv adenomi i karcinomi (13).

Američki hirurg *Norman Thompson*, 1974. godine, daje preporuke da ove tumore treba tretirati kao maligne i da ih treba lečiti totalnom tiroidektomijom nezavisno od veličine i patoloških odlika (14).



Slika 3. *Theodor Langhans* (1839–1915)

*McLeod* i saradnici, 1988. godine, ističu kontroverznost u vezi sa tumorima oksifilnih ćelija zbog odsustva jasne korelacije između mikroskopskih odlika i kliničkog ponašanja tumora (15). *Grant* i koautori objavljuju podatak da je samo kod jednog od 272 operisanih pacijenata sa tumorom oksifilnih ćelija histološki dokazano prisustvo maligniteta i da ni jedan od ovih pacijenata nije preminuo od karcinoma štitaste žlezde (16).

## **1.2. Poreklo i nomenklatura**

Oksifilne ćelije, prema mišljenju većine istraživača, vode poreklo od folikularnih ćelija štitaste žlezde, što je potkrepljeno sledećim činjenicama:

1. histološkim pregledom štitaste žlezde može se videti tranzicija od folikularnih do oksifilnih ćelija,
2. oksifilne ćelije luče tireoglobulin kao i folikularne ćelije,
3. visoka koncentracija oksifilnih ćelija nalazi se i kod inflamatornih oboljenja štitaste žlezde,
4. funkcionalna TSH receptorska ciklaza prisutna je kod tumora oksifilnih ćelija (17).

U literaturi se nalaze vrlo različiti nazivi za ovu vrstu tumora tako da se tumori Hirtlovih ćelija nazivaju i onkocitomima, oksifilnim tumorima, tumorima Askenazijevih ćelija, Langhansovim tumorima i folikularnim tumorima Hirtlovih ćelija. Prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije iz 1988. godine (tabela 2), ove neoplazije se označavaju kao folikularni karcinomi oksifilnog tipa (18).

Tabela 2: Histološka klasifikacija tumora štitaste žlezde prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji

<b>Prvo izdanje (1974)</b>	<b>Drugo izdanje (1988)</b>
<b>I Epitelni tumori</b>	<b>I Epitelni tumori</b>
A. Benigni	A. Benigni
1. Folikularni adenom	1. Folikularni adenom
2. Drugi	2. Drugi
B. Maligni	B. Maligni
1. Folikularni karcinom	1. Folikularni karcinom
2. Papilarni karcinom	2. Papilarni karcinom
3. Skvamocelularni karcinom	3. Medularni karcinom
4. Nediferentovani anaplastični karcinom	4. Nediferentovani anaplastični karcinom
a. tipa vretenastih ćelija	5. Drugi
b. tipa gigantskih ćelija	
c. tipa malih ćelija	
5. Medularni karcinom	
<b>II Neepitelni tumori</b>	<b>II Neepitelni tumori</b>
A. Benigni	A. Benigni
B. Maligni	B. Maligni
1. Fibrosarkom	
2. Drugi	
<b>III Ostali tumori</b>	<b>III Maligni limfomi</b>
1. Karcinosarkomi	
2. Maligni hemangioendoteliomi	
3. Maligni limfomi	
4. Teratomi	
<b>IV Metastatski tumori</b>	<b>IV Ostali tumori</b>
<b>V Neklasifikovani tumori</b>	<b>V Metastatski tumori</b>
<b>VI Lezije nalik tumorima</b>	<b>VI Neklasifikovani tumori</b>
	<b>VII Lezije nalik tumorima</b>



Prema nekim autorima, oksifilni karcinomi predstavljaju zaseban onkološki entitet s obzirom na agresivniju kliničku manifestaciju i jasne histopatološke razlike u odnosu na folikularni karcinom (19). Tome u prilog govori i činjenica da se sve češće verifikuju oksifilne varijante papilarnog tiroidnog karcinoma (20) čiji je klinički tok mnogo sličniji oksifilnim karcinomima nego papilarnim karcinomima. Shodno tome je predloženo da se ovi karcinomi klasifikuju kao zasebna kategorija sa podgrupama folikularne i papilarne varijante.

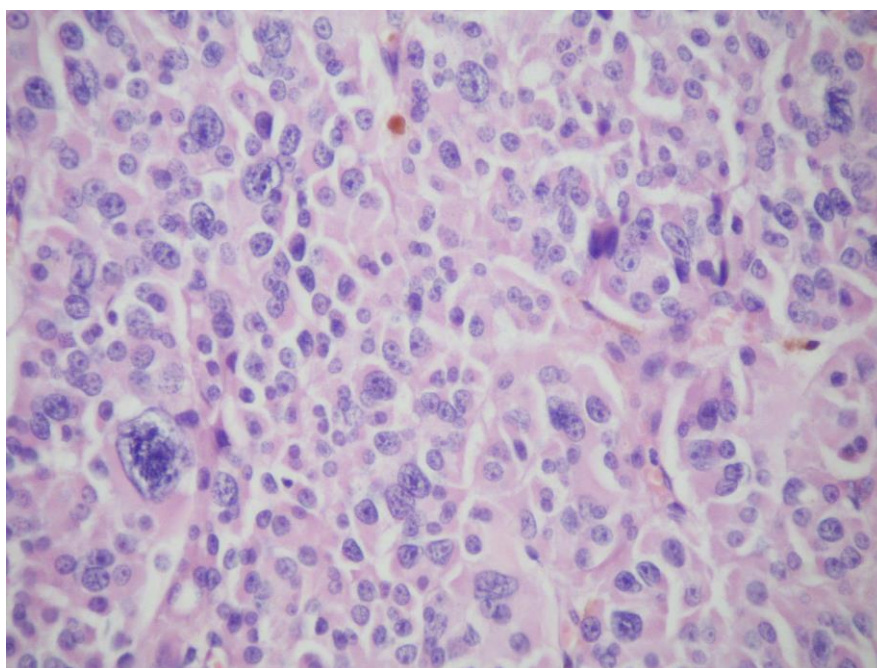
### **1.3. Histološke karakteristike**

Oksifilni tumori štitaste žlezde predstavljaju inkapsulirane neoplazije koje su sastavljene od najmanje 50%, tj. 75% oksifilnih ćelija (21,22). Oksifilni karcinomi razlikuju se od adenoma na osnovu prisustva tumorske vaskularne ili kapsularne invazije. Međutim, neinkapsulirane oksifilne ćelije ne ukazuju na oksifilne tumore s obzirom na činjenicu da je njihovo prisustvo često udruženo sa drugim oboljenjima štitaste žlezde kao što su: Hašimotov tiroiditis, Grejvsova bolest, polinodozna struma ili drugi diferentovani karcinomi tiroidne žlezde (21).

Oksifilne ćelije su velike, poligonalne, eozinofilne ćelije sa pleomorfnim hiperhromatičnim jedrima i fino granuliranom acidofilnom citoplazmom i obiljem mitohondrija. Ćelije su veličine od 10 do 15 $\mu$ m i variraju u obliku i veličini od malih bisagastih do bizarnih gigantskih ćelija (slika 4) (23).

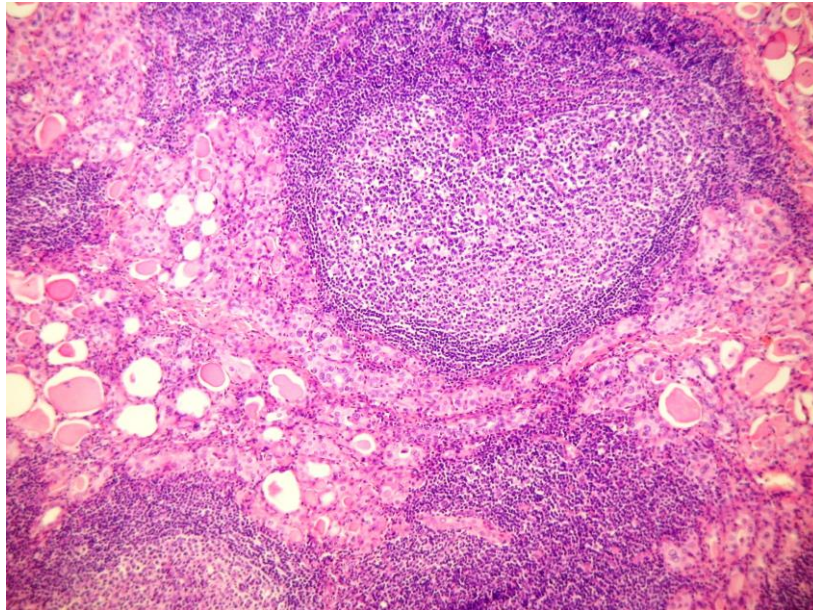
Eozinofilni izgled ćelijske citoplazme kod bojenja hematoksilin-eozinom (H&E) rezultat je prisustva katjonskih (baznih) struktura u citoplazmi i anjonske (kisele) prirode eozina (23). Većina ćelijskih organela, sem ribozoma, katjonske su prirode, uključujući mitohondrije, lizosome, glatki endoplazmatski retikulum, citofilamente, kao i neke neuroendokrine i egzokrine granule (23,24). Ovakva citoplazmatska eozinofilija, označena kao oksifilna transformacija, jedinstvena je i karakteriše je obilna eozinofilna granularnost koja je rezultat nagomilavanja brojnih izmenjenih mitohondrija (23-26).

Često se sreću i značajno uvećana jedra sa hiperhromazijom i prominentnim crvenim makronukleolusima (25,27). Papanikolau metodom oksifilna citoplazma može se obojiti u narandžasto, zeleno ili plavo. Elektronskom mikroskopijom vidi se granularnost citoplazme koja se sastoji od velikih, često vakuolizovanih i dilatiranih mitohondrija (25,27). Oticanje mitohondrija može rezultirati više providnom nego eozinofilnom citoplazmom kod nekih oksifilnih ćelija (25,27). Iako se oksifilna transformacija lako prepoznaje zahvaljujući svojim karakterističnim osobinama, ona se može naglasiti markerima kao što su antimitohondrijalna antitela 113-1 (25,28).



Slika 4. Gigantske ćelije u oksifilnom karcinomu (H&E, 400x)

Oksifilna transformacija sreće se kod brojnih benignih oboljenja štitaste žlezde kao što su Hašimoto tiroiditis (slika 5), Grejvsova bolest i polinodозна struma kod pacijenata lečenih zračnom terapijom glave i vrata ili sistemskom hemioterapijom, kao i kod svih oblika malignih i benignih neoplazija štitaste žlezde (tabela 3) ali i paraštitastih žlezdi (25,27,29,30).



Slika 5. Limfoidni folikuli i oksifilne ćelije u Hašimotovom tiroiditisu (H&E 100x).

Tabela 3: Klasifikacija oksifilnih tiroidnih neoplazija

---

• **Folikularne neoplazije epitelnih ćelija**

Benigne

Oksifilni folikularni adenom

Maligne

Oksifilni papilarni karcinom

Oksifilni folikularni karcinom

Oksifilni slabo diferentovani (insularni) tiroidni karcinom

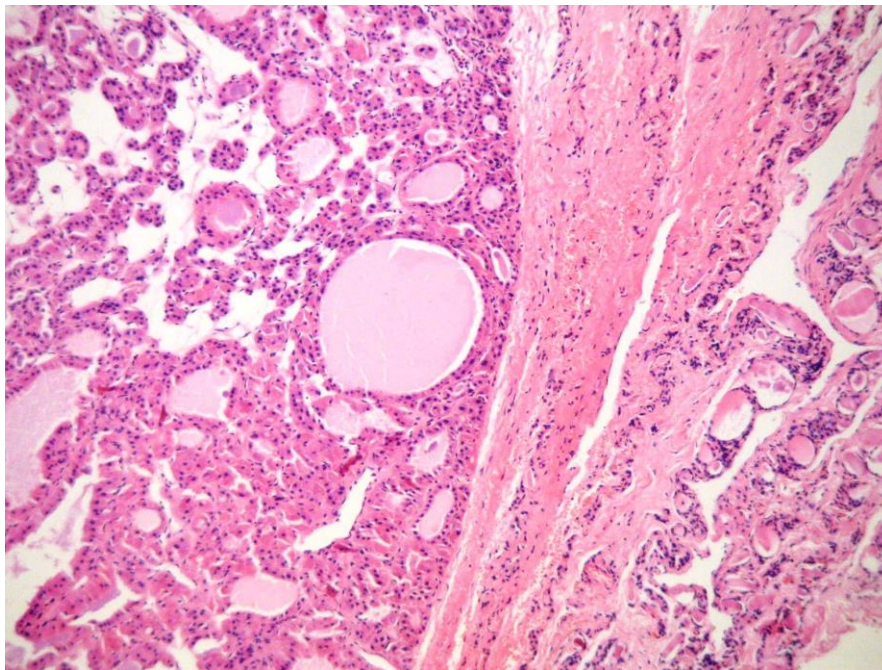
• **Parafolikularne neoplazije C ćelija**

Oksifilni medularni karcinom

Oksifilni kompozitni medularni i folikularni karcinom epitelnih ćelija

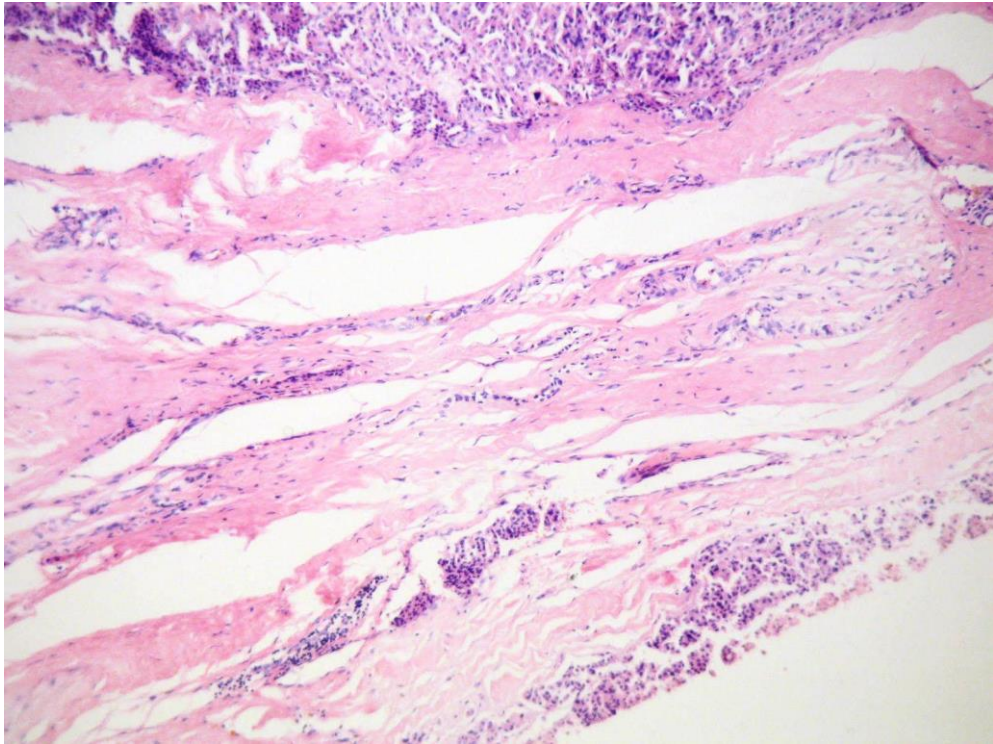
---

Patohistološka dijagnoza oksifilnih dobro-diferentovanih karcinoma (folikularnih ili papilarnih) ista je kao i za njihove neoksifilne varijante i temelji se na identifikaciji vaskularne ili kapsularne invazije ili jedarnih osobina papilarnog karcinoma (25,27,29,31). Inicijalna procena oksifilnog nodusa započinje na malom uvećanju, analizom njegove teksture, dok je drugi korak procena da li postoje jedarne osobine karakteristične za papilarni karcinom ili ne. U slučaju odsustva ovakvih karakteristika, leziju bi trebalo označiti na osnovu prisustva vaskularne ili kapsularne invazije (32).

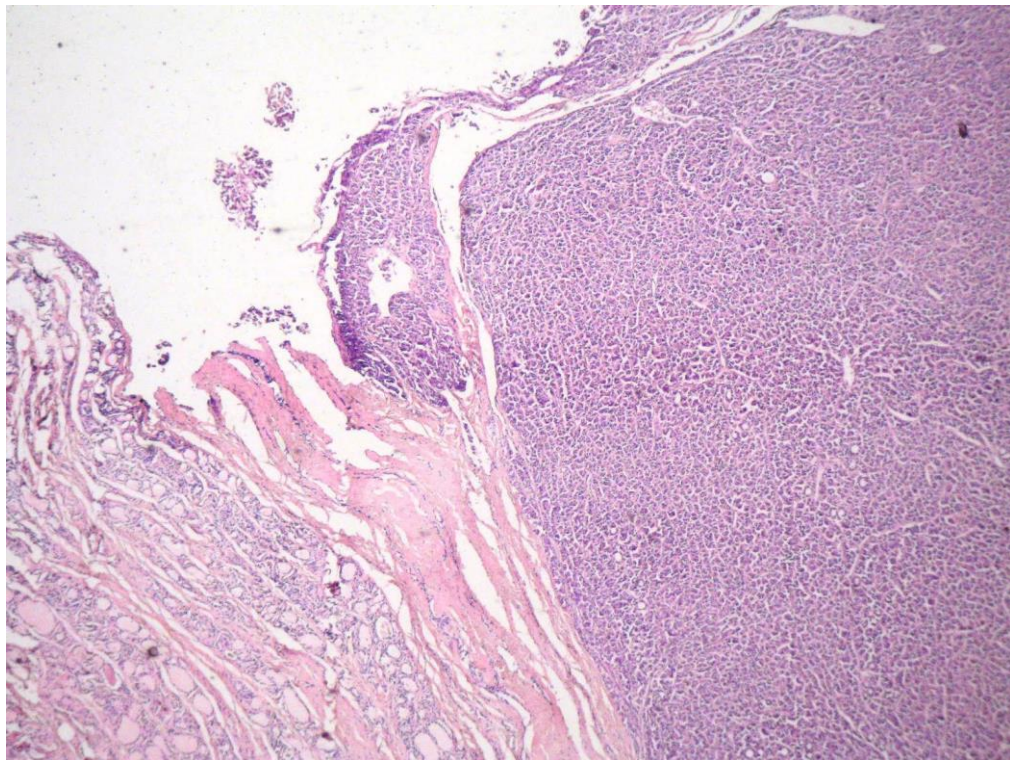


Slika 6. Oksifilni folikularni adenom sa intaktnom kapsulom (H&E, 40x)

Inkapsulirane tiroidne lezije bez pokazatelja vaskularne ili kapsularne invazije i bez jedarnih osobina, karakterističnih za papilarni karcinom, označavaju se kao oksifilni folikularni adenomi (slika 6), dok se one sa evidentnom vaskularnom ili kapsularnom invazijom bez jedarnih znakova karakterističnih za papilarni karcinom (slika 7 i 8) nazivaju oksifilnim folikularnim karcinomom (25,27,29-31). Kriterijumi za vaskularnu i/ili kapsularnu invaziju takođe su predmet brojnih kontroverzi u patologiji štitaste žlezde (25,29). Oksifilni folikularni karcinomi mogu imati raznolike citoarhitekturne obrasce. Oni mogu formirati folikule koji su uniformne veličine u celom tumoru i najčešće su to mikrofolikularni tumori sa oskudnim koloidom (25,27,29-31).



Slika 7. Oksifilni karcinom sa vaskularnom invazijom (H&E, 200x)



Slika 8. Oksifilni karcinom sa invazijom kapsule (H&E, 40x)

Dijagnoza oksifilnog papilarnog karcinoma postavlja se kada postoje jedarne osobine karakteristične za papilarni karcinom (25,27,29-31). Ove lezije mogu biti papilarne arhitekture ili mogu biti lezije folikularne varijante. Oksifilne folikularne varijante papilarnog karcinoma mogu biti makro ili mikrofolikularne sa različitim sadržajem koloida. Dijagnoza papilarnog karcinoma postavlja se na osnovu jedarnih osobina karakterističnih za papilarni karcinom (25,27,29-31). Jedra su uvećana, elongirana, nepravilnih oblika sa prominentnim žlebovima i inkluzijama. Ova jedra su bazofilnija nego kod neoksifilnih varijanti dok su jedarca karakteristično velika i svetlo ružičasta (25,29).

*Tall cell* varijanta papilarnih karcinoma ima histološke sličnosti sa oksifilnim papilarnim karcinomom. *Tall cell* varijanta se definiše kao papilarni karcinom čije ćelije imaju visinu tri puta veću nego širinu i imaju eozinofilnu citoplazmu (27,29,30,33,34). S obzirom na to da je ova varijanta papilarnog karcinoma agresivna i sa sklonošću ka angioinvaziji i ekstratiroidnom širenju, neophodni su precizni kriterijumi da bi se razlikovala od oksifilne varijante papilarnog karcinoma.

Dediferencijacijom oksifilnih karcinoma nastaju oksifilni slabo diferentovani karcinomi, štitaste žlezde koji su agresivni solidni tumori, široko invazivnog rasta, sastavljeni od oksifilnih ćelija (25,27,29). Ovakvi tumori su solidne, trabekularne ili insularne građe sa velikom mitotskom aktivnošću i nekrozom tumora, koja je obično rezultat nekroze pojedinačnih ćelija, za razliku od široke nekroze karakteristične za anaplastični tiroidni karcinom (27,29).

Oksifilne promene u štitastoj žlezdi nisu samo ograničene na folikulske ćelije, već se mogu pojaviti i kod neoplastičnih C ćelija što za rezultat ima stvaranje oksifilnih medularnih karcinoma štitaste žlezde (25,27,29-31,35). Ovakvi tumori imaju insularnu ili gnezdastu arhitekturu, a ćelije su pre poligonalne nego vretenaste građe, kao što je uobičajeno kod medularnih karcinoma (25,27,29,30,35) sa slabo diferentovanim ćelijskim membranama. Jedra imaju klasične osobine neuroendokrinih jedara, tj ona su okrugla ili ovalna sa crno-belom hromatinom. Oksifilna varijanta medularnog karcinoma može se lako pomešati sa oksifilnom folikularnom lezijom (25,29,31,35).

U nekim slučajevima stepen oksifilne transformacije može sprečiti prepoznavanje izvornih ćelija. U ovakvim slučajevima mogu se primeniti imunohistohemijski markeri. Imunohistohemija oksifilnih lezija može biti otežana „lepljivošću“ oksifilnih ćelija što rezultuje nespecifičnim bojenjem. Upotrebom odgovarajućih tehnika mogu se primeniti markeri kao što su faktori transkripcije (TTF-1 - *thyroid transcription factor-1*) da bi se razlikovale tiroidne od paratiroidnih oksifilnih lezija, zatim enzimi i diferencijacioni proteini za određivanje neuroendokrinih tumora (uključujući sinaptofizin i hromogranin), kao i hormoni (tireoglobulin, kalcitonin, paratiroidni hormon i drugi peptidni hormoni) za određivanje oksifilnih lezija štitaste žlezde (25,27,29).

Ukoliko je lezija očigledno poreklom od folikularnih tiroidnih ćelija, a malignitet nije stopostotan, postoje brojni korisni imunohistohemijski markeri koji se mogu primeniti, kao što su markeri za određivanje papilarnog karcinoma: HBME-1, citokeratin-19 (CK-19), galektin-3 i RET (25,27,29,31,35,36). Kao najosetljiviji marker za diferencijaciju između adenoma i karcinoma oksifilnih ćelija označen je galektin-3 (37).

Identifikovanje agresivnih maligniteta je relativno lako. Oksifilni karcinomi koji imaju vaskularnu ili kapsularnu invaziju, insularnu ili anaplastičnu dediferencijaciju, redovno se dijagnostikuju kao agresivni karcinomi. Oksifilni tiroidni tumori koji ne pokazuju ovaj stepen agresije mogu dovesti do postavljanja pogrešnih dijagnoza. Jedarna iregularnost koja je dijagnostičko obeležje oksifilnih papilarnih karcinoma često se pogrešno interpretira kao reaktivna citološka atipija udružena sa oksifilnim ćelijama zbog postojanja hiperhromatičnih jedara (32).

#### 1.4. Genetika i hereditet

Neka skorašnja molekularna otkrića razjasnila su osnovu oksifilne transformacije. Postoje dokazi da se kod oksifilnih neoplazmi javljaju mutacije ili u mitohondrijalnoj DNK ili u nemitohondrijalnim genima koje menjaju mitohondrijalnu funkciju. Kod neneoplastičnih stanja ova mitohondrijalna alteracija rezultat je ćelijskog adaptivnog procesa koji je posledica mitohondrijalne adaptivne homeostaze. Ovi podaci podržavaju stav da su kriterijumi za dijagnozu lezija, koje su uglavnom sačinjene od oksifilnih ćelija, isti kao i oni primenjeni na folikulske lezije koje ne sadrže oksifilne ćelije, uključujući folikularnu varijantu papilarnog karcinoma. Ovi kriterijumi su utemeljeni na morfologiji jedara, imunohistohemijskim profilima i molekularnim markerima (32). *Maximo* i saradnici (38) su, analizirajući primarnu strukturu mitohondrijalne DNK kod 79 benignih i malignih tumora štitaste žlezde (43 oksifilne i 36 neoksfilne neoplazije), našli relativno visok procenat (oko 16%) zajedničkih delecija mitohondrijalne DNK kod oksifilnih tumora, u poređenju sa normalnim parenhimom. Procenat alterisanih molekula mitohondrijalne DNK značajno je bio viši kod tumora sa *D-loop* mutacijom nego kod tumora sa stabilnom mitohondrijalnom DNK. Sekvencijalne varijante ATPase-6 gena, jednog od kompleksa V gena koji igra ulogu u održavanju integriteta mitohondrijalne DNK, češće su se javljale kod pacijenata sa oksifilnim tumorom nego kod onih sa neoksfilnim tumorima. Autori su zaključili da su polimorfizmi zametka ATPase-6 gena povezani sa pojavom zajedničke delecije mitohondrijalne DNK koja je patognomonična za tumore oksifilnih ćelija.

Opšti zaključak gore pomenute grupe autora, koja se intenzivno bavi ovom problematikom već godinama unazad (39), jeste da su mitohondrijalne alteracije kod tumora oksifilnih ćelija rezultat delecija i mutacija mitohondijalnih i nemitohondrijalnih DNK gena odgovornih za stvaranje proteina oksidativne fosforilacije (*OXPHOS*), što dovodi do poremećaja stvaranja energije i kompenzatorne proliferacije mitohondrija. Ista grupa autora smatra da mitohondrijalne abnormalnosti igraju glavnu ulogu u predispoziciji ka nekrozi umesto ka apoptozi ćelija koja je blokirana kod većine oksifilnih tumora (39). Međutim, još uvek nije detaljno razjašnjeno kojim mehanizmima mitohondrijalne abnormalnosti učestvuju u tumorogenezi.



*Erickson* i saradnici (40) su, 2001. godine, analizirali tumore oksifilnih ćelija metodom međufazne fluorescencijentne *in situ* hibridizacije radi evaluacije dijagnostičkog i prognostičkog značaja numeričkih anomalija DNK fluorescentnim probama za ciklin D1 i p53 genski lokus i hromozome 5, 7, 11, 12, 17 i 22. Pokazali su da su hromozomski disbalansi uobičajeni i kod benignih i kod malignih tumora oksifilnih ćelija. Međutim, oksifilni karcinomi izgleda imaju više hromozomskih aberacija od oksifilnih adenoma, pri čemu aberacija na hromozomu 22 može biti i od prognostičkog značaja kod karcinoma oksifilnih ćelija.

*Musholt* i njegova grupa saradnika smatra da je ekspresija rearanžiranog RET- -hibrid onkogeno prisutna u podjednakom procentu kod karcinoma oksifilnih ćelija kao i kod neoksidne varijante papilarnog karcinoma, što isključuje karcinom oksifilnih ćelija kao podgrupu folikularnog tiroidnog karcinoma i može igrati ulogu u ranoj tumorogenezi oksifilnih tumora (41).

U cilju pronalazjenja gena za koje se pretpostavlja da bi mogli biti u osnovi familijarnog oblika tumora oksifilnih ćelija, sprovedeno je nekoliko studija. Mikrosatelitskom genetskom analizom veće francuske porodice sa neobičajeno velikom učestalošću tumora oksifilnih ćelija, identifikovan je specifični lokus u regiji hromozoma 19p13.2 koji postoji i kod benignih i kod malignih fenotipova (42). Ova povezanost potvrđena je u još dodatnih 9 familija sa tumorima oksifilnih ćelija (43). Uz ove činjenice dokazan je i gubitak heterozigotnosti u ovim hromozomskim regijama kako kod familijarnih (44) tako i kod sporadičnih formi tumora oksifilnih ćelija (45), uz pretpostavku da je ovim obuhvaćen i neki tumor-supresorski gen.

Familijarni karcinomi oksifilnih ćelija mogu se svrstati u grupu familijarnih nemedularnih tiroidnih karcinoma (*FNMTTC – familiar nonmedullary thyroid carcinoma*) uz familijarni papilarni i folikularni karcinom sa ili bez oksifilnih odlika (46). Sem gore pomenute regije hromozoma 19p13.2, i brojni drugi lokusi dovedeni su u vezu sa *FNMTTC*om, kao na primer: 1q21 (47), 2q21 (48), 8p23 (49), 8q24 (50), 1q21 i 6q22 (51). Međutim, otkrivanje specifične genske alteracije tek predstoji (46).

### **1.5. Demografski faktori i faktori rizika**

Oksifilni tumori štitaste žlezde najčešće se javljaju u petoj i šestoj deceniji života i to češće kod žena nego kod muškaraca. Međutim, muškarci imaju veći rizik za oksifilni karcinom od žena (52).

### **1.6. Klinička prezentacija i osnovni dijagnostički postupci**

Oksifilni tumori imaju spor rast i mogu biti godinama nepromenjene veličine i asimptomatski. Ukoliko su veći i nepovoljno lokalizovani, mogu dati posledične kompresivne smetnje kao što su: otežano gutanje, otežano disanje ili promuklost. Ovi simptomi se mogu javiti i zbog ubrzanog rasta tumora koji je posledica krvarenja ili nekroze u centralnim delovima promene. Mogu se javiti kao solitarni nodusi ili u sklopu polinodoznih promena štitaste žlezde (slika 9). Fizikalnim pregledom se obično palpira jedan ili više elastičnih nodusa štitaste žlezde pokretnih pri gutanju. Ukoliko se palpiraju promene koje su tvrde, fiksirane za okolinu ili sa cervikalnom limfadenopatijom, sumnja na malignitet je značajno veća uz češće kompresivne smetnje.



Slika 9. Oksifilni tumor u sklopu polinodozne strume

S obzirom na mogućnost vaskularne invazije, oksifilni karcinomi kao folikularni karcinomi imaju sklonost ka hematogenoj diseminaciji i to najčešće u pluća, kosti i centralni nervni sistem, što takođe može da se ispolji odgovarajućim simptomima. Međutim, u odnosu na folikularne karcinome, oksifilne varijante češće daju metastaze u regionalnim limfnim nodusima vrata (u oko 20%) i češće su multicentrične (53,54).

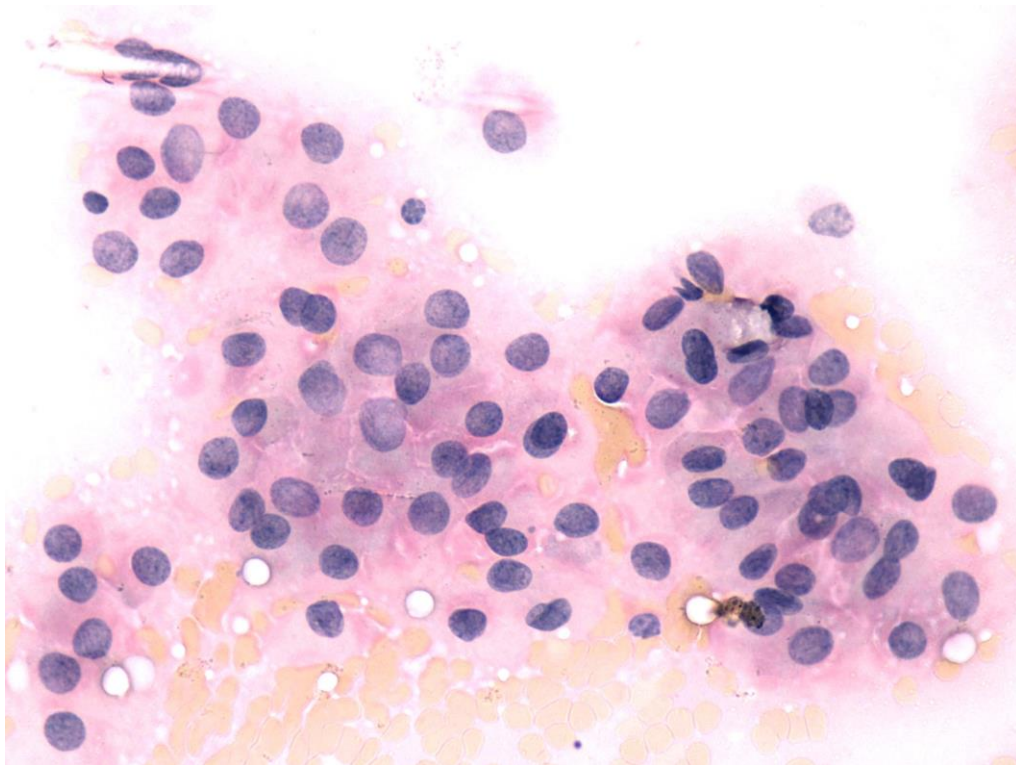
Pored fizikalnog i ehotomografskog pregleda, najvažniji dijagnostički postupak u evaluaciji nodusa štitaste žlezde je aspiraciona biopsija tankom iglom i citološki pregled. Međutim, jedine mogućnosti za sigurno preoperativno postavljanje dijagnoze oksifilnog karcinoma su biopsije udaljenih metastaza ili zahvaćenih limfnih nodusa.

### 1.7. **Biopsija tankom iglom** (*FNA – fine needle biopsy*)

Punkciona biopsija tankom iglom prihvaćena je kao najtačnije i najisplativije dijagnostičko oruđe u inicijalnom skriningu i triazi nodusa štitaste žlezde (55-57). Stav sekcije za punkcionu biopsiju tankom iglom Američkog nacionalnog instituta za rak je da je svaki pacijent sa palpabilnim nodusom štitaste žlezde kandidat za punkcionu biopsiju tankom iglom (58). Upotreba punkcione biopsije kao dijagnostičkog metoda snizila je procenat pacijenata podvrgnutih tiroidektomiji za 25%, a povećala je učestalost maligniteta u ukupnom broju operisanih pacijenata sa 15 na 30% (59,60).

Tačnu vrstu karcinoma štitaste žlezde moguće je preoperativno odrediti, i to najviše zahvaljujući citološkoj analizi punkcionih bioptata tumora, što u kombinaciji sa anamnezom i fizikalnim pregledom kod anaplastičnog karcinoma ili sa nivoom serumskog kalcitonina kod medularnog karcinoma omogućava postavljanje tačne dijagnoze u preko 90% slučajeva (61). Za razliku od papilarnog karcinoma, oksifilni i folikularni karcinomi se vrlo teško preoperativno dijagnostikuju vizualizacionim metodama ili punkcionom biopsijom, s obzirom na to da je ćelijska morfologija ovih adenoma i karcinoma vrlo slična, a invaziju kapsule ili krvnih sudova nije moguće citološki dokazati (62). Većina citoloških nalaza kod ovakvih inkapsuliranih promena se, zavisno od ćelijske atipije, opisuje kao oksifilna lezija ili neoplazija. U 13 do 70% slučajeva, kod kojih je punkcionom biopsijom tiroidnih nodusa bila postavljena radna dijagnoza oksifilne neoplazije, dokazuje se prisustvo karcinoma na osnovu definitivnog patohistološkog pregleda (21,63).

U cilju standardizacije izveštavanja citoloških lezija štitaste žlezde predložen je *Bethesda* sistem klasifikacije od strane Američkog nacionalnog instituta za rak (NCI - *National Cancer Institute*), koji podrazumeva šestostepeni sistem gradiranja tireoidnih lezija (tabela 4 i 5) (64). Prema ovom sistemu oksifilne citološke lezije nalaze se u četvrtoj dijagnostičkoj kategoriji (slika 10). Iako punkciona biopsija predstavlja skrining metodu za folikularne lezije, pošto se citološki ne može napraviti razlika između folikularnog adenoma i folikularnog karcinoma, iskusan citopatolog može odrediti folikularne i oksifilne lezije sa dominacijom jedne ćelijske populacije, kao neoplazme (65). Za ovakve lezije *Bethesda* sistem preporučuje termin „suspektno na folikularnu neoplaziju” (66). Ukoliko su u citološkom materijalu prisutne samo pojedine karakteristike papilarnog karcinoma, takva folikularna neoplazija može se svrstati u kategoriju „suspektno na malignitet” ili ostaviti u kategoriji folikularnih neoplazija, zavisno od stepena suspektnosti (67).



Slika 10. Oksifilna citološka lezija

Tabela 4. *Bethesda* sistem za izveštavanje o citološkim lezijama štitaste žlezde: preporučene dijagnostičke kategorije

---

**I Nedijagnostički ili nezadovoljavajući nalaz**

Cistična tečnost

Acelularni preparat

Drugo (ćelije krvi, tehnički nezadovoljavajući kvalitet razmaza itd.)

**II Benigno**

Benigni folikularni nodus (uključujući adenome, koloidne noduse i dr.)

Limfocitni tiroiditis (Hašimoto)

Granulomatozni tiroiditis (subakutni)

Drugo

**III Atipija neodređenog značaja ili folikularna lezija neodređenog značaja**

**IV Folikularna neoplazija ili suspektno na folikularnu neoplaziju**

Naglasiti u slučaju oksifilne lezije tj. neoplazije

**V Suspektno na malignitet**

Suspektno na papilarni karcinom

Suspektno na medularni karcinom

Suspektno na metastatski karcinom

Suspektno na limfom

Drugo

**VI Maligno**

Papilarni karcinom

Loše diferentovani karcinom

Medularni karcinom

Nediferentovani (anaplastični) karcinom

Skvamocelularni karcinom

Karcinom mešovityh svojstava

Metastatski karcinom

*Non-Hodgkin* limfom

Drugo

---

Tabela 5. *Bethesda* sistem za izveštavanje o citološkim lezijama štitaste žlezde: dijagnostičke kategorije, rizik za malignitet i preporučeni klinički tretman

Dijagnostička kategorija	Rizik za malignitet (%)	Preporučeni tretman
Nezadovoljavajući nalaz	1 – 4	Ponoviti FNA uz kontrolu UZ-a
Benigno	0 – 3	Kliničko praćenje
Atipija neodređenog značaja ili folikularna lezija neodređenog značaja	5 – 15	Ponoviti FNA
Folikularna neoplazija ili suspektno na folikularnu neoplaziju	15 – 30	Hemitiroidektomija
Suspektno na malignitet	60 – 75	Totalna ili hemitiroidektomija
Maligno	97 – 99	Totalna tiroidektomija

FNA – punkciona biopsija tankom iglom; UZ – ultrazvuk

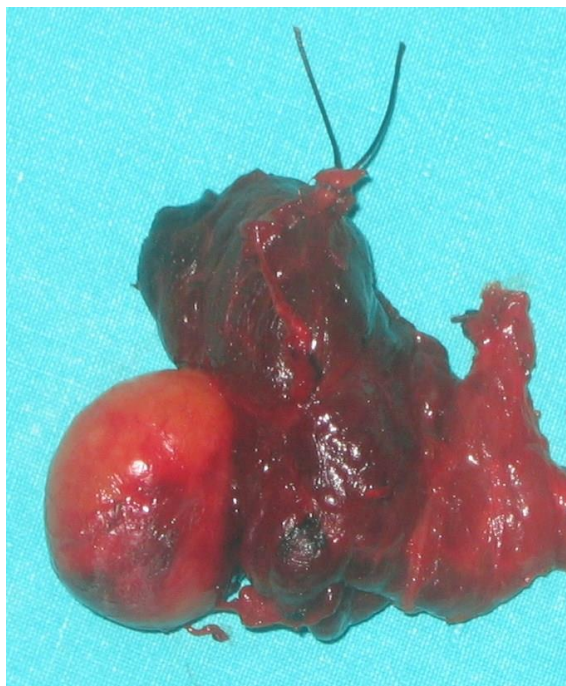
Punkcionom biopsijom se pouzdano mogu otkriti tumori oksifilnih ćelija (68). Punkciona biopsija takođe može biti od pomoći u razlikovanju tumora oksifilnih ćelija od neneoplastičnih lezija sa prisutnim oksifilnim ćelijama. Citološkom analizom punktata oksifilnih tumora prikazuje se visok procenat oksifilnih ćelija raspoređenih u vidu gnezda, ćelijska raznolikost, velika jedarca, jedarni pleomorfizam, značajno uvećana jedra uz odsustvo makrofaga, plazma ćelija i limfocita (slika 10). Iako postoje pouzdani histološki kriterijumi za maligne tumore oksifilnih ćelija, punkcionom biopsijom ne može se sa sigurnošću razlikovati adenomi od karcinoma (69). Pošto se punkcionom biopsijom ne može potvrditi kapsularna ili vaskularna invazija, brojne studije su se fokusirale na to da li su neki ćelijski entiteti koji se vide citološkom analizom punktata udruženi sa malignitetom (70). Nažalost, ćelijska atipija koja uključuje i veličinu jedra, jedarne mitoze, ćelijski pleomorfizam, nekrozu i procenat oksifilnih ćelija nisu kriterijumi za malignitet, niti obilne količine koloida u razmazu mogu isključiti karcinom oksifilnih ćelija (71). Imunohistohemijske studije sa CEA i p21-ras onkogenima pokazuju da se i kod benignih i malignih lezija mogu prikazati ovi molekuli (69,72).

Noviji radovi iz oblasti citopatologije savetuju primenu imunocitohemijskih markera HBME-1, cytokeratin-19, TPO i Ki-67 u citološkoj analizi četvrte dijagnostičke kategorije po *Bethesda* sistemu. Primena ovih markera bi mogla da omogući pouzdanije razlikovanje lezija sa manjim ili većim rizikom od maligniteta (73,74).

Punkciona biopsija oksifilnih tumora može izazvati parcijalnu ili totalnu infarkciju ćelija što je verovatno posledica već postojeće loše mitohondrijalne funkcije i direktne traume iglom, što može dovesti i do pogrešnog tumačenja citološkog nalaza (25,27).

### **1.8. Hirurška terapija**

Jedini uspešan način lečenja tumora oksifilnih ćelija je hirurški. Agresivna hirurška terapija oksifilnih karcinoma je najčešće i jedini način lečenja s obzirom na to da je većina ovih karcinoma refraktarna na terapiju radiojodom. Ukoliko citološkom analizom punktata solitarnog inkapsuliranog nodusa štitaste žlezde dobijemo nalaz oksifilne lezije, indikovana je jednostrana loboistmektomija uz intraoperativnu *ex tempore* biopsiju periglandularnih limfnih nodusa (grupa VI) ukoliko su makroskopski izmenjeni i pažljivu eksploraciju drugog lobusa. Manje opsežne operacije od loboistmektomije nemaju svoje mesto u hirurgiji tumora štitaste žlezde (21).



Slika 11. Hirurški preparat nakon desne loboistmektomije

U situacijama u kojima imamo pozitivne prediktivne faktore za karcinom oksifilnih ćelija, pozitivnu porodičnu anamnezu ili prisustvo sumnjivih nodusa u kontralateralnom režnju, potrebno je uraditi totalnu tiroidektomiju (slika 12). Pre dobijanja definitivnog patohistološkog nalaza možemo potvrditi da je u pitanju malignitet evidentnim infiltrativnim rastom ili biopsijom sekundarnih depozita tumora (75). Kod svih pacijenata sa potvrđenim karcinomom oksifilnih ćelija neophodno je uraditi totalnu tiroidektomiju ili njeno kompletiranje, ukoliko nije sprovedeno na primarnoj operaciji (76). Preporuka za totalnu tiroidektomiju se temelji na činjenici da su ovi tumori vrlo često multifokalni, kao i da postoji šansa od 50% za udruženi papilarni karcinom kod pacijenata koji su u prošlosti imali zračenje u predelu glave ili vrata (77).



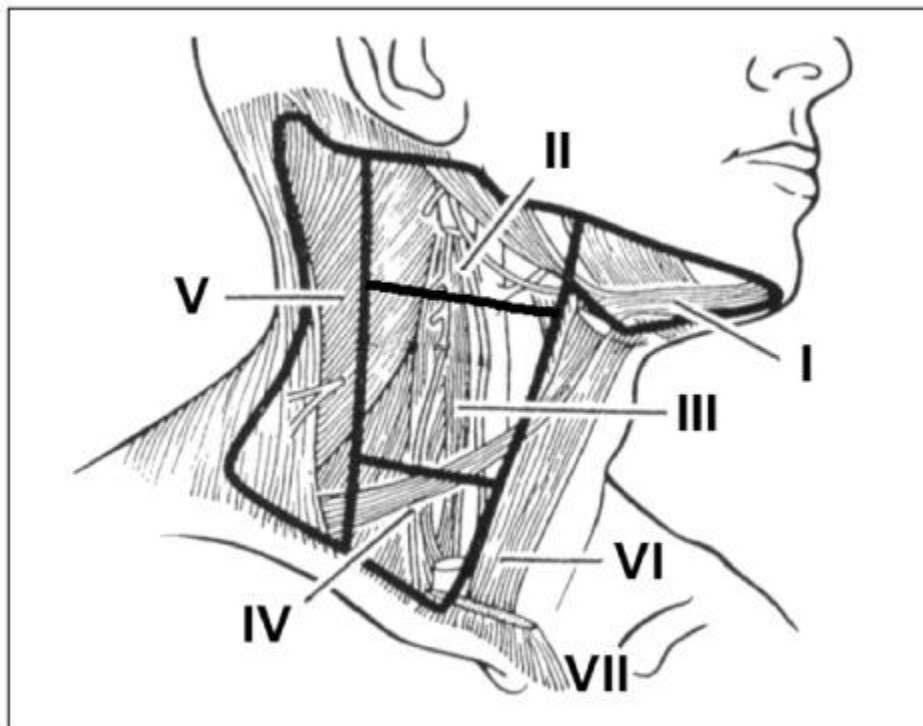
Slika 12. Hirurški preparat nakon totalne tiroidektomije

Kod ovih pacijenata potrebno je ekstimpirati i prelaringealni tzv. Delfijski limfni nodus kao i periglandularne i centralne limfne noduse vrata (grupa VI) (76). Ujedno je indicovana i eksploracija lateralnih limfnih nodusa vrata (grupa II, III I IV) uz eventualnu biopsiju limfnih nodusa srednje ili donje jugularne grupe (Slika 13). Ukoliko se biopsijom ili makroskopskom hirurškom eksploracijom potvrdi postojanje metastatske bolesti na limfnim nodusima, indicovana je funkcionalna disekcija odgovarajuće strane vrata uz prezervaciju sternokleidomastoidnog mišića, unutrašnje jugularne vene, karotidne arterije i akcesornog



spinalnog živca (76). Kada je karcinom zahvatio okolno tkivo, jednjak, dušnik ili grkljan, treba proceniti potrebu za proširenom operacijom s obzirom na neefikasnost drugih vidova terapije (78). Pored svih navedenih razloga za agresivan hirurški pristup kod karcinoma oksifilnih ćelija, u prilog totalnoj tiroidektomiji ide i činjenica da ovaj tip operacije smanjuje mogućnost za pojavu lokalnog recidiva (79).

Ukoliko se nakon dobijanja definitivnog patohistološkog nalaza potvrdi da je u pitanju adenom oksifilnih ćelija, dalja hirurška terapija nije potrebna, mada neki autori savetuju pažljivo postoperativno praćenje s obzirom na postojanje retke mogućnosti maligne transformacije oksifilnih tumora (80).



Slika 13. Podela limfnih nodusa vrata po grupama (www.synapse.koreamed.org)

### **1.9. *Ex tempore* biopsija**

Intraoperativna *ex tempore* biopsija nema velikog značaja kod citoloških lezija označenih kao folikularne ili oksifilne neoplazije s obzirom na to da precizno određivanje ovakvih lezija zahteva detaljnu analizu kapsule tumora, odnosno potvrdu kapsularne ili vaskularne invazije što nije uvek moguće u intraoperativnim uslovima (81). Ovaj vid dodatne patohistološke dijagnostike niti je informativan a nije ni isplativ za većinu (96,4%) ovakvih pacijenata (82). Savetuje se *ex tempore* biopsija jedino uvećanih limfnih nodusa koje se nalaze uz oksifilne tumore.

### **1.10. Terapija tiroidnim hormonima**

Primena sintetskih preparata tiroidnih hormona kod diferentovanih karcinoma štitaste žlezde je standardna terapijska mera koja treba da se sprovodi doživotno, bez obzira na to da li je štitasta žlezda odstranjena operativno ili ne (75). Sve pacijente sa karcinomom oksifilnih ćelija treba tretirati suprafiziološkim dozama L-tiroksina u cilju supresije lučenja TSH s obzirom na to da većina ovih tumora ima receptore za ovaj hormon. Međutim, adekvatna vrednost suprimovanog TSH nije naučno određena s obzirom na nedostatak pouzdanih randomizovanih studija (76). Savetuje se održavanje nivoa TSH na vrednostima između 0,1 do 0,4mU/L za pacijente sa normalnim vrednostima serumskog tireoglobulina, a bez znakova za metastatsku bolest (83). Ukoliko postoje povišene vrednosti serumskog tireoglobulina ili klinički dokazi za postojanje metastatske bolesti, onda se mogu dati još veće doze L-tiroksina u cilju održavanja vrednosti TSH ispod 0,1mU/L (76). *Puyol* i saradnici su pokazali da ovoliki stepen supresije TSH ima za rezultat produženo vreme preživljavanja kod pacijenata sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde (84). Međutim, sa druge strane, dugotrajna terapija suprafiziološkim dozama L-tiroksina može imati za posledicu i brojne neželjene efekte, pogotovu kod starijih osoba, kao što su smanjenje gustine kostiju sa posledičnim frakturama (85,86) i oštećenje srčane funkcije sa povišenim rizikom od atrijalne fibrilacije (87,88). S obzirom na sve gore navedeno, moglo bi se zaključiti da je ekstremna supresija TSH indikovana kod pacijenata sa aktivnom malignom bolešću i većim brojem faktora rizika, dok za pacijente koji nisu rizični i imaju vrednosti serumskog tireoglobulina ispod 2ng/ml, TSH se može održavati na donjoj granici referentnih vrednosti (89).

### **1.11. Postoperativna kontrolna scintigrafija, terapija radioaktivnim jodom i drugi dijagnostički i terapijski modaliteti**

Postoperativna kontrolna scintigrafija i terapija ablativnom dozom radioaktivnog joda nakon totalne tiroidektomije, standardne su procedure u dijagnostici i lečenju rezidua tiroidnog, tj. tumorskog tkiva, regionalnih i udaljenih metastaza kod diferentovanog karcinoma štitaste žlezde (90). S obzirom na to da svega oko 10% karcinoma oksifilnih ćelija nakuplja  $J^{131}$ , dijagnostika i terapija radioaktivnim jodom nije od većeg značaja kod većine ovih pacijenata (52,91). Međutim, i pored ove činjenice brojni autori savetuju kontrolnu scintigrafiju radioaktivnim jodom tri do četiri meseca nakon totalne tiroidektomije, naročito kod pacijenata sa preoperativno eleviranim vrednostima tireoglobulina, kao i terapiju ablativnom dozom ukoliko je rezultat scintigrafije bio pozitivan (53,76,92,93).

U cilju poboljšanja jodavidnosti, tj. rediferencijacije kod pacijenata sa diferentovanim tiroidnim karcinomima koji su rezistentni na terapiju radiojodom, pokušana je dodatna terapija sa retinoičnom kiselinom koja je dala samo polovične rezultate i ne savetuje se rutinski (94).

Pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom (PET/CT) od velikog je dijagnostičkog značaja nakon totalne tiroidektomije kod pacijenata sa karcinomom oksifilnih ćelija koji imaju porast vrednosti serumskog tireoglobulina i negativnu kontrolnu scintigrafiju radioaktivnim jodom (95, 96). Ova dijagnostička procedura može poslužiti i za inicijalno određivanje stadijuma bolesti nakon tiroidektomije kod visoko rizičnih pacijenata sa slabije diferentovanim podtipovima tiroidnog karcinoma (slabije jodavidnih i klinički agresivnijih) kao što su karcinomi visokih ćelija, karcinomi oksifilnih ćelija i loše diferentovani karcinomi (95,97).

Kao i kod drugih diferentovanih karcinoma štitaste žlezde tako i kod karcinoma oksifilnih ćelija, hemioterapija nije od većeg značaja. Opisivani su pojedinačni slučajevi kod kojih je sistemska hemioterapija bila od koristi u terapiji metastatskog i/ili lokalno uznapredovalog karcinoma, bilo kao adjuvantna ili neoadjuvantna terapija. U ovim slučajevima hemioterapija dovela je do potpune remisije plućnih i jetrenih metastaza, kao i do smanjenja veličine primarnog tumora (98,99). Kao hemioterapijski agensi, kod ovih pacijenata su korišćeni *Cisplatin* i *Docetaxel* kao adjuvantna terapija (98) i *Vinblastin* kao monoterapija ili u kombinaciji sa *Adriamicinom* u neoadjuvantne svrhe (99).

Zahvaljujući sve boljem razumevanju molekularnih mehanizama karcinoma štitaste žlezde, u poslednjih desetak godina dolazi do razvoja brojnih lekova čiji je cilj delovanje na molekule važne za razvoj diferentovanog karcinoma. Ovi molekuli prisutni su kako u tumorskim ćelijama tako i vaskularnim endotelnim ćelijama odgovornim za prokrvljenost tumora. U ovu grupu lekova spadaju inhibitori multikinaza, selektivni inhibitori kinaza, kao i kombinovane terapije. Neki od ovih agenasa, kao što je *Sorafenib*, prihvaćeni su od strane Američke agencije za lekove (FDA) kao deo terapije za uznapredovali diferentovani karcinom štitaste žlezde i karcinome refraktarne na terapiju radiojodom, dok su brojni drugi lekovi kao *Gefitinib*, *Cabozantinib* i drugi još u fazi kliničkih ispitivanja (100-102).

*Younes* i saradnici ispitivali su antivaskularnu terapiju kod miševa sa koštanim metastazama poreklom od folikularnog karcinoma štitaste žlezde (103,104). U ovim studijama ispitivano je dejstvo dvostrukog inhibitora tirozin kinaze epidermalnog faktora rasta receptora (EGFR) i vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGFR) kao monoterapija ili u kombinaciji sa *Paclitaxelom*. Studija je pokazala smanjenje rasta tumora sa obećavajućim rezultatima.

Uloga transkutane zračne terapije u lečenju diferentovanih tiroidnih karcinoma je ograničena, protivrečna i nedovoljno ispitana, što je delom posledica nedostatka randomizovanih kontrolisanih studija, relativno malog broja tretiranih pacijenata i višegodišnjeg prirodnog toka bolesti. Iako je karcinom oksifilnih ćelija radiosenzitivan, smatra se da transkutana zračna terapija mekih tkiva vrata ne utiče na preživljavanje kod ovih pacijenata (52). Međutim, ovaj vid terapije koristi se radi lokoregionalne kontrole rekurentnih tumora i radi prevencije nastanka recidiva uznapredovalih resekovanih karcinoma (105). Transkutana zračna terapija vrata i medijastinuma indikovana je samo kod pacijenata kod kojih je hirurška terapija bila nepotpuna ili je nemoguća, kao i kod uznapredovalih diferentovanih karcinoma štitaste žlezde koji ne nakupljaju radioaktivni jod (106). Ovaj vid terapije takođe može imati ulogu u palijativne svrhe kod pacijenata sa simptomatskim metastazama od karcinoma oksifilnih ćelija (105).

## 1.12.Prognoza

U starijim studijama preovladava mišljenje da karcinom oksifilnih ćelija ima loše preživljavanje i da je agresivniji od folikularnog (107-112). U novijim radovima, iz ove oblasti (113-117), nije uočena značajna razlika u pogledu preživljavanja i pojave recidiva između ove dve vrste tumora. Najverovatniji uzrok ove diskrepance je osavremenjivanje i standardizacija terapije pacijenata sa ovom vrstom karcinoma. U svega sedam publikacija objavljeni su nezavisni prognostički faktori preživljavanja dobijeni multivarijantnom regresionom analizom, a to su: starost pacijenata (116,118,119), muški pol (116), život u vanbračnoj zajednici (118), veličina tumora (116,118,120), lokalna invazivnost (116,118,121), stadijum bolesti (122), limfonodalne metastaze (122), invazija kapsule (52), udaljene metastaze (118,119,121), multifokalnost (121), solidni obrazac rasta tumora (52) i opseg hirurške terapije (119,122). Pregledom aktuelnih radova iz ove oblasti nađeno je da stopa pojave recidiva varira u širokom spektru od 0 do 43% (109,115,119-122), što je najverovatnije rezultat različitog terapijskog pristupa autora, odnosno zavisna je od trenutka postavljanja indikacija za operativni tretman, hirurške radikalnosti i primene adjuvantne multimodalne terapije. Posledica ovakve različitosti u terapijskom pristupu je šarolikost u objavljenim stopama desetogodišnjeg preživljavanja koje se kreću od 49% (109), preko 64% (122) i 73% (120), do 88% (119). Uzevši u obzir standardizovanje hirurške terapije i mogućnosti multimodalnog tretmana, opšti zaključak je da u današnje vreme pacijenti sa karcinomom oksifilnih ćelija imaju povoljnu prognozu (118,119).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. da se ispituju epidemiološke i kliničke karakteristike operisanih pacijenata sa benignim i malignim oksifilnim tumorom štitaste žlezde i

2. da se odrede mogući prediktivni faktori za pojavu oksifilnog karcinoma štitaste žlezde.

### **3. METODOLOGIJA**

#### **3.1. Tip studije**

U okviru ove retrospektivne kohortne studije analizirane su epidemiološke i kliničke karakteristike pacijenata sa malignim i benignim oksifilnim tumorima štitaste žlezde.

#### **3.2. Mesto i period istraživanja**

Podaci su prikupljeni iz istorija bolesti za 256 pacijenata koji su u periodu od prvog januara 1999. do trideset i prvog decembra 2008. godine operisani zbog oksifilnih tumora štitaste žlezde u Centru za endokrinu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu.

#### **3.3. Selekcija ispitanika**

Indikacije za operativno lečenje štitaste žlezde su kompresivne smetnje (otežano gutanje, otežano disanje i promuklost), hipertireoza i sumnja na malignitet.

Operisani pacijenti su na osnovu dobijenog histopatološkog nalaza bili podeljeni u dve grupe ispitanika:

1. ispitanici sa benignim tumorom – oksifilnim adenomom (N=142) i
2. ispitanici sa malignim tumorom – oksifilnim karcinomom (N=114).

Definitivni patohistološki pregled preparata obavljali su endokrini patolozi Službe za patologiju Kliničkog Centra Srbije koji su koristili standardni protokol koji podrazumeva preseke na 2 do 3mm i bojenje preparata hematoksilin-eozinom. U slučaju nejasne dijagnoze, odluka o definitivnom patohistološkom nalazu se donosila na osnovu konsenzusa dva patologa.

### 3.4. Način prikupljanja podataka

Za svakog ispitanika su prikupljeni sledeći podaci:

1. Pol (muški, ženski);
2. Uzrast (korišćeni su desetogodišnji intervali, s tim što su zbog male učestalosti pacijenata u najmlađoj i najstarijoj kategoriji formirane i dve posebne grupe: ispitanici sa 30 i manje godina, i ispitanici sa 70 i više godina);
3. Mesto stanovanja (prebivalište u endemskom/neendemskom području);
4. Pušački status (Da/Ne);
5. Izloženost zračenju (Da/Ne);
6. Dužina trajanja bolesti štitaste žlezde pre operacije (korišćeni su sledeći intervali izraženi u mesecima:  $\leq 11$ , 12-35, 36-59, 60-119, 120-239,  $\geq 240$ );
7. Lična anamneza
  - Opšti komorbiditeti (Da/Ne)
  - Druga maligna oboljenja (Da/Ne)
  - *Diabetes mellitus* (Da/Ne)
  - Arterijska hipertenzija (Da/Ne);
8. Porodična anamneza
  - Benigne bolesti štitaste žlezde u porodici (Da/Ne)
  - Maligne bolesti štitaste žlezde u porodici (Da/Ne);



9. Tiroidni hormonski status

- Eutiroidni (FT4 i TSH u granicama referentnih vrednosti)
- Hipertiroidni (FT4>25pmol/l, TSH<0,4mU/ml; pre uvođenja medikamentne terapije)
- Hipotiroidni (FT4<10pmol/l, TSH>4mU/ml; pre uvođenja medikamentne terapije);

10. Laboratorijski nalazi

- Tireoglobulin – Tg (<300ng/ml, ≥300ng/ml)
- Antitela na tireoglobulin – AntiTgAt (<40U/ml negativni, ≥40U/ml pozitivni)
- Antitela na tireoperoksidazu – AntiTPOAt (<100U/ml negativni, ≥100U/ml pozitivni);

11. Krvna grupa (A/B/AB/0);

12. Rh faktor (Pozitivni/Negativni);

13. Patohistološki nalaz

- Veličina oksifilnog tumora (≤3cm/>3cm)
- Multifokalnost oksifilnog tumora (solitarni/bifokalni/trifokalni)
- Benigni tiroidni komorbiditeti (Da/Ne)
- Udruženi Hašimotov tiroiditis (Da/Ne)
- Udružena Grejvsova bolest (Da/Ne)
- Udružena polinodozna struma (Da/Ne)
- Maligni komorbiditeti štitaste žlezde (Da/Ne);

14. Ehotomografski nalaz

- Mikrokalcifikacije (Da/Ne)
- Nodularnost (solitarni/više nodusa).

Podaci o toku bolesti i lečenju svih pacijenata u posmatranom periodu, preuzeti su iz istorija bolesti pacijenata. Standardna preoperativna priprema podrazumevala je anamnezu, klinički pregled, kompletnu krvnu sliku, biohemijske analize krvi, laboratorijske analize hormona štitaste žlezde, antitela, određivanje tireoglobulina i kalcitonina, zatim ultrazvučni pregled vrata, rendgenski snimak pluća, EKG i kardiološki i nalaz ORL specijaliste. U odgovarajućim slučajevima se u sklopu preoperativne dijagnostike tražio i rendgenski snimak vratnog dušnika, scintigrafija štitaste žlezde, nalaz punkcione biopsije i odgovarajući specijalistički nalazi u skladu sa postojećim komorbiditeta.

### **3.5. Statistička analiza podataka**

Rezultati istraživanja su prikazani u vidu tabela i grafikona, dok su dobijeni podaci statistički obrađeni po grupama. Najpre je korišćen  $\chi$  kvadrat test (ili Fišerov t test, gde je to bilo odgovarajuće) kako bi se utvrdila razlika u učestalosti između oksifilnih adenoma i karcinoma.

U cilju identifikovanja nezavisnih prediktora oksifilnih karcinoma korišćena je univarijantna i multivarijantna regresiona analiza. Varijable koje su, na osnovu univarijantne regresione analize, pokazale značajnost na nivou  $p \leq 0,1$  su uvršćene u model multivarijantne regresione analize u cilju eliminisanja konfaunding efekata i utvrđivanja nezavisnih faktora rizika za njihovu pojavu.

Korišćen je statistički paket SPSS verzija 16.0.2 (*SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA*) za statističku obradu podataka iz ove studije.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Epidemiološke i kliničke karakteristike operisanih pacijenata sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde

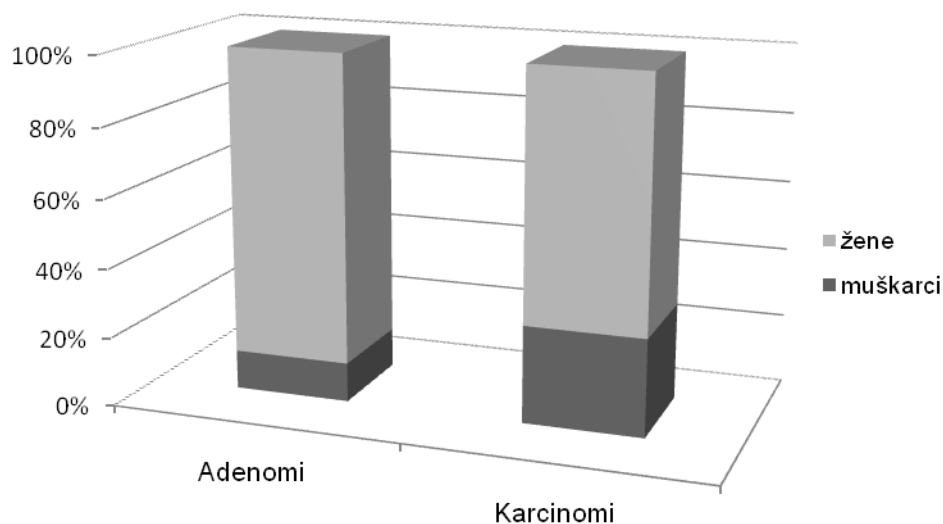
U ovu retrospektivnu studiju bilo je uključeno 142 ispitanika sa oksifilnim adenomom i 114 ispitanika sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde.

Tabela 6. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema polu

Pol	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
Muški	16	11,3	32	28,1
Ženski	126	88,7	82	71,9
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,001

Grafikon 1. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema polu



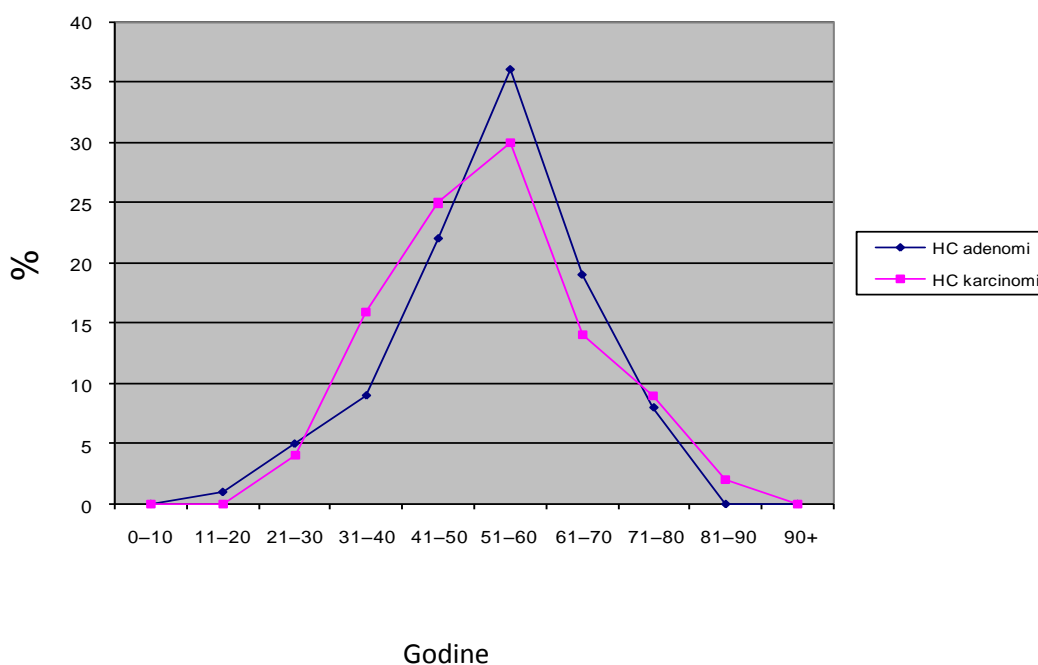
Na tabeli 6 i grafikonu 1 prikazana je raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema polu. Muškarci su značajno češće imali oksifilni karcinom štitaste žlezde (28,1%) a žene adenom (88,7%).

Tabela 7. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema godinama starosti

Godine starosti	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
≤ 30	9	6,3	5	4,4
31 – 40	12	8,5	18	15,8
41 – 50	32	22,5	29	25,4
51 – 60	51	35,9	34	29,8
61 – 70	27	19,0	16	14,0
≥ 71	11	7,7	12	10,5
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,331

Grafikon 2. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema godinama starosti



Oboleli od oksifilnog adenoma i karcinoma štitaste žlezde nisu se značajno razlikovali u odnosu na godine starosti. U obe grupe je bio najveći procenat obolelih između 51 i 60 godina, što je prikazano u tabeli 7 i na grafikonu 2.

Tabela 8. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema mestu stanovanja

Mesto stanovanja	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
Endemsko područje	14	9,9	11	9,6
Neendemsko područje	128	90,1	103	90,4
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,955

Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na mesto stanovanja (tabela 8). Oko 90% ispitanika obe grupe živelo je u neendemskim područjima.

Tabela 9. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema pušačkom statusu

Pušački status	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
Da	40	28,2	28	24,6
Ne	102	71,8	86	75,4
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,516

Ni u odnosu na pušački status oboleli od oksifilnog adenoma i oksifilnog karcinoma štitaste žlezde nisu se značajno razlikovali (tabela 9). U obe grupe bilo je oko jedne četvrtine pušača.

Tabela 10. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema izloženosti glave i vrata rendgenskom zračenju

Zračenje glave i vrata	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
<b>Da</b>	4	2,8	1	0,9
<b>Ne</b>	138	97,2	113	99,1
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema Fišerovom testu = 0,385

Između ispitivanih grupa takođe nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na izloženost glave i vrata rendgenskom zračenju (tabela 10). Preko 97% ispitanika obe grupe nije bilo izloženo zračenju.

Tabela 11. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema komorbiditetima

Komorbiditeti	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
<b>Da</b>	71	54,2	56	50,9
<b>Ne</b>	71	45,8	58	49,1
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,889

Oboleli od oksifilnog adenoma i karcinoma štitaste žlezde nisu se značajno razlikovali prema ukupnim i opštim komorbiditetima (tabela 11). Posebno su statistički obrađeni komorbiditeti koji su se javljali u većem procentu u obe grupe ispitanika, a to su: *diabetes mellitus*, arterijska hipertenzija i druga maligna oboljenja.

Tabela 12. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema ličnoj anamnezi za *diabetes mellitus*

Diabetes mellitus	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
Da	8	5,6	6	5,3
Ne	134	94,4	108	94,7
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,897

Oboleli od oksifilnog adenoma i karcinoma štitaste žlezde nisu se značajno razlikovali u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za *diabetes mellitus* (tabela 12). U obe grupe bio je skoro identičan procenat osoba sa dijabetesom (5,3 – 5,6%).

Tabela 13. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema ličnoj anamnezi za arterijsku hipertenziju

Arterijska hipertenzija	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
Da	55	38,7	38	33,3
Ne	87	61,3	76	66,7
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,372

Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za arterijsku hipertenziju (tabela 13). Blizu jedne trećine ispitanika u obe grupe je imalo arterijsku hipertenziju.

Tabela 14. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema ličnoj anamnezi za maligna oboljenja

Druga maligna oboljenja	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
Da	4	2,8	6	5,3
Ne	138	97,2	108	94,7
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema Fišerovom testu = 0,348

Oboleli od oksifilnog adenoma i karcinoma štitaste žlezde nisu se značajno razlikovali u odnosu na pozitivnu ličnu anamnezu za neki drugi maligni tumor (tabela 14). U obe grupe bilo je preko 90% ispitanika koji nisu imali drugo maligno oboljenje.

Tabela 15. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema porodičnoj anamnezi za neko benigno oboljenje štitaste žlezde

Benigna oboljenja štitaste žlezde u porodici	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
Da	13	9,2	5	4,4
Ne	129	90,8	109	95,6
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,138

Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na porodičnu anamnezu za neko benigno oboljenje štitaste žlezde (tabela 15). Preko 90% ispitanika obe grupe nije imalo neko benigno oboljenje štitaste žlezde u bližoj porodici.

Među ispitanicima nije bilo onih koji su imali pozitivnu porodičnu anamnezu za neko maligno oboljenje štitaste žlezde.

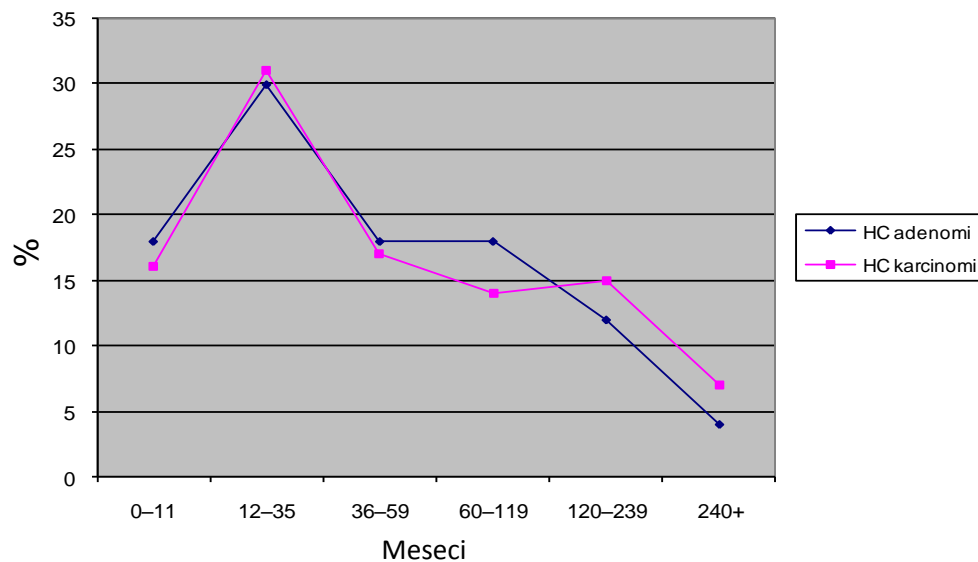


Tabela 16. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema dužini trajanja bolesti pre operacije

Trajanje bolesti u mesecima	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
≤ 11,9	26	18,3	18	15,8
12 – 35,9	43	30,3	36	31,6
36 – 59,9	25	17,6	19	16,7
60 – 119,9	25	17,6	16	14,0
120 – 239,9	17	12,0	17	14,9
≥ 240	6	4,2	8	7,0
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,833

Grafikon 3. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema dužini trajanja bolesti pre operacije (u mesecima)



Oboleli od oksifilnog adenoma i karcinoma štitaste žlezde nisu se značajno razlikovali u odnosu na dužinu trajanja bolesti pre operacije (tabela 16 i grafikon 3). U obe grupe je kod najvećeg broja obolelih (oko 30%) bolest trajala od jedne do tri godine pre operativnog lečenja.

Tabela 17. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema AB0 krvnoj grupi

Krvna grupa	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
<b>A</b>	63	44,4	56	49,1
<b>B</b>	16	11,3	15	13,2
<b>AB</b>	8	5,6	11	9,6
<b>0</b>	55	38,7	32	28,1
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,263

Oboleli od oksifilnog adenoma i karcinoma štitaste žlezde nisu se značajno razlikovali u odnosu na AB0 krvnu grupu (tabela 17). Najveći procenat ispitanika u obe ispitivane grupe je imalo A krvnu grupu.

Tabela 18. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i karcinomom štitaste žlezde prema Rh faktoru

Rh faktor	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
<b>Pozitivan</b>	116	81,7	88	77,2
<b>Negativan</b>	26	18,3	26	22,8
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,374

Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na Rh faktor (tabela 18). Većina ispitanika u obe ispitivane grupe je bilo Rh pozitivno.

Tabela 19. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema tiroidnoj funkciji

Tiroidna funkcija	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
<b>Eutireoza</b>	116	81,7	93	81,6
<b>Hipertireoza</b>	16	11,3	13	11,4
<b>Hipotireoza</b>	10	7,0	8	7,0
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,999

Oboleli od oksifilnog adenoma i karcinoma štitaste žlezde nisu se značajno razlikovali u odnosu na tiroidnu funkciju (tabela 19). Raspodela ispitanika prema tiroidnoj funkciji je procentualno skoro identična u obe grupe ispitanika.

Tabela 20. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema vrednostima titra antitireoglobulinskih antitela (AntiTgAt)

Titar AntiTgAt	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
<b>Pozitivan</b>	30	21,1	20	17,5
<b>Negativan</b>	112	78,9	94	82,5
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,472

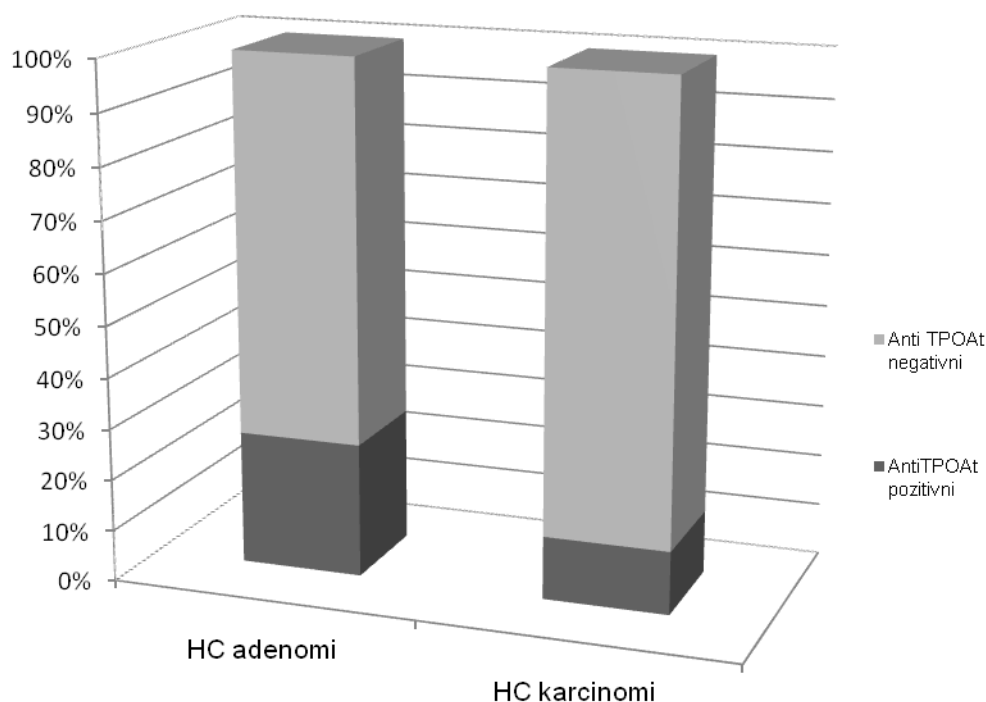
Kao granica između pozitivnih i negativnih vrednosti titra AntiTgAt uzeta je vrednost od 40 U/ml. Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na titar AntiTgAt (tabela 20). Oko 80% ispitanika obe grupe imalo je negativan titar AntiTgAt.

Tabela 21. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema vrednostima titra antitireoperoksidaznih antitela (AntiTPOAt)

Titar AntiTPOAt	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
<b>Pozitivan</b>	37	26,1	14	12,3
<b>Negativan</b>	105	73,9	100	87,7
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,006

Grafikon 4. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema vrednosti titra antitireoperoksidaznih antitela



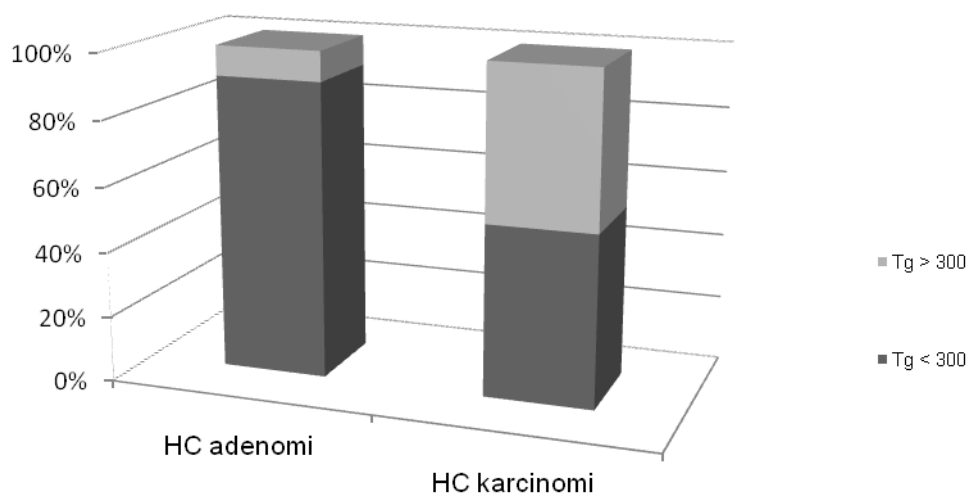
Kao granica između pozitivnih i negativnih vrednosti titra AntiTPOAt uzeta je vrednost od 100 U/ml. Između obolelih od oksifilnih adenoma i oksifilnih karcinoma štitaste žlezde postojala je statistički značajna razlikova u odnosu na titar AntiTPOAt (tabela 21 i grafikon 4). Oboleli od oksifilnih adenoma su značajno češće imali pozitivan titar AntTPOAt nego oboleli od oksifilnih karcinoma.

Tabela 22. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema vrednostima titra tireoglobulina (Tg)

Titar Tg-a (ng/ml)	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
< 300	128	90,1	60	52,6
≥ 300	14	9,1	54	47,4
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu  $\leq 0,001$

Grafikon 5. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema vrednostima titra tireoglobulina



Između ispitivanih grupa postojala je statistički značajna razlika u odnosu na titar tireoglobulina (tabela 22 i grafikon 5). Oboleli od oksifilnog karcinoma su značajno češće imali vrednosti titra tireoglobulina preko ili jednako 300 ng/ml.

Tabela 23. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema ehotomografski verifikovanim mikrokalCIFIKACIJAMA u nodusima

	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
MikrokalCIFIKACIJE	Broj	%	Broj	%
<b>Da</b>	11	7,7	12	10,5
<b>Ne</b>	131	92,3	102	89,5
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,440

Oboleli od oksifilnog adenoma i karcinoma štitaste žlezde nisu se statistički značajno razlikovali u odnosu na ehotomografski verifikovano prisustvo mikrokalCIFIKACIJA u nodusima (tabela 23). Oko 90% ispitanika nije imalo prisutne mikrokalCIFIKACIJE u nodusima.

Tabela 24. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema ehotomografski verifikovanoj nodularnosti štitaste žlezde

	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
Nodularnost	Broj	%	Broj	%
<b>Solitarni nodus</b>	57	40,1	41	36,0
<b>Više nodusa</b>	85	59,9	73	64,0
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,494

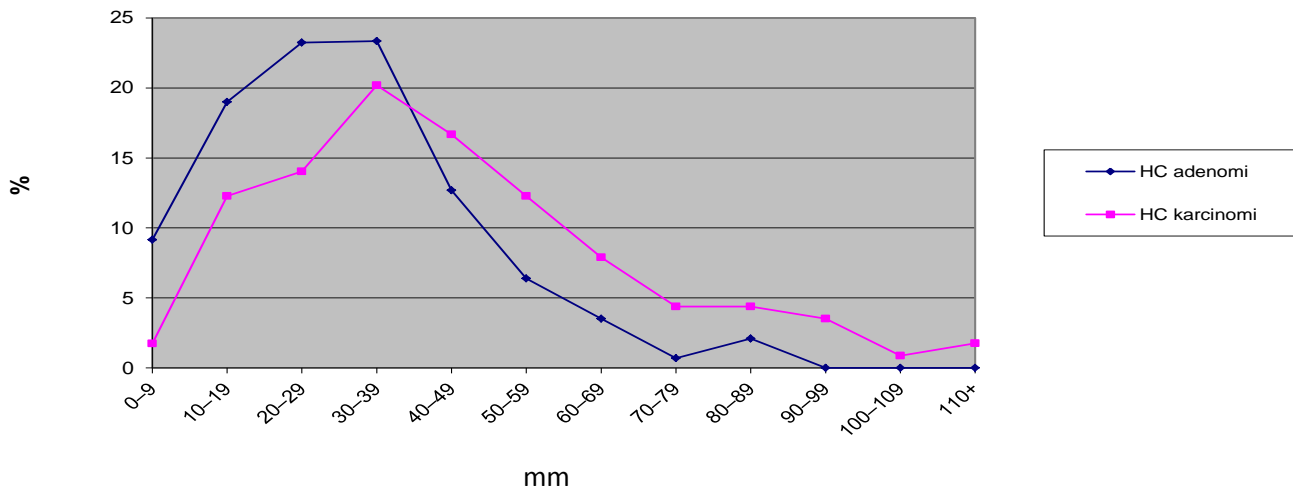
Oboleli od oksifilnog adenoma i karcinoma štitaste žlezde nisu se statistički značajno razlikovali u odnosu na ehotomografski verifikovanu nodularnost štitaste žlezde (tabela 24). Kod dve trećine ispitanika obe grupe bila je prisutna polinodozno izmenjena štitasta žlezda, što je utvrđeno ehotomografskim nalazom.

Tabela 25. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema veličini nodusa

Veličina nodusa	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
≤ 3cm	93	65,5	43	37,7
> 3cm	49	34,5	71	62,3
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu < 0,001

Grafikon 6. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema veličini nodusa



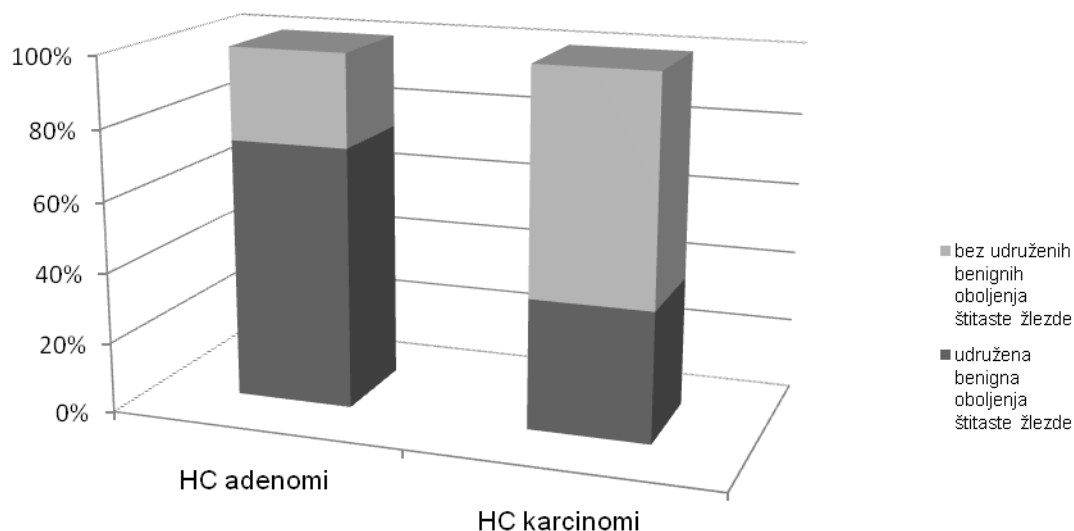
U tabeli 25 i na grafikonu 6 prikazana je raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema veličini tumora. Oksifilni karcinomi su značajno češće bili veći od 3cm nego adenomi.

Tabela 26. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema postojanju udruženih benignih bolesti štitaste žlezde u ličnoj anamnezi

Udružena benigna oboljenja štitaste žlezde	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
Ne	37	26,1	42	36,8
Da	105	73,9	72	63,2
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,063

Grafikon 7. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema udruženim benignim oboljenjima štitaste žlezde



Između ispitivanih grupa postojala je statistički značajna razlika u odnosu na udružena benigna oboljenja štitaste žlezde (tabela 26 i grafikon 7). Oksifilni adenomi su se značajno češće javljali udruženi sa benignim oboljenjima štitaste žlezde nego oksifilni karcinomi, i to u čak tri četvrtine slučajeva.

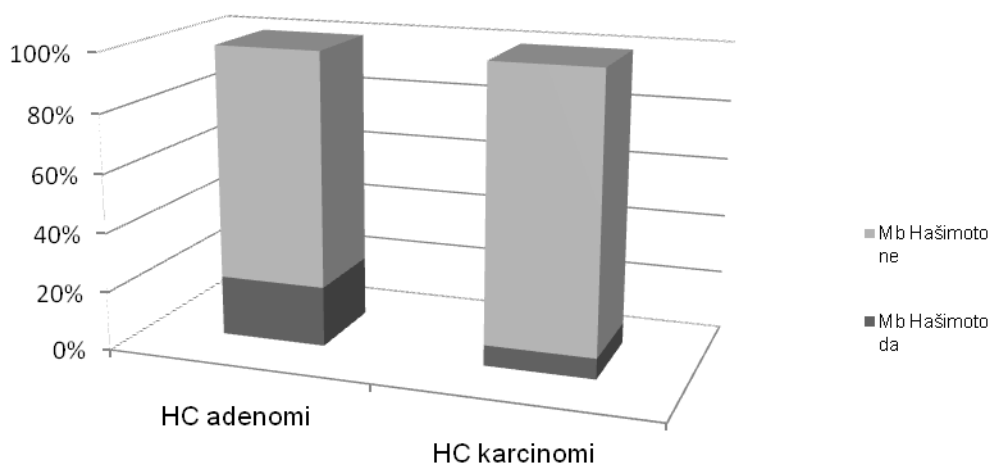


Tabela 27. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema postojanju udruženog Hašimotovog tiroiditisa

Hašimoto tiroiditis	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
Ne	113	79,6	106	93,0
Da	29	20,4	8	7,0
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,002

Grafikon 8. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema udruženom Hašimoto tiroiditisu



U tabeli 27 i na grafikonu 8 prikazana je raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i karcinomom štitaste žlezde prema postojanju udruženog Hašimotovog tiroiditisa. Oksifilni adenomi su značajno češće bili prisutni na terenu Hašimotovog tiroiditisa nego oksifilni karcinomi.

Tabela 28. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema udruženoj Grejvs-Bazedovljevoj bolesti

Mb Grejvs	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
Ne	137	96,5	114	100,0
Da	5	3,5	0	0,0
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema Fišer testu = 0,068

U tabeli 28 prikazana je raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i karcinomom štitaste žlezde prema udruženoj Grejvs-Bazedovljevoj bolesti. Ni jedna osoba sa oksifilnim karcinomom nije imala Grejvs-Bazedovljevu bolest.

Tabela 29. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema udruženoj polinodoznoj strumi

Polinodozna struma	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
Ne	78	54,9	53	46,5
Da	64	45,1	61	53,5
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

p vrednost prema  $\chi^2$  testu = 0,179

Oboleli od oksifilnog adenoma i oksifilnog karcinoma štitaste žlezde nisu se statistički značajno razlikovali u odnosu na postojanje udružene polinodozne strume (tabela 29). Kod oko polovine svih ispitanika sa oksifilnim adenomom i karcinomom bila je prisutna i polinodozna struma.

Tabela 30. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema udruženim malignim bolestima štitaste žlezde

Udružena maligna oboljenja štitaste žlezde	OKSIFILNI ADENOM		OKSIFILNI KARCINOM	
	Broj	%	Broj	%
Ne	121	85,2	110	96,5
Papilarni karcinom	6	4,2	0	0
Papilarni mikrokarcinom	13	9,2	3	2,6
Medularni karcinom	1	0,7	1	0,9
Anaplastični karcinom	1	0,7	0	0
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

S obzirom na to da je vrlo teško preoperativno postaviti sumnju na dve vrste tumora, tj. karcinoma u jednoj štitastoj žlezdi, ova varijabla nije obrađena u smislu statističke značajne razlike u odnosu na oksifilne adenome i karcinome. Prema našim podacima folikularni karcinomi štitaste žlezde nisu se javljali zajedno sa oksifilnim tumorima (tabela 30).

Tabela 31. Raspodela ispitanika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom štitaste žlezde prema multifokalnosti tumora

Multifokalnost	OKSIFILNI ADENOMI		OKSIFILNI KARCINOMI	
	Broj	%	Broj	%
Ne	137	96,5	92	80,7
Bifokalni	5	3,5	14	12,3
Trifokalni	0	0	8	7
<b>UKUPNO</b>	<b>142</b>	<b>100</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

Oksifilni karcinomi češće su se javljali kao multicentrični (bi ili trifokalni) u odnosu na adenome, pri čemu se adenomi ni u jednom slučaju nisu javljali kao trifokalni (tabela 31). Ova varijabla takođe nije statistički obrađena kao prediktivni faktor s obzirom na to da je multicentričnost tumora skoro nemoguće preoperativno dokazati.

#### 4.2. Prediktivni faktori maligniteta za pojavu oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Sve varijable analizirane su univarijantnom regresionom analizom (URA) u odnosu na patohistološke karakteristike oksifilnih tumora (adenom/karcinom). Rezultati URA prikazani su u tabeli 32. Prema rezultatima univarijantne regresione analize muški pol, koncentracije tiroglobulina jednake ili veće od 300 ng/ml i veličina tumora preko 3 cm su značajno češće prisutni kod ispitanika sa oksifilnim karcinomima nego kod ispitanika sa oksifilnim adenomima, dok su udruženi Hašimotov tiroiditis i pozitivna AntiTPO antitela bili značajno ređe prisutna kod ispitanika sa karcinomom nego sa adenomom.

Tabela 32. Univarijantna regresiona analiza svih varijabli

Varijabla		OR	95% CI	P
<b>Pol</b>	ženski/muški	3,073	1,586-5,954	<b>0,001</b>
<b>Starost (godine)</b>	≤30; 31-40; 41-50; 51-60; 61-70; ≥71	1,341	0,761-2,366	
<b>Mesto stanovanja</b>	endemsko/neendemsko	0,976	0,425-2,242	0,955
<b>Pušenje</b>	da/ne	1,204	0,687-2,112	0,516
<b>Izloženost zračenju</b>	da/ne	3,275	0,361-29,719	0,292
<b>Trajanje bolesti (meseći)</b>	≤ 11,9; 12–35,9; 36–59,9; 60–119,9; 120–239,9; ≥ 240	0,956	0,694-1,318	0,785
<b>Diabetes mellitus</b>	da/ne	1,075	0,362-3,191	0,897
<b>Art. Hipertenzija</b>	da/ne	1,264	0,755-2,117	0,372
<b>Maligna oboljenja</b>	da/ne	0,522	0,144-1,895	0,323
<b>Tiroidna funkcija</b>	eutireoza, hipotireoza, hipertireza	0,997	0,649-1,532	0,990
<b>Tireoglobulin (ng/ml)</b>	< 300 / ≥ 300	0,122	0,063-0,236	<b>0,001</b>
<b>AntiTgAt (U/ml)</b>	pozitivni/negativni	0,794	0,424-1,490	0,473
<b>AntiTPOAt (U/ml)</b>	pozitivni/negativni	0,397	0,203-0,779	<b>0,007</b>
<b>Krvna grupa</b>	A, B, AB, 0	1,130	0,940-1,359	0,193
<b>Rh faktor</b>	pozitivni/negativni	0,759	0,412-1,396	0,375
<b>Mikrokalcifikacije (ehotomografski)</b>	da/ne	0,714	0,303-1,683	0,441
<b>Nodularnost (ehotomografski)</b>	unifokalni/multifokalni	1,255	0,834-1,890	0,276
<b>Prečnik tumora (mm)</b>	≤ 30/ > 30	0,319	0,191-0,533	<b>&lt;0,001</b>
<b>Udružena benigna tiroidna oboljenja</b>	da/ne	1,655	0,970-2,824	<b>0,064</b>
<b>Udruženi Hašimoto tiroiditis</b>	da/ne	3,4	1,488-7,77	<b>0,004</b>
<b>Udružena Grejvsova bolest</b>	da/ne	4,124	0,475-35,812	0,199
<b>Udružena polinodozna struma</b>	da/ne	0,713	0,435-1,169	0,180

Sve varijable sa vrednostima  $p \leq 0.1$ , dobijene univarijantnom regresionom analizom (muški pol, tiroglobulin  $\geq 300$  ng/ml, prečnik tumora preko 3 cm, udružena benigna tiroidna oboljenja, udruženi Hašimoto tiroiditis i pozitivna AntiTPO antitela), bile su uključene u model multivarijantne regresione analize. Prema rezultatima multivarijantne regresione analize jedini značajni, nezavisni prediktor maligniteta kod pacijenata sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde je bila koncentracija tireoglobulina veća ili jednaka 300 ng/ml (OR=5.88, CI 2.78-12.05,  $p=0.001$ ).

## 5. DISKUSIJA

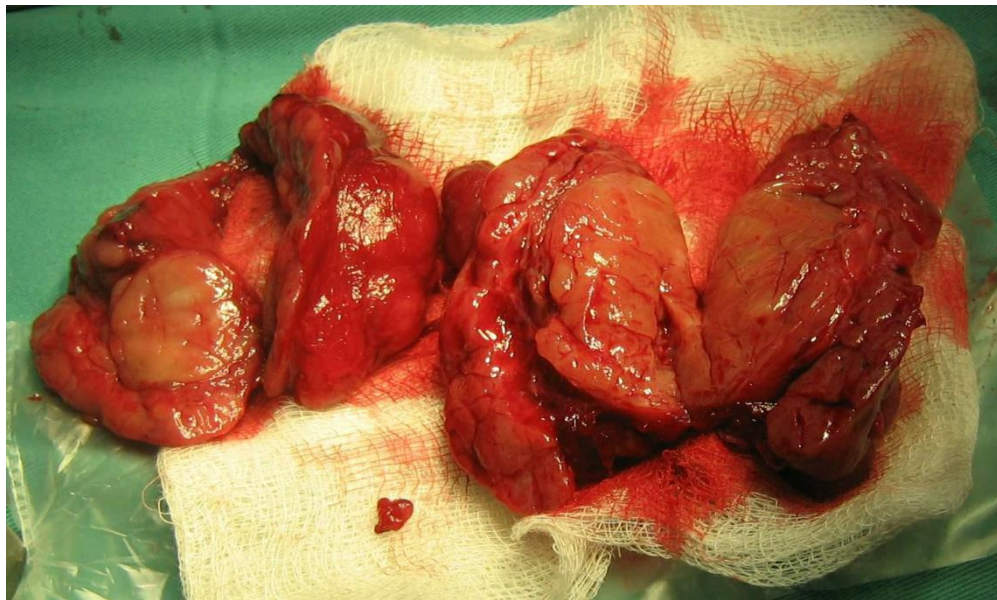
Kliničkim pregledom, nodus ili uvećanje štitaste žlezde, može se naći kod približno 10% stanovnika, nekoliko puta češće kod žena nego kod muškaraca, dok su prema ehotomografskim studijama promene u štitastoj žlezdi prisutne kod skoro 70% stanovnika (123). Za razliku od promena u štitastoj žlezdi, karcinomi štitaste žlezde su relativno retki tumori sa incidencom od 1,0 do 8,0‰ (124), odnosno tek jedan od nekoliko hiljada pacijenata sa promenom u štitastoj žlezdi ima klinički verifikovani karcinom. Problem koji se u svakodnevnom radu hirurga javlja jeste taj da od tako velikog broja pacijenata sa promenama u štitastoj žlezdi izdvoji upravo one kojima je potrebno hirurško lečenje. Sumnja na maligni tumor je, uz poremećaj funkcije u smislu hipertiroidizma i postojanje kompresivnih tegoba koje mogu da se jave usled uvećanja štitaste žlezde, najvažnija indikacija za njeno hirurško lečenje. Uz već postojeće dijagnostičke kriterijume, faktori rizika za razvoj malignih tumora štitaste žlezde mogu predstavljati dopunske kriterijume u selekciji pacijenata sa promenama u štitastoj žlezdi za hirurško lečenje.

Istraživanja faktora rizika za nastanak karcinoma štitaste žlezde su najpre bila usmerena na sve obolele, bez obzira na pol, uzrast i histopatološki tip tumora. Danas su istraživanja usmerena na pojedine histopatološke tipove, jer oni imaju različito ćelijsko poreklo, različito biološko ponašanje i prognozu, pa i različite potencijalne faktore rizika za nastanak dobrodiferentovanih karcinoma, medularnog karcinoma ili anaplastičnog karcinoma štitaste žlezde. Najveći broj istraživanja je usmeren na najčešće dobrodiferentovane karcinome štitaste žlezde (papilarni, folikularni i oksifilni karcinom), jer se oni javljaju kod više od 90% obolelih od karcinoma štitaste žlezde. Osim na faktore rizika, istraživanja su usmerena i na utvrđivanje eventualnih protektivnih faktora za pojavu karcinoma štitaste žlezde.

Prema podacima iz literature, učestalost javljanja karcinoma kod pacijenata sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde nalazi se u rasponu od 13 do 70% (63,52,125-27). Rezultati našeg ispitivanja se nalaze u ovom opsegu sa učestalošću od 44,5%. Adekvatna procena verovatnoće maligniteta kod pacijenata sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde vrlo je značajna imajući u vidu da je kod ovih pacijenata nemoguće postaviti odgovarajuću preoperativnu dijagnozu i da je totalna tiroidektomija (sa centralnom disekcijom vrata ili bez nje) prva i najčešće jedina terapijska mogućnost za pacijente sa oksifilnim karcinomom (76).

Nekoliko činjenica govori u prilog totalnoj tiroidektomiji kod oksifilnog karcinoma:

1. Povećanje senzitivnosti serumskog tireoglobulina kao najvažnijeg postoperativnog tumormarkera kod pacijenata sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde (128);
2. Ovakav terapijski pristup pruža šansu za potpuno izlječenje kod više od 90% bolesnika, s obzirom na visok procenat multifokalnosti kod oksifilnih karcinoma koji se kreće od 19,2% (slika 14) do 28% (127,128);
3. Oko 10% karcinoma oksifilnih ćelija nakuplja  $J^{131}$ , stoga dijagnostika i terapija radioaktivnim jodom nije od većeg značaja kod većine ovih pacijenata (52,91);
4. Smanjena mogućnost lokalnog recidiva (79).



Slika 14. Bisekovani preparat multifokalnog oksifilnog karcinoma

Hemitiroidektomija, kao inicijalni hirurški pristup, u terapiji solitarnih oksifilnih tumora koji nisu suspekti na malignitet je, takođe, opravdana (129).



Karcinomi štitaste žlezde javljaju se tri do četiri puta češće kod žena nego kod muškaraca (52). Razlika u odnosu na pol je najizraženija u periodu od puberteta do menopauze, dok se pre puberteta i posle menopauze ova razlika smanjuje, a nekada i izjednačava. Veća učestalost karcinoma štitaste žlezde kod žena, naročito tokom reproduktivnog perioda, objašnjava se polnim karakteristikama, a pre svega uticajem hormonskih, reproduktivnih i menstrualnih faktora (130,131). Progesteronski i estrogenski receptori su dokazani u tkivu štitaste žlezde, ali je prisutna njihova ekspresija i kod dobrodiferentovanih karcinoma štitaste žlezde, pri čemu ona korelira sa veličinom tumora (132). Sprovedeno je više studija čija su istraživanja bila usmerena na ispitivanje uticaja hormonskih, reproduktivnih i menstrualnih karakteristika na pojavu karcinoma štitaste žlezde, ali su dobijeni rezultati nekonzistentni i često kontradiktorni (130,131,133).

Potencijalni prediktivni faktori maligniteta za pacijente sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde opisani su u literaturi od strane brojnih autora. Najčešće su obrađivani demografski faktori (pol i starost), kao i veličina tumora (tabela 33).

U brojnim studijama pol se nije pokazao kao značajan prediktivni faktor maligniteta (127,134,135,137-140,143). Ni u jednoj od studija koje navode pol kao mogući prediktivni faktor za oksifilni karcinom, ženski pol nije pomenut kao mogući faktor rizika. Prema rezultatima naše studije, kao i prema rezultatima drugih autora (70,129,136,141,142,144), muški pol bi mogao biti prediktivni faktor maligniteta, iako se kod nas nije pokazao kao značajan u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. *Wu* i saradnici navode da je odnos muškaraca i žena u njihovoj seriji bolesnika za oksifilni karcinom 2:1 u korist muškaraca, dok je za adenome 1:13 u korist žena. Međutim, treba uzeti u obzir to da je ukupan broj ispitanika u njihovoj seriji svega 35 (70). Činjenica da se karcinomi štitaste žlezde javljaju tri do četiri puta češće kod žena nego kod muškarca važi i za oksifilne karcinome u našoj studiji, gde smo dobili odnos 1:2,6 u korist žena, dok je odnos u grupi oksifilnih adenoma bio 1:8. Iako se oksifilni karcinomi štitaste žlezde češće javljaju kod žena nego kod muškaraca, učestalost karcinoma u muškoj populaciji sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde veća je nego u ženskoj populaciji. Zato se muški pol često navodi kao prediktivni faktor maligniteta kod pacijenata sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde.

Tabela 33: Najčešće obrađeni prediktivni faktori za oksifilni karcinom štitaste žlezde u literaturi

<b>Autor, godina (broj reference)</b>	<b>Pol</b>	<b>Starost</b>	<b>Veličina tumora</b>	<b>Metod istraživanja</b>	<b>Broj pacijenata karcinom/adenom</b>
<b>Wu, 2007 (70)</b>	M	Ne	Da	FNA	12/23
<b>Pisanu, 2010 (127)</b>	Ne	Ne	Da	PH	28/29
<b>Melck, 2006 (129)</b>	M	Ne	Da	FNA	7/20
<b>McHenry, 1999 (134)</b>	Ne	Ne	Ne	FNA	1/8
<b>Sippel, 2008 (135)</b>	Ne	Ne	Da	FNA	12/45
<b>Raparia, 2009 (136)</b>	M	Ne	Da	FNA	15/22
<b>Strazisar, 2010 (137)</b>	Ne	Da	Ne	FNA	45/140
<b>Zhang, 2008 (138)</b>	Ne	Da	Da	PH	9/46
<b>Taneri, 2000 (139)</b>	Ne	Da	Da	PH	15/48
<b>Chao, 2005 (140)</b>	Ne	Ne	Ne	PH	28/135
<b>Yang, 2003 (141)</b>	M	Ne	Da	PH	397
<b>Pu, 2006 (142)</b>	M	Da	/	FNA	27/34
<b>Giorgadze, 2004 (143)</b>	Ne	Da	Da	FNA	53/116
<b>Turanli, 2011 (144)</b>	M	Ne	Da	PH	21/49

FNA – punkciona biopsija tankom iglom; PH – definitivni patohistološki nalaz

Starost pacijenata ne predstavlja prediktivni faktor za oksifilni karcinom. U našoj studiji dobijena je skoro identična prosečna starost u obe grupe (karcinomi 52,1 godina, raspon godina od 26 do 89; adenomi 52,9 godina, raspon godina od 15 do 77) što odgovara rezultatima u većini objavljenih radova iz ove oblasti (70,127,129,134-136). U obe grupe je najveći procenat obolelih imao između 51 i 60 godina i to 36% u grupi adenoma i 30% u grupi karcinoma. *Lopez-Penabad* i saradnici (121) navode da je prosečna starost pacijenata sa oksifilnim karcinomom za 8,7 godina veća od prosečne starosti dobijene u grupi adenoma. U njihovoj studiji karcinomi su bili češći u grupi pacijenata koji su stariji od 65 godina, te se i ispostavilo da stariji uzrast predstavlja nezavisni prediktivni faktor za karcinom prema rezultatu multivarijatne regresione analize. Njihova studija je pokazala da je relativni rizik za oksifilni karcinom bio 2,32 puta veći kod pacijenata koji imaju 65 i više godina u poređenju sa mlađima od 65. *Taneri* (139) tvrdi da je razlika u prosečnoj starosti osoba sa karcinomom i osoba sa adenomom bila veća za 10,4 godina u korist oksifilnih karcinoma.

Da je veličina oksifilnog tumora prediktivni faktor maligniteta smatra većina istraživača u ovoj oblasti (52,70,127,129,135,136,138,139,141,143-145). *Pisanu* i saradnici navode da je prečnik tumora od 3 cm i više nezavisni prediktivni faktor maligniteta za oksifilne tumore, pri čemu ova grupa autora nije otkrila ni jedan oksifilni adenom sa prečnikom većim od 4 cm (127). Sem ovih podataka ova grupa autora navodi i činjenicu da je veličina karcinoma preko 4,5 cm jedini nezavisni faktor koji utiče na recidiv bolesti, što potvrđuje sumnje nekih ranijih studija u kojima se tvrdi da su oksifilni karcinomi veći od 4 cm agresivniji i da češće daju lokalne recidive (120,146,147). Slični rezultati dobijeni su od *Sippel-a* i saradnika. Oni nisu našli oksifilne karcinome koji su manji od 2 cm, niti adenome veće od 6 cm (135). *Carcangiu* navodi da u grupi od 153 ispitanih pacijenta ni jedan tumor manji od 1 cm nije bio malignan, dok ni jedan veći od 10 cm nije bio benignan (52). *Taneri* (139), *Zhang* (138) i *Sippel* (135) iznose skoro identične podatke. Oni ukazuju da je učestalost maligniteta kod oksifilnih tumora koji su veći od 4 cm 43%, 44%, odnosno 55%. U našoj studiji učestalost oksifilnih karcinoma među svim oksifilnim tumorima većim od 3 cm je bila 62,3%. *Chen* sa svojom grupom savetuje totalnu tiroidektomiju kod oksifilnih tumora većih od 4 cm s obzirom na veću verovatnoću za malignitet kod ovih pacijenata (148). Ova grupa autora našla je statistički značajnu razliku između prosečne veličine oksifilnih karcinoma ( $4 \text{ cm} \pm 0,4$ ) i adenoma ( $2,4 \text{ cm} \pm 0,2$ ). Identične rezultate dobili smo i u okviru našeg istraživanja. Među osobama sa karcinomom prosečna veličina tumora je bila 4,3 cm (raspon od 0,8 do 16 cm), adenoma 2,8 cm (raspon od 0,4 do 8 cm). Univarijatnom

regresionom analizom došli smo do zaključka da grupa pacijenata sa oksifilnim karcinomom ima značajno veći prečnik tumora (3 cm i više) nego pacijenti sa adenomom. Međutim, ova veza nije bila nezavisna prema rezultatima multivarijantne regresione analize. U jednoj velikoj studiji sa Harvardskog univerziteta, *Kamran* i saradnici, izneli su tvrdnju da rizik za karcinom štitaste žlezde raste sa porastom veličine nodusa u nelinearnom maniru, što bi značilo da za noduse veće od 2 cm rizik za papilarni karcinom više ne raste, a za folikularni i oksifilni karcinom, kao i za druge ređe karcinome štitaste žlezde, rizik raste sa veličinom nodusa (149). Manji broj autora smatra da prečnik tumora nije značajan prediktivni faktor za oksifilne karcinome, niti za druge karcinome štitaste žlezde (134,137,150), pri čemu su u većini ovih studija polaznu tačku za istraživanje predstavljali citološki nalazi punkcionih biopsija, a ne definitivni histopatološki nalazi kao u našoj studiji.

Jod je element koji je neophodan za normalno funkcionisanje štitaste žlezde i poremećaji u njegovoj koncentraciji mogu predstavljati rizik za nastanak kako benignih tako i malignih promena u njoj. Zahvaljujući adekvatnom jodiranju soli u razvijenim zemljama, rešen je problem endemske gušavosti. Pre određivanja koncentracije joda u urinu, adekvatnost unosa joda procenjavana je na osnovu oboljevanja štitaste žlezde među stanovništvom na određenoj teritoriji. Ukoliko više od 10% stanovnika na određenoj teritoriji ima uvećanu štitastu žlezdu (strumu), onda se govori o endemskoj strumi, a ta oblast se definiše kao područje endemske gušavosti. Na području Srbije kao područja endemske gušavosti su označena, pre svega, područja u zapadnoj Srbiji – Pešterska visoravan i Zlatiborski okrug (151,152). Među stanovnicima u endemskim područjima zabeležena je veća učestalost folikularnog, oksifilnog i anaplastičnog karcinoma štitaste žlezde (153,154,155). Danas su ovi karcinomi ređi nego ranije, a jedno od objašnjenja za to je upravo i redukcija endemske gušavosti i adekvatno sprovođenje programa jodiranja soli. Rizik od nastanka ovih karcinoma je posebno izražen kod osoba koje su na području endemske gušavosti živele tokom svog detinjstva i adolescencije, a rizik je upravo proporcionalan dužini života na endemskom području. Smatra se da nedostatak joda povećava nivo TSH, koji dovodi do hiperplazije i neoplazije štitaste žlezde. Osim smanjenog unosa joda, i povećan unos joda može imati uticaja na pojavu karcinoma štitaste žlezde, jer je najveća učestalost karcinoma štitaste žlezde u onim zemljama u kojima je ishrana bazirana na ribi i morskim plodovima koji su bogati jodom. Međutim, u ovakvim sredinama učestalost folikularnih i oksifilnih karcinoma je relativno mala u odnosu na sredine sa normalnim unosom joda (156). Na osnovu mesta stanovanja podelili smo naše pacijente na one koji žive

u endemskim i neendemskim područjima (151,152), pri čemu je odnos oksifilnih karcinoma i adenoma bio podjednak u oba područja, te se mesto stanovanja nije pokazalo kao nezavisni prediktivni faktor za pojavu oksifilnog karcinoma.

Pušenje cigareta predstavlja faktor rizika za nastanak većeg broja karcinoma u čovekovom organizmu, kao što su karcinom pluća, usne duplje, grkljana, jednjaka, želuca, mokraćne bešike, ali nijedna do sada sprovedena studija nije pokazala da pušenje predstavlja faktor rizika za nastanak karcinoma štitaste žlezde. Čak se u nekoliko sprovedenih studija pokazalo da bi pušenje pre moglo predstavljati protektivni faktor za nastanak karcinoma štitaste žlezde zahvaljujući svom antiestrogenskom dejstvu i tendenciji da snižava nivo TSH u krvi (157-160). U našoj studiji nismo našli značajnu razliku u broju pušača između pacijenata sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom. U obe ispitivane grupe oko jedne četvrtine bolesnika pripadalo je grupi pušača.

Jedini opšteprihvaćeni i dobro dokumentovani faktor rizika za nastanak i povećanu učestalost javljanja dobrodiferentovanih karcinoma štitaste žlezde je izloženost zračenju. *Calandra* i saradnici navode podatak da se kod 40% pacijenata sa nodusom u štitastoj žlezdi sa predhodnim zračenjem glave i vrata javlja dobrodiferentovani karcinom (161). Iako je zračenje jedini definisani faktor rizika za nastanak karcinoma štitaste žlezde, u ukupnom broju obolelih od ovog malignog tumora, veoma je mali broj onih za koje se može reći da imaju karcinom indukovan zračenjem. Pokazalo se da na pojavu karcinoma najsnažnije utiču doza zračenja i uzrast obolelih (162,163). U našoj studiji, ukupan broj onih koji su bili izloženi rendgenskom zračenju glave i vrata (5 pacijenata; 0,9% ispitanika u grupi karcinoma; 2,8% ispitanika u grupi adenoma) je bio previše mali da bi se mogao izvesti neki validan zaključak u smislu prediktivne vrednosti ovog faktora za oksifilne karcinome. *Arganini* i njegova grupa (77) navode pojavu konkomitantnog dobrodiferentovanog karcinoma štitaste žlezde kod 50% pacijenata sa oksifilnim tumorom i prethodnim niskim dozama zračenja glave i vrata. Iz ovog razloga, a i zbog visoke učestalosti multicentričnosti kod osoba sa karcinomima izazvanih zračenjem preporučuje se totalna tiroidektomija.

Dugogodišnja struma kod starijih osoba se opisuje kao faktor rizika za nastanak diferentovanog i anaplastičnog karcinoma štitaste žlezde (164,166). Međutim, kada je u pitanju anaplastični karcinom, smatra se da je iza dugogodišnje strume postojao neprepoznati diferentovani karcinom štitaste žlezde, za koji se ne zna u kom trenutku je nastala anaplastična transformacija (165). Na podatke o tome da li dugogodišnja struma predstavlja

faktor rizika za oksifilni karcinom nismo naišli u literaturi. Ni u našoj studiji nismo došli do zaključka koji bi potvrdio ovakvu povezanost, s obzirom na to da je kod sličnog procenta bolesnika sa oksifilnim karcinomom i adenomom (oko 30%) bolest trajala od jednu do tri godine pre operativnog lečenja.

U moguće endogene faktore rizika za nastanak karcinoma štitaste žlezde spadaju *diabetes mellitus* i gojaznost (167). Ova povezanost nije čvrsto dokazana s obzirom na to da postoje pretpostavke da su neki oralni antidijabetici, kao što je *Sitagliptin*, a ne sam *diabetes*, odgovorni za ovu korelaciju (168). U našoj studiji oboleli od oksifilnog adenoma i karcinoma štitaste žlezde nisu se značajno razlikovali prema ukupnim i opštim komorbiditetima. Pojedinačna analiza komorbiditeta je pokazala da se u većem procentu u obe grupe ispitanika javljaju *diabetes mellitus* i arterijska hipertenzija, ali značajnost nije postignuta. U obe ispitivane grupe, u okviru naše studije, oko jedne trećine ispitanika je imalo hipertenziju, što je ispod prevalencije hipertenzije u reprezentativnom uzorku naše populacije (42,7%) (169). Učestalost dijabetičara u obe ispitivane grupe (ispitanici sa adenomom 5,3% a ispitanici sa karcinomom 5,6%) skoro je bila identična onoj u reprezentativnom uzorku srpske populacije (4,8%) (170).

Familijarni karcinomi oksifilnih ćelija mogu se svrstati u grupu familijarnih nemedularnih tiroidnih karcinoma (*FNMTTC – familiar nonmedullary thyroid carcinoma*) uz familijarni papilarni i folikularni karcinom sa oksifilnim odlikama ili bez njih (46). Detalji o retkim familijarnim formama oksifilnog karcinoma opisani su u uvodu. Dok je sa jedne strane medularni karcinom štitaste žlezde najbolje genetski determinisan tumor u humanoj medicini kod koga oko 25% obolelih ima familijarnu formu bolesti, familijarne forme kod nemedularnog karcinoma su pod znakom pitanja dokle god se ovaj tumor genetski ne determiniše, odnosno utvrdi mutacija koja do njega dovodi. Međutim, ukoliko se ne dokaže genetska mutacija odgovorna za nastanak ovoga tumora, ne može se isključiti mogućnost delovanja zajedničkog faktora rizika kod više članova jedne porodice za nastanak karcinoma štitaste žlezde. U svakom slučaju, prilikom uzimanja anamneze važno je obratiti pažnju na podatak da li je neko od članova porodice obolelog već operisan od malignog tumora štitaste žlezde. Pozitivna porodična anamneza je važan dopunski kriterijum u selekciji pacijenata za hirurško lečenje. U slučaju da se otkriju promene u štitastoj žlezdi kod člana porodice obolelog od nemedularnog karcinoma, treba se odlučiti za hirurško lečenje pre nego kod pacijenata koji nemaju pozitivnu porodičnu anamnezu za karcinom štitaste žlezde. Među našim ispitanicima nije bilo onih koji imaju maligna oboljenja štitaste žlezde u bližoj

porodici. Između grupa oksifilnih adenoma i karcinoma nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na porodičnu anamenu benignih oboljenja štitaste žlezde. Preko 90% ispitanika obe grupe nije imala benigna oboljenja štitaste žlezde u bližjoj porodici.

Mali broj istraživača u literaturi se bavio mogućom korelacijom krvnih grupa i karcinoma štitaste žlezde. Bugarska grupa autora navodi da osobe sa karcinomom štitaste žlezde češće imaju krvnu grupu A, a ređe krvnu grupu 0 (171), dok je naša grupa autora u jednom ranijem istraživanju našla da je krvna grupa B nezavisni faktor rizika za anaplastični karcinom štitaste žlezde (172). Oboleli od oksifilnog adenoma i karcinoma štitaste žlezde, u našoj studiji se nisu značajno razlikovali u odnosu na AB0 krvnu grupu niti u odnosu na Rh faktor. Učestalost ispitanika sa oksifilnim tumorom prema krvnim grupama AB0 sistema je slična onoj zabeleženoj u zdravoj populaciji u Srbiji (tabela 34) (173).

Tabela 34. Raspodela ispitanika sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde prema AB0 krvnoj grupi u odnosu na reprezentativni uzorak srpske populacije

Krvna grupa	OKSIFILNI TUMORI		ZDRAVA POPULACIJA	
	Broj	%	Broj	%
<b>A</b>	119	46,5	71953	41,5
<b>B</b>	31	12,1	58776	17,5
<b>AB</b>	19	7,4	30341	7,1
<b>0</b>	87	34	12310	33,9
<b>UKUPNO</b>	<b>256</b>	<b>100,0</b>	<b>173380</b>	<b>100,0</b>

Iako određivanje tireoglobulina u serumu nije predviđeno da bude skrining test već se primarno koristi kao postoperativni tumor marker kod pacijenata sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde, preoperativno povišene vrednosti tireoglobulina bi mogle ukazati na diferentovani karcinom štitaste žlezde, pogotovu kod pacijenata sa nedeterminisanim citološkim nalazom (174). Stražisar i saradnici su pokazali da je kod 43% pacijenata sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde koji su imali vrednosti serumskog tireoglobulina jednako ili preko 1000 ng/ml, bio prisutan karcinom (137). Ista grupa autora nekoliko godina kasnije iznosi tvrdnju da su vrednosti serumskog tireoglobulina jednako ili preko 80 ng/ml nezavisan prediktivni faktor maligniteta za oksifilne karcinome manje od 2 cm (175). Naša studija

otkriva da su povišene vrednosti serumskog tireoglobulina jednako ili preko 300 ng/ml takođe nezavisan prediktivni faktor maligniteta za pacijente sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde. Učestalost karcinoma kod pacijenata sa vrednostima tireoglobulina preko 300 ng/ml u našem istraživanju je bila 79,4%, dok je u kod onih sa nižim vrednostima bila 31,9%. Prosečna koncentracija serumskog tireoglobulina u grupi naših pacijenata sa oksifilnim karcinomom je bila skoro dvostruko veća nego u grupi sa oksifilnim adenomom (293,9 prema 151 ng/ml). Sa druge strane, *Suh* i saradnici su objavili rad u kome tvrde da povišene vrednosti tireoglobulina nemaju prediktivnu vrednost kod oksifilnih tumora (176).

Udruženost hipertireoze kao posledice Grejvsove bolesti ili toksične polinodozne strume, sa karcinomima štitaste žlezde varira od 0,3% do 16,6% sa većom učestalošću kod *Plummer*-ove bolesti (177). Hipertireoza se po mišljenju nekih autora smatra, s obzirom na konstantno niske vrednosti TSH, protektivnim faktorom za karcinome štitaste žlezde. Međutim, podaci drugih autora dovode u sumnju ovakvu povezanost (178-180). Oksifilni karcinom u kombinaciji sa Grejvsovom bolešću opisan je u svega šest slučajeva prema literaturnim podacima (181), pri čemu ovako retke slučajeve nismo imali ni mi u našoj studiji. Objavljeni su čak i retki slučajevi u kojima je sam oksifilni karcinom bio uzrok hipertireoze (182,183) koji se scintigrafski prikazao kao hiperfunkciona zona. S obzirom na to da su ovakvi primeri pre izuzeci nego pravilo, naši podaci, kao i podaci drugih autora koji se odnose na papilarne mikrokarcinome (184), govore u prilog činjenici da funkcija štitaste žlezde nema uticaja na pojavu oksifilnih karcinoma štitaste žlezde (identična učestalost oksifilnih adenoma i karcinoma kod eutiroidnih, hipotiroidnih i hipertiroidnih pacijenata).

Udruženi Hašimotov tiroiditis se pokazao kao protektivni faktor za oksifilne tumore prema rezultatima univarijantne analize, što odgovara značajno višem procentu pacijenata sa pozitivnim AntiTPO antitelima u grupi oksifilnih adenoma nego u grupi oksifilnih karcinoma. Kod ovih pacijenata, kao i kod pacijenata sa udruženim polinodoznim strumama, prediktivni faktori maligniteta imaju ograničeni uticaj na opseg hirurške terapije s obzirom na to da su u ovim slučajevima uglavnom izvode totalne tiroidektomije. Ovakvi rezultati se poklapaju sa rezultatima *Paparodis*-a i njegove grupe koji navode podatak da vrednosti AntiTPO antitela preko 1000 predstavljaju protektivni faktor za diferentovane karcinome štitaste žlezde kod pacijenata sa Hašimoto tiroiditisom (185). Ista grupa autora međutim navodi i činjenicu da ukoliko su pacijenti eutiroidni ili na supstitucionoj terapiji niskim dozama L-tiroksina, verovatnoća za nastanak diferentovanih karcinoma na terenu Hašimoto tiroiditisa će biti veća (185).



Vrednost ehotomografskog pregleda štitaste žlezde je u tome što može precizno da izmeri veličinu nodusa, što može da odredi njihov broj, kao i da utvrdi da li je nodus solidne (tkivne) građe ili je cističan. Takođe, može pokazati i da li postoji intraluminalna tkivna proliferacija u cistu, da li postoje makro ili mikrokalcifikacije i da li se nodus vremenom povećava ili ne. Međutim, ehotomografskim pregledom se ne može razlikovati maligni od benignog nodusa jer je za to samo merodavan definitivni patohistološki nalaz. Ipak, neki detalji koji se mogu otkriti ehotomografskim pregledom, kao što su mikrokalcifikacije, hipoehogenost tumora i izostanak haloa oko nodusa, povećavaju sumnju na karcinom. Po pitanju suspektnih ehotomografskih karakteristika oksifilnih karcinoma, mišljenja autora su podeljena. Hipoehogenost je ultrazvučna osobina koja je kod većine autora opisana kao prediktivni faktor za karcinome, kako za oksifilni tako i za ostale dobrodiferentovane karcinome (186-189). Međutim, mikrokalcifikacije su pre karakteristika papilarnih karcinoma i folikularnih varijanti papilarnih karcinoma (187,190) nego oksifilnih varijanti (188,189), što smo i mi dokazali u našoj studiji. I dok su *Sippel* i saradnici mišljenja da veći broj ehotomografski verifikovanih nodusa u štitastoj žlezdi kod pacijenata sa folikularnom odnosno oksifilnom citološkom lezijom predstavlja protektivni faktor za malignitet, naši rezultati nisu saglasni sa ovom tvrdnjom (191). Prema našim podacima, veći broj ehotomografski verifikovanih nodusa nalazimo u podjednakom procentu uz oksifilne adenome i karcinome kao i udružene polinodozne strume, što je dokazano patohistološkom analizom kod približno polovine slučajeva obe ispitivane grupe.

## 6. ZAKLJUČCI

- Učestalost karcinoma kod pacijenata sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde je bila 44,5%.
- Oksifilni tumori štitaste žlezde češće su se javljali kod žena nego muškaraca.
- Najveći broj obolelih od oksifilnih tumora štitaste žlezde je bio među osobama uzrasta između 51 i 60 godina života.
- Između osoba sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom nije postojala značajna razlika u odnosu na uzrast, mesto stanovanja, pušački status, izloženost rendgenskom zračenju glave i vrata, zatim u odnosu na ABO krvnu grupu, Rh faktor, postojanje komorbiditeta (*diabetes mellitus*, arterijska hipertenzija, druga maligna oboljenja), pozitivnu ličnu anamnezu za benigne bolesti štitaste žlezde, Grejvsovu bolest i polinodoznu strumu, kao i u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu za neko benigno oboljenje štitaste žlezde.
- U odnosu na kliničke i laboratorijske parametre nije bilo značajne razlike između ispitivanih grupa u odnosu na dužinu trajanja bolesti pre operacije, tiroidnu funkciju, vrednosti titra antiTgAt, postojanje mikrokalcifikacija u nodusima i nodularnosti štitaste žlezde prema ehotomografskom nalazu.
- Osobe sa oksifilnim karcinomom, u poređenju sa osobama koje su imale oksifilne adenome, značajno su češće bili muškarci, češće su imale vrednosti titra tireoglobulina veće od 300ng/ml i češće su imale dijametar tumora veći od 3cm, a ređe su imale pozitivne vrednosti titra antiTPOAt i ređe su imale Hašimotov tiroiditis.
- Prema rezultatima multivarijantne regresione analize, značajan i nezavisan prediktivni faktor maligniteta kod osoba sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde je koncentracija tireoglobulina jednaka ili veća od 300ng/ml.
- Folikularni karcinom štitaste žlezde nije se javljao zajedno sa oksifilnim tumorima.
- Oksifilni karcinomi su u 19,3% slučajeva bili multicentrični, u 12,3% bifokalni i u 7% trifokalni, a oksifilni adenomi samo su u 3,5% slučajeva bili multicentrični (bifokalni).

## 7. LITERATURA

1. Busnardo B, De Vido D. The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 322-326.
2. 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; 89: 202-217.
3. Gonzales-Campora R, Herrero-Zapatero A, Lerma E. Hurthle cell and mitochondrion-rich cell tumors: A clinicopathologic study. *Cancer* 1986; 57: 1154-1163.
4. Hürthle K. Beiträge zur Kenntnis des Secretionsvorgangs in der Schilddrüse. *Arch Gesamte Physiol* 1894; 56: 1-44.
5. Askanazy M. Pathologisch anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. *Dtsch Arch Klin Med* 1898; 61: 118-186.
6. Ewing J. *Neoplastic Disease*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1928.
7. Langhans T. Über die Epithelialen Formen der Malignen Struma. *Virchows Arch* 1907; 189: 69.
8. Willis RA. *Pathology of tumours*. London Butterworth 1948; 606-608.
9. Wegelin C. Die Schilddrüse. In: Henke F, Lubarsch O, editors. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Bd VIII. Berlin: Springer-Verlag; 1926.
10. Harry NM. Hurthle cell tumours of the thyroid gland. *Roy Melbourne Hosp Clin Rep* 1941; 12: 18-22.

11. Warren S. The classification of tumours of the thyroid. *Am J Roentgenol* 1941; 46: 447-450.
12. Manual of Tumor Nomenclature and Coding: Prepared by the Subcommittee of the Statistics Committee, New York: American Cancer Society; 1951.
13. Horn RC. Hurthle cell tumors of the thyroid. *Cancer* 1954; 7: 234-244.
14. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, Nishiyama RH. Hurthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139 (4): 555-560.
15. McLeod MK, Thompson NW, Hudson JL, Gaglio JA, Lloyd RV, Harness JK, Nishiyama R, Cheung PS. Flow cytometric measurements of nuclear DNA and ploidy analysis in Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Arch Surg* 1988; 123: 849-854.
16. Grant CS, Barr D, Goellner JR, Hay ID. Benign Hurthle cell tumors of the thyroid: a diagnosis to be trusted? *World J Surg* 1988; 12: 488-495.
17. Clark OH, Gerard PL. Thyrotropin receptor-adenylate cyclase system in Hurthle cell neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 773.
18. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989; 63 (5): 908-911.
19. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, D'Avanzo A, Clark OH. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. *Am J Surg* 2008; 195(4): 457-462.
20. Herraera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, Bergstrahl EJ, Grant CS. Hurthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: A variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg* 1992; 16: 669.
21. Chen H, Udelsman R. Hurthle cell adenoma and carcinoma. In: Clark OC, Duh QY (eds), *Textbook of endocrine surgery*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997, p 103-107.
22. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM (eds), *Williams textbook of Endocrinology* 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998, p 389-515.

23. Chang A, Harawi SJ. Oncocytes, oncocytosis and oncocytic tumors. *Pathol Annu* 1992; 27: 263-304.
25. Asa SL. My approach to oncocytic tumors of the thyroid. *J Clin Pathol* 2004; 57: 225-232.
24. Nappi O, Ferrara G, Wick MR. Neoplasms composed of eosinophilic polygonal cells: an overview with consideration of different cytomorphologic patterns. *Semin Diagn Pathol* 1999; 16: 82-90.
25. Asa SL. My approach to oncocytic tumors of the thyroid. *J Clin Pathol* 2004; 57: 225-232.
26. Tallini G. Oncocytic tumors. *Virchows Arch* 1998; 433: 5-12.
27. Boerner SL, Asa SL. *Biopsy interpretation of the thyroid*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2010.
28. Tickoo SK, Amin MB, Linden MD, Lee MW, Zarboo MJ. Antimitochondrial antibody (113-1) in the differential diagnosis of granular renal cell tumors. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 922-930.
29. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. *World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs*. Lyon: IARC Press, 2004.
30. Montone KT, Baloch ZW, Li Volsi VA. The thyroid Hurthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 8: 1241-1250.
31. Rosai J, Kuhn E, Carcangiu ML. Pitfalls in thyroid tumor pathology. *Hystopathology* 2006; 49: 107-120.
32. Mete O, Asa SL. Oncocytes, Oxyphils, Hurthle and Askanazy cells: Morphological and Molecular Features of Oncocytic thyroid Nodules. *Endocr Pathol* 2010; 21: 16-24.
33. Baloch ZW, Martin S, Li Volsi VA. Granular cell tumor of the thyroid: a case report. *Int J Surg Pathol* 2005; 13: 291-294.

34. Ghossein R, Li Volsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid* 2008; 18: 1179-1181.
35. Mete O, Asa SL. Composite medullary thyroid and papillary carcinoma in a patient with MEN 2B: case report and review of C-cell lesions of the thyroid. *Pathology Case Reviews* 2009; 14: 208-213.
36. Sack MJ, Astengo-Osuna C, Lin BT, Battifora H, LiVolsi VA. HBME-1 immunostaining in thyroid fine needle aspirations: a useful marker in the diagnosis of carcinoma. *Mod Pathol* 1997; 10: 668-674.
37. Dunderović D, Lipkovski JM, Boričić I, Soldatović I, Božić V, Cvejić D, Tatić S. Defining the value of CD56, CK19, Galectin 3 and HBME-1 in diagnosis of follicular cell derived lesions of thyroid with systematic review of literature. *Diagn Pathol* 2015; 10(1): 196.
38. Maximo V, Soares P, Lima J, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simoes M. Mitochondrial DNA somatic mutations (point mutations and large deletions) and mitochondrial DNA variants in human thyroid pathology: a study with emphasis on Hurthle cell tumors. *Am J Pathol* 2002; 160: 1857-1865.
39. Maximo V, Lima J, Prazeres H, Soares P, Sobrinho-Simoes M. The biology and the genetics of Hurthle cell tumors of the thyroid. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19(4): 131-147.
40. Erickson LA, Jalal SM, Goellner JR, Law ME, Harwood A, Jin L, Roche PC, Lloyd RV. Analysis of Hurthle cell neoplasms of thyroid by interphase fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 911-917.
41. Musholt PB, Imkamp F, von Wasielewski R, Schmid KW, Musholt TJ. RET rearrangements in archival oxyphilic thyroid tumours: new insights in tumorigenesis and classification of Hurthle cell carcinomas? *Surgery* 2003; 134: 881-889.
42. Canzian F, Amati P, Harach HR, Kraimps JL, Lesueur F, Barbier J, Levillain P, Romeo G, Bonneau D. A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet* 1998; 63(6): 1743-1748.

43. McKay JD, Thompson D, Lesueur F, Stankov K, Pastore A, Wafah C, Stolz S, Riccabona G, Moncayo R, Romeo G, Goldgar DE. Evidence for interaction between the TCO and NMTC1 loci in familial non-medullary thyroid cancer. *J Med Genet* 2004; 41(6): 407-412.
44. Prazeres HJ, Rodrigues F, Soares P, Naidenov P, Figueiredo P, Campos B, Lacerda M, Martins TC. Loss of heterozygosity at 19p13.2 and 2q21 in tumours from familial clusters of non-medullary thyroid carcinoma. *Fam Cancer* 2008; 7(2): 141-149.
45. Stankov K, Pastore A, Toschi L, McKay J, Lesueur F, Kraimps JL, Bonneau D, Gibelin H, Levillain P, Volante M, Papotti M, Romeo G. Allelic loss on chromosomes 2q21 and 19p 13.2 in oxyphilic thyroid tumors. *Int J Cancer* 2004; 111(3): 463-467.
46. Prazeres H, Torres J, Soares P, Sobrinho-Simoes M. The familial counterparts of follicular cell-derived thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2010; 18: 233–242.
47. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, Forouhar F, Whalen G, Joshi V, Arnold A, Malchoff DM. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1758–1764.
48. McKay JD, Lesueur F, Jonard L, Pastore A, Williamson J, Hoffman L, Burgess J, Duffield A, Papotti M, Stark M, Sobol H, Maes B, Murat A, Kääriäinen H, Bertholon-Grégoire M, Zini M, Rossing MA, Toubert ME, Bonichon F, Cavarec M, Bernard AM, Boneu A, Leprat F, Haas O, Lasset C, Schlumberger M, Canzian F, Goldgar DE, Romeo G. Localization of a susceptibility gene for familial nonmedullary thyroid carcinoma to chromosome 2q21. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 440–446.
49. Cavaco BM, Batista PF, Sobrinho LG, Leite V. Mapping a new familial thyroid epithelial neoplasia susceptibility locus to chromosome 8p23.1-p22 by high-density single-nucleotide polymorphism genome-wide linkage analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4426–4430.

50. He H, Nagy R, Liyanarachchi S, Jiao H, Li W, Suster S, Kere J, de la Chapelle A. A susceptibility locus for papillary thyroid carcinoma on chromosome 8q24. *Cancer Res* 2009; 69: 625–631.
51. Suh I, Filetti S, Vriens MR, Guerrero MA, Tumino S, Wong M, Shen WT, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Distinct loci on chromosome 1q21 and 6q22 predispose to familial nonmedullary thyroid cancer: a SNP array-based linkage analysis of 38 families. *Surgery* 2009; 146: 1073–1080.
52. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1991; 68(9): 1944-1953.
53. McLeod MK, Thompson NW. Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23(3): 441-452.
54. Gosain AK, Clark OH. Hürthle cell neoplasms. Malignant potential. *Arch Surg* 1984; 119(5): 515-519.
55. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118: 282-289.
56. Hadi M, Gharib H, Goellner JR, Heerden JA. Has fine-needle aspiration biopsy changed thyroid practice? *Endocr Pract* 1997; 3: 9-13.
57. The American Thyroid Association Guidelines Task Force: management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 1-33.
58. National Cancer Institute. Third draft of the review and conclusions document. NCI Thyroid Fine Needle Aspiration (FNA) State of the Science Conference and Web site. <http://thyroidfna.cancer.gov>.
59. Thyroid test for the clinical biochemist and physician-H: thyroid fine needle aspiration (FNA) and cytology. *Thyroid* 2003; 13: 80-86.
60. Amrikachi M, Ramzy I, Rubinfeld S, Wheeler TM. Accuracy of fine-needle aspiration of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 484-488.



61. Giard RW, Hermans J. Use and accuracy of fine-needle aspiration cytology in histologically proven thyroid carcinoma: an audit using a national pathology database. *Cancer* 2000; 90: 330-334.
62. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic Factors and Therapeutic Strategies for Differentiated Carcinomas of the Thyroid. *Endocrine Journal* 2009; 56: 177-192.
63. Elliott DD, Pitman MB, Bloom L, Faquin WC. Fine-needle aspiration biopsy of Hurthle cell lesions of the thyroid gland: A cytomorphologic study of 139 cases with statistical analysis. *Cancer* 2006; 108(2): 102-109.
64. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology: NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. *Am J Clin Pathol* 2009; 132(5): 658-665.
65. Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer* 2009; 117(3): 195-202.
66. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, Abati A. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008; 5: 6.
67. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36(6): 425-437.
68. McIvor NP, Freeman JL, Rosen I, Bedard YC. Value of fine-needle aspiration in the diagnosis of Hurthle cell neoplasms. *Head Neck Surg* 1993; 15: 335.
69. Kini SR, Miller SM, Hamburger JL. Cytopathology of Hurthle cell lesions of thyroid gland by fine needle aspiration. *Acta cytol* 1981; 25: 647-652.

70. Wu HH, Clouse J, Ren R. Fine-needle aspiration cytology of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Diagn Cytopathol*. 2008; 36(3): 149-154.
71. Yang GC, Schreiner AM, Sun W. Can abundant colloid exclude oncocytic (Hürthle cell) carcinoma in thyroid fine needle aspiration? Cytohistological correlation of 127 oncocytic (Hürthle cell) lesions. *Cytopathology* 2013; 24(3): 185-193.
72. Johnson TL, Lloyd RV, Burney RE, Thompson NW. Hurthle cell thyroid tumors: An immunohistochemical study. *Cancer* 1987; 59: 107-112.
73. Maruta J, Hashimoto H, Yamashita H, Noguchi H, Noguchi S, Kobayashi TK, Tsuneoka H, Takahashi M. Value of thyroid specific peroxidase and Ki-67 stains in preoperative cytology for thyroid follicular tumors. *Diagn Cytopathol* 2015; 43(3): 202-209.
74. Lacoste-Collin L, d'Aure D, Bérard E, Rouquette I, Delisle MB, Courtade-Saïdi M. Improvement of the cytological diagnostic accuracy of follicular thyroid lesions by the use of the Ki-67 proliferative index in addition to cytokeratin-19 and HBME-1 immunomarkers: a study of 61 cases of liquid-based FNA cytology with histological controls. *Cytopathology* 2014; 25(3): 160-169.
75. Janković R. Hirurgija tiroidne i paratiroidnih žlezda. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2001.
76. Yutan E, Clark OH. Hürthle cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2(4): 331-335.
77. Arganini M, Behar R, Wu TC, Straus F 2nd, McCormick M, DeGroot LJ, Kaplan EL. Hürthle cell tumors: a twenty-five-year experience. *Surgery* 1986; 100(6): 1108-1115.
78. Sloan DA, Vasconez HC, Weeks JA. Mediastinal dissection and reconstruction for recurrent Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 1994; 16(1): 64-71.
79. Gundry SR, Burney RE, Thompson NW, Lloyd R. Total thyroidectomy for Hürthle cell neoplasm of the thyroid. *Arch Surg* 1983; 118(5): 529-532.

80. McDonald RJ, Wu SY, Jensen JL, Parker LN, Lyons KP, Moran EM, Blahd WH. Malignant transformation of a Hürthle cell tumor: case report and survey of the literature. *J Nucl Med* 1991; 32(6): 1266-1269.
81. Li Volsi VA, Baloch ZW. Use and abuse of frozen section in the diagnosis of follicular thyroid lesions. *Endocr Pathol* 2005; 16(4): 285-293.
82. Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, Sohn TA, Cameron JL. Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Ann Surg* 2001; 233(5): 716-722.
83. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(2): 344-350.
84. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(12): 4318-4323.
85. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(6): 1184-1188.
86. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134(7): 561-568.
87. Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, Saccà L, Bellastella A, Lombardi G. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(2): 334-338.
88. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331(19): 1249-1252.

89. Wang PW, Wang ST, Liu RT, Chien WY, Tung SC, Lu YC, Chen HY, Lee CH. Levothyroxine suppression of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(12): 4549-4553.
90. Haymart MR, Banerjee M, Stewart AK, Koenig RJ, Birkmeyer JD, Griggs JJ. Use of radioactive iodine for thyroid cancer. *JAMA* 2011; 306(7): 721-728.
91. Vini L, Fisher C, A'Hern R, Harmer C. Hurthle cell cancer of the thyroid: the Royal Marsden experience. *Thyroid* 1998; 8: 1288.
92. Bondeson L, Bondeson AG, Ljungberg O, Tibblin S. Oxyphil tumors of the thyroid: follow-up of 42 surgical cases. *Ann Surg* 1981; 194(6): 677-680.
93. Besic N, Videgar-Kralj B, Frkovic-Grazio S, Movrin-Stanovnik T, Auersperg M. The role of radioactive iodine in the treatment of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13(6): 577-584.
94. Kim WG, Kim EY, Kim TY, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Redifferentiation therapy with 13-cis retinoic acids in radioiodine-resistant thyroid cancer. *Endocr J* 2009; 56(1): 105-112.
95. Abraham T, Schöder H. Thyroid cancer - indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Semin Nucl Med* 2011; 41(2): 121-238.
96. Pryma DA, Schöder H, Gönen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HW. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 2006; 47(8): 1260-1266.
97. Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID, McIver B, Kasperbauer JL. 18F-FDG PET of patients with Hürthle cell carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44(9): 1402-1406.
98. Zhang H, Zeng L, Liang C, Qiu H, Zhang M, Zhu Y, Xie C. Successful treatment of Hurthle cell thyroid carcinoma with lung and liver metastasis using docetaxel and cisplatin. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42(11): 1086-1090.

99. Besic N, Auersperg M, Gazic B, Dremelj M, Zagar I. Neoadjuvant chemotherapy in 29 patients with locally advanced follicular or Hürthle cell thyroid carcinoma: a phase 2 study. *Thyroid* 2012; 22(2): 131-137.
100. Haugen BR, Sherman SI. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev* 2013. 34(3): 439-455.
101. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, Ross DS, Evans T, Wirth LJ, Fidas PH, Temel JS, Gurubhagavatula S, Heist RS, Clark JR, Lynch TJ. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid* 2008; 18(3): 317-323.
102. Cabanillas ME, Brose MS, Holland J, Ferguson KC, Sherman SI. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2014; 24(10): 1508-1514.
103. Younes MN, Yigitbasi OG, Park YW, Kim SJ, Jasser SA, Hawthorne VS, Yazici YD, Mandal M, Bekele BN, Bucana CD, Fidler IJ, Myers JN. Antivascular therapy of human follicular thyroid cancer experimental bone metastasis by blockade of epidermal growth factor receptor and vascular growth factor receptor phosphorylation. *Cancer Res* 2005; 65(11): 4716-4727.
104. Younes MN, Yazici YD, Kim S, Jasser SA, El-Naggar AK, Myers JN. Dual epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor inhibition with NVP-AEE788 for the treatment of aggressive follicular thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3425-3434.
105. Foote RL, Brown PD, Garces YI, McIver B, Kasperbauer JL. Is there a role for radiation therapy in the management of Hürthle cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(4): 1067-1072.
106. Sun XS, Sun SR, Guevara N, Marcy PY, Peyrottes I, Lassalle S, Lacout A, Sadoul JL, Santini J, Benisvy D, Lepinoy A, Thariat J. Indications of external beam radiation therapy in non-anaplastic thyroid cancer and impact of innovative radiation techniques. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 86(1): 52-68.

107. McDonald MP, Sanders LE, Silverman ML, Chan HS, Buyske J. Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors and results of surgical treatment. *Surgery*. 1996; 120(6): 1000-1004; discussion 1004-1005.
108. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995; 118(6): 1131-1136; discussion 1136-8.
109. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, Prognostic indications for Hürthle cell cancer. Clark OH. *World J Surg* 2004; 28(12): 1266-1270.
110. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, Nishiyama RH. Hürthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1974 Oct; 139(4): 555-560.
111. Watson RG, Brennan MD, Goellner JR, van Heerden JA, McConahey WM, Taylor WF. Invasive Hürthle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management. *Mayo Clin Proc* 1984; 59(12): 851-855.
112. Caplan RH, Abellera RM, Kiskan WA. Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland: reassessment of functional capacity. *Thyroid* 1994; 4(3): 243-248.
113. Paunovic I, Krgovic K, Tatic S, Diklic A, Zivaljevic V, Kalezic N, Havelka M. Surgery for thyroid Hürthle cell tumours-a single institution experience. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(4): 458-461.
114. Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R. Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(12): 1512-1520.
115. Barnabei A, Ferretti E, Baldelli R, Procaccini A, Spriano G, Appetecchia M. Hurthle cell tumours of the thyroid. Personal experience and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009; 29(6): 305-311.
116. Bhattacharyya N. Survival and prognosis in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(2): 207-210.

117. Nagar S, Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Angelos P, Grogan RH. Hurthle cell carcinoma: an update on survival over the last 35 years. *Surgery* 2013; 154(6): 1263-1271; discussion 1271.
118. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma: a population-level analysis of 3311 patients. *Cancer* 2013; 119(3): 504-511.
119. Petric R, Gazic B, Besic N. Prognostic factors for disease-specific survival in 108 patients with Hürthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience. *BMC Cancer* 2014; 14: 777.
120. Stojadinovic A, Hoos A, Ghossein RA, Urist MJ, Leung DH, Spiro RH, Shah JP, Brennan MF, Singh B, Shaha AR. Hürthle cell carcinoma: a 60-year experience. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(2): 197-203.
121. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez NG, Sherman SI. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer* 2003; 97(5): 1186-1194.
122. Mills SC, Haq M, Smellie WJ, Harmer C. Hürthle cell carcinoma of the thyroid: Retrospective review of 62 patients treated at the Royal Marsden Hospital between 1946 and 2003. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(3): 230-234.
123. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(8): 699-706.
124. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. Lyon: IARC Scientific Publications No 160; 2007.
125. Sidhu S. Hurthle cell neoplasm of the thyroid. *ANZ J Surg* 2008; 78(3): 115.
126. Auger M. Hurthle cells in fine-needle aspirates of the thyroid: a review of their diagnostic criteria and significance. *Cancer Cytopathol* 2014; 122(4): 241-249.

127. Pisanu A, Di Chiara B, Reccia I, Uccheddu A. Oncocytic cell tumors of the thyroid: factors predicting malignancy and influencing prognosis, treatment decisions, and outcomes. *World J Surg* 2010; 34(4): 836-843.
128. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract* 2000; 6: 469-476.
129. Melck A, Bugis S, Baliski C, Irvine R, Anderson DW, Wilkins G, Zhang H, Wiseman SM. Hemithyroidectomy: the preferred initial surgical approach for management of Hurthle cell neoplasm. *Am J Surg* 2006; 191: 593-597.
130. Wang P, Lv L, Qi F, Qiu F. Increased risk of papillary thyroid cancer related to hormonal factors in women. *Tumour Biol* 2015, 36: 5127-5132.
131. Zivaljevic V, Vlajinac H, Jankovic R, Marinkovic J, Dzodic R, Sipeti Grujii S, Paunovic I, Diklic A, Zivaljevic B. Case-control study of female thyroid cancer--menstrual, reproductive and hormonal factors. *Eur J Cancer Prev* 2003, 12: 63-66.
132. Liu J, Chen G, Meng XY, Liu ZH, Dong SP. Serum levels of sex hormones and expression of their receptors in thyroid tissue in female patients with various types of thyroid neoplasms. *Pathol Res Pract* 2014; 210(12): 830-835.
133. Memon A, Darif M, Al-Saleh K, Suresh A. Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East. *Int J Cancer* 2002, 97: 82-89.
134. McHenry CR, Thomas SR, Slusarczyk SJ, Khiyami A. Follicular or Hürthle cell neoplasm of the thyroid: can clinical factors be used to predict carcinoma and determine extent of thyroidectomy? *Surgery* 1999; 126: 798-802.
135. Sippel RS, Elaraj DM, Khanafshar E, Zarnegar R, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Tumor size predicts malignant potential in Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *World J Surg* 2008; 32: 702-707.



136. Raparia K, Min SK, Mody DR, Anton R, Amrikachi M. Clinical outcomes for "suspicious" category in thyroid fine-needle aspiration biopsy: Patient's sex and nodule size are possible predictors of malignancy. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133 (5): 787-790.
137. Strazisar B, Petric R, Sesek M, Zgajnar J, Hocevar M, Besic N. Predictive factors of carcinoma in 279 patients with Hürthle cell neoplasm of the thyroid gland. *J Surg Oncol* 2010; 101 (7): 582-586.
138. Zhang YW, Greenblatt DY, Replinger D, Bargren A, Adler JT, Sippel RS, Chen H. Older age and larger tumor size predict malignancy in hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(10): 2842-2846.
139. Taneri F, Tekin E, Salman B, Anadol AZ, Ersoy E, Poyraz A, Onuk E. Huerthle cell neoplasms of the thyroid: predicting malignant potential. *Endocr Regul* 2000; 34(1): 19-21.
140. Chao TC, Lin JD, Chen MF. Surgical treatment of Hurthle cell tumors of the thyroid. *World J Surg* 2005; 29(2): 164-168.
141. Yang GC, Goldberg JD, Ye PX. Risk of malignancy in follicular neoplasms without nuclear atypia: statistical analysis of 397 thyroidectomies. *Endocr Pract* 2003; 9(6): 510-516.
142. Pu RT, Yang J, Wasserman PG, Bhuiya T, Griffith KA, Michael CW. Does Hurthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration? *Diagn Cytopathol* 2006; 34(5): 330-334.
143. Giorgadze T, Rossi ED, Fadda G, Gupta PK, Livolsi VA, Baloch Z. Does the fine-needle aspiration diagnosis of "Hürthle-cell neoplasm/follicular neoplasm with oncocyctic features" denote increased risk of malignancy? *Diagn Cytopathol* 2004; 31(5): 307-312.
144. Turanli S, Pirhan Y, Ozcelik CK, Cetin A. Predictors of malignancy in patients with a thyroid nodule that contains Hürthle cells. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 144(4): 514-517.

145. Lee KH, Shin JH, Ko ES, Hahn SY, Kim JS, Kim JH, Oh YL. Predictive factors of malignancy in patients with cytologically suspicious for Hurthle cell neoplasm of thyroid nodules. *Int J Surg* 2013; 11 (9): 898-902.
146. Khafif A, Khafif RA, Attie JN. Hürthle cell carcinoma: A malignancy of low-grade potential. *Head Neck* 1999; 21(6): 506-511.
147. Erickson LA, Jin L, Goellner JR, Lohse C, Pankratz VS, Zukerberg LR, Thompson GB, van Heerden JA, Grant CS, Lloyd RV Pathologic features, proliferative activity, and cyclin D1 expression in Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Mod Pathol* 2000; 13(2): 186-192.
148. Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, Dooley WC, Ladenson PW, Cooper DS, Ringel M, Parkerson S, Allo M, Udelsman R. Hürthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg* 1998; 227(4): 542-546.
149. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Barletta J, Cho N, Gawande A, Ruan D, Moore FD Jr, Pou K, Larsen PR, Alexander EK. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2): 564-570.
150. Raj MD, Grodski S, Woodruff S, Yeung M, Paul E, Serpell JW. Diagnostic lobectomy is not routinely required to exclude malignancy in thyroid nodules greater than four centimetres. *ANZ J Surg* 2012; 82(1-2): 73-77.
151. Ramzin S. Prevention of endemic goiter. *Med Glas* 1960; 14: 108-113.
152. Kusic Z. Endemic goiter and iodine deficiency in Yugoslavia. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 441-442.
153. Cuello C, Correa P, Eisenberg H. Geographic pathology of thyroid carcinoma. *Cancer* 1969 Jan; 23(1): 230-239.
154. Mato A, Gippini A, Peino R, Gayoso P, Uriel B. Differentiated carcinoma of the thyroid gland in an area of endemic goiter. Clinical study and prognostic correlation. *An Med Interna* 1996; 13(11): 537-540.

155. ul Haq RN, Khan BA, Chaudhry IA. Prevalence of malignancy in goitre--a review of 718 thyroidectomies. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21(4): 134-136.
156. Kim WG, Kim TY, Kim TH, Jang HW, Jo YS, Park YJ, Kim SW, Kim WB, Shong M, Park do J, Chung JH, Shong YK, Cho BY. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid in iodine-sufficient area: retrospective analysis of Korean multicenter data. *Korean J Intern Med* 2014; 29(3): 325-333.
157. Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH levels in smokers and non-smokers. The 5th Tromsø study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(7): 343-347.
158. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(2): 502-514.
159. Zivaljevic V, Slijepcevic N, Sipetic S, Paunovic I, Diklic A, Zoric G, Kalezic N. Risk factors for well-differentiated thyroid cancer in men. *Tumori* 2013, 99: 458- 462.
160. Zivaljevic V, Vlajinac H, Marinkovic J, Paunovic I, Diklic A, Dzodic R. Cigarette smoking as a risk factor for cancer of the thyroid in women. *Tumori* 2004, 90: 273-275.
161. Calandra DB, Shah KH, Lawrence AM, Paloyan E. Total thyroidectomy in irradiated patients. A twenty-year experience in 206 patients. *Ann Surg* 1985; 202(3): 356-360.
162. Tucker MA, Jones PH, Boice JD, Robinson LL, Stone BJ, Stovall M, Jenkin RD, Lubin JH, Baum ES, Siegel SE. Therapeutics radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The late effects study group. *Cancer Res* 1991; 51: 2885-2888.
163. Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77: 362-369.
164. Mathai V, Idikula J, Fenn AS, Nair A. Do long-standing nodular goitres result in malignancies? *Aust N Z J Surg* 1994; 64(3): 180-182.

165. Zivaljević V, Diklić A, Paunović I, Krgović K, Zivić R, Kazić M, Kalezić N, Bozić V, Tatić S, Havelka M. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland. *Acta Chir Iugosl* 2003; 50(3): 131-134.
166. Demeter JG, De Jong SA, Lawrence AM, Paloyan E. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery* 1991; 110(6): 956-961; discussion 961-963.
167. Oberman B, Khaku A, Camacho F, Goldenberg D. Relationship between obesity, diabetes and the risk of thyroid cancer. *Am J Otolaryngol* 2015; 36(4): 535-541.
168. Tseng CH. Sitagliptin use and thyroid cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Oncotarget* 2016. doi: 10.18632/oncotarget.8399. [Epub ahead of print]
169. Lovic D, Stojanov V, Jakovljević B, Krotin M, Jurisic V, Djordjevic D, Paunović K, Zdravkovic M, Simonovic D, Bastac D, Lovic B. Prevalence of arterial hypertension in Serbia: PAHIS study. *J Hypertens* 2013; 31(11): 2151-2157; discussion 2157.
170. Atanacković-Marković Z, Bjegović J, Janković S, Kocev N, Laaser U, Marinković J, Marković-Denić Lj, Pejčin-Stokić Lj, Penev G, Stanisavljević D, Santrić-Milićević M, Šaulić A, Šipetić-Grujičić S, Terzić-Šupić Z, Vlajinac H, . The Burden of Disease and Injury in Serbia. *Serbian Burden of Disease Study*. Belgrade: Ministry of Health of the Republic Serbia; 2003.
171. Klechova L, Gosheva-Antonova Ts. ABO and Rh blood group factors in thyroid gland diseases. *Vutr Boles* 1980; 19(4): 75-79.
172. Zivaljevic V, Slijepcevic N, Paunovic I, Diklic A, Kalezic N, Marinkovic J, Zivic R, Vekic B, Sipetic S. Risk factors for anaplastic thyroid cancer. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 815070. Epub 2014 May 18.
173. Savic S: *Imunološke karakteristike ABO sistema krvnih grupa*. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1994.
174. Sands NB, Karls S, Rivera J, Tamilia M, Hier MP, Black MJ, Gologan O, Payne RJ. Preoperative serum thyroglobulin as an adjunct to fine-needle aspiration in predicting well-differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 39(6): 669-673.

175. Petric R, Besic H, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration as a predictive factor of malignancy in small follicular and Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 282.
176. Suh I, Vriens MR, Guerrero MA, Griffin A, Shen WT, Duh QY, Clark OH, Kebebew E. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid. *Am J Surg* 2010; 200 (1): 41-46.
177. Nicolosi A, Addis E, Calò PG, Tarquini A. Hyperthyroidism and cancer of the thyroid. *Minerva Chir* 1994; 49(6): 491-495.
178. Mittendorf EA, McHenry CR. Thyroidectomy for selected patients with thyrotoxicosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:61-5.
179. Vaiana R, Cappelli C, Perini P, Pinelli D, Camoni G, Farfaglia R, Balzano R, Braga M. Hyperthyroidism and concurrent thyroid cancer. *Tumori* 1999; 85: 247-52
180. Rios A, Rodriguez JM, Balsalobre MD, Torregrosa NM, Tebar FJ, Parrilla P. Results of surgery for toxic multinodular goiter. *Surg Today* 2005;35:901-6.
181. Carmichael KA. Hürthle cell carcinoma in a patient with Graves' Disease. *Mo Med* 2009; 106(5): 366-368.
182. Karanchi H, Hamilton DJ, Robbins RJ. Hürthle cell carcinoma of the thyroid presenting as thyrotoxicosis. *Endocr Pract* 2012; 18(1): 5-9.
183. Wong CP, AuYong TK, Tong CM. Thyrotoxicosis: a rare presenting symptom of Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Clin Nucl Med* 2003; 28(10): 803-806.
184. Cerci C, Cerci S S, Eroglu E, Dede M, Kapucuoglu N, Yildiz M, Bulbul M. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med* 2007; 53: 157-160
185. Paparodis R, Imam S, Todorova-Koteva K, Staii A, Jaume JC. Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer. *Thyroid* 2014; 24(7): 1107-1114.

186. Raber W, Kaserer K, Niederle B, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients. *Thyroid* 2000; 10: 709-712.
187. Gulcelik NE, Gulcelik MA, Kuru B. Risk of malignancy in patients with follicular neoplasm: predictive value of clinical and ultrasonographic features. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 1312-1315.
188. Parikh PP, Allan BJ, Lew JI. Surgeon-performed ultrasound predictors of malignancy in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *J Surg Res.* 2013; 184(1): 247-252.
189. Lee KH, Shin JH, Ko ES, Hahn SY, Kim JS, Kim JH, Oh YL. Predictive factors of malignancy in patients with cytologically suspicious for Hurthle cell neoplasm of thyroid nodules. *Int J Surg.* 2013; 11(9): 898-902.
190. Macias CA, Arumugam D, Arlow RL, Eng OS, Lu SE, Javidian P, Davidov T, Trooskin SZ. A risk model to determine surgical treatment in patients with thyroid nodules with indeterminate cytology. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(5): 1527-1532.
191. Sippel RS, Elaraj DM, Khanafshar E, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Does the presence of additional thyroid nodules on ultrasound alter the risk of malignancy in patients with a follicular neoplasm of the thyroid? *Surgery* 2007; 142(6): 851-857.

## Biografija

Rastko Živić je rođen u gradu *Offenbach/Main* (Nemačka) 26.3.1973. godine.

Diplomirao je 1998. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, sa prosečnom ocenom 8,61.

Specijalizaciju iz opšte hirurgije započeo je 1999. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a završio je 2005. godine. Četiri godine specijalizacije proveo je u Centru za endokrinu hirurgiju KCS-e. Godinu dana specijalizacije proveo je na odeljenju Onkološke hirurgije u bolnici u *Hammelburg*-u (Nemačka).

Magistarsku tezu pod nazivom „Hirurška anatomija piramidalog režnja – značaj u operativnom lečenju štitaste žlezde” odbranio je 2009. godine, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Mentor je bio Prof. dr Radan Džodić, a komentor Prof.dr Ljubica Đorđević.

Autor je i koautor 14 radova koji su objavljeni u stranim i domaćim časopisima. Učesnik je na stranim i domaćim kongresima sa 20 radova.

Koautor je u knjizi „Istorija kolorektalne hirurgije” (BP Vekić, Beograd, 2011).

Subspecijalizaciju iz endokrine hirurgije je započeo 2014. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Od 2006. godine je zaposlen na Klinici hirurgiju KBC-a „Dr Dragiša Mišović – Dedinje”, Beograd.

Od 2012. godine je načelnik Odeljenja za specijalističko-konsultativne preglede, Klinike za hirurgiju KBC-a „Dr Dragisa Mišović – Dedinje“, Beograd.

Od 2014. godine je klinički asistent za užu naučnu oblast Hirurgija sa anesteziologijom (opšta hirurgija) na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a **Rastko Živić**

broj upisa

Izjavljujem

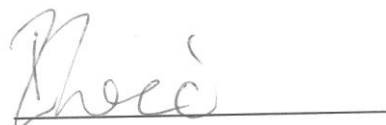
da je doktorska disertacija pod naslovom

**Prediktivni faktori maligniteta kod bolesnika sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde.**

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 4.7.2016. godine





Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora **Rastko Živić**

Broj upisa

Studijski program

Naslov rada **Prediktivni faktori maligniteta kod bolesnika sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde.**

Mentor **prof. dr Aleksandar Diklić**; komentor **prof. dr Sandra Šipetić-Grujičić**

Potpisani **Rastko Živić**

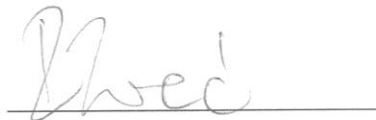
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

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

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 4.7.2016. godine



Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

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

### **Prediktivni faktori maligniteta kod bolesnika sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde.**

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 4.7.2016. godine



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.