

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Goran V. Zorić**

**DEFINISANJE PREDIKTIVNIH FAKTORA BIOLOŠKOG PONAŠANJA  
FOLIKULSKIH TUMORA ŠTITASTE ŽLEZDE**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2018.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**  
**FACULTY OF MEDICINE**

**Goran V. Zorić**

**DEFINITION OF BIOLOGICAL BEHAVIOR PREDICTIVE FACTORS  
FOR FOLLICULAR THYREOID TUMORS**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2018.**

**MENTOR: Prof. dr Vladan Živaljević**, hirurg, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

**KOMENTOR: Prof. dr Marina Nikolić-Đurović**, internista-endokrinolog, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

**ČLANOVI KOMISIJE:**

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

2. **Prof. dr Svetislav Tatić**, patolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

3. **Doc. dr Božidar Odalović**, hirurg, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Prištini s privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

***Od srca se zahvaljujem:***

- ***Mentoru, prof. dr Vladanu Živaljeviću, na podršci, saradnji, prenetom znanju, na prijateljstvu, iskrenoj naučnoj i stručnoj podršci koju mi pruža od početka mog rada u Centru za endokrinu hirurgiju.***
- ***Predsedniku komisije, prof. dr Ivanu Paunoviću, mom hirurškom ocu i prijatelju, na bezrezervnoj podršci, poverenju, prenetom znanju i prilici za rano osamostaljivanje u odličnim uslovima koje mi je omogućio tokom mog hirurškog razvoja i rada.***
- ***Prof. dr Aleksandru Dikliću i mr sc. med. dr Kseniji Krgović, mojim učiteljima hirurgije, na nesebičnoj podršci, dobronamernosti i prenošenju znanja, strasti i posvećenosti tokom bavljenja endokrinom hirurgijom.***
- ***Dr sc. med. Zoranu Bukumiriću na pomoći, entuzijazmu, predanosti i inicijativi tokom obrade, tumačenja i prezentacije statističkih rezultata ovog rada.***
- ***Prof. dr Marini Nikolić-Đurović, komentoru, na pomoći u realizaciji teze.***
- ***Članovima komisije, prof. dr Svetislavu Tatiću i doc. dr Božidaru Odaloviću na prijateljstvu i saradnji tokom hirurškog rada.***
- ***Prof. dr Neveni Kalezić, dr Anki Tošković i svim zaposlenima u Centru za endokrinu hirurgiju i Službi za patologiju KCS u Beogradu na pomoći i razumevanju tokom izrade ove disertacije.***
- ***Prijateljima koji su me podržavali tokom izrade ove disertacije.***
- ***Porodici, supruzi Tamari, ćerki Anđeli, roditeljima Dušanki, Vukašinu i sestri Morani. Hvala Vam na strpljenju, motivaciji, ljubavi, veri i podršci koje ste uložili u mene i bez koje bavljenje hirurgijom i izrada ove disertacije ne bi bila moguća.***

***Posvećeno Anđeli i Tamari***

# DEFINISANJE PREDIKTIVNIH FAKTORA BIOLOŠKOG PONAŠANJA FOLIKULSKIH TUMORA ŠTITASTE ŽLEZDE

## Rezime

**Uvod:** Prema raspoloživim dijagnostičkim metodama nije moguće preoperativno razlikovati benigne od malignih folikulskih tumora štitaste žlezde, a najčešće ni intraoperativno zbog veoma slične ćelijske morfologije folikulskih adenoma i folikulskih karcinoma i nemogućnosti citološkog dokaza invazije kapsule ili krvnih sudova karakteristične za folikulske karcinome. U ovoj studiji, tražili smo moguće prediktivne faktore biološkog ponašanja odnosno maligniteta kod pacijenata s folikulskim karcinomom štitaste žlezde koji bi omogućili ispravnu selekciju pacijenata za hirurško lečenje, a potom i izvođenje adekvatnog tipa operacije kod bolesnika s folikulskom tireoidnom neoplazmom.

**Metod:** Ovom retrospektivnom studijom su bili obuhvaćeni svi pacijenti operisani zbog postojanja folikulskog tumora štitaste žlezde u Centru za endokrinu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu tokom petogodišnjeg perioda (2008-2012). U istraživanje su uključena 263 operisana pacijenta. Na osnovu definitivnog histopatološkog nalaza ispitanici su podeljeni u dve grupe; folikulske adenome (97) i folikulske karcinome (166). Najvažnije demografske i kliničke karakteristike analizirane su univarijantnom i multivarijantnom logističkom regresionom analizom. Potom je formiran nomogram tj. dvodimenzionalni dijagram koji omogućava približno grafičko izračunavanje verovatnoće postojanja maligniteta kod pacijenata s dijagnozom folikulske lezije štitaste žlezde odnosno primenu rezultata ovog rada u praksi.

**Rezultati:** U grupi pacijenata operisanih zbog folikulskog adenoma (19 osoba muškog i 78 ženskog pola) starosna dob je iznosila 19-79 godina s prosečnom starošću od 50 godina. U grupi pacijenata operisanih zbog folikulskog karcinoma (35 muških, 131 ženska osoba) starosna dob je bila 15-78 godina, a prosečna starost 48 godina. Univarijantnom analizom pokazano je da se koncentracija tireoglobulina  $\geq 500$  ng/ml, promer tumora  $< 30$  mm, prisustvo više od jednog tireoidnog čvora i nalaz afunkcijskog/hipofunkcijskog čvora značajno češće nalaze kod folikulskog karcinoma u odnosu na folikulski adenom. Nezavisni prediktivni faktori maligniteta bili su povišena preoperativna koncentracija tireoglobulina  $\geq 500$  ng/ml i prisustvo više od jednog čvora. Ovi rezultati su, u cilju primene u praksi, prikazani i nomogramom, dvodimenzionalnim dijagramom dizajniranim da omogući približno preoperativno grafičko izračunavanje

verovatnoće postojanja maligniteta kod pacijenata s dijagnozom folikulske lezije nakon aspiracione biopsije tankom iglom.

**Zaključak:** Povišena preoperativna koncentracija tireoglobulina  $\geq 500$  ng/ml i prisustvo više od jednog čvora su nezavisni prediktori maligniteta folikulskih karcinoma štitaste žlezde.

**Ključne reči:** folikulski adenom, folikulski karcinom, nomogram, prediktori maligniteta, tireoglobulin, tireoidektomija.

**Naučna oblast:** Medicina.

**Uža naučna oblast:** Endokrina hirurgija

# DEFINITION OF BIOLOGICAL BEHAVIOR PREDICTIVE FACTORS FOR FOLLICULAR THYROID TUMORS

## Abstract

**Introduction:** Establishing a preoperative diagnosis of thyroid follicular tumors is difficult due to the fact that the cell morphology of adenomas and carcinomas are similar and that capsular and vascular invasion cannot be determined by cytology. We analyzed predictive factors of biological behavior i.e. follicular carcinoma in order to enable a surgeon to indicate operative treatment and to perform an adequate operation for each patient with a follicular neoplasm.

**Method:** In this retrospective study, we analyzed medical records of all patients with follicular thyroid tumors operated at Center for Endocrine Surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade between 2008 and 2012. A total of 263 operated patients were included and divided into follicular adenomas (97) and follicular carcinomas (166) based on the histopathology results. The most important demographic and clinical characteristics were analyzed by univariate and multivariate logistic regression analysis. Then, based on our results we formed a nomogram, a two-dimensional diagram designed to enable estimation of preoperative probability of malignancy in patients with diagnosis of the thyroid follicular lesion.

**Results:** In adenoma group (19 males, 78 females) age range was 19-79, mean age 50. In carcinoma group (35 males, 131 females) age range was 15-78, mean age 48. Univariate analysis showed that thyroglobulin concentration  $\geq 500$  ng/ml, tumor diameter  $< 30$  mm, presence of more than one thyroid nodule and an afunctional/hypofunctional nodule were significantly more frequent in follicular carcinoma than in follicular adenoma. Independent predictive factors of malignancy were elevated preoperative thyroglobulin concentration  $\geq 500$  ng/ml and presence of more than one nodule. Based on our results we formed a nomogram, a two-dimensional diagram designed to enable estimation of preoperative probability of malignancy in patients with diagnosis of the thyroid follicular lesion by fine needle aspiration biopsy.

**Conclusion:** Elevated preoperative thyroglobulin concentration  $\geq 500$  ng/ml and the presence of more than one nodule are independent predictors of malignancy for follicular thyroid carcinomas.

**Key words:** follicular adenoma, follicular carcinoma, nomogram, predictors of malignancy, thyroglobulin, thyroidectomy.

**Scientific field:** Medicine

**Special topic:** Endocrine surgery



## Sadržaj

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Folikularni tumori štitaste žlezde – histološke i demografske karakteristike.....	1
1.2. Klinička prezentacija folikularnih tumora štitaste žlezde.....	6
1.3. Dijagnostičke procedure.....	7
1.4. Prognoza.....	10
1.5. Lečenje.....	11
1.6. Hiruška anatomija i embriogeneza štitaste i paraštitastih žlezda.....	12
1.7. Biopsija tankom iglom i “ex tempore” biopsija.....	15
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>19</b>
<b>3. MATERIJAL I METOD.....</b>	<b>20</b>
3.1. Tip studije, mesto i vreme istraživanja.....	20
3.2. Ispitanici.....	21
3.3. Prikupljenje podataka.....	21
3.4. Statistička analiza.....	23
<b>4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>25</b>
4.1. Struktura ispitanika s obzirom na tip folikularnog tumora.....	25
4.2. Raspodela ispitanika prema polu, starosti i pušačkom statusu.....	26
4.3. Raspodela ispitanika prema dužini trajanja bolesti i tipu operacije.....	29
4.4. Raspodela ispitanika prema veličini nodusa, nodularnosti i multifokalnosti tumora.....	32

4.5. Raspodela ispitanika prema prisustvu mikrokalifikacija, ehogenosti i vaskularizaciji nodusa.....	37
4.6. Raspodela ispitanika prema scintigrafskom nalazu i funkciji štitaste žlezde.....	40
4.7. Raspodela ispitanika prema vrednosti titra tireoglobulina (Tg), antitela protiv tireoglobulina (AntiTgAt) i antitela protiv tireoidne peroksidaze (AntiTPOAt).....	42
4.8. Raspodela ispitanika prema udruženosti s benignim oboljenjima štitaste žlezde.....	45
4.8.1. Raspodela ispitanika prema udruženosti s tipovima benignih oboljenja štitaste žlezde.....	46
4.9. Raspodela ispitanika prema udruženosti s malignim oboljenjima štitaste žlezde.....	49
4.9.1. Raspodela ispitanika prema udruženosti s tipovima malignih oboljenja štitaste žlezde.....	50
4.10. Raspodela ispitanika prema postojanju malignih tumora drugih organa.....	53
4.11. Raspodela ispitanika prema oboljevanju od arterijske hipertenzije i diabetes mellitusa.....	54
4.12. Raspodela ispitanika prema AB0 krvnoj grupi i Rh faktoru.....	55
4.13. Raspodela ispitanika prema porodičnoj anamnezi.....	58
4.14. Univarijantna regresiona analiza.....	60
4.15. Multivarijantna regresiona analiza.....	62
4.16. Nomogram za preoperativno izračunavanje verovatnoće postojanja maligniteta folikularnog tumora štitaste žlezde.....	63
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>64</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>76</b>

<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>79</b>
---------------------------	-----------

### 1.1. Folikularni tumori štitaste žlezde – histološke i demografske karakteristike

U opštoj populaciji su benigni tumori štitaste žlezde višestruko češći nego maligni, ali je njihov broj u grupi operisanih pacijenata približan i što je veći procenat malignih tumora, to je bolja selekcija pacijenata za operativno lečenje. U benigne tumore štitaste žlezde spadaju koloidni adenom, folikularni adenom, oksifilni adenom i ciste štitaste žlezde. Karcinomi štitaste žlezde su relativno retki, iako su najčešći maligni tumori endokrinog sistema. Njihova godišnja incidencija iznosi oko 5%000, u strukturi obolelih od svih malignih tumora učestvuju sa oko 1%, a odgovorni su za umiranje kod oko 0,25% obolelih od malignih tumora. (1, 2)

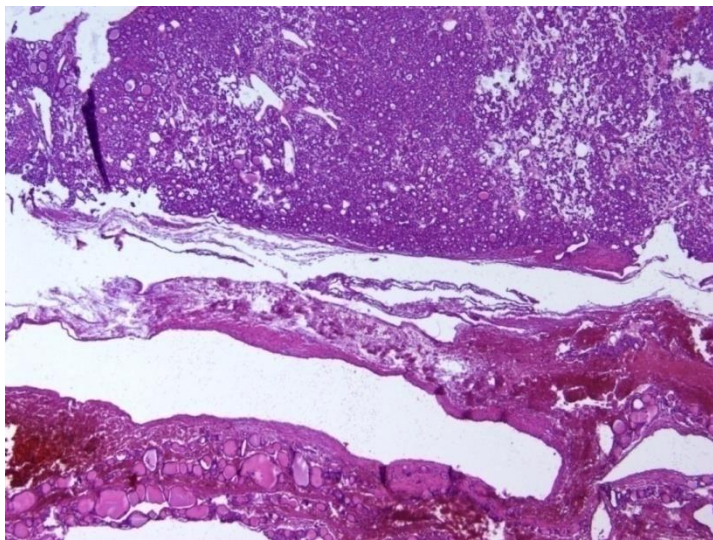
Primarni karcinomi štitaste žlezde se, prema vrsti ćelije iz koje nastaju, dele u dve grupe: veću (oko 90%) koju čine papilarni, folikularni, oksifilni i anaplastični karcinom koji su porekla iz folikuske ćelije i manju (oko 10%) koju u koju spada medularni karcinom porekla kalcitonin produkujućih ćelija. U strukturi malignih tumora štitaste žlezde, udeo papilarnog karcinoma iznosi 70%, folikularnog 15-20%, medularnog 5%, a anaplastični tireoidni karcinom i limfom štitaste žlezde čine preostalih 5% ovih maligniteta.

Grupi folikularnih tumora štitaste žlezde pripadaju folikularni adenom i folikularni karcinom.

Folikularni adenom je veoma čest tumor štitaste žlezde, a u oko 5% se radi o toksičnom adenomu tj. autonomnoj hipersekreciji tireoidnih hormona. Češće se javljaju kod mlađih i osoba srednjih godina. Većina folikularnih adenoma ima monoklonsko poreklo (5). Na slikama 1 i 2 su prikazani makroskopski i histopatološki izgled folikularnog adenoma štitaste žlezde.



Slika 1. Makroskopski izgled preseka folikulskog adenoma štitaste žlezde



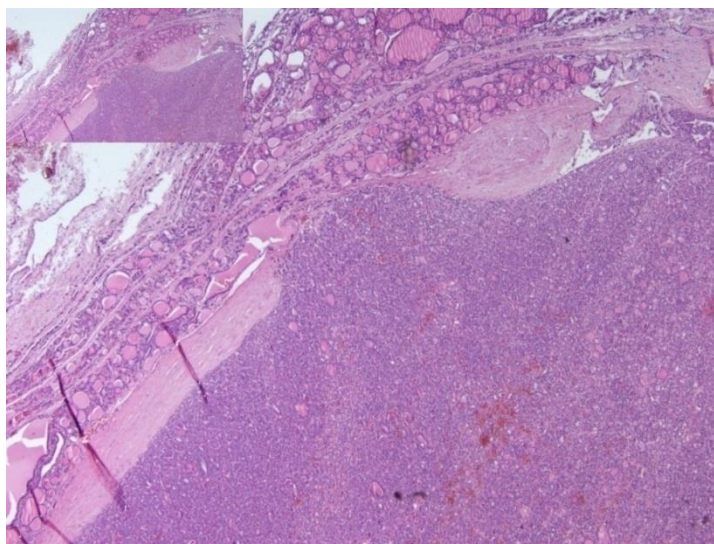
Slika 2. Histopatološki nalaz folikulskog adenoma štitaste žlezde

Histološku definiciju folikulskog karcinoma štitaste žlezde prvi je izneo *Graham* (3) 1914. godine, a naučni rad pod nazivom “Malignant epithelial tumors of the thyroid with special reference to invasion of blood vessels” objavljen je 1924. godine. Podelu na minimalno invazivni (MIFTC) i široko invazivni folikularni karcinom štitaste žlezde (WIFTC) učinili su *Hedinger* i

saradnici (4) 1988. godine. Na slikama 3 i 4 su prikazani makroskopski i histopatološki izgled folikulskog karcinoma štitaste žlezde.

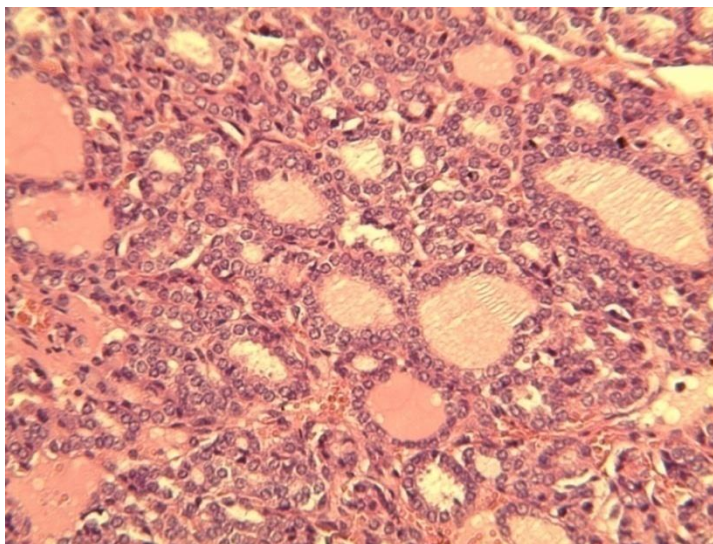


Slika 3. Makroskopski izgled preseka folikulskog karcinoma štitaste žlezde



Slika 4. Histopatološki nalaz folikulskog karcinoma štitaste žlezde s probojem kapsule

Folikulski karcinom je redak, dok je folikulska varijanta papilarnog karcinoma mnogo češća zbog čega ima veliku diferencijalno dijagnostičku i kliničku važnost (slika 5).



Slika 5. Histopatološki nalaz folikulske varijante papilarnog karcinoma štitaste žlezde

Smanjena učestalost folikulske varijante papilarnog karcinoma je posledica unosa joda, ali i promena u nomenklaturi. Folikularni karcinom se javlja u starijem uzrastu, petoj i šestoj deceniji, 2-4 puta je češći kod žena, a veoma redak kod dece. Prosečna starost obolelih je za deceniju do dve veća u odnosu na papilarni karcinom. Naslednost ovog tumora nije dokazana kao niti transformacija folikulske varijante papilarnog karcinoma u folikularni karcinom, iako ima nekoliko činjenica koje govore u njen prilog (monoklonsko poreklo, citogenetske abnormalnosti i česta onkogeno aktivacija kod adenoma i karcinoma). Folikularni karcinomi su uglavnom solitarni, s fibroznom kapsulom i skloni hematogenoj diseminaciji. U oko 1% pacijenata folikularni karcinom se javlja u vidu toksičnog adenoma s autonomnom hipersekrecijom tireoidnih hormona. Klinički, makroskopski i citološki se ne razlikuju od folikularnih adenoma (5,6).

Na tabeli 1 je prikazana poslednja histološka klasifikacija tumora štitaste žlezde prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji iz 2017. godine. Uz raniju podelu na minimalno i široko izvazivni, prema novijoj klasifikaciji postoji i treći tip, inkapsulirani angioin vazivni folikularni karcinom štitaste žlezde (tabela 1).

Tabela 1. Histološka klasifikacija tumora štitaste žlezde (Svetska zdravstvena organizacija, 2017)

<b>Klasifikacija tumora štitaste žlezde prema SZO (2017)</b>	<b>Šifra</b>
<b>Folikularni adenom</b>	8330/0
<b>Hijalinizirajući trabekularni tumor</b>	8336/1
<b>Ostali inkapsulirani folikulski tumori štitaste žlezde</b>	
Folikulski tumor neizvesnog malignog potencijala	8335/1
Dobro-diferentovani tumor neizvesnog malignog potencijala	8348/1
Neinvazivna folikulska neoplazma s papilarnim jedarnim osobinama	8349/1
<b>Papilarni karcinom štitaste žlezde</b>	
Papilarni karcinom	8260/3
Folikularna varijanta papilarnog karcinoma	8340/3
Inkapsulirana varijanta papilarnog karcinoma	8343/3
Papilarni mikrokarcinom	8341/3
Kolumnarna varijanta papilarnog karcinoma	8344/3
Onkocitna varijanta papilarnog karcinoma	8342/3
<b>Folikulski karcinom štitaste žlezde</b>	8330/3
Minimalno invazivni	8335/3
Inkapsulirani angioinvazivni	8339/3
Široko invazivni	8330/3
<b>Tumor Hurthle-ovih (onkocitnih) ćelija</b>	
Adenom	8290/0
Karcinom	8290/3
<b>Slabo diferentovani karcinom štitaste žlezde</b>	8337/3
<b>Anaplastični karcinom štitaste žlezde</b>	8020/3
<b>Karcinom skvamoznih ćelija</b>	8070/3
<b>Medularni karcinom štitaste žlezde</b>	8345/3
<b>Mešoviti medularni i folikularni karcinom</b>	8346/3
<b>Mukoepidermoidni karcinom</b>	8430/3
<b>Sklerozantni mukoepidermoidni karcinom s eozinofilijom</b>	8430/3
<b>Mucinozni karcinom</b>	8480/3
<b>Ektopični timom</b>	6580/3
<b>Tumor epitelijalnih vretenastih ćelija s timusnom diferencijacijom</b>	8588/3
<b>Intratireoidni timični karcinom</b>	8589/3
<b>Paragangliomi i mezenhimni (stromalni) tumori</b>	
Paragangliom	8693/3
Tumori ovojnice perifernih nerava	
Schwannoma	9560/0
Maligni tumor periferne nervne ovojnice	9540/3



Benigni vaskularni tumori	
Hemangiom	9120/0
Kavernozni hemangiom	9121/0
Limfangiom	9170/0
Angiosarkom	9120/3
Tumori glatkih mišića	
Leiomiom	8890/0
Leiomiosarkom	8890/3
Solitarni fibrozni tumor	8815/1
<b>Hematolimfoidni tumori</b>	
Histiocitoza Langerhans-ovih ćelija	9751/3
Rosai-Dorfman-ovo oboljenje	
Folikularni sarkom dendritičnih ćelija	9758/3
Primarni tireoidni limfom	
<b>Tumori germinativnih ćelija</b>	
Benigni teratom	9080/0
Nezreli teratom	9080/1
Maligni teratom	9080/3
<b>Sekundarni tumori</b>	

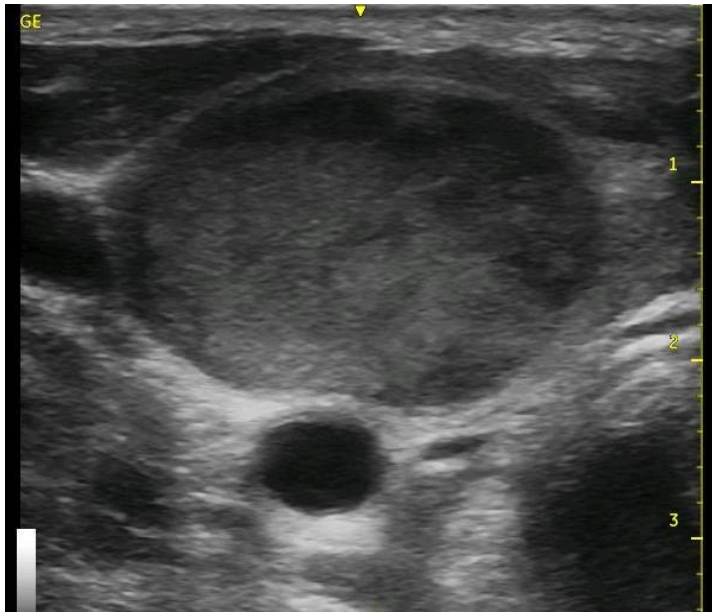
## 1.2. Klinička prezentacija folikulskih tumora štitaste žlezde

U kliničkoj slici, i za benigne i za većinu malignih neinvazivnih folikulskih tumora štitaste žlezde karakterističan je nalaz solitarnog nodusa sporog rasta, mekše konzistencije s očuvanom pokretljivošću pri gutanju, a intenzitet kompresivnih smetnji u vidu poremećaja fonacije, gutanja, disanja i nadražajnog kašlja zavisi od veličine i položaja nodusa. Cistična degeneracija se retko javlja kod folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma. Tipično je i odsustvo cervikalne limfonodopatije kod folikulskog karcinoma, ona se izuzetno retko javlja pa u slučaju njenog prisustva treba posumnjati na folikularnu varijantu papilarnog karcinoma ili oksifilni karcinom štitaste žlezde. Promuklost, disfagija i dispneja su česta pojava kod infiltrativnih široko invazivnih ekstratireoidnih folikulskih karcinoma. U slučaju angioinvazivnog folikulskog karcinoma, česta je pojava plućnih i koštanih metastaza, mada su moguće i metastaze u jetri, mozgu i nadubrežnim žlezdama. Opisane su kutane meatastaze, kao i metastaze u pituitarnoj žlezdi, Retko, udaljene metastaze su moguće i kod inkapsuliranih formi

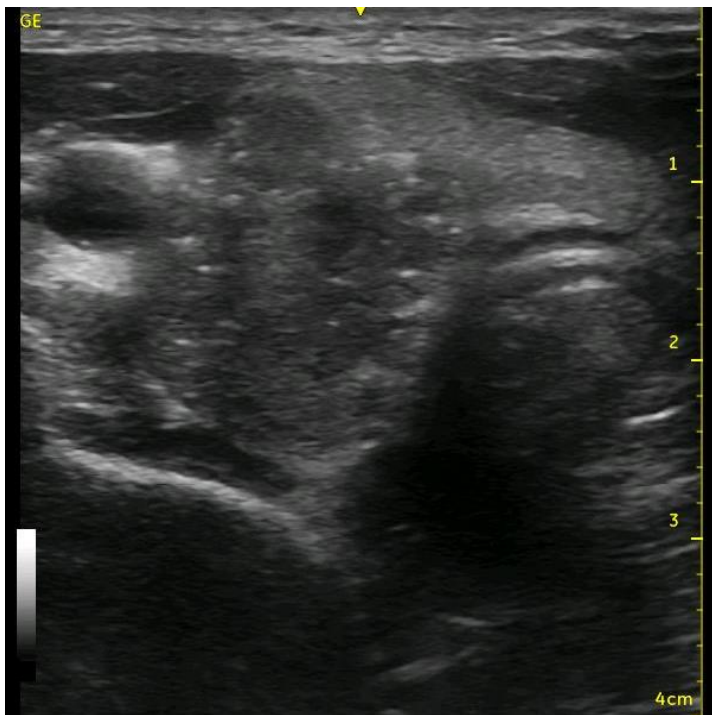
ovog tumora. Ako je prva manifestacija bolesti prisustvo udaljene metastaze, poželjno je pre planiranja operativnog lečenja biopsijom dokazati poreklo metastaze iz štitaste žlezde (7-14).

### **1.3. Dijagnostičke procedure**

Dijagnostičke procedure kod folikulskih tumora štitaste žlezde se svode na isključivanje malignog karaktera promene. U prilog benignog folikulskog tumora govore anamnestički podaci o dužem postojanju tumora koji nije menjao veličinu i ultrasonografske karakteristike, odsustvo kompresivnih smetnji, disfonije i neizloženost zračenju glave i vrata. Fizikalnim pregledom najčešće se palpira pokretan meko-elastičan nodus. Nodus slabije pokretljivosti pri gutanju, fiksiran za okolna tkiva i obično većih dimenzija ukazuje na malignitet. Iako ne postoji marker koji bi mogao preoperativno da se iskoristi za razlikovanje benignih i malignih folikulskih tumora, novija istraživanja su pokazala da serumski tireoglobulin može imati značaj u preoperativnom diferenciranju ovih tumora. Najčešće korišćena lokalizaciona dijagnostička procedura je ultrasonografija kojom može precizno da se prikaže izgled, veličina, prokrvljenost promene i postavi sumnja na infiltraciju okolnih tkiva. Nalaz metastatski izmenjenih limfnih nodusa isključuje folikulski karcinom, ali može biti prisutan kod folikulske varijante papilarnog karcinoma, oksifilnog ili medularnog karcinoma koji se lako potvrđuje nalazom povišene vrednosti serumskog kalcitonina. Na slikama 6 i 7 su prikazani ultrasonografski nalazi folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde.

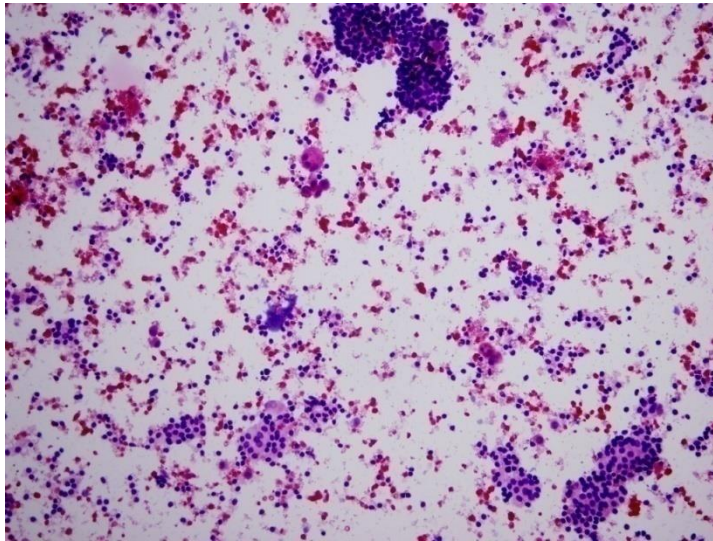


Slika 6. Ultrasonografski nalaz folikularnog adenoma štitaste žlezde



Slika 7. Ultrasonografski nalaz folikularnog karcinoma štitaste žlezde

Aspiraciona biopsija tankom iglom predstavlja “zlatni standard” u preoperativnoj evaluaciji nodusa štitaste žlezde, ali kod folikularnih tumora štitaste žlezde dobija se citopatološki nalaz folikularne lezije (slika 8). Razlog je u tome što citološki nalaz opisuje izgled ćelije, a ne odnos prema okolnim strukturama (u ovom slučaju kapsularnu i vaskularnu invaziju) koji predstavlja glavni kriterijum za dijagnozu malignog folikularnog tumora.



Slika 8. Citopatološki nalaz folikularne lezije štitaste žlezde

Potreba za scintigrafskim pregledom štitaste žlezde je veoma smanjena zbog primene ultrazvučnog pregleda, aspiracione biopsije i činjenice da i hladni nodusi (slika 9) mogu biti benigne prirode kao što su benigni i nodusi koji vezuju farmak. Ipak, nalaz scintigrafije je još uvek koristan u potvrđivanju funkcijske prirode čvora u slučaju niskog ili nemiernog tireotropina (TSH), kod nalaza autonomnog funkcijskog čvora u polinodoznoj strumi i u slučaju nejasne povezanosti štitaste žlezde s promenom u medijastinumu ili vratu (7).



Slika 9. Scintigrafski nalaz folikularnog karcinoma štitaste žlezde u vidu afunkcijskog nodusa

Na standardnom radiografskom snimku pluća može se postaviti dijagnoza dislokacije i kompresije traheje, retrosternalne lokalizacije štitaste žlezde, primarnih i metastatskih promena na plućima. U slučaju nejasnog nalaza od koristi su multislajсна kompjuterizovana tomografija i nuklearna magnetna rezonanca. Traheobronhoskopija i ezofagoskopija su indikovane kod infiltracije traheje i ezofagusa.

#### **1.4. Prognoza**

U pogledu prognoze, najnepovoljniji prognostički faktor je prisustvo udaljenih metastaza, potom stepen angioinvazivnosti tumora, veličina tumora, ekstratireoidna ekstenzija i prisustvo cervikalnih limfnih metastaza. Prisustvo udaljenih metastaza govori o fatalnom završetku bolesti u narednih pet godina. Kod izrazite angioinvazivnosti, petogodišnje preživljavanje se javlja kod

manje od polovine lečenih pacijenata. Povoljni prognostički faktori su mlađe životno doba (do 50 godina), inkapsulirani neinvazivni ili minimalno invazivni karcinomi, veličina tumora ispod 5 cm i odsustvo metastaza. Tokom dvadesetogodišnjeg perioda praćenja operisanih pacijenata s ovakvim povoljnim prognostičkim faktorima, mortalitet je iznosio 2-5% (15). Svi ovi podaci, osim stepena angioinvazivnosti tumora, su dostupni hirurgu preoperativno ili intraoperativno i dragoceni su u odabiru optimalnog načina lečenja (5). Vrednost serumskog tireoglobulina predstavlja najvažniji tumorski marker i odličan prognostički faktor nakon totalne tireoidektomije kod pacijenata obolelih od folikularnog karcinoma štitaste žlezde. U tu svrhu je potrebno pratiti i vrednost tireoglobulinskih antitela jer njihove povišene vrednosti mogu dovesti do lažno negativnog rezultata tireoglobulina. Pacijenti s nimerljivim ili veoma niskim tireoglobulinom uz TSH stimulaciju (pred kontrolnu scintigrafiju) godinu dana nakon izvedene operacije i ablacije radioaktivnim Jodom imaju odličnu prognozu.

## **1.5. Lečenje**

Osnovni način lečenja folikularnih tumora štitaste žlezde je hirurški, naročito ako uzmemo u obzir činjenicu da se bez definitivnog patohistološkog nalaza nakon operacije ne može znati da li je folikularni tumor benigne ili maligne prirode. Operacije manje opsežne od lobektomije nemaju mesto u hirurgiji tumora štitaste žlezde. U slučaju izvedene hemitireoidektomije, reoperacija odnosno kompletiranje tireoidektomije nije neophodno ako se radi o mlađoj osobi s malim inkapsuliranim neinvazivnim karcinomom. Kod ovih pacijenata neophodno je praćenje uz supresivnu terapiju L-tiroksinom koja je obavezna i nakon totalne tireoidektomije koja bi, ipak, trebala biti standardna procedura u lečenju folikularnih karcinoma. Dragocena prednost izvođenja totalne tireoidektomije u ovim slučajevima je upotreba tireoglobulina kao markera u praćenju ovih pacijenata, kao i mogućnost dopunskog lečenja udaljenih metastaza i recidiva tumora upotrebom radioaktivnog I131. Ipak, važno je biti kritičan u primeni dopunske terapije I131, imati u vidu mogućnost pojave neželjenih posledica, uzeti u obzir starost pacijenta, planiranje trudnoće kada se ona pod određenim uslovima može privremeno odložiti uz praćenje vrednosti tireoglobulina kao markera. Ako dođe do porasta vrednosti tireoglobulina, moguće je i kasnije sprovesti terapiju. Potrebno je pratiti i pacijente s definitivnim histopatološkim nalazom benignog folikularnog tumora, a razlog je što angioinvazija odnosno invazija kapsule štitaste

žlezde tumorom nije prisutna na većini preseka. Transkutano zračenje se koristi u slučaju izostanka terapije radioaktivnim jodom što se veoma retko dešava zbog folikulske strukture karcinoma (7,16,17).

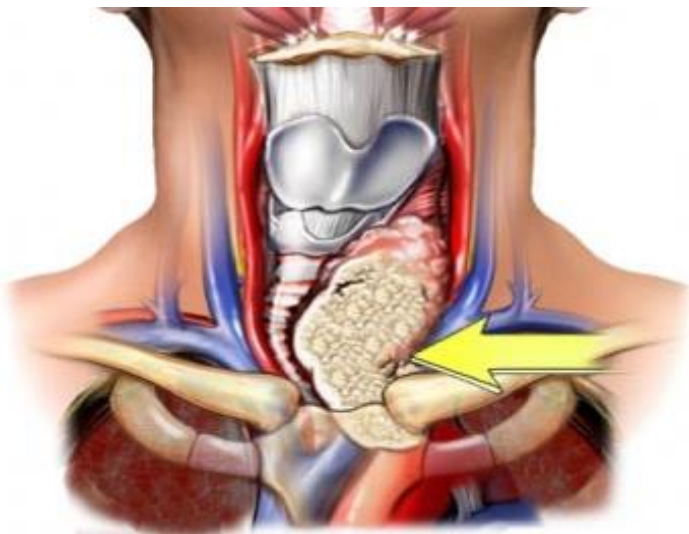
Rizik progresije inkapsuliranih folikulskih tumora štitaste žlezde, prema konsenzusu ESES-a (Evropskog udruženja endokrinih hirurga) (18), prikazan je u tabeli 2.

Tabela 2. Rizik progresije inkapsuliranih folikulskih tumora štitaste žlezde

<b>Inkapsulirana neoplazma štitaste žlezde</b>	<b>Rizik progresije</b>
Folikulski adenom	Nema rizika
Minimalno invazivni (inkapsulirani) folikulski karcinom	
Samo s kapsularnom invazijom	Minimalan rizik
Prisustvo $\leq 3$ vaskularne invazije	(Veoma) nizak rizik
Prisustvo $> 3$ vaskularne invazije	Srednji/visok rizik
Inkapsulirana folikularna varijanta papilarnog karcinoma	Nizak rizik
Inkapsulirani slabo diferentovani karcinom	Visok rizik

## 1.6. Hiruška anatomija i embriogeneza štitaste i paraštitastih žlezda

Ove operacije se izvode na malom prostoru sa mnogo vitalnih struktura što zahteva minuciozan hirurški rad. Tireoidna žlezda je u neposrednom odnosu sa vitalnim organima visceralne lože vrata – trahejom, larinksom, farinksom i ezofagusom koji su zbijeni na malom prostoru. Inflamatorna, degenerativna i neoplastična oboljenja tireoidne žlezde mogu da dovedu do bitnog remećenja normalnih anatomskih odnosa usled kompresije i(li) infiltracije ovih organa. (slika 10)



Slika 10. Poremećaj anatomskih odnosa usled kompresivnog efekta uvećane štitaste žlezde

U bliskom anatomskom odnosu sa štitastom i paraštitastom žlezdom su i laringealni nervi, sadržaj karotidne lože i limfni nodusi visceralnog prostora vrata što ima izuzetan značaj u ovoj hirurgiji.

Štitasta žlezda je najveći izolovani endokrini organ kod čoveka, težine 10 do 20 grama, koji pokriva anterolateralni deo gornjih trahealnih prstenova (od II do IV) i larinks do polovine tireoidne hrskavice. Ona sintetiše dve vrste hormona – T3, T4 i kalcitonin. Njeni hormoni deluju na skoro sve ćelije organizma. Neophodni su za rast, mentalni razvoj, reprodukciju, mijelinizaciju nervnih vlakana, razvoj dendrita, maturaciju nervnih vlakana, oksidativnu fosforilaciju, termogenezu, regulaciju metaboličkih procesa. Kalcitonin inhibira osteolitičnu aktivnost osteoklasta i oslobađanje kalcijuma iz kostiju u krvotok, ali kod ljudi nije potvrđen značajniji uticaj na kalcemiju, za razliku od nekih životinjskih vrsta. Naime, pokazalo se da ni kod bolesnika sa medularnim karcinomom (sa značajno povećanim kalcitoninom), kao niti nakon totalne tireoidektomije, ne dolazi do značajnijeg odstupanja sadržaja kalcijuma u plazmi (19,20). Folikularni aparat vodi poreklo iz endoderma primitivnog farinksa, a sinteza T3 se uočava prvi put krajem 12. nedelje embriogeneze, dok se osovina hipofiza–tireoidna žlezda uspostavlja u 18. nedelji. Lateralni tireoidni primordijum potiče iz ventralnog dela četvrtog škržnog špaga i čine ga neuroektodermalne ćelije – parafolikulske ili C-ćelije koje proizvode polipeptidni hormon



kalcitonin i čine 1-2% ukupne mase štitaste žlezde. Ove ćelije se nalaze u lateralnom delu lobusa štitaste žlezde što ima poseban značaj u operacijama medularnog karcinoma štitaste žlezde.

Za hirurgiju štitaste žlezde se kaže da je to hirurgija rekurentnih nerava i paraštitastih žlezda.

Poznavanje embriogeneze omogućava razumevanje anatomije, broja i pozicije paraštitastih žlezda. Gornje paraštitaste žlezde potiču od dorzalnog dela četvrtog škržnog špaga zajedno sa lateralnim delom lobusa štitaste žlezde. Donje paraštitaste žlezde potiču od dorzalnog dela trećeg škržnog špaga, zajedno sa timusom. Prosečna težina zdrave paraštitaste žlezde iznosi 35-50 mg. U većini slučajeva, gornje paraštitaste žlezde leže na zadnjem delu gornje polovine lobusa štitaste žlezde iznad donje tireoidne arterije i iza rekurentnog laringealnog nerva. Mesto ukrštanja ove dve strukture zove se tačka neuro-vaskularne intersekcije. Donje paraštitaste žlezde se „normalno“ tj. najčešće nalaze na lateralnoj ili posteriornoj površini donjeg pola štitaste žlezde. Četiri žlezde su prisutne u 80% pacijenata, pet u 7%, šest u 3%, tri u 8%, a jedna do dve ili više od šest samo u 1% slučajeva<sup>8</sup>. Gornje paraštitaste žlezde tokom embriogeneze ne prelaze veliku distancu zbog čega je njihova lokalizacija konstantnija, a najčešće ektopije su iza ezofagusa i u zadnjem gornjem medijastinumu, dok donje mnogo češće zauzimaju ektopične pozicije pri čemu mogu da leže u tireotimičnom ligamentu, timusu, medijastinumu, intratireoidno, u karotidnoj ovojnici, kao i u visokoj nedescendentnoj poziciji.

Zadnja površina gornjeg pola tireoidne žlezde pruža se do hipofarinksa. Niz donji konstriktor farinksa, neposredno ispod gornjeg pripoja sternotireoidnog mišića, spušta se ramus eksternus - motorna grana gornjeg laringealnog nerva i inervira krikotireoidni mišić koji je po svojoj funkciji tenzor plicae vocalis. Lezija ove grane dovodi do gubitka sposobnosti produkcije visokih tonova i bržeg zamaranja pri govoru što je posebno značajno za osobe koje profesionalno koriste glas. U oko 20% slučajeva r. externus je pokriven vlaknima donjeg konstriktora farinksa, a u preostalim ide preko mišića u bliskom odnosu s kapsulom tireoidne žlezde u krikotireoidnom prostoru, a nekada je položen neposredno uz gornju tireoidnu arteriju ili se provlači između njenih grana. U tim slučajevima živac je veoma izložen operativnoj povredi zbog čega se, kod operacije tireoideje, insistira na ligiranju krvnih sudova gornjeg pola što bliže kapsuli štitaste žlezde.

Nakon što se izvrši lateralna mobilizacija lobusa, pristupa se traheo-ezofagealnom sulkusu kroz koji prolazi rekurentni nerv. On ukršta donju tireoidnu arteriju sa zadnje, ređe prednje strane ili se provlači između njenih grana, prolazi ispod zadnjeg suspenzornog t.j. Berry-evog ligamenta, pravi malo koleno, skreće nazad i ulazi u larinks ispod donje ivice donjeg konstriktora farinksa. Prilikom izvođenja totalne tireoidektomije lezije rekurensa su najčešće upravo u predelu kolena i Berry-evog ligamenta. Rizik je visok i kod postojanja nereakurentnog nerva koji je češći na desnoj strani (oko 1%). Jednostrana paraliza rekurensa najviše se odražava na fonaciju, dok bilateralna predstavlja vrlo težak poremećaj koji najviše ugrožava disanje. Ovaj nerv obezbeđuje motornu inervaciju svim unutrašnjim mišićima larinksa – pokretačima glasnica, senzitivnu inervaciju srednjem i donjem spratu sluzokože larinksa, a daje i grančice za traheju i ezofagus.

### **1.7. Biopsija tankom iglom i “ex tempore” biopsija**

Cilj savremene medicine je saznati prirodu tumora pre operacije ili bar na operaciji intraoperativnom histopatološkom analizom. U tu svrhu se kod pacijenata sa tumorom štitaste žlezde koriste citološka analiza nakon aspiracione biopsije tankom iglom i određivanje kalcitonina kao tumorskog markera specifičnog za medularni karcinom. U cilju standardizacije izveštaja citoloških lezija štitaste žlezde koristi se Bethesda sistem klasifikacije američkog nacionalnog instituta za rak (NCI – National Cancer Institute) koji se sastoji od 6 kategorija, a prikazan je na tabeli 3.

Tabela 3. Dijagnostičke kategorije citoloških lezija štitaste žlezde (Bethesda sistem)

<b>Dijagnostičke kategorije citoloških lezija štitaste žlezde (Bethesda sistem)</b>
<b>I Nedijagnostički ili nezadovoljavajući nalaz</b> Cistična tečnost, acelularni preparat, drugo (ćelije krvi, tehnički nezadovoljavajući kvalitet razmaza itd.)
<b>II Benigno</b> Benigni folikularni nodus, limfocitni tireoiditis (Hashimoto), granulomatozni tireoiditis (subakutni), drugo.
<b>III Atipija neodređenog značaja ili folikularna lezija neodređenog značaja</b>
<b>IV Folikularna neoplazija ili nalaz suspektan na folikularnu neoplaziju</b>
<b>V Suspektno na malignitet</b> Suspektno na papilarni karcinom, medularni karcinom, metastatski karcinom, limfom i drugo
<b>VI Maligno</b> Papilarni karcinom, loše diferentovani karcinom, medularni karcinom, nediferentovani (anaplastični) karcinom, skvamocelularni karcinom, karcinom mešovityh svojstava, metastatski karcinom, Non-Hodgkin limfom, drugo.

Rizik za malignitet i preporučeni klinički tretman prema citološkom nalazu Bethesda sistema prikazan je u tabeli 4.

Tabela 4. Bethesda sistem za izveštavanje citoloških lezija štitaste žlezde: rizik za malignitet i preporučeni klinički tretman

<b>Dijagnostička kategorija</b>	<b>Rizik maligniteta (%)</b>	<b>Preporučeni tretman</b>
Nezadovoljavajući nalaz	1-4	Ponoviti FNA uz UZ kontrolu
Benigno	0-3	Kliničko praćenje
Atipija neodređenog značaja ili folikulska lezija neodređenog značaja	5-15	Ponoviti FNA
Folikulska neoplazija ili suspektno na folikulsku neoplaziju	15-30	Hemitiroidektomija
Suspektno na malignitet	60-75	Totalna ili hemitiroidektomija
Maligno	97-99	Totalna tiroidektomija

Aspiracionom biopsijom tankom iglom i sledstvenom citološkom analizom se mogu postaviti dijagnoze anaplastičnog karcinoma, benigne strume, određenih podtipova papilarnog karcinoma, nekih benignih tumora (pre svega koloidnog adenoma) i cista štitaste žlezde. Međutim, nemoguće je razlikovati benigni od malignog folikuskog tumora. Kao odgovor od strane citologa se u slučaju ovih tumora dobija nalaz folikulske neoplazme (ili folikuske lezije), koji obuhvata i benigne folikulske tumore (adenome) i maligne folikulske tumore (folikulski karcinom i folikulsku varijantu papilarnog karcinoma štitaste žlezde). Naime ćelijski elementi kod malignih folikulskih tumora se ne razlikuju u odnosu na benigne folikulske tumore. Zbog toga je preoperativno citološki nemoguće reći da li je folikulski tumor štitaste žlezde benigni ili maligni, a nekada je to i kriterijum da li pacijenta treba uopšte operisati ili ne (21-23).

Dijagnoza folikuskog karcinoma se bazira na histopatološkim znacima angioin vazije i/ili invazije kapsule štitaste žlezde tumorom. Međutim, invazija nije prisutna na većini preseka i na definitivnim trajnim histopatološkim preparatima pa se nekada ne uočava niti na „ex tempore“ analizi pri čemu se pregleda samo određeni broj preseka. Zbog toga se, za razliku od većine drugih tumora, dijagnoza folikularnog karcinoma i folikularne varijante papilarnog karcinoma štitaste žlezde najčešće ne može postaviti ni intraoperativnom histopatološkom analizom, već se

dijagnoza postavlja tek definitivnim histopatološkim pregledom. U tridesetpetogodišnjoj studiji *Emerick-a* i saradnika tokom koje je operisano 65 pacijenata s folikulskim karcinomom štitaste žlezde, kod samo 8% odnosno 3 pacijenta „ex tempore“ biopsijom je ispravno dijagnostikovao folikulski karcinom (7).

Dakle, prema raspoloživim dijagnostičkim metodama nije moguće razlikovati benigne od malignih folikulskih tumora ni preoperativno, a često ni intraoperativno. Njihovo preoperativno razlikovanje je nekada presudno zbog odluke da li će se pacijenti uopšte operisati ili ne, a intraoperativno zbog odluke o tipu operacije koja će se uraditi. Naime kod pacijenata sa benignim tumorom dovoljna operacija je hemitiroidektomija, a kod pacijenata sa malignim tumorom se preporučuje totalna tiroidektomija. Razlikovanjem malignih od benignih folikulskih tumora smanjio bi se i broj pacijenata kod kojih je potrebno uraditi reoperaciju u cilju kompletiranja tiroidektomije kod pacijenata sa malignim tumorom, a ona predstavlja i uslov za primenu radioaktivnog I131, značajne dodatne terapije u lečenju diferencovanih karcinoma štitaste žlezde.

## **2. Ciljevi istraživanja**

---

1. Analiza osnovnih demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata operisanih zbog folikulskog tumora štitaste žlezde.
2. Određivanje mogućih prediktivnih faktora maligniteta kod folikulskih tumora štitaste žlezde.
3. Rezultate, u cilju primene u praksi, prikazati i nomogramom, dvodimenzionalnim dijagramom dizajniranim da omogući približno preoperativno grafičko izračunavanje verovatnoće postojanja maligniteta kod pacijenata s folikulskim tumorom štitaste žlezde odnosno dijagnozom folikulske lezije prilikom aspiracione biopsije tankom iglom.

## 3. Materijal i metod

---

### 3.1 Tip studije, mesto i vreme istraživanja

Sprovedena je kohortna retrospektivna studija u koju su bili uključeni svi pacijenti kod kojih je definitivnim histopatološkim nalazom tokom petogodišnjeg perioda (od 1. januara 2008. godine do 31. decembra 2012. godine) potvrđen folikularni tumor štitaste žlezde. Svi pacijenti su operisani u Centru za endokrinu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu, a dijagnostičke procedure, terapijski pristup i postoperativno praćenje pacijenata su izvedeni prema kriterijumima ovog Centra. Podaci o toku bolesti i lečenju se nalaze u istoriji bolesti pacijenata.

Standardna preoperativna priprema obuhvata anamnezu, klinički pregled, krvnu sliku, laboratorijsko-biohemijske analize, analizu tireoidnih hormona, tireoglobulina, Tg-At, TPO-At, kalcitonina, TSH-receptorskih antitela (TRAB) u slučaju potrebe za određivanjem tipa hipertireoze, ultrazvučni pregled vrata, izveštaj otorinolaringologa, rendgenski snimak pluća i srca, EKG i izveštaj kardiologa.

Zbog značajne udruženosti oboljenja štitaste i paraštitaste žlezde, rutinski se određuje vrednost kalcijuma, fosfata, paratireoidnog hormona i vitamina D u serumu.

Ponekad je potrebna i dodatna dijagnostika kao npr. rendgenski snimak dušnika i(li) MSCT vrata i grudnog koša u slučaju sumnje na postojanje kompresije i(li) retrosteranalne propagacije strume ili tumora štitaste žlezde, scintigrafija štitaste žlezde (koja je retko indikovana, za razliku od neophodne scintigrafije paratireoidnih žlezda kod hiperparatireoidizma), nalaz aspiracione biopsije tankom iglom (FNAB) i adekvatni specijalistički izveštaji u slučaju postojanja komorbiditeta. U slučaju neadekvatnosti, nalazi se pribavljaju tokom hospitalizacije.

Indikacije za hirurško lečenje su kompresivne smetnje (otežano gutanje, disanje, promuklost, nadražaj na kašalj), hipertireoza i sumnja na malignitet.

Histopatološki pregled obavljaju iskusni endokrini patolozi Kliničkog Centra Srbije, a u slučaju dijagnostičke dileme definitivna histopatološka dijagnoza se donosi konsenzusom dva patologa. U upotrebi je standardni protokol sa preseccima na 2-3 mm i bojenjem hematoksilin-eozinom.

### 3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni svi pacijenti sa dijagnozom folikulskog tumora štitaste žlezde u pomenutom petogodišnjem periodu, a na osnovu definitivnog histopatološkog nalaza ispitanici su podeljeni u dve grupe:

1. Pacijenti s benignim tumorom – folikulskim adenomom,
2. Pacijenti s malignim tumorom – ovu grupu su činili pacijenti s folikulskim karcinomom i folikulskom varijantom papilarnog karcinoma.

### 3.3. Prikupljanje podataka

Analizirane su 33 demografske i kliničke karakteristike za svakog ispitanika:

#### 1. Pol

- muški
- ženski

#### 2. Starost

- korišćeni su desetogodišnji intervali, a zbog malog broja pacijenata u najmlađoj i najstarijoj kategoriji formirane su dve posebne grupe; mlađi od 30 godina i stariji od 70 godina:  $\leq 30$ , 31-40, 41-50, 51-60, 61-70,  $\geq 70$ . Na osnovu raspodele podataka je urađena dihotomija, upoređeni su pacijenti mlađi i stariji od 50 godina.

#### 3. Pušački status (da/ne)

#### 4. Dužina trajanja bolesti štitaste žlezde pre operacije

- korišćeni su intervali izraženi u mesecima:  $\leq 11.9$ , 12-35.9, 36-59.9, 60-119.9, 120-239.9,  $\geq 240$ . Dihotomijom, na osnovu raspodele podataka, su upoređeni pacijenti sa trajanjem bolesti duže od 60 meseci i kraće od 60 meseci od trenutka postavljanja dijagnoze bolesti.

#### 5. Tip operacije

- hemitireoidotomija
- lobektomija s parcijalnom resekcijom kontralateralnog lobusa
- near-total tireoidotomija
- totalna tireoidotomija i totalna tireoidotomija s funkcionalnom disekcijom vrata

#### 6. Veličina nodusa

- korišćeno je 11 intervala, a dimenzije su izražene u milimetrima:



0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89, 90-99,  $\geq 100$ . Na osnovu raspodele podataka, dihotomijom su upoređeni pacijenti sa promerom tumora manjim i većim od 3 cm.

#### 7. Nodularnost

- solitarni nodus
- dominantni nodus
- nedominantni nodusi

Dihotomijom su upoređivani solitarni nodusi s dominantnim i nedominantnim nodusima.

#### 8. Multifokalnost tumora

- ne
- dva fokusa
- tri i više fokusa

Dihotomija za ovu i ostale varijable koje nije moguće preoperativno odrediti nije rađena jer se ne mogu koristiti kao prediktori maligniteta.

#### 9. Mikrokalifikacije (da/ne)

#### 10. Ehogenost nodusa

- izoehogen
- hiperehogen
- hipoehogen i anehogen
- heteroehogen

#### 11. Vaskularizacija nodusa

- pravilno raspoređena
- nepravilno raspoređena

#### 12. Scintigrafski nalaz

- afunkcijski nodus
- hipofunkcijski nodus
- funkcijski nodus
- hiperfunkcijski nodus

#### 13. Funkcionalni status štitaste žlezde

- hipotireoidno stanje
- eutireoidno stanje
- hipertireoidno stanje

14. Vrednost titra serumskog tireoglobulina (povišen, normalan). Dihotomija je urađena na osnovu distribucije podataka pa su ispitanici podeljeni na one kod kojih je vrednost serumskog tireoglobulina veća i jednaka 500 ng/ml i one sa vrednošću manjom od 500 ng/ml (Tg ( $\geq$ 500 ng/ml,  $<$ 500 ng/ml).
15. Vrednost titra antitela na tireoglobulin, anti-TgAt (povišena, normalna)
16. Vrednost titra antitela na tireoidnu peroksidazu, anti-TPOAt (povišena, normalna)
17. Udružena benigna oboljenja štitaste žlezde (da/ne)
18. Udruženost s Hashimoto tireoiditisom (da/ne)
19. Udruženost s Graves-ovom bolešću (da/ne)
20. Udruženost sa strumom (da/ne)
21. Udruženost s adenomom štitaste žlezde (da/ne)
22. Udružena maligna oboljenja štitaste žlezde (da/ne)
23. Udruženost s oksifilnim karcinomom štitaste žlezde (da/ne)
24. Udruženost s papilarnim karcinomom štitaste žlezde (da/ne)
25. Udruženost s mikropapilarnim karcinomom štitaste žlezde (da/ne)
26. Udružena maligna oboljenja drugih organa (da/ne)
27. Arterijska hipertenzija (da/ne)
28. Diabetes mellitus (da/ne)
29. Krvna grupa (A/B/AB/0)
30. Rh faktor (pozitivan/negativan)
31. Benigne bolesti štitaste žlezde u porodici (da/ne)
32. Maligne bolesti štitaste žlezde u porodici (da/ne)
33. Druga, netireoidna maligna oboljenja u porodici (da, ne).

### **3.4. Statistička analiza**

Rezultati istraživanja su prikazani u tabelama i grafikonima, a dobijeni rezultati su statistički obrađeni po grupama. Prvo je korišćen  $Hi^2$  test (ili Fisher-ov t test, ako je to bilo potrebno) u cilju utvrđivanja razlike u učestalosti među folikularnim adenomima i karcinomima. Deskripcija numeričkih obeležja je prikazana u vidu srednjih vrednosti i mera varijabiliteta. Od mera varijabiliteta korišćena je standardna devijacija, koeficijent varijacije, standardna greška, minimalna i maksimalna vrednost, dok su srednje vrednosti prikazane u vidu aritmetičke sredine

i medijane. Za poređenje parametarskih obeležja korišćen je Studentov t test i Man Whitney-ev test, dok je za poređenje različitosti učestalosti neparametarskih obeležja upotrebljen Pirsonov  $\chi^2$  test. Prediktori maligniteta kod folikulskih tumora štitaste žlezde poređeni su Cox-ovim regresionim modelom. Potom su sve varijable koje je moguće preoperativno odrediti analizirane univarijantnom regresionom analizom u odnosu na patohistološke karakteristike folikulskih tumora tj. u odnosu na to da li se radi o folikulskom adenomu ili karcinomu. Kod kontinuiranih varijabli je urađena dihotomija na osnovu raspodele. Rezultati URLA su prikazani u tabeli. Zatim je urađena multivarijantna logistička regresija sa postojanjem folikulskog karcinoma kao zavisnom varijablom. U model multivarijantne logističke regresije uključeni su oni prediktori postojanja folikulskog karcinoma štitaste žlezde koji su u modelu univarijantne logističke regresije bili statistički značajni na nivou značajnosti od  $p \leq 0,05$ , u cilju eliminisanja konfaunding efekta i utvrđivanja nezavisnih faktora rizika za njihovu pojavu. Ceo model (sa svim prediktorima) bio je statistički značajan ( $p < 0,001$ ). Nije postojala značajna multikolinearnost između prediktora. Rezultati rada su prikazani nomogramom koji omogućava praktičnu primenu rezultata rada odnosno preoperativno grafičko izračunavanje verovatnoće maligniteta kod pacijenata s dijagnozom folikulske lezije nakon aspiracione biopsije tankom iglom.

Za statistički obradu podataka korišćen je statistički paket SPSS verzija 16.0.2 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## 4. Rezultati istraživanja

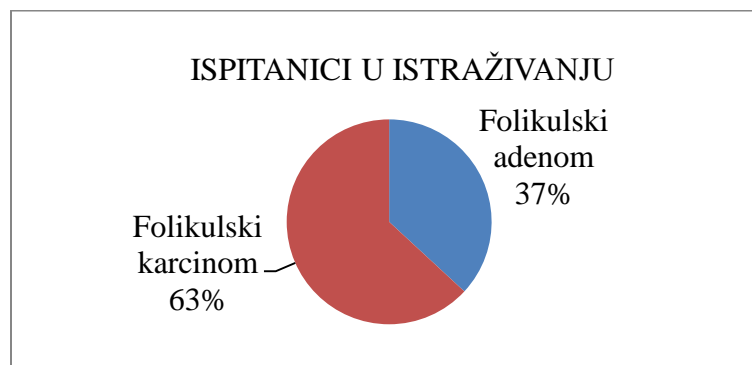
### 4.1. Struktura ispitanika s obzirom na tip folikulskog tumora

U ovu retrospektivnu studiju bila su uključena 263 ispitanika s definitivnom histopatološkom dijagnozom folikulskog tumora štitaste žlezde koji su podjeljeni u dve grupe. Prvu grupu su činili pacijenti s benignim folikulskim tumorom odnosno folikulskim adenomom štitaste žlezde i u ovoj grupi je bilo 97 pacijenata s ovakvom dijagnozom. Drugu grupu su činili pacijenti s malignim folikulskim tumorom, a njoj su pripadali pacijenti s folikulskim karcinomom i folikulskom varijantom papilarnog karcinoma štitaste žlezde. U ovoj grupi bilo je 166 pacijenata. Dakle, od ukupnog broja ispitanika, 36,9% je imalo benigni folikulski tumor odnosno folikulski adenom štitaste žlezde, a 63,1% maligni folikulski tumor odnosno folikulski karcinom ili folikulsku varijantu papilarnog tireoidnog karcinoma. Na tabeli 5 i grafikonu 1 je prikazana struktura ispitanika s obzirom na tip tumora.

Tabela 5. Struktura ispitanika u istraživanju s obzirom na tip folikulskog tumora

		PH nalaz		Ukupno
		Adenom	Karcinom	
Ispitanici	Broj	97	166	263
	%	36,9%	63,1%	100,0%

Grafikon 1. Struktura ispitanika u istraživanju s obzirom na tip folikulskog tumora



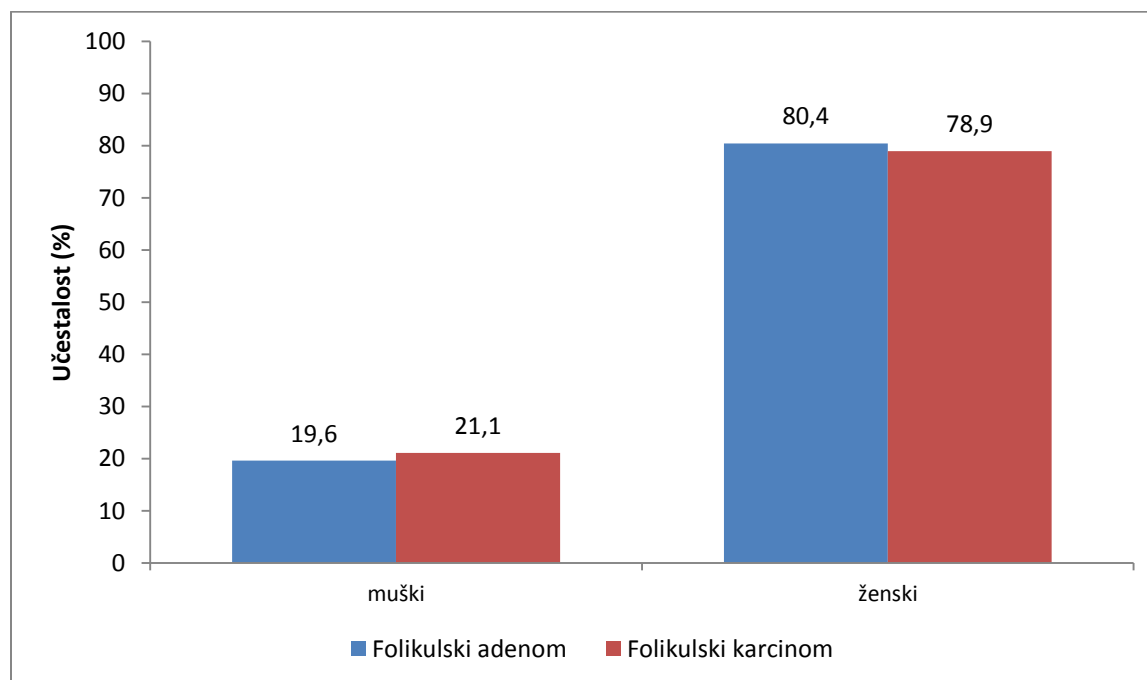
#### 4.2. Raspodela ispitanika prema polu, starosti i pušačkom statusu

Unutar grupe ispitanika s folikulskim adenomom, procenat muškog pola iznosio je 19,6%, a ženskog 80,4%. U grupi ispitanika s folikulskim karcinomom i folikulskom varijantom papilarnog karcinoma, bilo je 21,1% ispitanika muškog, a 78,9% ženskog pola. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti pola između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=0,084;  $p=0,772$ ). Tabela 6 i grafikon 2 prikazuju raspodela ispitanika prema polu.

Tabela 6. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema polu

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Pol	Muški	Broj	19	35	54
		%	19,6%	21,1%	20,5%
	Ženski	Broj	78	131	209
		%	80,4%	78,9%	79,5%
Ukupno	Broj		97	166	263
	%		100,0%	100,0%	100,0%

Grafikon 2. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema polu



Nije postojala statistički značajna razlika u kategorijama starosti između ispitivanih grupa pacijenata ( $U=7191,0$ ;  $p=0,141$ ). Ispitanici obe grupe su najčešće bili stari između 51 do 60 godina. U tabelama 7, 8 i grafikonu 3 je prikazana raspodela ispitanika prema godinama starosti.

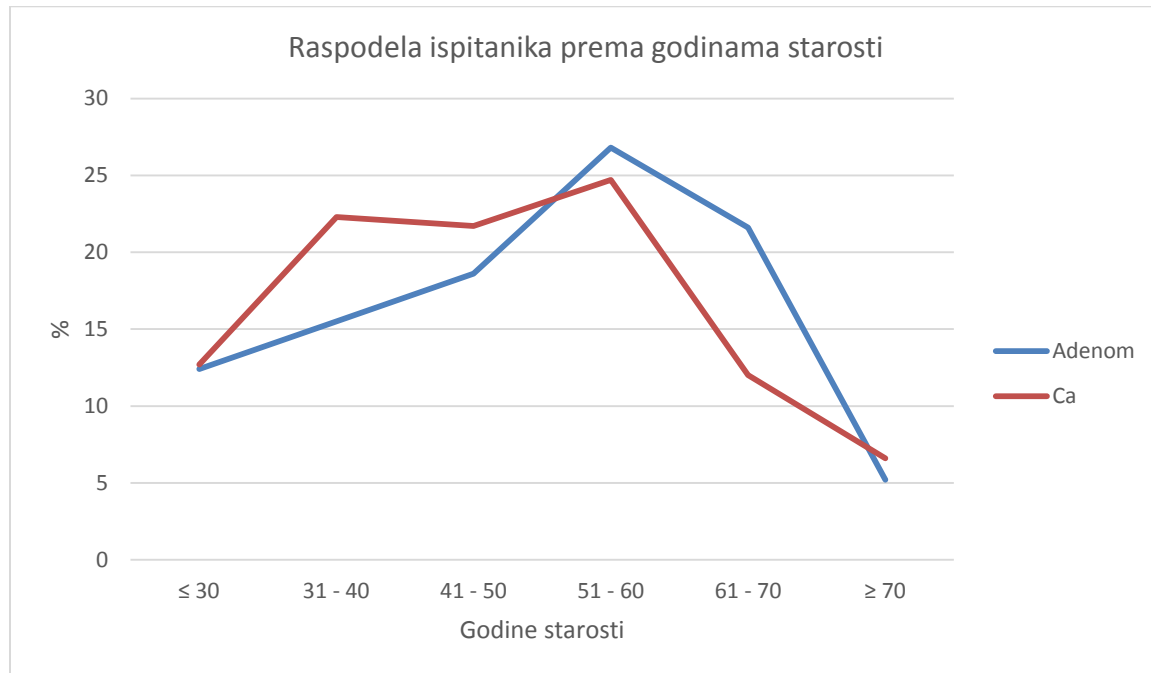
Tabela 7. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema godinama starosti

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Starost, kategorije	≤ 30	Broj	12	21	33
		%	12,4%	12,7%	12,5%
31 - 40	Broj	15	37	52	
	%	15,5%	22,3%	19,8%	
41 - 50	Broj	18	36	54	
	%	18,6%	21,7%	20,5%	
51 - 60	Broj	26	41	67	
	%	26,8%	24,7%	25,5%	
61 - 70	Broj	21	20	41	
	%	21,6%	12,0%	15,6%	
≥ 70	Broj	5	11	16	
	%	5,2%	6,6%	6,1%	
Ukupno	Broj	97	166	263	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabela 8. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema godinama starosti

PH nalaz	Broj	Aritm. sredina	Stand. devijacija	Medijana	Minimum	Maksimum
Adenom	97	50,01	14,466	52,00	19	79
Karcinom	166	47,62	14,365	47,50	15	78
Ukupno	263	48,50	14,421	49,00	15	79

Grafikon 3. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema godinama starosti



Oboleli od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na pušački status. (Hi-kvadrat=1,125,  $p=0,570$ ). U obe grupe je bilo oko jedne trećine pušača. U tabeli 9 je prikazana raspodela ispitanika prema pušačkom statusu.

Tabela 9. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema pušačkom statusu

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Pušenje	ne	Broj	35	60	95
		%	47,3%	48,8%	48,2%
	bivši pušac	Broj	15	18	33
		%	20,3%	14,6%	16,8%
	da	Broj	24	45	69
		%	32,4%	36,6%	35,0%
Ukupno		Broj	74	123	197
		%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.3. Raspodela ispitanika prema dužini trajanja bolesti i tipu operacije

Nije postojala statistički značajna razlika u kategorijama dužine trajanja bolesti pre izvedenog operativnog lečenja između ispitivanih grupa pacijenata ( $U=6770,5$ ;  $p=0,267$ ). Medijana trajanja bolesti kod ispitanika s folikulskim adenomom iznosi 54 meseca, a kod onih s folikulskim karcinomom 48 meseci. U tabelama 10, 11 i na grafikonu 4 je prikazana raspodela ispitanika prema dužini trajanja bolesti pre operativnog lečenja.



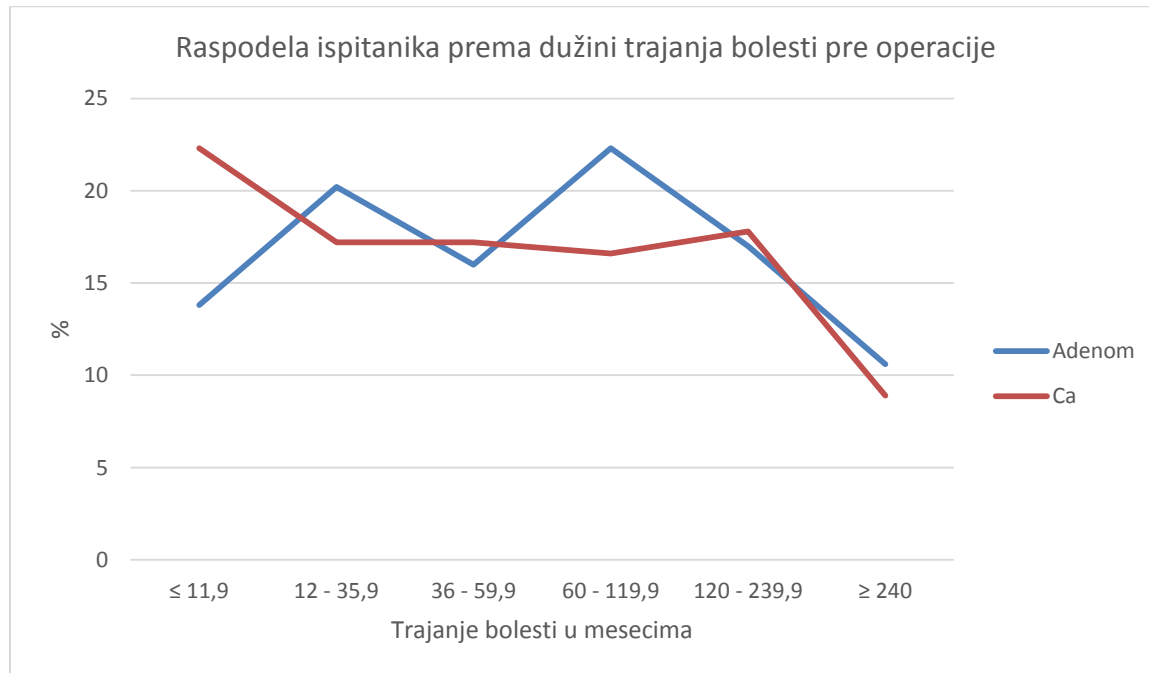
Tabela 10. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema dužini trajanja bolesti pre operacije

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Trajanje	≤ 11,9	Broj	13	35	48
		%	13,8%	22,3%	19,1%
	12 - 35,9	Broj	19	27	46
		%	20,2%	17,2%	18,3%
	36 - 59,9	Broj	15	27	42
		%	16,0%	17,2%	16,7%
	60 - 119,9	Broj	21	26	47
		%	22,3%	16,6%	18,7%
	120 - 239,9	Broj	16	28	44
		%	17,0%	17,8%	17,5%
	≥ 240	Broj	10	14	24
		%	10,6%	8,9%	9,6%
Ukupno		Broj	94	157	251
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabela 11. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema dužini trajanja bolesti pre operacije

PH nalaz	Broj	Aritm. sredina	Stand. devijacija	Medijana	Minimum	Maximum
Adenom	94	89,62	101,598	54,00	1	516
Karcinom	157	87,03	122,113	48,00	1	672
Ukupno	251	88,00	114,657	48,00	1	672

Grafikon 4. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema dužini trajanja bolesti pre operacije



Kod polovine pacijenata s folikulskim adenomom izvedena je hemitireoidektomija, dok je kod obolelih od folikulskog karcinoma ovaj tip operacije izveden kod četvrtine obolelih. Totalna i near-total tireoidektomija (sa ili bez disekcije) je izvedena kod 55% pacijenata s adenomom i kod 70% pacijenata s karcinomom. U tabeli 12 je prikazana raspodela ispitanika prema tipu izvedene operacije štitaste žlezde.

Tabela 12. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema tipu izvedene operacije štitaste žlezde

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Tip operacije	Hemitireoidektomija	Broj	44	46	90
		%	45,4%	27,7%	34,2%
	Lobektomija sa parc. resekcijom	Broj	0	5	5
		%	0,0%	3,0%	1,9%
	Near-total tireoidektomija	Broj	5	11	16
		%	5,2%	6,6%	6,1%
	Totalna tireoidektomija i totalna tireoidektomija sa funkcionalnom disekcijom Igl vrata	Broj	48	104	152
		%	49,5%	62,7%	57,8%
Ukupno		Broj	97	166	263
		%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.4. Raspodela ispitanika prema veličini nodusa, nodularnosti i multifokalnosti tumora.

Postojala je statistički značajna razlika u pogledu veličine nodusa između ispitivanih grupa pacijenata. Folikulski karcinomi su značajno češće bili manji od 3 cm, a folikulski adenomi veći od 3 cm u promeru, kao što je prikazano u tabeli 13 (Hi-kvadrat=5,324; p=0,021). Statistički značajna razlika je postojala i u kategorijama veličine nodusa između ispitivanih grupa pacijenata (U=6694,5; p=0,020). Veličina nodusa kod pacijenata s folikulskim adenomom je u 53% iznosila 3-5 cm u promeru, a 2-4 cm u 48% obolelih od folikulskog karcinoma štitaste žlezde (Tabela 14). Promer najmanjeg folikulskog adenoma iznosio je 1,2 cm, a najvećeg 15 cm. Promer najmanjeg folikulskog karcinoma odnosno folikularne varijante papilarnog karcinoma je iznosio 0,3 cm, a najvećeg 9 cm (Tabela 15). U tabelama 13, 14, 15 i na grafikonu 5 je prikazana raspodela ispitanika prema veličini nodusa.

Tabela 13. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema veličini nodusa, dihotomija

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Velicina.nodusa.3cm - dihotomija	do 3 cm	Broj	43	98	141
		%	44,3%	59,0%	53,6%
	više od 3 cm	Broj	54	68	122
		%	55,7%	41,0%	46,4%
Ukupno		Broj	97	166	263
		%	100,0%	100,0%	100,0%

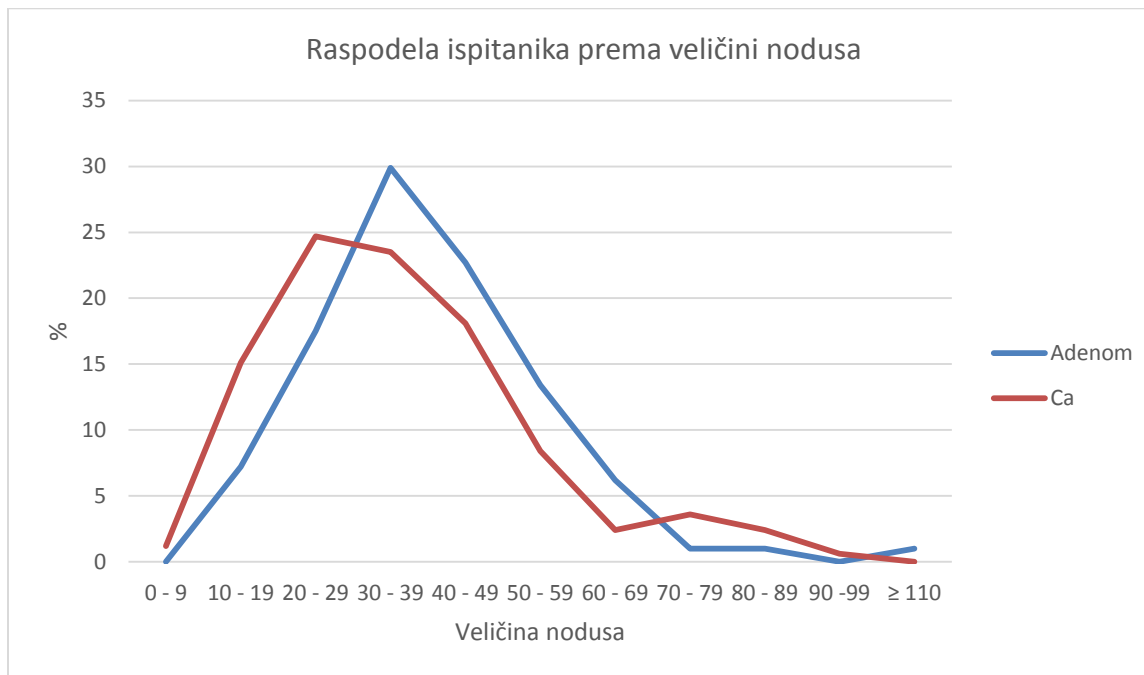
Tabela 14. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema veličini nodusa

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Veličina nodusa (mm)	0 - 9	Broj	0	2	2
		%	0,0%	1,2%	0,8%
	10 - 19	Broj	7	25	32
		%	7,2%	15,1%	12,2%
	20 - 29	Broj	17	41	58
		%	17,5%	24,7%	22,1%
	30 - 39	Broj	29	39	68
		%	29,9%	23,5%	25,9%
	40 - 49	Broj	22	30	52
		%	22,7%	18,1%	19,8%
	50 - 59	Broj	13	14	27
		%	13,4%	8,4%	10,3%
	60 - 69	Broj	6	4	10
		%	6,2%	2,4%	3,8%
	70 - 79	Broj	1	6	7
		%	1,0%	3,6%	2,7%
	80 - 89	Broj	1	4	5
		%	1,0%	2,4%	1,9%
	90 - 99	Broj	0	1	1
		%	0,0%	0,6%	0,4%
	≥ 100	Broj	1	0	1
		%	1,0%	0,0%	0,4%
Ukupno		Broj	97	166	263
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabela 15. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema veličini nodusa

PH nalaz	Broj	Aritm. sredina	Stand. devijacija	Medijana	Minimum	Maximum
Adenom	94	3,75	1,768	3,600	1,2	15,0
Karcinom	157	3,34	1,636	3,000	0,3	9,0

Grafikon 5. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema veličini nodusa



Oboleli od folikulskog adenoma i karcinoma statistički značajno su se razlikovali u odnosu na nodularnost štitaste žlezde (Hi-kvadrat=8,832,  $p=0,012$ ). Folikularni adenom se značajno češće pojavljivao u vidu solitarnog nodusa u odnosu na folikularni karcinom. Samo 6% folikularnih adenoma je bilo prisutno u vidu nedominantnog nodusa, dok je kod folikularnog karcinoma to bio slučaj u 18% operisanih bolesnika. U tabeli 16 i 17 je prikazana raspodela ispitanika prema nodularnosti štitaste žlezde.

Tabela 16. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom prema nodularnosti štitaste žlezde

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Nodularnost	Solitarni nodus	Broj	56	71	127
		%	57,7%	43,0%	48,5%
	Dominantni nodus	Broj	35	65	100
		%	36,1%	39,4%	38,2%
	Nedominantni nodus	Broj	6	29	35
		%	6,2%	17,6%	13,4%
Ukupno	Broj	97	165	262	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabela 17. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema nodularnosti štitaste žlezde (dihotomija)

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Nodularnost - dihotomija	solitarni	Broj	56	71	127
		%	57,7%	43,0%	48,5%
	dominantni i nedominantni	Broj	41	94	135
		%	42,3%	57,0%	51,5%
Ukupno	Broj	97	165	262	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Postojala je visoko značajna statistička razlika u pogledu pojave multifokalnosti između pacijenata operisanih zbog folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde. (Hi-kvadrat=33,430;  $p < 0,01$ ). Multifokalni tumor je otkriven kod trećine pacijenata obolelih od

folikulskog karcinoma i kod samo 2% obolelih od folikulskog adenoma štitaste žlezde. U tabeli 18 je prikazana raspodela ispitanika prema multifokalnosti tumora.

Tabela 18. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema multifokalnosti tumora

			Adenom	Karcinom	
Multifokalnost	ne	Broj	94	112	206
		%	97,9%	67,9%	78,9%
	dva fokusa	Broj	0	34	34
		%	0,0%	20,6%	13,0%
	tri fokusa	Broj	2	19	21
		%	2,1%	11,5%	8,0%
Ukupno		Broj	96	165	261
		%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.5. Raspodela ispitanika prema prisustvu mikrokalifikacija, ehogenosti i vaskularizaciji nodusa

Nije bilo statistički značajne razlike obolelih od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na prisustvo mikrokalifikacija (Hi-kvadrat=1,253, p=0,263). Mikrokalifikacije su bile prisutne kod svakog petog pacijenta s folikulskim karcinomom i svakog sedmog s folikulskim adenomom štitaste žlezde. U tabeli 19 je prikazana raspodela ispitanika prema prisustvu mikrokalifikacija.



Tabela 19. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema prisustvu mikrokalcifikacija

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Mikrokalcifikacije	da	Broj	13	32	45
		%	14,4%	20,1%	18,1%
	ne	Broj	77	127	204
		%	85,6%	79,9%	81,9%
Ukupno		Broj	90	159	249
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ultrasonografski, najčešće se radilo o heteroehogenim nodusima koji su bili opisani kod polovine bolesnika s folikulskim adenomom i polovine s folikulskim karcinomom štitaste žlezde. Hipoehogen nodus je dijagnostikovao kod trećine bolesnika, a najređi je bio nalaz hiperehogenog nodusa (10% adenoma i 6% karcinoma). Nije pronađena statistički značajna razlika između folikulskog adenoma i karcinoma u odnosu na ehogenost nodusa (Hi-kvadrat=2,042, p=0,564). U tabeli 20 prikazana je raspodela ispitanika prema ehogenosti nodusa.

Tabela 20. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema ehogenosti nodusa

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Ehogenost	izoehogen	Broj	10	14	24
		%	14,7%	12,7%	13,5%
	hiperehogen	Broj	7	6	13
		%	10,3%	5,5%	7,3%
	hipoehogen	Broj	19	38	57
		%	27,9%	34,5%	32,0%
	heteroehogen	Broj	32	52	84
		%	47,1%	47,3%	47,2%
Ukupno		Broj	68	110	178
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Nije pronađena statistički značajna razlika između obolelih od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na to da li je vaskularizacija nodusa pravilno ili nepravilno raspoređena (Hi-kvadrat=1,518, p=0,218). Nepravilno raspoređena vaskularizacija nodusa tokom ultrazvučnog pregleda je viđena kod svakog sedmog pacijenta s folikulskim adenomom i svakog četvrtog s folikulskim karcinomom štitaste žlezde. U tabeli 21 je prikazana raspodela ispitanika prema vaskularizaciji nodusa.

Tabela 21. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema vaskularizaciji nodusa

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Vaskularizacija nodusa	pravilno raspoređena	Broj	39	65	104
		%	84,8%	75,6%	78,8%
	nepravilno raspoređena	Broj	7	21	28
		%	15,2%	24,4%	21,2%
Ukupno	Broj		46	86	132
	%		100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.6. Raspodela ispitanika prema scintigrafskom nalazu i funkciji štitaste žlezde

Otkrivena je visoko značajna statistička razlika u pogledu nalaza scintigrafskog pregleda između pacijenata operisanih zbog folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde. ( $U=1677,0$ ;  $p<0,01$ ). Oboleli od folikulskog karcinoma su značajno češće imali scintigrafski nalaz afunkcijskog nodusa. Približno  $\frac{3}{4}$  folikulskih karcinoma i  $\frac{1}{2}$  folikulskih adenoma su bili predstavljeni nalazom afunkcijskog tj. “hladnog” nodusa štitaste žlezde. Afunkcijski i hipofunkcijski nodusi zajedno, dijagnostikovani su kod 77% benignih i 95% malignih folikulskih tumora štitaste žlezde. Ipak, 5% pacijenata operisanih zbog malignog folikulskog tumora su imali nalaz hiperfunkcijskog nodusa na scintigrafskom pregledu štitaste žlezde. U tabeli 22 je prikazana raspodela ispitanika prema nalazu scintigrafskog pregleda štitaste žlezde.

Tabela 22. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema scintigrafskom nalazu

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Scintigrafija	afunkcijski	Broj	29	56	85
		%	50,9%	71,8%	63,0%
	hipofunkcijski	Broj	15	18	33
		%	26,3%	23,1%	24,4%
	funkcijski	Broj	3	0	3
		%	5,3%	0,0%	2,2%
	hiperfunkcijski	Broj	10	4	14
		%	17,5%	5,1%	10,4%
Ukupno	Broj	57	78	135	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Oboleli od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na funkciju štitaste žlezde s veoma sličnom procentualnom raspodelom u obe grupe ispitanika (Hi-kvadrat=0,510, p=0,775). U obe grupe je bilo skoro 90% eutireoidnih bolesnika. U tabeli 23 je prikazana raspodela ispitanika prema funkciji štitaste žlezde.

Tabela 23. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema funkciji štitaste žlezde

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Funkcija	hipotiroidan	Broj	4	8	12
		%	4,1%	4,8%	4,6%
	eutiroidan	Broj	85	147	232
		%	87,6%	89,1%	88,5%
	hipertiroidan	Broj	8	10	18
		%	8,2%	6,1%	6,9%
Ukupno		Broj	97	165	262
		%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.7. Raspodela ispitanika prema vrednosti titra tireoglobulina (Tg), antitela protiv tireoglobulina (AntiTgAt) i antitela protiv tireoidne peroksidaze (AntiTPOAt)

U odnosu na vrednost titra tireoglobulina (Tg), nije bilo statistički značajne razlike između pacijenta obolelih od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde, iako je srednja vrednost kod adenoma iznosila 227, a kod karcinoma 320 ng/ml ( $U=2720,0$ ,  $p=0,188$ ). Maksimalna vrednost tireoglobulina iznosila je 2099 ng/ml kod folikulskog adenoma, a 2319 ng/ml kod folikulskog karcinoma štitaste žlezde (Tabela 24). U odnosu na graničnu vrednost tireoglobulina od 500 ng/ml, dobijeni rezultati su predstavljeni tabelom br. 25. Koncentracija tireoglobulina jednaka ili veća od 500 ng/ml je značajno češći nalaz kod folikulskih karcinoma u poređenju s folikulskim adenomima. U tabelama 24 i 25 je prikazana raspodela ispitanika prema vrednosti titra tireoglobulina (Tg).

Tabela 24. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema vrednostima titra tireoglobulina (Tg)

PH nalaz	Broj	Aritm. sredina	Stand. devijacija	Medijana	Minimum	Maximum
Adenom	94	226,64	328,699	133,200	0,4	2099,0
Karcinom	157	320,35	422,778	188,000	0,0	2319,0

Tabela 25. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema vrednostima titra tireoglobulina (Tg), dihotomija

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Tg - dihotomija	<500	Broj	53	92	145
		%	94,6%	82,9%	86,8%
	≥500	Broj	3	19	22
		%	5,4%	17,1%	13,2%
Ukupno		Broj	56	111	167
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Statistički značajna razlika između ova dva tipa folikulskih tumora nije pronađena u odnosu na vrednost titra AntiTgAt tj. antitela na tireoglobulin ( $H_i$  kvadrat=0,141,  $p=0,707$ ). U tabeli 22 je prikazana raspodela ispitanika prema vrednosti titra antitela na tireoglobulin (AntiTgAt).

Tabela 26. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema vrednostima titra antitela na tireoglobulin (AntiTgAt)

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
AntiTgAt	Povišena	Broj	8	22	30
		%	18,6%	21,4%	20,5%
	Normalna	Broj	35	81	116
		%	81,4%	78,6%	79,5%
Ukupno		Broj	43	103	146
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Nije bilo statistički značajne razlike između pacijenta obolelih od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vrednost titra AntiTPOAt tj. antitela na tireoidnu peroksidazu ( $\chi^2=0,061$ ,  $p=0,805$ ). Raspodela je u procentima bila skoro identična u obe grupe ispitanika, a prikazana je u tabeli 27.

Tabela 27. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema vrednostima titra antitela na tireoidnu peroksidazu (AntiTPOAt)

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
AntiTPOAt	Povišena	Broj	10	23	33
		%	24,4%	26,4%	25,8%
	Normalna	Broj	31	64	95
		%	75,6%	73,6%	74,2%
Ukupno		Broj	41	87	128
		%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.8. Raspodela ispitanika prema udruženosti s benignim oboljenjima štitaste žlezde

Od udruženih benignih tireoidnih oboljenja, pronađena je udružena pojava ovih tumora s Hashimoto tireoiditisom, Graves-ovim bolešću, strumom i adenomom štitaste žlezde. Skoro 60% folikulskih adenoma i 70% folikulskih karcinoma je bilo udruženo s nekim benignim oboljenjem štitaste žlezde. Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u odnosu na udružena benigna oboljenja štitaste žlezde, iako je p vrednost bila na granici značajnosti (Hi-kvadrat=3,588; p=0,058). U tabeli 28 je prikazana raspodela ispitanika prema udruženosti s benignim bolestima štitaste žlezde.



Tabela 28. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema udruženosti s benignim oboljenjima štitaste žlezde

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Udružena benigna oboljenja štitaste žlezde	ne	Broj	41	51	92
		%	42,3%	30,7%	35,0%
	da	Broj	56	115	171
		%	57,7%	69,3%	65,0%
Ukupno		Broj	97	166	263
		%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.8.1. Raspodela ispitanika prema udruženosti s tipovima benignih oboljenja štitaste žlezde

Od benignih oboljenja, najčešća udruženost folikulskih tumora je bila sa nodoznom i polinodoznom strumom, a potom s Hashimoto tireoiditisom. Najveća razlika pronađena je kod adenoma štitaste žlezde koji se daleko češće udruženo javlja s folikulskim karcinomom nego s folikulskim adenomom. Niti jedan pacijent operisan zbog folikulskog adenoma nije imao udruženu Graves-ovu bolest. U tabeli 29 je prikazana raspodela ispitanika prema udruženosti s tipovima benignih oboljenja štitaste žlezde.

Tabela 29. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema udruženosti s tipovima benignih oboljenja štitaste žlezde

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Udružena benigna ne oboljenja štitaste žlezde	Broj		41	51	92
	%		42,3%	30,7%	35,0%
Hashimoto thyreoiditis	Broj		16	18	34
	%		16,5%	10,8%	12,9%
Graves-ova bolest	Broj		0	4	4
	%		0,0%	2,4%	1,5%
Struma	Broj		38	49	87
	%		39,2%	29,5%	33,1%
Adenom	Broj		2	44	46
	%		2,1%	26,5%	17,5%
Ukupno	Broj		97	166	263
	%		100,0%	100,0%	100,0%

Oboleli od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na udruženost s Hashimoto tireoiditisom (Hi-kvadrat=1,737; p=0,187). Svaki šesti pacijent s folikulskim adenomom i svaki deveti s folikulskim karcinomom je imao dijagnostikovani i udruženi Hashimoto thyreoiditis. U tabeli 30 je prikazana raspodela ispitanika prema udruženosti s Hashimoto tireoiditisom.

Tabela 30. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema udruženosti s Hashimoto tireoiditisom

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Hashimoto thyreoiditis	ima	Broj	16	18	34
		%	16,5%	10,8%	12,9%
	nema	Broj	81	148	229
		%	83,5%	89,2%	87,1%
Ukupno	Broj	97	166	263	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Oboleli od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na udruženost s Graves-ovom bolešću (Hi-kvadrat=2,373; p=0,300). Folikulski adenom se nikada nije pojavio udružen s Graves-ovom bolešću, a folikulski karcinom u samo 2% slučajeva. U tabeli 31 je prikazana raspodela ispitanika prema udruženosti s Graves-ovom bolešću.

Tabela 31. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema udruženosti s Graves-ovom bolešću

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Mb. Graves	ima	Broj	0	4	4
		%	0,0%	2,4%	1,5%
	nema	Broj	97	162	259
		%	100,0%	97,6%	98,5%
Ukupno	Broj	97	166	263	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Oboleli od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na udruženost sa strumom (Hi-kvadrat=2,579; p=0,108). Oko 40% pacijenata s adenomom i 30% s karcinomom je imalo udruženu strumu. U tabeli 32 je prikazana raspodela ispitanika prema udruženosti sa strumom.

Tabela 32. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema udruženosti sa strumom

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Struma	ima	Broj	38	49	87
		%	39,2%	29,5%	33,1%
	nema	Broj	59	117	176
		%	60,8%	70,5%	66,9%
Ukupno		Broj	97	166	263
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Otkrivena je statistički visoko značajna razlika (Hi-kvadrat=25,349;  $p < 0,01$ ) u pogledu udruženosti ovih tumora s adenomom štitaste žlezde koji je dijagnostikovao kod 27% pacijenata operisanih zbog folikulskog karcinoma, a samo kod 2% operisanih zbog folikulskog adenoma štitaste žlezde. U tabeli 33 je prikazana raspodela ispitanika prema udruženosti s adenomom štitaste žlezde.

Tabela 33. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema udruženosti s adenomom štitaste žlezde

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Adenom	ima	Broj	2	44	46
		%	2,1%	26,5%	17,5%
	nema	Broj	95	122	217
		%	97,9%	73,5%	82,5%
Ukupno		Broj	97	166	263
		%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.9. Raspodela ispitanika prema udruženosti s malignim oboljenjima štitaste žlezde

Od udruženih malignih oboljenja štitaste žlezde, pronađena je udružena pojava ovih tumora s oksifilnim, papilarnim i mikropapilarnim karcinomom štitaste žlezde, dok udruženosti s medularnim i anaplastičnim karcinomom štitaste žlezde nije bilo. U tabeli 34 je prikazana raspodela ispitanika prema udruženosti sa malignim oboljenjima odnosno malignim tumorima

štitaste žlezde. Postojala je visoko značajna statistička razlika u pogledu udruženosti ovih tumora s drugim malignitetima štitaste žlezde (Hi-kvadrat=20,698;  $p < 0,01$ ). Folikularni adenom je značajno češće bio udružen s drugim karcinomom štitaste žlezde nego folikularni karcinom.

Tabela 34. Raspodela ispitanika s folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom prema udruženosti s malignim oboljenjima štitaste žlezde

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Udružena maligna oboljenja štitaste žlezde	ne	Broj	72	156	228
		%	74,2%	94,0%	86,7%
	da	Broj	25	10	35
		%	25,8%	6,0%	13,3%
Ukupno		Broj	97	166	263
		%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.9.1. Raspodela ispitanika prema udruženosti s tipovima malignih oboljenja štitaste žlezde

Svaki osmi pacijent s folikulskim adenomom je imao papilarni, a svaki deveti mikropapilarni karcinom štitaste žlezde. Udruženost folikulskog karcinoma s papilarnim karcinomom je daleko ređa (1:80), kao udruženost folikulskog karcinoma s mikropapilarnim karcinomom (1:24). Udružena pojava folikulskog adenoma s oksifilnim karcinomom štitaste žlezde bila je retka (1:48), a udruženost folikulskog karcinoma s oksifilnim karcinomom veoma retka pojava (1:167). U tabeli 35 je prikazana raspodela ispitanika prema udruženosti sa tipovima drugih malignih oboljenja odnosno malignih tumora štitaste žlezde.

Tabela 35. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom prema udruženosti s tipovima drugih malignih oboljenja štitaste žlezde

		PH nalaz		Ukupno	
		Adenom	Karcinom		
Udružena maligna oboljenja štitaste žlezde	ne	Broj	72	156	228
		%	74,2%	94,0%	86,7%
oksilfilni	Broj	2	1	3	
	%	2,1%	0,6%	1,1%	
papilarni	Broj	12	2	14	
	%	12,4%	1,2%	5,3%	
mikropapilarni	Broj	11	7	18	
	%	11,3%	4,2%	6,8%	
Ukupno	Broj	97	166	263	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Istovremena pojava folikulskih tumora i oksifilnog karcinoma je veoma retka. Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na udruženost folikulskog adenoma i karcinoma s pojavom oksifilnog karcinoma štitaste žlezde. (Hi-kvadrat=1,156; p=0,557) U tabeli 36 je prikazana raspodela ispitanika prema udruženosti s oksifilnim karcinomom štitaste žlezde.

Tabela 36. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema udruženosti s oksifilnim karcinomom štitaste žlezde

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Oksifilni karcinom	ima	Broj	2	1	3
		%	2,1%	0,6%	1,1%
	nema	Broj	95	165	260
		%	97,9%	99,4%	98,9%
Ukupno		Broj	97	166	263
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Postojala je visoko značajna statistička razlika u pogledu udruženosti ovih tumora s papilarnim karcinomom štitaste žlezde (Hi-kvadrat=15,147;  $p < 0,01$ ). Svaki osmi pacijent operisan zbog folikulskog adenoma štitaste žlezde je imao i udružen papilarni karcinom, dok je udruženost s folikulskim karcinomom daleko ređa (1:80). U tabeli 37 je prikazana raspodela ispitanika prema udruženosti s papilarnim karcinomom štitaste žlezde.

Tabela 37. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema udruženosti s papilarnim karcinomom štitaste žlezde

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Papilarni karcinom	ima	Broj	12	2	14
		%	12,4%	1,2%	5,3%
	nema	Broj	85	164	249
		%	87,6%	98,8%	94,7%
Ukupno		Broj	97	166	263
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Prema našim rezultatima, postojala je statistički značajna razlika u pogledu udruženosti ovih tumora s mikropapilarnim karcinomom štitaste žlezde. Folikulski adenomi su se značajno češće pojavljivali uz mikropapilarni karcinom, nego folikulski karcinomi (Hi-kvadrat=4,873,  $p = 0,027$ ). U tabeli 38 je prikazana raspodela ispitanika prema udruženosti s mikropapilarnim karcinomom štitaste žlezde.

Tabela 38. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema udruženosti s mikropapilarnim karcinomom štitaste žlezde

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Mikropapilarni karcinom	ima	Broj	11	7	18
		%	11,3%	4,2%	6,8%
	nema	Broj	86	159	245
		%	88,7%	95,8%	93,2%
Ukupno		Broj	97	166	263
		%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.10. Raspodela ispitanika prema postojanju malignih tumora drugih organa

Nije pronađena statistički značajna razlika između obolelih od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na prisustvo malignih tumora drugih organa. (Fisher;  $p=0,429$ ). U tabeli 39 je prikazana raspodela ispitanika prema postojanju malignih tumora drugih organa.

Tabela 39. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema postojanju malignih tumora drugih organa

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Maligni tumori drugih organa	ne	Broj	93	163	256
		%	95,9%	98,2%	97,3%
	da	Broj	4	3	7
		%	4,1%	1,8%	2,7%
Ukupno		Broj	97	166	263
		%	100,0%	100,0%	100,0%



#### 4.11. Raspodela ispitanika prema oboljevanju od arterijske hipertenzije i diabetes mellitusa

Oboleli od folikuskog adenoma i folikuskog karcinoma se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na arterijsku hipertenziju. (Hi-kvadrat=1,103, p=0,294). Približno 40% operisanih pacijenata u obe grupe je bolovalo od arterijske hipertenzije. U tabeli 40 je prikazana raspodela ispitanika prema arterijskoj hipertenziji (HTA).

Tabela 40. Raspodela ispitanika sa folikuskim adenomom i folikuskim karcinomom štitaste žlezde prema arterijskoj hipertenziji

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
HTA	ne	Broj	55	105	160
		%	56,7%	63,3%	60,8%
	da	Broj	42	61	103
		%	43,3%	36,7%	39,2%
Ukupno		Broj	97	166	263
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Nije bilo statistički značajne razlike među pacijentima obolelim od folikuskog adenoma i folikuskog karcinoma u odnosu na diabetes mellitus koji je postojao kod 4% pacijenata operisanih zbog folikuskog adenoma i 8% operisanih zbog folikuskog karcinoma štitaste žlezde (Hi-kvadrat=1,784, p=0,182). U tabeli 41 je prikazana raspodela ispitanika prema diabetes mellitusu (DM).

Tabela 41. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema diabetes mellitus-u

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
DM	ne	Broj	93	152	245
		%	95,9%	91,6%	93,2%
	da	Broj	4	14	18
		%	4,1%	8,4%	6,8%
Ukupno		Broj	97	166	263
		%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.12. Raspodela ispitanika prema AB0 krvnoj grupi i Rh faktoru

Bolesnici operisani zbog folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde se nisu značajno razlikovali u odnosu na AB0 krvnu grupu (Hi-kvadrat=2,503; p=0,475). U tabeli 42 je prikazana raspodela ispitanika prema AB0 krvnoj grupi.

Tabela 42. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema ABO krvnoj grupi

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Krvna grupa	A	Broj	26	59	85
		%	36,6%	41,3%	39,7%
	B	Broj	11	26	37
		%	15,5%	18,2%	17,3%
	AB	Broj	2	8	10
		%	2,8%	5,6%	4,7%
	0	Broj	32	50	82
		%	45,1%	35,0%	38,3%
Ukupno		Broj	71	143	214
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ova raspodela je bila slična raspodeli opšte populacije Republike Srbije koja je prikazana na tabeli 43.

Tabela 43. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema AB0 krvnoj grupi u odnosu na opštu populaciju Republike Srbije

			PH nalaz		Ukupno	Opšta populacija u Srbiji
			Adenom	Karcinom		
Krvna grupa	A	%	36,6%	41,3%	39,7%	41,5%
	B	%	15,5%	18,2%	17,3%	17,5%
	AB	%	2,8%	5,6%	4,7%	7,1%
	0	%	45,1%	35,0%	38,3%	33,9%
Ukupno		%	100,0%	100,0%	100,0%	100%

Bolesnici operisani zbog folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde se nisu značajno razlikovali niti u odnosu na Rh faktor ( $Hi$ -kvadrat=0,970;  $p=0,325$ ). U tabeli 44 je prikazana raspodela ispitanika prema Rh faktoru.

Tabela 44. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema Rh faktoru

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Rh faktor pozitivan	Broj		61	117	178
	%		87,1%	81,8%	83,6%
negativan	Broj		9	26	35
	%		12,9%	18,2%	16,4%
Ukupno	Broj		70	143	213
	%		100,0%	100,0%	100,0%

Ova raspodela je bila identična onoj u opštoj populaciji Republike Srbije (tabela 45).

Tabela 45. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema Rh faktoru u odnosu na opštu populaciju Republike Srbije

		PH nalaz		Ukupno	Opšta populacija u Srbiji
		Adenom	Karcinom		
Rh faktor	pozitivan	87,1%	81,8%	83,6%	84,0%
	negativan	12,9%	18,2%	16,4%	16,0%
Ukupno		100,0%	100,0%	100,0%	100%

#### 4.13. Raspodela ispitanika prema porodičnoj anamnezi

Nije postojala statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na porodičnu anamnezu benignih oboljenja štitaste žlezde (Hi-kvadrat=1,719; p=0,190). U tabeli 46 je prikazana raspodela ispitanika prema porodičnoj anamnezi benignih oboljenja štitaste žlezde.

Tabela 46. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema porodičnoj anamnezi benignih oboljenja štitaste žlezde

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Porodična anamneza benignih oboljenja štitaste žlezde	ne	Broj	72	135	207
		%	75,0%	81,8%	79,3%
	da	Broj	24	30	54
		%	25,0%	18,2%	20,7%
Ukupno		Broj	96	165	261
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Nije postojala statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na porodičnu anamnezu malignih tireoidnih oboljenja (Hi-kvadrat=0,813; p=0,367). Pojava maligniteta štitaste žlezde u bližoj porodici je bila izuzetno retka, otkrivena je kod 2% bolesnika s adenomom i 4% s karcinomom tireoidne žlezde. U tabeli 47 je prikazana raspodela ispitanika prema porodičnoj anamnezi malignih oboljenja štitaste žlezde.

Tabela 47. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema porodičnoj anamnezi malignih oboljenja štitaste žlezde

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Porodična anamneza malignih oboljenja štitaste žlezde	ne	Broj	92	157	249
		%	97,9%	95,7%	96,5%
	da	Broj	2	7	9
		%	2,1%	4,3%	3,5%
Ukupno	Broj	94	164	258	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Nije postojala statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na porodičnu anamnezu o drugim netireoidnim malignim oboljenjima (Hi-kvadrat=0,801; p=0,063). Od ovih oboljenja, u anamnezi su navedeni karcinom pluća, larinksa, prostate i kože. Više od 90% ispitanika u obe grupe nije imalo druga, netireoidna maligna oboljenja u porodici. U tabeli 48 je prikazana raspodela ispitanika prema porodičnoj anamnezi o drugim, netireoidnim malignim oboljenjima.

Tabela 48. Raspodela ispitanika sa folikulskim adenomom i folikulskim karcinomom štitaste žlezde prema porodičnoj anamnezi o drugim, netireoidnim malignim oboljenjima

			PH nalaz		Ukupno
			Adenom	Karcinom	
Porodična anamneza netireoidnih malignih oboljenja	ne	Broj	85	148	233
		%	90,4%	91,4%	91,0%
	da	Broj	9	14	23
		%	9,6%	8,6%	9,0%
Ukupno		Broj	94	162	256
		%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.14. Univarijantna regresiona analiza

Sve varijable koje je moguće preoperativno odrediti, analizirane su univarijantnom regresionom analizom u odnosu na patohistološke karakteristike folikulskih tumora tj. u odnosu na to da li se radi o folikulskom adenomu ili karcinomu. Rezultati URLA su prikazani u tabeli 49.

Tabela 49. Univarijantna regresiona analiza

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Pol	-0,092	0,772	0,91	0,49	1,70
Starost	-0,012	0,195	0,99	0,97	1,01
Starost (50 godina)	-0,411	0,109	0,66	0,40	1,10
Pušenje	-0,059	0,840	0,94	0,53	1,68
Trajanje (više od 60 mes/do 60 mes.)	-0,224	0,399	0,80	0,48	1,34
Veličina nodusa (do 30 mm/više od 30 mm)	0,593	<b>0,022</b>	1,81	1,09	3,00
Nodularnost (dominantni i nedominantni/solitarni)	0,592	<b>0,022</b>	1,81	1,09	3,00
Mikrokalcifikacije	0,400	0,265	1,49	0,74	3,02
Ehogenost (svi ostali/hipoehogeni)	-0,308	0,360	0,73	0,38	1,42
Vaskularizacija nodusa (nepravilna/pravilna)	0,588	0,222	1,80	0,70	4,62
Scintigrafija (afunkcijski i hipofunkcijski/funkcijski i hiperfunkcijski)	1,699	<b>0,005</b>	5,47	1,68	17,81
Funkcija	-0,255	0,501	0,77	0,37	1,63
Tg	0,001	0,157	1,00	1,00	1,00
Tg (78)	0,146	0,672	1,16	0,59	2,28
Tg (više od 500/manje od 500)	1,294	<b>0,045</b>	3,65	1,03	12,91
AntiTPO-At (pozitivna/negativna)	0,108	0,805	1,11	0,47	2,63
Hashimoto thyreoiditis	-0,485	0,190	0,62	0,30	1,27
Struma	-0,430	0,109	0,65	0,38	1,10
Graves-ova bolest	20,690	0,999	-	-	-
HTA	-0,273	0,294	0,76	0,46	1,27
DM	0,761	0,191	2,14	0,68	6,70

Prema rezultatima univarijantne analize, veličina tumora do 3 cm, prisustvo nesolitarnog dominantnog ili nedominantnog nodusa, nalaz afunkcijskog ili hipofunkcijskog nodusa scintigrafskim pregledom i koncentracija Tireoglobulina jednaka ili veća od 500 ng/ml su značajno češći nalazi kod folikularnih karcinoma u poređenju s folikularnim adenomima.



#### 4.15. Multivarijantna regresiona analiza

Potom je urađena multivarijantna logistička regresija sa postojanjem folikulskog karcinoma štitaste žlezde kao zavisnom varijablom. U model multivarijantne logističke regresije uključeni su oni prediktori postojanja folikulskog karcinoma štitaste žlezde koji su u modelu univarijantne logističke regresije bili statistički značajni na nivou značajnosti od 0,05. Nalaz scintigrafskog pregleda je isključen zbog malog broja ispitanika s ovim nalazom. Model sadrži 3 prediktora prikazana u Tabeli 50. Ceo model (sa svim prediktorima) bio je statistički značajan ( $p < 0,001$ ). Ne postoji značajna multikolinearnost između prediktora.

Tabela 50. Multivarijantna regresiona analiza

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Veličina nodusa (do 30 mm/više od 30 mm)	0,653	0,063	1,92	0,96	3,83
Nodularnost (dominantni i nedominantni/solitarni)	0,996	<b>0,004</b>	2,71	1,36	5,38
Tg (više od 500/manje od 500)	1,430	<b>0,031</b>	4,18	1,14	15,33

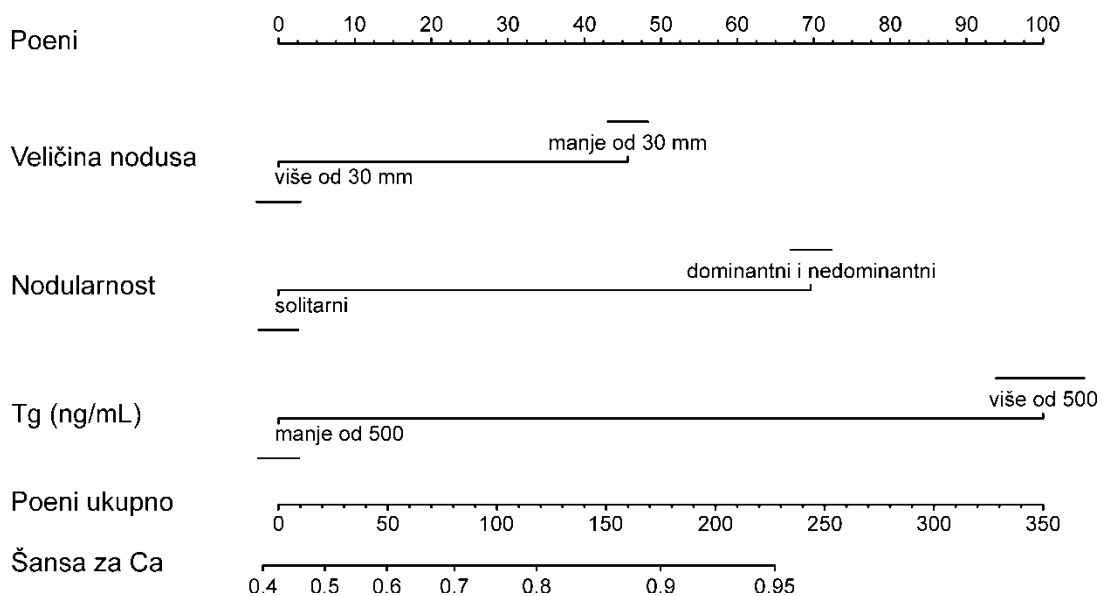
U modelu multivarijantne logističke regresije statistički značajni prediktori postojanja maligniteta odnosno karcinoma su:

- nodularnost (dominantni i nedominantni/solitarni) čiji je odnos šansi  $OR=2,71$ . To pokazuje da ispitanici sa dominantnim i nedominantnim nodusima imaju skoro 3 puta veću šansu za postojanje folikulskog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pacijente sa solitarnim nodusima, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu.
- TG više od 500 čiji je odnos šansi  $OR=4,18$ . To pokazuje da ispitanici sa TG više od 500 imaju preko 4 puta veću šansu za nalaz folikulskog karcinoma, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu.

#### 4.16. Nomogram za preoperativno izračunavanje verovatnoće postojanja maligniteta folikulskog tumora štitaste žlezde

Rezultati ove disertacije su, u cilju primene u praksi, prikazani i nomogramom, dvodimenzionalnim dijagramom dizajniranim da omogući približno preoperativno grafičko izračunavanje verovatnoće postojanja maligniteta kod pacijenata s folikulskim tumorom štitaste žlezde odnosno dijagnozom folikulske lezije nakon aspiracione biopsije tankom iglom.

Dijagram 1. Nomogram za preoperativno izračunavanje verovatnoće postojanja maligniteta folikulskog tumora štitaste žlezde



Prema raspoloživim dijagnostičkim metodama nije moguće razlikovati benigne od malignih folikulskih tumora ni preoperativno, a često ni intraoperativno. Do sada je u svetu urađen mali broj studija, a u našoj zemlji nijedna, koja je imala za cilj da se odrede prediktori maligniteta kod folikulskog tumora štitaste žlezde. Rezultati dosadašnjih istraživanja su prilično nekoherentni, urađeni na malom broju ispitanika što ukazuje na neophodnost daljnjeg ispitivanja. Prepoznavanje prediktora maligniteta kod pacijenata sa folikulskim tumorom štitaste žlezde je od velikog značaja jer bi oni poslužili kao jedan od kriterijuma u selekciji pacijenata za hirurško lečenje, a i pri izboru tipa operacije tj. njene opsežnosti. Razlikovanjem malignih od benignih folikulskih tumora smanjio bi se i broj pacijenata kojima je potrebno uraditi reoperaciju u cilju kompletiranja tireoidektomije kod pacijenata sa malignim tumorom, što je i uslov za postoperativnu primenu radioaktivnog joda koja predstavlja značajnu dodatnu terapiju u lečenju diferentovanih karcinoma štitaste žlezde.

U poslednjih nekoliko godina sprovedeno je nekoliko studija u cilju utvrđivanja prediktora maligniteta kod folikulskih tumora štitaste žlezde. Prve studije sprovedene u tom pravcu su uključivale i pacijente sa oksifilnim tumorom kao podvrstom folikulskog tumora. Međutim, danas je oksifilni tumor jasno i klinički i histopatološki definisan tumor, različitih karakteristika od folikulskog pa se posebno od njega i ispituje. Zajedničko im je da je citološkom analizom i za oksifilni tumor nemoguće reći da li je benigne prirode (oksifilni adenom) ili maligne (oksifilni karcinom), već se kao odgovor od strane citologa dobija nalaz oksifilne lezije ili neoplazme. Zbog toga se danas posebno proučavaju prediktori maligniteta kod oksifilnih tumora tiroideje (24-27).

Do sada su objavljeno samo nekoliko studija u kojima su analizirani prediktori maligniteta samo kod folikulskih tumora (isključujući oksifilne tumore). U ovim studijama se došlo do različitih rezultata. Neki faktori koji su u jednoj studiji bili statistički značajno povezani sa malignim folikuskim tumorom to nisu bili u drugim studijama, i obrnuto.

Rezultati univarijantne analize naše studije su pokazali da su kod malignog folikularnog tumora značajno češći sledeći nalazi: veličina tumora do 3 cm, prisustvo nesolitarnog

dominantnog ili nedominantnog nodusa, nalaz afunkcijskog ili hipofunkcijskog nodusa i koncentracija tireoglobulina preko 500 ng/ml. Značajnost veličine tumora do 3 cm promera se nije potvrdila kroz multivarijantnu analizu, a nalaz scintigrafskog pregleda je isključen zbog malog broja ispitanika s ovim nalazom pa su nezavisni prediktori maligniteta bili su nodularnost (prisustvo dominantnog i nedominantog nodusa) i koncentracija tireoglobulina preko 500 ng/ml.

Prema literaturnim podacima, *procenat maligniteta* kod pacijenata s folikulskim tumorom štitaste žlezde najčešće se nalazi se rasponu između 12% i 30% (32-36). Rezultat naše studije premašuje ovaj najčešći opseg i iznosi 63,1% maligniteta (folikulskih karcinoma i folikulske varijante papilarnog karcinoma). Ovo odstupanje našeg rezultata se može objasniti uključivanjem ispitanika s folikularnom varijantom papilarnog karcinoma u studiju. Naime, u posmatranom petogodišnjem periodu operisano je čak 155 bolesnika s definitivnim histopatološkim nalazom folikulskom varijante papilarnog tireoidnog karcinoma, a samo 11 obolelih od folikulskog karcinoma. Zbog veoma retke pojave folikulskog karcinoma, objavljeno je više studija u kojima je u analizu uključena i folikulska varijanta papilarnog tireoidnog karcinoma (33,34,35,37).

Prema rezultatima naše studije, u grupi pacijenata s malignim nalazom udeo muškog *pola* je iznosio 21,1%, a ženskog 78,9% obolelih. Benigni nalaz je dijagnostikovao kod 19,6% osoba muškog i 80,4% osoba ženskog pola. Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti pola između ispitivanih grupa. Prema istraživanju koje su sproveli *Paramo* i saradnici (38), procenat maligniteta je iznosio po 13% kod oba pola. Ovim istraživanjem bio je obuhvaćen 71 pacijent s folikularnom neoplazmom štitaste žlezde. Rezultati studije *Petriča* i saradnika (28) su ukazali na malignitet kod 43% osoba muškog i 23% osoba ženskog pola. Njihova studija je obuhvatila pacijente sa folikularnim i oksifilnim neoplazmama do 2 cm promera. Povećan rizik maligniteta kod muškog pola navode *Lee* i saradnici (29). *Emerick* i saradnici (7) su, u 35-godišnjem periodu operisali 65 bolesnika zbog folikularnog tireoidnog karcinoma (bez uključivanja folikularne varijante papilarnog karcinoma) od čega je bilo 66% ispitanika muškog pola.

U našoj studiji nije postojala statistički značajna razlika u kategorijama *starosti* između ispitivanih grupa pacijenata. Ispitanici obe grupe su najčešće bili stari između 51 do 60 godina (27% u grupi adenoma, 25% u grupi karcinoma). Prosečna starost je bila slična u obe grupe, kod

pacijenta s adenomom je iznosila 50 godina, a raspon godina od 19 do 79. Prosečna starost pacijanata s karcinomom je iznosila 48 godina s rasponom od 15 do 78 godina. Folikularni tireoidni karcinom je, za razliku od papilarnog, izuzetno redak kod dece i adolescenata s osobinama koje se, prema jednim autorima, ne razlikuju u odnosu na odrasle pacijente (39,40,41). Drugi autori, takođe navode izuzetno retku pojavu ovog tumora u dečjem uzrastu, ali s većom agresivnošću i sklonošću recidiviranja nego kod odraslih (18,42-48). Studijom *Balachandar-a* i koautora (49) bila su obuhvaćena 42 pacijenta s dobro diferentovanim tireoidnim karcinomima, mlađa od 18 godina. Među njima, kod samo jednog pacijenta (2,5%), dijagnostikovano je minimalno invazivni folikularni tireoidni karcinom. Rezultati našeg istraživanja su u skladu s velikom većinom objavljenih studija u kojima godine starosti i pol nisu prediktivni faktori maligniteta, mada je studija *Petriča* i saradnika (28) pokazala da osobe muškog pola imaju veći rizik od karcinoma (32,33,35,50,51). Isti rezultat s većim rizikom pojave karcinoma kod muškaraca objavili su *Reparia* i koautori (52), ali su potvrdili da starost pacijenta nije prediktor maligniteta. Nasuprot ovome, *Paramo* i saradnici (38) su objavili da je starost ispod 45 godina prediktivni parametar maligniteta za tireoidne folikularne neoplazme.

U odnosu na *pušački status*, oboleli od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma nisu se statistički značajno razlikovali prema našim rezultatima. U obe grupe je bilo oko jedne trećine pušača. Niti jedna do sada objavljena studija nije pokazala da pušenje predstavlja faktor rizika za pojavu tireoidnog karcinoma, iako je poznato da se radi o kancerogenoj navici u odnosu na neke druge organe; pluća, usna duplja, grkljan, mokraćna bešika. U nekim studijama je čak dokazano protektivno dejstvo pušenja u smislu razvoja tireoidnog karcinoma koje se objašnjava snižavanjem nivoa TSH i antiestrogenom delovanju (53-56).

Prema našim rezultatima, nije postojala statistički značajna razlika među ispitivanim grupama pacijenata što se tiče *dužine trajanja bolesti štitaste žlezde* pre izvedene operacije. Prosečno trajanje je iznosilo 80 meseci kod ispitanika s folikulskim adenomom, a 77 kod ispitanika s folikulskim karcinomom štitaste žlezde. Rezultati istraživanja *Zdona* i saradnika (51) su, kao i naši rezultati, pokazali da dužina trajanja bolesti pre operacije nije značajna kao prediktor maligniteta za ove tumore. Dugo prosečno trajanje bolesti odnosno nodusa je interesantno s aspekta aktuelne naučne debate od tome da li folikularni karcinom može da nastane iz dugostojjećeg folikularnog adenoma (18,57-59). U prilog ove teorije govore podaci o

prosečnoj starosti koja je češća kod obolelih od karcinoma, zatim o retkoj pojavi folikularnog karcinoma manjeg od 1 cm u promeru, a iznesen je i “Time restricted model” po kojem, nakon određenog perioda, dolazi do ireverzibilne transformacije adenoma u karcinom ili nodus trajno ostaje adenom (18,57-59). Molekularni patološki nalazi su dodatno ukazali na “preklapanje” zajedničkih genetskih alteracija folikularnog karcinoma i folikularne varijante papilarnog karcinoma (60-71).

U našoj studiji, u pogledu *tipa izvedene operacije*, kod polovine pacijenata s folikulskim adenomom izvedena je hemitireoidektomija dok je kod obolelih od folikulskog karcinoma ovaj tip operacije izveden kod četvrtine obolelih. Totalna i near-total tireoidektomija je izvedena kod 55% pacijenata s adenomom i kod 70% pacijenata s karcinomom (u nekoliko slučajeva zajedno sa disekcijom lgl vrata). U studiji *Emerick-a* i saradnika (7) sa 65 operisanih pacijenata isključivo s folikularnim karcinomom, hemitireoidektomija je izvedena kod 49% pacijenata, totalna tireoidektomija kod 23%, a lobektomija s parcijalnom resekcijom suprotnog režnja kod 17% operisanih pacijenta. Kod 38% pacijenata sa izvedenom hemitireoidektomijom je kompletirana tireoidektomija nakon prosečnog trajanja od 7 nedelja. Četvrtina ovih pacijenata je imala pozitivan nalaz prilikom rutinskog kompletiranja tireoidektomije. U zaključku rada *O’Neill-a* i saradnika (17) preporučuje se samo hemitireoidektomija za pacijente mlađe od 45 godina s minimalno invazivnim folikulskim tumorom bez vaskularne invazije. Sve ostale pacijente s folikulskim tireoidnim karcinomom trebalo bi podvrći totalnoj tireoidektomiji s dopunskom terapijom radioaktivnim Jodom. Ovi autori su tokom 26-godišnjeg perioda operisali 124 pacijenta (113 s minimalno invazivnim i 11 sa široko invazivnim folikulskim tireoidnim karcinomom) pri čemu je kod 57 obolelih inicijalno izvedena totalna tireoidektomija, kod 55 hemitireoidektomija s naknadnim kompletiranjem tj. totalnom tireoidektomijom, a samo hemitireoidektomija kod 12 pacijenata.

Prema konsenzusu ESES-a (Evropskog Udruženja Endokrinih Hirurga) iz 2013. godine;

A) Kandidati za hemitireoidektomiju su pacijenti s minimalno invazivnim folikulskim tireoidnim karcinomom bez kapsularne invazije, mlađi od 45 godina, sa tumorom promera do 40 mm, bez limfonodopatije i distalnih metastaza.

B) Kandidati za totalnu tireoidektomiju su pacijenti s minimalno invazivnim folikulskim tireoidnim karcinomom koji su stariji od 45 godina, tumorom većim od 40 mm, prisutnom

vaskularnom invazijom, pozitivnim limfnim nodusima i udaljenim metastazama.

C) U odsustvu kliničke evidencije metastaza limfnih nodusa, pacijent sa minimalno invazivnim folikulskim tireoidnim karcinomom ne zahteva profilaktičnu disekciju limfnih nodusa.

D) Ablacija radioaktivnim I131 je indikovana kod pacijenata starijih od 45 godina, s tumorom preko 40 mm promera, ekstenzivnom vaskularnom invazijom, prisustvom distalnih sinhronih ili metahronih metastaza, pozitivnih limfnih nodusa i u slučaju pojave recidiva tokom praćenja pacijenta (18, 72-77).

Postojala je statistički značajna razlika u pogledu *veličine nodusa* između ispitivanih grupa pacijenata u našoj studiji. Folikulski karcinomi su značajno češće bili manji od 3 cm, a folikulski adenomi veći od 3 cm u promeru. Veličina nodusa pacijenata s adenomom je u 53% iznosila 3-5 cm u promeru, a 2-4 cm u 48% obolelih od karcinoma štitaste žlezde. Univarijantnom analizom je dokazano da su se tumori dijametra do 3 cm signifikantno češće pojavljivali kod pacijenata s karcinomom u odnosu na adenom. U stručnoj literaturi, dijametar folikulskog tumora je često opisivan kao prediktivni faktor maligniteta (28,52,75,78). U studiji *Calo-a* i saradnika (50) kojom je obuhvaćeno 616 pacijenata s folikulskim adenomom, folikulskim karcinomom i folikularnom varijantom papilarnog karcinoma, nodusi promera većeg od 4 cm su značajno češće bili udruženi s dobroćudnošću odnosno nalazom adenoma. Ovaj rezultat je u korelaciji s rezultatom našeg istraživanja. Prema istoj studiji, pozitivna porodična anamneza za tireoidni karcinom je udružena s povećanim rizikom za malignitet tj. za pojavu folikulskog karcinoma ili folikularne varijante papilarnog karcinoma što nije dokazano i u našoj studiji. Nasuprot prethodno pomenutoj studiji i našem rezultatu, *Paramo* i saradnici (38) su izneli podatak da veličina tumora preko 4 cm u promeru predstavlja prediktivni parametar maligniteta kod ovih pacijenata. Visoku incidencu maligniteta za noduse preko 4 cm promera sa velikim brojem lažno negativnih nalaza prilikom preoperativne aspiracione biopsije tankom iglom navode *Huang* i koautori (72) u svojoj studiji sa čak 234 pacijenta s folikulskim karcinomom. *Emerick* i saradnici (7) navode 90%-tnu tačnost aspiracione biopsije tankom iglom izvedene kod 65 pacijenta s folikulskim karcinomom u 35-ogodišnjem periodu. Slično prethodnom, *Raparia* i saradnici (52) iznose podatak da je rizik od maligniteta bio veći kod nodusa promera 2 cm ili većih, a i prema studiji *Kim-a* i saradnika (41) volumen tumora predstavlja nezavisni prediktor maligniteta folikulskih tumora štitaste žlezde. Većina studija s ovakvim rezultatima nije uključivala pacijente s folikularnom varijantom papilarnog karcinoma koji su mnogo češći od

“čisto” folikulskog karcinoma, čime delimično može da se objasni devijacija rezultata studija u pogledu veličine nodusa. Prema rezultatima *Petriča* i koautora (28), dijametar tumora nije korelirao s malignitetom, kao niti u analizi 98 pacijenata s folikulskom neoplazmom *Gulcelik-a* i saradnika (78) koji nisu pronašli statističku značajnost u ovom smislu, iako je prosečna veličina nodusa bila neznatno veća kod karcinoma.

Oboleli od folikulskog adenoma i karcinoma su se statistički značajno razlikovali u odnosu na *nodularnost* štitaste žlezde prema rezultatima naše studije. Folikularni adenom se značajno češće pojavljivao u vidu solitarnog nodusa u odnosu na folikularni karcinom. Samo 6% folikularnih adenoma je bilo prisutno u vidu nedominantnog nodusa, dok je kod folikularnog karcinoma to bio slučaj u 18% operisanih bolesnika. Prema podacima iz literature, folikulski adenomi su obično solitarni, manji od 3 cm, ali postoji i značaj broj izuzetaka (80). U našoj studiji, univarijantna analiza je pokazala da je prisustvo više od jednog nodusa značajno češće povezano s folikulskim karcinomom, a prema rezultatima multivarijantne analize radi se o nezavisnom prediktivnom faktoru maligniteta s odnosom šansi (OR) u vrednosti od 2,71 što je pokazalo da ispitanici s dominantnim i nedominantnim nodusima imaju skoro tri puta veću šansu za postojanje folikulskog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pacijente sa solitarnim nodusima, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu. Rezultat sličan našem objavili su *Gulcelik* i koautori (78). U njihovoj studiji je dokazano da prisustvo solitarnog nodusa nije prediktor maligniteta. Nasuprot ovome, *Najafian* i saradnici (79) su izneli podatak da je multinodularnost pri fizikalnom pregledu udružena s povećenom šansom za benignu leziju. U studiji *Emerick-a* i saradnika (7), od 96 operacija izvedenih na 65 pacijenata s folikulskim tireoidnim karcinomom u periodu od 35 godina, 80% je bilo predstavljeno solitarnim tireoidnim nodusom.

Rezultati naše studije su ukazali na postojanje visoko značajne statističke razlike u pogledu pojave *multifokalnosti* između pacijenata operisanih zbog folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde. Multifokalni tumor je otkriven kod trećine pacijenata obolelih od folikulskog karcinoma i kod samo 2% obolelih od folikulskog adenoma štitaste žlezde. S obzirom da je folikularni adenom obično solitaran, a folikularni karcinom skoro uvek solitaran, ovakav rezultat se može pripisati dominaciji folikularne varijante papilarnog karcinoma (155 pacijenata) u odnosu na mali broj pacijenata s retkim “čistim” folikulskim karcinomom (11 pacijenta) (5). Ovo je i najverovatniji razlog odstupanja naših rezultata u



pogledu incidence maligniteta, veličine tumora i nodularnosti tj. tipa tireoidnog čvora, a u literaturi je objavljeno više ovako koncipiranih studija s uključenom folikulskom varijantom papilarnog karcinoma zbog retke pojave folikulskog karcinoma (81-83).

Prema rezultatima ove studije, mikrokalcifikacije su bile prisutne kod svakog petog pacijenta s folikulskim karcinomom i svakog sedmog s folikulskim adenomom štitaste žlezde. Nije bilo statistički značajne razlike obolelih od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na prisustvo *mikrokalcifikacija*, iako je povezanost njihovog prisustva s malignitetom opisana u više objavljenih radova (32,33,78,84,85). S druge strane, *Calo* i saradnici (50) su objavili da prisustvo mikrokalcifikacija nije značajno povezano s pojavom maligniteta što korelira s našim rezultatima. Kalcifikacije se češće pojavljuju kod bolesnika sa široko invazivnom u odnosu na minimalno invazivnu formu folikularnog tireoidnog karcinoma prema rezultatima *Shin-a* i koautora (86).

U pogledu *ehogenosti*, nalaz hipoehogenih solidnih nodusa se uopšteno smatra sumnjivim na malignitet kod ovih tumora, ali pouzdanost ultrazvučnog nalaza je ipak kontroverzna (84,85). Kao niti u slučaju mikrokalcifikacija, rezultati ovog istraživanja nisu ukazali na veću učestalost maligniteta u pogledu ultrazvučnih osobina nodusa odnosno prisustva hipoehogenosti, iako je u literaturi ona više puta opisana (32,33,78,84,85,87). Ultrasonografski, najčešće se radilo o heteroehogenim nodusima koji su bili opisani kod polovine bolesnika s folikulskim adenomom i polovine s folikulskim karcinomom. Hipoehogen nodus je opisan kod trećine bolesnika, a najređi je bio nalaz hiperehogenog nodusa (10% adenoma i 6% karcinoma). Nije pronađena statistički značajna razlika između folikulskog adenoma i karcinoma u odnosu na ehogenost nodusa.

U ovoj studiji nije pronađena statistički značajna razlika između obolelih od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma u odnosu na to da li je *vaskularizacija nodusa* pravilno ili nepravilno raspoređena. Nepravilno raspoređena vaskularizacija nodusa tokom ultrazvučnog pregleda je viđena kod svakog sedmog pacijenta s folikulskim adenomom i svakog četvrtog s folikulskim karcinomom štitaste žlezde. *Dionigi* i saradnici (18) navode da je pojava centralne ili haotične vaskularizacije karakteristična za folikularni tireoidni karcinom i da je postojala kod 50% široko invazivnih i 53% minimalno invazivnih folikularnih tireoidnih karcinoma.

Nalaz hiperfunkcijskog tireoidnog nodusa tokom scintigrafskog pregleda najčešće ukazuje na njegovu benignu prirodu, dok afunkcijski i hipofunkcijski nodusi mogu biti benignog i malignog karaktera. Prema rezultatima naše studije, otkrivena je visoko značajna statistička razlika u pogledu nalaza *scintigrafskog pregleda* između pacijenata operisanih zbog folikulskog adenoma i karcinoma. Oboleli od folikulskog karcinoma su značajno češće imali scintigrafski nalaz afunkcijskog nodusa. Približno  $\frac{3}{4}$  folikulskih karcinoma i  $\frac{1}{2}$  folikulskih adenoma su bili predstavljeni nalazom afunkcijskog tj. “hladnog” nodusa štitaste žlezde. Afunkcijski i hipofunkcijski nodusi zajedno, dijagnostikovani su kod 77% benignih i 95% malignih folikulskih tumora štitaste žlezde. Ipak, 5% pacijenata operisanih zbog malignog folikulskog tumora su imali nalaz hiperfunkcijskog nodusa na scintigrafskom pregledu štitaste žlezde. U studiji *Živaljevića* i saradnika (88) kojom je obuhvaćeno 308 operisanih pacijenata s hiperfunkcijskim nodusom tokom desetogodišnjeg perioda, karcinom štitaste žlezde je dijagnostikovao u 1% slučajeva odnosno kod 3 pacijenta. Tokom tridesetpetogodišnje studije *Emerick-a* i koautora (7) operisano je 65 pacijenata s folikularnim tireoidnim karcinomom. Prema njihovom iskustvu, folikularni karcinom štitaste žlezde ne vezuje radiojod tokom preoperativnog scintigrafskog pregleda. Nasuprot ovom rezultatu, *Ashcraft* i koautori (89), kao i *Beierwaltes* i koautori (90) navode da je scintigrafski pregled nespecifičan zato što je većina (80-84%) hladnih nodusa benigne prirode, kao što su uglavnom benigni i nodusi koji vezuju farmak. Nalaz scintigrafskog pregleda nije bio uključen u model multivarijantne logistične regresije naše studije zbog malog broja ispitanika s ovim nalazom. Iako je napredak ultrazvučne dijagnostike ograničio upotrebu scintigrafskog pregleda, on je još uvek koristan u potvrdi funkcijske prirode čvora u slučaju niskog ili nemerljivog tireotropina (TSH), kao i kod nalaza autonomnog funkcijskog čvora u polinodoznoj strumi (7).

Određivanje vrednosti serumskog *tireoglobulina* je dragocena metoda i prvenstveno se koristi u postoperativnom praćenju pacijenata operisanih zbog diferentovnih tireoidnih karcinoma, ali može imati značaj i u preoperativnoj diferencijaciji benignih i malignih folikulskih i oksifilnih lezija. U našoj studiji, srednja preoperativna vrednost *tireoglobulina* kod adenoma je iznosila 226,6 ng/ml, a kod karcinoma 320,3 ng/ml. Maksimalna vrednost Tg iznosila je 2099 ng/ml kod folikulskog adenoma, a 2319 ng/ml kod folikulskog karcinoma štitaste žlezde. Vrednost *tireoglobulina* preko 500 ng/ml se značajno češće javljala kod pacijenata s folikulskim karcinomom u odnosu na pacijente s folikulskim adenomom štitaste

žlezde. U modelu multivarijantne logističke regresije vrednost serumskog tireoglobulina preko 500 ng/ml bila je statistički značajan prediktor postojanja folikulskog karcinoma čiji je odnos šansi (OR) iznosio 4,18 što znači da ispitanici s vrednošću tireoglobulina preko 500 ng/ml imaju preko 4 puta veću šansu za nalaz folikulskog karcinoma, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu. *Petrič* i saradnici (28) su izneli rezultate prema kojima su pacijenti s preoperativnim tireoglobulinom većim od 80 ng/ml imali maligni nalaz u 35%, dok je s vrednošću nižom od navedene malignitet bio prisutan kod 19% operisanih pacijenata. U njihovoj studiji odnos šansi (OR) iznosio je 2,35. Rezultati istraživanja više autora su ukazali na viši nivo tireoglobulina kod pacijenata sa dobrodiferentovanim tireoidnim malignim tumorima u odnosu na benigne (30,91,92). Prema studiji *Kima* i koautora (41) serumski tireoglobulin je bio nezavisni prediktor za postojanje folikulskog karcinoma kod pacijenata s nalazom folikulske lezije nakon aspiracione biopsije tankom iglom (FNAB). Prosečan preoprativni nivo tireoglobulina iznosio je 449 ng/ml kod malignog folikulskog tumora, a samo 34 ng/ml kod benignog patološkog nalaza. Odnos šansi (OR) u njihovoj studiji iznosio je 10,31. Nasuprot prethodno iznesenim rezultatima, *Suh* i saradnici (31) su objavili rezultate prema kojima povišena vrednost serumskog tireoglobulina nema prediktivnu važnost u dijagnozi maligniteta folikulskih tireoidnih tumora, čak niti na pragu vrednosti od 500 ng/ml.

Rezultati našeg ispitivanja su pokazali da je skoro 60% folikulskih adenoma i 70% folikulskih karcinoma bilo *udruženo s nekim benignim oboljenjem štitaste žlezde*. Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u odnosu na udružena benigna oboljenja štitaste žlezde, iako je p vrednost bila na granici značajnosti ( $p=0,058$ ). Pronađena je udružena pojava ovih tumora s Hashimoto tireoiditisom, Graves-ovom bolešću, strumom i adenomom štitaste žlezde. Od benignih oboljenja, najčešća udruženost folikulskih tumora je bila s nodoznom i polinodoznom strumom (oko 39% pacijenata s adenomom i 30% s karcinomom je imalo udruženu strumu), a potom s Hashimoto tireoiditisom (17% adenoma i 11% karcinoma). Udruženost s Graves-ovom bolešću je bila izuzetno retka (0% adenoma i 2% karcinoma). Nije bilo statistički značajne razlike kod navedenih benignih oboljenja. Najveća razlika pronađena je kod adenoma štitaste žlezde koji se daleko češće udruženo pojavljivao s folikulskim karcinomom u odnosu na folikulski adenom. Otkrivena je statistički visoko značajna razlika ( $p<0,01$ ) u pogledu udruženosti ovih tumora s tireoidnim adenomom koji je dijagnostikovao kod 26,5% pacijenata operisanih zbog folikulskog karcinoma, a samo kod 2,1% operisanih zbog folikulskog

adenoma štitaste žlezde. Ova varijabla ipak nije bila uključena u univarijantnu regresionu analizu zbog nemogućnosti preoperativnog određivanja. U studiji *Emerick-a* i koautora (7), udružena tireoidna patologija je otkrivena kod 39% pacijenata operisanih zbog folikuskog karcinoma u tridesetpetogodišnjem periodu sa 65 operisanih pacijenata (bez uključivanja folikularne varijante papilarnog karcinoma u studiju). Približno četvrtina folikularnih karcinoma bila je udružena s benignim nodusima štitaste žlezde. Ovi autori navode da je kod 25% svih folikulskih karcinoma i 86% folikulskih karcinoma manjih od 1 cm otkivena udruženost s drugim benignim tireoidnim nodusima. Incidenca udruženosti hipertireoze tj. Graves-ove i Plummer-ove bolesti iznosi od 0,3 do 16,6%, a češća je udruženost s Plummer-ovom bolešću (93). Stavovi izneseni u literaturi o hipertireozu kao protektivnom faktoru zbog suprimovanog TSH su različiti, jedni autori je smatraju protektivnim faktorom, dok rezultati drugih ukazuju da ova povezanost ne postoji (94,95,96,97). Prema našim rezultatima, oboleli od folikuskog adenoma i folikuskog karcinoma štitaste žlezde se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na tireoidnu funkciju, u obe grupe ispitanika je bilo skoro 90% eutireoidnih bolesnika. Prema *Paparodis-u* i koautorima (98), vrednosti TPO-At preko 1000 IU/ml su protektivni faktor za pojavu dobro diferentovanih tireoidnih karcinoma. *Pacini* i koautori (99) navode isti rizik pojave maligniteta kod hipofunkcijskog solitarnog nodusa i polinodozne strume.

U našoj studiji pronađena je *udružena pojava ovih tumora s oksifilnim, papilarnim i mikropapilarnim karcinomom* štitaste žlezde, dok udruženosti s medularnim i anaplastičnim karcinomom štitaste žlezde nije bilo. Postojala je visoko značajna statistička razlika u pogledu udruženosti ovih tumora s drugim malignitetima štitaste žlezde ( $p < 0,01$ ). Folikularni adenom je značajno češće bio udružen s drugim karcinomima štitaste žlezde (26%) nego folikularni karcinom (6%). U odnosu na tip udruženog tireoidnog karcinoma; postojala je visoko značajna statistička razlika u pogledu udruženosti ovih tumora s papilarnim karcinomom štitaste žlezde ( $p < 0,01$ ). Svaki osmi pacijent operisan zbog folikuskog adenoma štitaste žlezde je imao i udružen papilarni karcinom, dok je udruženost s folikulskim karcinomom daleko ređa (1:80). *Cracolici* i koautori (100) su opisali sinhronu pojavu primarnog folikularnog i papilarnog karcinoma s prisustvom limfnih i koštanih metastaza. Prema našim rezultatima, postojala je statistički značajna razlika u pogledu udruženosti ovih tumora s mikropapilarnim karcinomom štitaste žlezde. Folikulski adenomi su se značajno češće pojavljivali uz mikropapilarni karcinom, nego folikulski karcinomi ( $p = 0,027$ ). Kao i u slučaju udruženosti s tireoidnim adenomom, niti

ove dve varijable nisu bile uključene u univarijantnu regresionu analizu zbog nemogućnosti preoperativnog određivanja. Istovremena pojava folikulskih tumora i oksifilnog karcinoma je bila veoma retka (kod dva pacijenta s adenomom i jednog s karcinomom). Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na udruženost folikulskog adenoma i karcinoma s pojavom oksifilnog tireoidnog karcinoma. U literaturi je opisana udružena pojava folikularnog i medularnog karcinoma, iako kod naših pacijenata nije pronađena (101). Među našim pacijentkima nije bilo niti udruženosti folikularnog s anaplastičnim tireoidnim karcinomom. Ovakva udruženost je opisana u literaturi, čak se navodi češća pojava anaplastične dediferencijacije folikularnog nego papilarnog karcinoma (7,102).

U našoj studiji obrađeni su komorbiditeti sa češćom pojavom u dve grupe ispitanika – *arterijska hipertenzija i diabetes mellitus*. Pacijenti oboleli od folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na arterijsku hipertenziju. Približno 40% operisanih pacijenata u obe grupe je bolovalo od arterijske hipertenzije što odgovara proseku u našoj državi; 42,7% odraslog stanovništva u Srbiji su hipertoničari (103). Nije bilo statistički značajne razlike niti u odnosu na diabetes mellitus koji je postojao kod 4% pacijenata operisanih zbog folikulskog adenoma i 8% operisanih zbog folikulskog karcinoma štitaste žlezde. Učestalost dijabetesa u opštoj populaciji naše države iznosi 4,8% i približnija je grupi pacijenta s folikulskim adenomom štitaste žlezde (104). *Oberman* i saradnici (105) su, u svojoj studiji, ukazali na značajnu udruženost gojaznosti, a i u manjem stepenu dijabetesa s dobro diferentovanim tireoidnim karcinomima. *Shih* i koautori (106) navode slabu povezanost dijabetesa i tireoidnog karcinoma. *Tseng* (107) u svom radu navodi da rizik od pojave tireoidnog karcinoma nije povećan kod pacijenata obolelih od dijabetesa, ali ga sulfonil-urea može povećati.

Bolesnici operisani zbog folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde se nisu značajno razlikovali u odnosu na *ABO krvnu grupu*. Ova raspodela je bila slična raspodeli u opštoj populaciji u Srbiji. Nije bilo značajne razlike niti u odnosu na *Rh faktor*, a raspodela je bila identična onoj u opštoj srpskoj populaciji (108). Ovom povezanošću se bavio mali broj istraživača. U radu *Živaljevića* i koautora (109) navodi se da je krvna grupa B nezavisni faktor rizika za pojavu anaplastičnog tireoidnog karcinoma, a *Klečova* i saradnici (110) navode veći procenat krvne grupe A kod pacijenata obolelih od karcinoma štitaste žlezde.

Nije postojala statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na *porodičnu anamnezu* benignih, a niti malignih tireoidnih oboljenja. Pojava maligniteta štitaste žlezde u bližoj porodici je bila izuzetno retka, otkrivena je kod 2% bolesnika s adenomom i 4% s karcinomom tireoidne žlezde. Familijarni folikularni karcinom pripada grupi familijarnih nemedularnih tireoidnih karcinoma, zajedno s familijarnim papilarnim i familijarnim karcinomom oksifilnih ćelija. Za razliku od jasno genetski određenog medularnog tireoidnog karcinoma sa 25% familijarnih formi bolesti, još nije utvrđena mutacija koja bi bila odgovorna za pojavu familijarne forme nemedularnog tireoidnog karcinoma (111). Ipak, podatak o pozitivnoj porodičnoj anamnezi u smislu maligniteta je od pomoći tokom odluke o operativnom lečenju, naročito ako se uzme u obzir i mogućnost postojanja zajedničkog faktora rizika kod članova jedne porodice. Kod pacijenata s pozitivnom porodičnom anamnezom nemedularnog tireoidnog karcinoma odluka o operativnom lečenju će biti doneta pre nego kod pacijenata bez ovakvog anamnestičkog podatka.

Interesantan je podatak da niti kod jednog od 263 operisana pacijenta obuhvaćena ovom studijom nije dijagnostikovano i operisano udruženi primarni hiperparatireoidizam. U studiji naše ustanove, Centra za endokrinu hirurgiju, kojom je bilo obuhvaćeno 4033 pacijenta podvrgnuta operativnom lečenju štitaste žlezde (2009-2014), koegzistirajući hiperparatireoidizam je dijagnostikovano kod 114 (2,8%) operisanih bolesnika. Od 114 pomenutih pacijenata, 42 (37%) je imalo normokalcemijski hiperparatireoidizam (112). Ovaj rezultat je bio u skladu s podacima iz literature u kojoj se navodi incidenca hiperparatireoidizma u rasponu od 2% do 6% kod pacijanata planiranih za operativno lečenje tireoidne žlezde (113-118).

Nedostatak ove studije predstavlja mali broj pacijenata s dijagnozom folikularnog karcinoma s predominacijom folikularne varijante papilarnog karcinoma unutar grupe malignog folikularnog tumora, ali radi se o veoma retkom tumoru.

S druge strane, prednosti ove studije su uniformnost podataka, relativno kratak period studije, činjenica da su svi pacijenti operisani u jednoj ustanovi, tercijarnom referentnom centru, pod istim uslovima, a patohistološka dijagnoza postavljena od strane eksperta tireoidne patologije.

## 6. Zaključci

---

1. Od svih pacijenta operisanih zbog folikulskog tumora štitaste žlezde u okviru ove studije, skoro dve trećine su činili pacijenti s malignim folikulskim tumorom uključujući i folikulsku varijantu papilarnog karcinoma štitaste žlezde.
2. Pojava folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma je četiri puta češća kod osoba ženskog pola, a učestalost ovih tumora je najveća u šestoj deceniji života.
3. Pol, godine starosti, pušenje cigareta i dužina trajanja bolesti nisu prediktivni faktori maligniteta za pacijente s folikulskim tumorom štitaste žlezde.
4. Totalna tireoidektomija je izvedena kod polovine pacijenata s folikulskim adenomom i kod tri četvrtine pacijenata s folikulskim karcinomom štitaste žlezde.
5. Folikulski karcinomi su značajno češće bili promera manjeg od 3 cm. Folikulski adenom se značajno češće pojavljivao u vidu solitarnog nodusa, multifokalnost je značajno češće bila zastupljena kod obolelih od folikulskog karcinoma. Prisustvo mikrokalcifikacija, ehogenost i tip vaskularizacije nodusa nisu prediktori maligniteta za pacijente s folikulskim tumorom štitaste žlezde. Oboleli od folikulskog karcinoma su značajno češće imali nalaz afunkcijskog nodusa na scintigrafskom pregledu.
6. Funkcija štitaste žlezde, pozitivan titar antitela protiv tireoidne peroksidaze (AntiTPOAt) i antitela protiv tireoglobulina (AntiTgAt) nisu prediktori maligniteta za folikulske tumore štitaste žlezde, ali je vrednost tireoglobulina jednaka ili veća od 500 ng/ml nezavisni prediktor maligniteta za ove tumore.
7. Graves-ova bolest, Hashimoto tireoiditis i polinodozna struma nisu prediktivni faktori maligniteta za pacijente s folikulskim karcinomom štitaste žlezde. Adenom štitaste žlezde se značajno češće javlja udružen s folikulskim karcinomom, nego s folikulskim adenomom. Folikulski adenom se značajno češće pojavljuje uz mikropapilarni ili papilarni karcinom, a udruženost folikulskog i oksifilnog tumora je izuzetno retka pojava.
8. Maligni tumori drugih organa, diabetes mellitus, arterijska hipertenzija, krvna grupa i Rh faktor nisu prediktori maligniteta za pacijente s folikulskim tumorom štitaste žlezde.

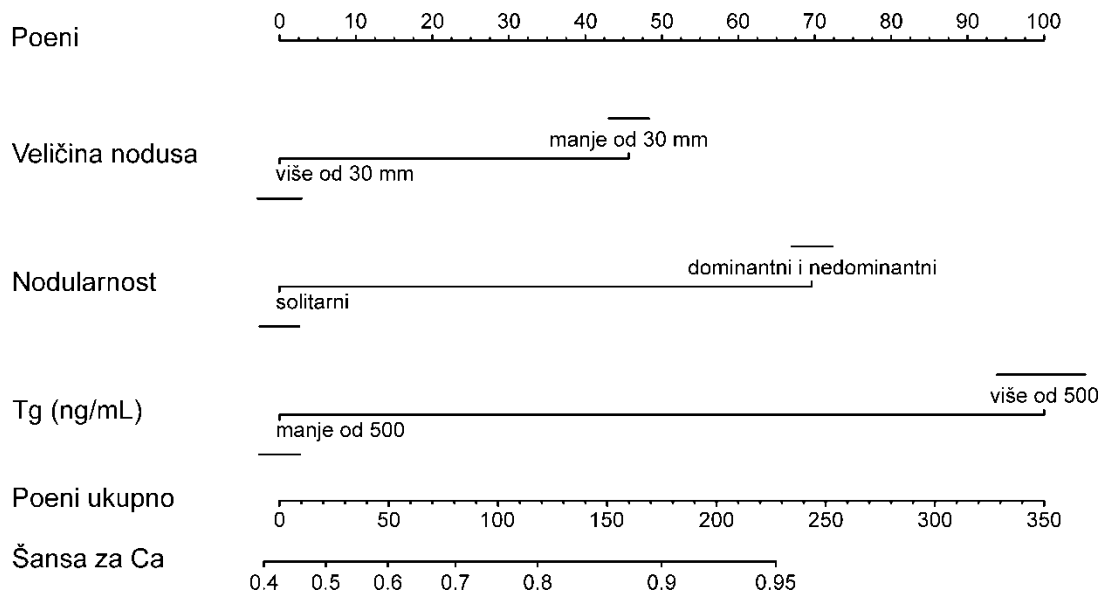
9. Postojanje benignog ili malignog oboljenja štitaste žlezde i maligniteta drugih organa u bližoj porodici nisu prediktivni faktori maligniteta za pacijente s folikulskim tumorom štitaste žlezde.
10. Prema rezultatima našeg istraživanja, faktori povezani s pojavom maligniteta folikulskih tumora štitaste žlezde su:
- Veličina tumora manja od 3 cm
  - Nodularnost (prisustvo nesolitarnog dominantnog ili nedominantnog nodusa)
  - Nalaz afunkcijskog ili hipofunkcijskog nodusa scintigrafskim pregledom
  - Povišena preoperativna serumska koncentracija tireoglobulina preko 500 ng/ml.

Nezavisni prediktori postojanja maligniteta kod folikulskih tumora štitaste žlezde su:

- Nodularnost (prisustvo nesolitarnog dominantnog ili nedominantnog nodusa)
  - Povišena preoperativna serumska koncentracija tireoglobulina preko 500 ng/ml.
11. Rezultati ove disertacije su, u cilju primene u praksi, prikazani i nomogramom, dvodimenzionalnim dijagramom dizajniranim da omogući približno preoperativno grafičko izračunavanje verovatnoće postojanja maligniteta kod pacijenata s folikulskim tumorom štitaste žlezde odnosno dijagnozom folikulske lezije nakon aspiracione biopsije tankom iglom (dijagram 1).



Dijagram 1. Nomogram za preoperativno izračunavanje verovatnoće postojanja maligniteta folikularskog tumora štitaste žlezde.



## 7. Literatura

---

1. Busnardo B, De Vido D. The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2000, 54: 322-326.
2. Boone RT, Fan CY, Hanna EY. Well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 2003, 36: 73-90.
3. Graham AR. Malignant epithelial tumors of the thyroid with special reference to invasion of blood vessels. *Surg Gynecol Obstet* 1924, 42:781-790.
4. Hedinger CE, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours. In: Hedinger CE (ed) *International histological classification of tumours*. Springer, Berlin, 1988, 11: 7-68.
5. Janković R. Hirurgija tireoidne i paratireoidnih žlezda. *Zavod za udžbenike i nastavna sredstva*, Beograd, 2001, 97-100.
6. DeLellis, RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2006; 94: 662-669.
7. Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1993, 72: 11.
8. Chen YC, Tan NC, Lu HI, Huang SC, Chou FF, Kuo YR. Wide composite resection of follicular thyroid carcinoma with metastases to sternum: Report of two cases. *Asian J Surg* 2013, 36: 130-3.
9. Bansal A, Kaur M, Narula V. Cutaneous and bone metastasis of follicular thyroid carcinoma: a case report. *Tumori* 2016, 11: 102.
10. Prodam F, Pagano L, Belcastro S, Golisano G, Busti A, Sama M, Caputo M, Bellone S, Voci A, Valente G, Aimaretti G. Pituitary metastases from follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010, 20: 823-830.

11. Shen J, Wang S, Zhao X, Shao X, Jiang X, Dai Y, Xu S, Pan X. Skull metastasis from follicular thyroid carcinoma: report of three cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015, 8: 15285-15293.
12. De Pasquale L, Rabbiosi D, Bardazzi A, Autelitano L, Moro GP, Ghilardi G. Multidisciplinary approach to follicular thyroid carcinoma with giant mandibular and multiple sites metastases. Case report. *Ann Ital Chir* 2014, 85: 601-605.
13. Chiofalo MG, Setola SV, Di Gennaro F, Fulciniti F, Catapano G, Losito NS, Sandomenico F, Catalano O, Pezzullo L. Follicular thyroid carcinoma with skull metastases. *Endocr J* 2015, 62: 363-369.
14. Chen YC, Tan NC, Lu HI, Huang SC, Chou FF, Kuo YR. Wide composite resection of follicular thyroid carcinoma with metastases to sternum: report of two cases. *Asian J Surg* 2013, 36:130-133.
15. Shaha AR, Loree TR, Shaker D et al. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg* 1992, 164: 658-663.
16. McHenry CR, Thomas SR, Slusarczyk SJ, Khiyami A. Follicular or Hurthle cell neoplasm of the thyroid: can clinical factors be used to predict carcinoma and determine extent of thyroidectomy? *Surgery* 1999, 126: 798-802.
17. O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualized based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol* 2011, 37:181-185.
18. Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, Hermann M, Sheu-Grabellus SY, De Wailly P, Beaulieu A, Tanda ML, Sessa F. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC) – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2014, 399: 165-184.
19. Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland. In: Wilson DJ, Foster DW: *Williams textbook of endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 1992; 357.

20. Pracyk JB, Seidler FJ, Mc Cook EC, Slotkin TA. Pituitary-thyroid axis reactivity to hyper and hypothyroidism in the perinatal period: ontogeny of regulation and long-term programming of responses. *J Developmental physiology* 1992, 18: 105-109.
21. Baloch ZW, Li Volsi VA. Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol* 2007, 60: 244-250.
22. De May RM. Follicular lesion of the thyroid. *Am J clin Pathol* 2000, 114: 681-683.
23. Mihai R, Parker AJ, Roskell D, Sadler GP. One in four patients with follicular thyroid cytology (THY3) has a thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009, 19: 33-37.
24. Strazisar B, Petric R, Sesek M, Zgajnar J, Hocevar M, Besic N. Predictive factors of carcinoma in 279 patients with Hurthle cell neoplasm of the thyroid gland. *J Surg Oncol* 2010, 101: 582-586.
25. Sippel RS, Elarar DM, Khanafshar E, Zarnegar R, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Tumor size predicts malignant potential in Hurthle cell neoplasm of the thyroid. *World J Surg* 2008, 32: 72-77.
26. Zhang YW, Greenblatt DY, Repplinger D, Bargren A, Adler JT, Sippel RS, Chen H. Older age and larger tumor size predict malignancy in Hurthle cell neoplasm of the thyroid. *Ann Surg Oncol* 2008, 15: 2842-2846.
27. Pisanu A, Di Chiara B, Reccia I, Uccheddu A. Oncocytic cell tumors of the thyroid: factors predicting malignancy and influencing prognosis, treatment decision and outcomes. *World J Surg* 2010, 34: 836-843.
28. Petric R, Perhavec A, Gazic B, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration is an independent predictive factor of malignancy in follicular neoplasm of the thyroid gland. *J Surg Oncol* 2012, 105: 351-356.
29. Lee EK, Chung KW, Min HS, Kim TS, Kim TH, Ryu RS, Jung YS, Kim SK, Lee YL. Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules. *J Korean Med Sci* 2012, 27: 1014-1018.

30. Besic N, Sesek M, Peric B, Zgajnar J, Hocevar M. Predictive factors of carcinoma in 327 patients with follicular neoplasm of the thyroid. *Med Sci Monit* 2008, 14: 459-467.
31. 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 Hurhle cell neoplasm of the thyroid. *Am J Surg* 2010, 200: 41-46.
32. Sahin M, Gursoy A, Tutuncu NB, Guverner DN. Prevalence and prediction of malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2006, 65: 514-518.
33. Miller B, Burkey S, Lindberg G, Snyder WH, Nwariaku FE. Prevalence of malignancy withincytologically indeterminate thyroid nodules. *Am J Surg* 2004, 188: 459-462.
34. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg* 2002, 235: 656-662.
35. 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.
36. Carling T, Uldesman R. Follicular neoplasms of the thyroid: what to recommend. *Thyroid* 2005, 15: 583-587.
37. De Melo TG, Zantut-Wittmann DE, Ficher E, Montalli da Assumpcao LV. *J Endocrinol Invest* 2014, 37: 1195-1200.
38. Paramo JC, Mesko T. *Endocr Pract.* 2008, 14: 447-51.
39. Enomoto K, Enomoto Y, Uchino S, Yamashita H, Noguchi S. Follicular thyroid cancer in children and adolescents; clinicopathologic features, long-term survival and risk factors for recurrence. *Endocrine Journal* 2013, 60: 629-635.
40. Zou CC, Zhao ZY, Liang L. Childhood minimally invasive follicular carcinoma: clinical features and immunohistochemistry analysis. *J Paediatr Child Health* 2010, 46: 166-170.

41. Kim HJ, Mok JO, Kim CH et al. Preoperative serum thyroglobulin and changes in serum thyroglobulin during TSH suppression independently predict follicular thyroid carcinoma in thyroid nodules with a cytological diagnosis of follicular lesion. *Endocr Res* 2017, 42: 154-162.
42. Clark RM, Rosen IB, Laperriere NJ. Malignant tumors of the head and neck in a young population. *Am J Surg* 1982, 144: 459-462.
43. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res* 2009, 156:167-172.
44. O’Gorman CS, Hamilton J, Rachmiel M, Gupta A, Ngan BY, Daneman D. Thyroid cancer in childhood: a retrospective review of childhood course. *Thyroid* 2010, 20: 375-380.
45. Waguespack SG, Francis G. Initial management and follow-up of differentiated thyroid cancer in children. *J Natl Compr Canc Netw* 2010, 8: 1289-1300.
46. Landau D, Vini L, A’Hern R, Harmer C. Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Cancer* 2000, 36: 214-220.
47. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr-Relat Cancer* 2005, 12: 773-803.
48. Luster M, Lassmann M, Freudenberg LS, Reiners C. Thyroid cancer in childhood: management strategy, including dosimetry and long-term results. *Hormones (Athens)* 2007, 6: 269-278.
49. Balachandar S, Rivera M, LaQuaglia M, Tuttle RM, Sklar C, Ghossein R. Pediatric thyroid carcinomas of follicular cell origin: a clinic-pathologic study of 42 cases. *Mod Pathol* 2013, 26: 2.
50. Calò PG, Medas F, Santa Cruz R et al. Follicular nodules (Thy3) of the thyroid; is total thyroidectomy the best option? *BMC Surg* 2014, 14: 12.

51. Zdon MJ, Fredland AJ, Zaret PH. Follicular neoplasms of the thyroid. Predictors of malignancy? *Am Surg* 2001, 67: 880-884.
52. Reparia K, Min SK, Mody DR, Anton R, Amrikachi M. Clinical outcomes for “suspicious” category in thyroid fine-needle biopsy: Patient’s sex and nodule size are possible predictors of malignancy. *Arch Pathol Lab Med* 2009, 133: 787-790.
53. 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.
54. 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.
55. Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH levels in smokers and non-smokers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006, 114: 343-347.
56. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162: 502-514.
57. Schmid KW, Farid NR. How to define follicular thyroid carcinoma? *Virchows Arch* 2006, 448: 385-393.
58. Scheiden R, Keipes M, Bock C, Dippel W, Kieffer N, Capesius C. Thyroid cancer in Luxemburg: a national population-based data report (1983-1999). *BMC Cancer* 2006, 6: 102.
59. Wynford-Thomas D. Thyroid cancer. In: Lemoine N, Neoptolemos J, Cooke T. *Cancer. A molecular approach*. Blackwell Scientific, Oxford 1994, 192-222.
60. Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, Magalhaes J, Roque L, Trovisko V, Viera de Castro I, Cardoso-de-Oliveira M, Fonseca E, Soares P, Sobrinho-Simoes M. PAX8-PPAR gamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 213-220.
61. Cuoto JP, Prazeres H, Castro P, Lima J, Maximo V, Soares P, Sobrinho-Simoes M. How molecular pathology is changing and will change the therapeutics of patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Pathol* 2009, 62: 414-421.

62. Ghossein R. Encapsulated malignant follicular cell-derived thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2010, 21: 212-218.
63. Hunt J. Understanding the genotype of follicular thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2005, 16: 311-321.
64. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol* 2011, 5: 51-56.
65. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, Ghossein RA. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol* 2010, 23: 1191-1200.
66. Salajegheh A, Petcu EB, Smith RA, Lam AK. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a diagnostic challenge for clinicians and pathologists. *Postgrad Med J* 2008, 84: 78-82.
67. Sobrinho-Simoes M, Preto A, Rocha AS, Castro P, Maximo V, Fonseca E, Soares P. Molecular pathology of well differentiated thyroid carcinomas. *Virchows Arch* 2005, 447: 787-793.
68. Sobrinho-Simoes M, Maximo V, Rocha As, Castro P, Preto A, Lima J, Soares P. Intragenic mutation in thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008, 37: 333-362.
69. Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, Maximo V, Solva P, Magalhaes J, Abrosimov A, Guiu XM, Sobrinho-Simoes M. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol* 2004, 202: 247-251.
70. Wreesmann VB, Ghossein RA, Hezel M, Banerjee D, Shaha AR, Tuttle RM, Shah JP, Rao PH, Singh B. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: genome-wide appraisal of a controversial entity. *Genes Chromosomes Cance*. 2004, 40: 355-364.
71. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol* 2003, 120: 71-77.



72. Huang CC, Hsueh C, Liu FH, Chao TC, Lin JD. Diagnostic and therapeutic strategy for minimally and widely invasive follicular thyroid carcinomas. *Surg Oncol* 2011, 20: 1-6.
73. Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2011, 91: 505-524.
74. Sugino K, Kameyama K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Yano Y, Uruno T, Akaishi J, Suzuki A, Masaki C, Ito K. Outcomes and prognostic factors of 251 patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012, 22: 798-804.
75. Ito Y, Masuoka H, Yabuta T, Kihara M, Higashiyama T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Prognostic factors of minimally invasive follicular thyroid carcinoma: extensive vascular invasion significantly affects patient prognosis. *Endocr J* 2013, 60: 637-642.
76. Ban EJ, Andrabi A, Grodski S, Yeung M, McLean C, Serpell J. Follicular thyroid cancer: minimally invasive tumours can give rise to metastases. *ANZ J Surg* 2012, 82: 136-139.
77. Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hurthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up. *Histopathology* 2004, 44: 35-39.
78. Gulcelik NE, Gulcelik MA, Kuru B. Risk of malignancy in patients with follicular neoplasm. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008, 134: 1312-1315.
79. Najafian A, Olson MT, Schneider EB, Zeiger MA. Clinical presentation of patients with a thyroid follicular neoplasm: are there preoperative predictors of malignancy? *Ann Surg Oncol* 2015, 22: 3007-3013.
80. Davis NL, Gordon M, Germann E et al. Clinical parameters predictive of malignancy of thyroid follicular neoplasms. *Am J Surg* 1991, 161: 567.
81. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994, 97: 418-428.

82. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG. Well-differentiated thyroid carcinoma and the results of various modalities of treatment: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75: 714-720.
83. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63: 418-427.
84. Koike E, Noguchi S, Yamashita H et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg* 2001, 136: 334-337.
85. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 24-28.
86. Shin JH, Han BK, KO EY, Oh YL, Kim JH. Differentiation of widely invasive and minimally invasive follicular thyroid carcinoma with sonography. *Eur J Radiol* 2010, 74: 453-457.
87. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2001, 30: 339-360.
88. Živaljević V, Živić R, Diklić A, Krgović K, Kalezić N, Vekić B, Stevanović D, Paunović I. Solitary hyperfunctioning thyroid gland carcinomas. *Zentralbl Chir* 2011, 136:374-378.
89. Ashcraft MW, Van Herle A. Management of thyroid nodules. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981, 3: 297-322.
90. Beierwaltes WH, Nishiyama RH, thompson NW, Copp JE, Kubo A. Survival time and “cure” in papillary and follicular carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med* 1982, 23: 403-411.
91. Hrafnkelsson J, Tulinius H, Kjeld M at al. Serum thyroglobulin as a risk factor for thyroid carcinoma. *Acta Oncol* 2000, 39: 973-977.

92. Panza N, Lombardi G, De Rosa M et al. High serum thyroglobulin levels. Diagnostic indications in patients with metastases from unknown primary sites. *Cancer* 1987, 60: 2233-2236.
93. Nicolosi A, Addis E, Calo PG, Tarquini A. Hyperthyroidism and cancer of the thyroid. *Minerva Chir* 1994, 49: 491-495.
94. Mittendorf EA, Mc Henry CR. Thyroidectomy for selected patients with thyrotoxicosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001, 127: 61-65.
95. Vaiana R, Cappelli C, Perini P, Pinelli D, Camoni G, Farfaglia R, Balzano R, Braga M. Hyperthyroidism and concurrent thyroid cancer. *Tumori* 1999, 85: 247-252.
96. Rios A, Rodriguez JM, Balsalobre MD, Torregrosa NM, Tebar FJ, Parrilla P. Results of surgery for toxic multinodular goiter. *Surg Today* 2005, 35: 901-906.
97. Sharma P, Kumar N, Gupta R, Jain S. Follicular carcinoma of the thyroid with hyperthyroidism. A case report. *Acta Cytol* 2004, 48: 219-222.
98. Paparodis R, Imam S, Todorova-Koteva K, Staii A, Jaume JC. Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer. *Thyroid* 2014, 24: 1107-1114.
99. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit J, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006, 154: 787-803.
100. Cracolici V, Mujacic I, Kadri S, Alikhan M, Niu N, Segal JP, Rosen LE, Sarne DH, Morgan A, Desouky S, Cipriani NA. Synchronous and metastatic papillary and follicular thyroid carcinomas with unique molecular signatures. *Endocr Pathol* 2018, 29: 9-14.
101. Ben Salah R, Mekni A, Doghri R, Kchir N, Haouet S, Besbes G, Bouchoucha S, Zitouna M. A mixed medullary-follicular thyroid carcinoma – discovered by fine needle aspiration. *Tunis Med* 2012, 90: 488-490.

102. Wang HM, Huang YW, Huang JS, Wang CH, Kok VC, Hung CM, Chen HM, Tzen CY. Anaplastic carcinoma of the thyroid arising more often from follicular carcinoma than papillary carcinoma. *Ann of Surg Oncol* 2007, 14: 3011-3018.
103. Lovic D, Stojanov V, Jakovljevic B, Krotin M, Jurisic V, Djordjevic D, Paunovic K, Zdravkovic M, Simonovic D, Bastac D, Lovic B. Prevalence of arterial hypertension in Serbia: PAHIS study. *J Hypertens* 2013, 31: 2151-2157.
104. Atanackovic-Markovic Z, Bjegovic J, Jankovic S, Kocev N, Laaser U, Marinkovic J, Markovic-Denic LJ, Pejcin-Stikic LJ, Penev G, Stanisavljevic D, Santric-Milicevic M, Saulic A, Sipetic-Grujicic S, Terzic-Supic 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: 330.
105. Oberman B, Khaku A, Camacho F, Goldenberg D. Relationship between obesity, diabetes and the risk of thyroid cancer. *Am J Otolaryngol* 2015, 36: 535-541.
106. Shih SR, Chiu WY, Chang TC, Tseng CH. Diabetes and thyroid cancer risk: literature review. *Exp Diabetes Res* 2012, 2012: 5782-5785.
107. Tseng CH. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients. *PLoS One* 2012 7: e53096.
108. Savic S: Imunološke karakteristike ABO sistema krvnih grupa. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1994.
109. 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.
110. Klechova L, Gosheva-Antonova Ts. ABO and Rh blood group factors in thyroid gland diseases. *Vutr Boles* 1980, 19: 75-79.
111. 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.

112. Jovanovic MD, Zivaljevic VR, Diklic AD, Rovcanin BR, Zoric GV, Paunovic IR. Surgical treatment of concomitant thyroid and parathyroid disorders: analysis of 4882 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017, 274: 997-1004.
113. Del Rio P, Arcuri MF, Bezer L et al. Association between primary hyperparathyroidism and thyroid disease. Role of preoperative PTH. *Ann Ital Chir* 2009, 80: 435–438.
114. Morita SY, Somervell H, Umbricht CB, Dackiw AB, Zeiger MA. Evaluation for concomitant thyroid nodules and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. *Surgery* 2008, 144: 862-866.
115. Murray S, Sippel R, Chen H. The Incidence of Concomitant Hyperparathyroidism in Patients with Thyroid Disease Requiring Surgery. *J Surg Res* 2012, 178: 264–267.
116. Katz AD, Kong LB. Incidental preclinical hyperparathyroidism identified during thyroid operations. *Am Surg* 1992, 58: 747–749.
117. Abboud B, Sleilaty G, Braidy C et al. Enlarged parathyroid glands discovered in normocalcemic patients during thyroid surgery. *Am J Surg* 2008, 195: 30–33.
118. Lokey JS, Palmer RM, Macfie JA. Unexpected findings during thyroid surgery in a regional community hospital: a 5-year experience of 738 consecutive cases. *Am Surg* 2005, 71: 911–913.

## **Biografija autora**

---

Goran Zorić je rođen 09.09.1969. godine u Zagrebu gde je upisao Medicinski fakultet 1989. godine. U oktobru 1991. godine prešao je na Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu gde je diplomirao 1997. godine, a potom završio obavezni jednogodišnji lekarski staž.

Nakon položenog državnog ispita za doktora medicine 1998. godine, upisao je specijalizaciju iz opšte hirurgije, a specijalistički ispit položio 2004. godine sa odličnim uspehom.

Od 1998-2003. godine radio je kao lekar na volonterskoj specijalizaciji iz opšte hirurgije u KBC „Dr Dragiša Mišović“ u Beogradu, a od 2003. godine do danas u Centru za endokrinu hirurgiju Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS u Beogradu gde je u stalnom radnom odnosu od 01.05.2007. godine.

Magistarsku tezu (smer hirurška anatomija) pod nazivom „Prognostički faktori za obolele od anaplastičnog karcinoma štitaste žlezde“ odbranio je 02.09.2010. godine pod mentorstvom Prof. dr sci. med. Ivana Paunovića.

Tema doktorske disertacije „Definisanje prediktivnih faktora biološkog ponašanja folikularnih tumora štitaste žlezde“ je odobrena 2014. godine, pod mentorstvom Prof dr Vladana Živaljevića.

Subspecijalizaciju iz oblasti endokrine hirurgije je upisao 2014/15. g. na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a zvanje subspecijaliste endokrine hirurgije je stekao u maju 2017. godine pod mentorstvom Prof. dr Aleksandra Diklića.

Titula Primarijusa je dodeljena 2016. godine.

Autor je poglavlja u udžbeniku “Hirurgija štitaste žlezde” (Ivan Paunović, Aleksandar Diklić, Vladan Živaljević, 2017). Autor je ili koautor radova objavljenih u knjigama abstrakta domaćih i međunarodnih naučnih skupova, koautor 6 radova objavljenih u indeksiranim časopisima i predavač na domaćim i međunarodnim stručnim skupovima.

Od 2004. godine je stručni konsultant za endokrinu hirurgiju u Specijalnoj bolnici za bolesti štitaste žlezde i metabolizma "Čigota" na Zlatiboru, a u Zdravstvenom centru Aranđelovac je kao konsultant za endokrinu hirurgiju radio 4 godine.

Od 2009. godine je član Udruženja Endokrinih Hirurga Srbije (UEHS), a 2016. godine postao je član Evropskog Udruženja Endokrinih Hirurga – European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Govori engleski i služi se italijanskim jezikom.

Stanovnik je Beograda, oženjen Tamarom, otac šesnaestogodišnje Anđele.

Prilog 1.

# Izjava o autorstvu

Potpisani-a Goran Zorić

broj upisa \_\_\_\_\_

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**„Definisanje prediktivnih faktora biološkog ponašanja folikularnih tumora 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 autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 09.07.2018.

Goran Zorić

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: **Goran Zorić**

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada: „Definisanje prediktivnih faktora biološkog ponašanja folikulskih tumora štitaste žlezde“

Mentor: **Prof. dr Vladan Živaljević**

Potpisani: **Goran Zorić**

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.

U Beogradu, 09.07.2018.

Potpis doktoranda

Goran Zorić



Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

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

„Definisanje prediktivnih faktora biološkog ponašanja folikulskih tumora štitaste žlezde“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao 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.

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

U Beogradu, 09.07.2018.

Potpis doktoranda

Garay Zivic