



УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
СА ПРИВРЕМЕНИМ СЕДИШТЕМ У
КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Милош А.Гашић

**АНАТОМСКО-МОРФОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И
ПРИРОДА НОДУСА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ**

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2018.год.



UNIVERSITY OF PRISTINA
TEMPORARY SETTLED IN
KOSOVSKA MITROVICA

MEDICAL FACULTY

Milos A. Gasic

**ANATOMICAL-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND
NODULES NATURE OF THE THYROID GLAND**

Doctoral Dissertation

Kosovska Mitrovica, 2018.

Докторску дисертацију посвећујем

Сањи и Филипу

ЗАХВАЛНИЦА

Ментору, Проф. др Здравку Витошевићу дугујем неизмерну захвалност на подршци и труду на изради ове докторске дисертације.

Проф. др Предрагу Мандићу дугујем захвалност за сву помоћ и смернице које ми је несебично давао и подржао да се спроведе ово истраживање и израда ове докторске дисертације до краја.

Мр.сци мед. др Сави Стајићу, учитељу врхунског стручног и научног искуства, који је несебично пренео своје знање, колеги који је створио услове да се спроведе ово истраживање, пријатељу који је подржао привођење крају ове студије, и човеку који ме је увео у свет радиолошке дијагностике, дугујем неизмерну захвалност.

Захваљујем и својој породици на подршци, разумевању и стрпљењу, без које не би било овог рада, и која чини смисао свега.

Асист. др Милош А.Гашић

САЖЕТАК

Увод: Нодуси штитасте жлезде представљају ограничену промену у структури ткива штитасте жлезде, и не обухватају јединаствен клинички ентитет, већ хетерогену групу промена у штитастој жлезди, која укључује бенигна и малигна, али и дегенеративна и запаљенска обољења, те се зато различита обољења штитасте жлезде клинички манифестују нодусом. Нодуси штитасте жлезде су веома честа патологија у општој популацији, нарочито у јод-дефицитарним подручјима. Процењује се, да се нодуси срећу код 35-50% људи који живе у подручјима дефицитарним јодом, ипак, и нормална штитаста жлезда садржи одређен број тироцита са тенденцијом аутономног раста од којих могу настати нодуси без обзира на количину јода, што додатно повећава учесталост у популацији. Одређивање природе нодуса штитасте жлезде је једно од круцијалних питања које ендокринолози и ендокрини хирурзи постављају дијагностичарима приликом де ново откривених нодуса на штитастој жлезди, а основни циљ свих дијагностичких процедура које се спроводе код пацијената са солитарним нодусом јесте да се донесе одлука о потреби за евентуалним хируршким лечењем, јер друга врста терапије нодуса скоро да и не постоји.

Циљеви истраживања: Процена анатомско-морфолошких карактеристика бенигну и малигну нодуса штитасте жлезде, дијагностикованих класичним ехосонографским испитивањем у Б моду, затим процена Доплер хемодинамских параметара, као и процена и улога еластографије и MicroPure модалитета испитивања у дијагностичком алгоритму тестирања нодуса штитасте жлезде

Материјал и методе: Ово истраживање представља студију пресека, јер код нас ехосонографска еластографија није била доступна и није коришћена као дијагностичка метода у процени морфолошке измењености штитасте жлезде. Студија је изведена у Служби за радиолошку дијагностику КБЦ „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ у Београду, у периоду од 01.01.2014.-01.12.2017.год. Испитивањем је обухваћено 197 особа, код којих је постојала солидна и солитарна промена у штитастој жлезди (нодус). Сваки дијагностички верификован нодус је анализиран по одређеном редоследу, од почетног клиничког испитивања, које је имало за циљ откривање локалних карактеристика нодуса, праћење локо-регионалних знакова, као и одређивање и бележење хормонског статуса штитасте

жлезде, преко радиолошког испитивања нодуса, које је подразумевало ехотомографско испитивање у Б моду и Доплер ехосонографију, а након тога и еластографско тестирање нодуса, компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI, као и MicroPure анализу, па до корелације података са налазом добијеним аспирационом биопсијом танком иглом под контролом ултразвука (FNAB), ex tempore биопсијом, и екцизионом биопсијом приликом хируршке интервенције на штитастој жлезди.

Резултати: Испитивањем нодуса класичним ехосонографским прегледом у Б моду, као предиктори малигности показали су се: неправилан облик, нејасне контуре, нехомогеност (хетероехогеност), као и хипоехогеност нодуса. Присуство микрокалцификација детектованих MicroPure модалитетом испитивања, такође је представљао предиктор малигности нодуса штитасте жлезде, док присуство макрокалцификација није указивало на малигност саме промене. Од Доплер хемодинамских параметара, као предиктор малигности се показао централни образац васкуларизације у нодусу, док се интензитет Доплер сигнала у нодусу, индекс отпора (RI), као и максимална систолна брзина у тиреоидним артеријама (PSV) нису показали као предиктори малигности. Скорови еластичности преко 2, као и индекси отпора преко 2,45 (SR) добијени компресионом еластографијом, су се показали као добри предиктори малигности нодуса штитасте жлезде, а још бољи резултати су добијени еластографијом напрезања уз коришћење ARFI, где су скорови еластичности такође преко 2, а индекси отпора преко 2,65 (SR), са још већом сензитивношћу и специфичношћу, у односу на компресиону еластографију, указују на малигност нодуса.

Закључак: Овим истраживањем одређени су предиктори малигности нодуса штитасте жлезде како у класичном ехосонографском испитивању у Б моду, Доплер ехосонографији, тако и у еластографском и MicroPure модалитету испитивања. Указало се и на значај еластографског тестирања у диференцијацији промена, као и укључивање новоразвијених модалитета испитивања у стандардни дијагностички алгоритам тестирања нодуса штитасте жлезде.

Кључне речи: нодус, штитаста жлезда, еластографија, MicroPure

ABSTRACT

Introduction: Nodus of the thyroid gland represent a limited change in the structure of the thyroid tissue, and do not include a single clinical entity, but a heterogeneous group of changes in the thyroid gland, which includes benign and malignant as well as degenerative and inflammatory diseases, and therefore different thyroid gland diseases clinically manifest with nodus. Nodus of the thyroid gland is a very common pathology in the general population, especially in iodine-deficient areas. It is estimated that nodules are present in 35-50% of people living in areas with iodine deficient, however, the normal thyroid gland contains a certain number of thyrocytes with the tendency of autonomic growth, which can cause nodules irrespective of the amount of iodine, which additionally increases the frequency in population. Determining the nature of the thyroid gland node is one of the crucial issues that endocrinologists and endocrine surgeons make to diagnostics when *de novo* detected nodules on the thyroid gland, and the primary goal of all diagnostic procedures performed in patients with solitary nodus is to decide on the need for eventual surgical treatment because another type of nodus therapy almost does not exist.

Research goals: Evaluation of the anatomical-morphological characteristics of benign and malignant thyroid gland nodules diagnosed with classical echosonographic examination in B-mode, evaluation of Doppler hemodynamic parameters, as well as the evaluation and role of elastography and MicroPure testing modality in the diagnostic algorithm for testing the thyroid gland nodules.

Material and Methods: This study is a cross section study, because in our echosonographic elastography it was not available and was not used as a diagnostic method in assessing the morphological changes in the thyroid gland. The study was performed in the Department of Radiological Diagnostics KBC "Dr Dragiša Mišović-Dedinje" in Belgrade, in the period from 01.01.2014 to 01.12.2017. The study included 197 people, in whom there was a solid and solitary change in the thyroid gland (nodules). Each diagnostically verified nodus was analyzed in a particular order, from an initial clinical trial, aimed at detecting local features of the node, monitoring loco-regional signs, as well as determining and recording hormone status of the thyroid gland, through radiological examination of the node, which involved echosonography B-mode testing and Doppler echosonography, followed by elastographic testing of nodus,

compression elastography (strain elasto) and stress elastography using ARFI, as well as MicroPure analysis, to the correlation data from the findings obtained by ultrasound ultrasound needle aspiration biopsy (FNAB), ex tempore biopsy, and excision biopsy during surgical intervention on the thyroid gland.

Results: Examination of nodules by classical echosonographic examination in B-mode, as malignancy predictors showed: irregular shape, unclear contours, inhomogeneity (heteroechogenicity), and hypoechogenicity of nodules. The presence of microcalcifications detected by MicroPure modality of testing, also represented a predictor of malignancy of the thyroid gland, whereas the presence of macrocalcifications did not indicate malignancy of the change itself. From the Doppler hemodynamic parameters, the central pattern of vascularization in the nodus was shown as a malignant predictor, while the Doppler signal intensity in the nodus, the resistance index (RI), and the maximal systolic volume in thyroid artery (PSV) were not malignant predictors. The scores elasticity over 2, as well as the resistance indexes of over 2.45 (SR-strain ratio) obtained by compression elastography, have proven to be good predictors of malignancy of the thyroid gland nodules, and even better results are obtained by the elasticity of stress using ARFI, where the scores of elasticity is also over 2 , and resistance indexes of over 2.65 (SR), with even greater sensitivity and specificity, than compression elastography, indicate nodules malignancy.

Conclusion: This study has identified the predictors of malignancy of the thyroid gland, both in classical echosonographic examination in the B mode, Doppler echosonography, and in the elastographic and MicroPure modality of the test. The significance of elastographic testing in the differentiation of changes was also pointed out, as well as the inclusion of newly developed testing modalities in the standard diagnostic algorithm for testing the thyroid gland node.

Key words: nodules, thyroid gland, elastography, MicroPure

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Макроанатомија штитасте жлезде	1
1.2. Микроанатомија штитасте жлезде	3
1.3. Радиолошка анатомија штитасте жлезде	4
1.4. Артеријски крвни судови штитасте жлезде и њихов однос са гркљанским живцима	6
1.5. Вене штитасте жлезде	8
1.6. Лимфна дренажа штитасте жлезде	9
1.7. Нодуси штитасте жлезде (карактеристике, дијагностика и природа)	10
1.7.1. Учесталост и дистрибуција нодуса штитасте жлезде	12
1.7.2. Дијагностика нодуса штитасте жлезде и лимфних чворова врата	13
1.7.2.1. Дијагностика нодуса штитасте жлезде	13
1.7.2.1.1. Новоразвијене дијагностичке методе (еластографија и MicroPure)	18
1.7.2.2. Дијагностика патолошки измењених лимфних чворова врата	27
1.7.3. Биопсија танком иглом у одређивању природе нодуса	28
1.7.4. Лечење нодуса штитасте жлезде	29
1.7.5. Нодуси штитасте жлезде код посебних популацијских група	31
1.7.6. Малигни нодуси штитасте жлезде	31
2. ЦИЉЕВИ РАДА	39
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	40
3.1. Испитивани пацијенти	40
3.2. Радиолошке методе	41
3.3. Статистичка обрада података	45

4. РЕЗУЛТАТИ-----	47
4.1. Испитаници у истраживању-----	47
4.2. Полна структура-----	48
4.3. Узраст испитаника-----	49
4.4. Анатомске карактеристике нодуса-----	51
4.5. Морфолошке карактеристике нодуса-----	52
4.5.1. Облик нодуса-----	52
4.5.2. Запремина нодуса-----	53
4.5.3. Ивице нодуса-----	54
4.5.4. Хомогеност нодуса-----	55
4.5.5. Ехогеност нодуса-----	56
4.6. Еластографске карактеристике штитасте жлезде-----	57
4.6.1. Компресиона еластографија - скорови еластичности-----	58
4.6.2. Еластографија напрезања уз коришћење ARFI – скорови еластичности-----	60
4.6.3. Индекс отпора компресионом еластографијом-----	62
4.6.4. Индекс отпора еластографијом напрезања уз коришћење ARFI-----	65
4.7. Калцификације у нодусу-----	69
4.8. Доплер хемодинамски параметри-----	71
4.8.1. Индекс отпора горње и доње тиреоидне артерије-----	72
4.8.2. Максимална систолна брзина горње и доње тиреоидне артерије-----	72
4.8.3. Интензитет Доплер сигнала-----	73
4.8.4. Образац Доплер сигнала-----	74
4.9. Хормонски статус-----	75
4.10. Корелација и регресија-----	76
4.10.1. Корелација индекса отпора-----	76
4.10.2. Корелација скорова еластичности-----	78
4.11. ROC анализа-----	80
4.12. Патохистолошки типови-----	92
4.13. Прикази еластографског и MicroPure тестирања нодуса штитасте жлезде-----	96

5. ДИСКУСИЈА-----	104
6. ЗАКЉУЧЦИ-----	123
7. ЛИТЕРАТУРА-----	129
8. ПРИЛОГ-----	147

1.УВОД

1.1 Макроанатомија штитасте жлезде

Колико се зна, још је Гален у II веку нове ере први описао штитасту жлезду. Много детаљнији опис је дао А.Весалиус (1543.), а недуго затим Т.Вартону (1656.) је дао име *glandula thyreoidea*, зато што личи на штит.

Штитаста жлезда (*glandula thyreoidea*), представља непарни, највећи ендокрини орган одраслог човека, и просечна тежина у здраве особе износи од 20 грама па све до 30 грама код жена. Налази се са предње стране врата, покрива предње-спољашњи део гркљана и горње трахеалне прстенове (од II до IV), и најчешће се састоји се од два режња десног и левог (*lobus dexter et lobus sinister*), који су међусобно спојени сужењем (*isthmus*). Доње ивице оба лобуса су удаљене од стерноклавикуларног зглоба на 1,5 до 2,5 цм, а њихове димензије су приближно једнаке. Десни лобус је димензија кранио-каудално до 4 цм, дебљине 2 до 2,5 цм, и приближно исте ширине. Леви лобус је димензија кранио-каудално до 3,7 цм, дебљине 2 до 2,2 цм, и приближно исте ширине. Сваки лобус налази се у простору између душника и једњака медијално, каротидне ложе позади, и мишића (*m. sternocleidomastoideus*, *m.sternohyoideus*, и *m.sternothyroideus*) који су напред и споља [1]. Сваки режањ штитасте жлезде је облика заобљене купе, и описује му се врх (*apex*), база, три стране и две ивице. Стране су спољашња, унутрашња и задње-спољашња, док су ивице предња и задња. Својим врхом режањ допире до доњег дела лучне линије (*linea obliqua*) штитасте хрскавице гркљана, док се база пружа до нивоа горњих прстенова душника. Спољашња страна режња је конвексна, и препокривена мишићима *m. m.sternohyoideus*, *m.sternothyroideus*, горњим трбухом *m.omohyoideus* као и *m. sternocleidomastoideus*-ом. Унутрашња страна је равна, и у односу је са душником и једњаком, *m.constrictor pharyngis inferior*, *m.cricothyroideus*, као и *n.laryngeus reccurens*-ом. Задње-спољашња страна је у односу са каротидном ложом, и заједничком каротидном артеријом (*a.carotis communis*). Преко предње ивице пролази предња грана горње штитасте артерије (*a.thyreoidea superior*), док задња ивица одваја унутрашњу од задње-спољашње стране. Сужење (*isthmus*) штитасте жлезде повезује два режња, и описују му се две стране (предња и задња) и две ивице (горња и доња). Предња страна сужења је

препокривена мишићима (*m.sternohyoideus*, *m.sternothyroideus*), предњом југуларном венном (*v.jugularis anterior*), фасцијом и кожом. Задња страна сужења налаже на предње делове другог, трећег и четвртог хрскавичавог прстена душника. Горња ивица је испод анастомозе десне и леве горње штитасте артерије (*a.thyroidea superior*), док је доња ивица испод доње штитасте вене (*v.thyroidea inferior*). У око 40% људи, од истмуса се одваја нагоре још један режањ, који представља остатак *ductus thyreoglossus*-а, током ембрионалног развоја штитасте жлезде од базе језика, и зове се пирамидални режањ (*lobus pyramidalis*). Пирамидални режањ је најчешће рудиментиран, а када није онда се описује као глава штитасте жлезде. Непотпуна облитерација *ductus thyreoglossus*-а доводи до настанка медијалних циста врата. Када је присутан, пирамидални режањ може да се горњим крајем припоји за хиоидну кост преко фибро-мишићне траке која се одваја од њега (*levator gl.thyroideae*). Варијације у изгледу пирамидалног режња су велике, и манифестују се од скраћеног пирамидалног режња који вуче истмус пут навише, преко режња који предваја истмус, па до недостатка и пирамидалног режња и истмуса.

Нормална штитаста жлезда по конзистенцији одговара околном меком ткиву, па зато приликом палпације, жлезда нормалних карактеристика није палпабилна, што је уједно и најбољи доказ њених анатомских као и функционалних својстава. Чак и најмањи осећај палпације под прстима је доказ да је она променила своју конзистенцију, као и величину, и управо се по томе издвојила из околног меког ткива. Макроскопски штитаста жлезда је тамноцрвене боје и обавијена је са две капсуле. Унутрашња, фиброзна капсула (анатомска) је чврсто срасла са жлезданим ткивом док је спољашња капсула (хируршка), и представља други фасцијални омотач (дубоки лист средње фасције врата). У простору између унутрашње и спољашње капсуле штитасте жлезде (*spatium praeviscerale*), се налази растресито везивно ткиво, и он представља место кроз који се екстракапсуларно препарише лобус [2]. Штитаста жлезда је фиксирана предњим и задњим суспензорним лигаментом. Предњи суспензорни лигаменти фиксирају унутрашњу ивицу врха режња и горњу ивицу истмуса за крикоидну хрскавицу гркљана. Задњи суспензорни лигамент (*Berry*-јев лигамент) представља ширу, јаку траку везивног ткива, која спаја унутрашњу страну горњег дела режња штитасте жлезде са задње-бочном страном крикоидне хрскавице гркљана и прва два прстена душника. Испод овог лигамента пролази повратни гркљански живац (*n.laryngeus recurrens*), који у 25% случајева [3] пролази и кроз

лигамент, при чему је овде могућност оперативне лезије врло велика. Услед блиског контакта овог лигамента и доње гркљанске артерије, као и чињенице да се на овој висини доњи гркљански живац често грана, овај предео представља једну од високо ризичних зона за лезију доњег гркљанског живца и доње гркљанске артерије приликом тоталне лобектомије.

1.2 Микроанатомија штитасте жлезде

Микроскопски, штитаста жлезда се састоји од строме и паренхима. Строму чине танка фиброзна капсула, септе које ограничавају лобулусе, и растресито везиво које окружује фоликуле. У строми се налазе и крвни и лимфни судови као и вазомоторна влакна симпатикуса. Паренхим чини неколико милиона тиреоидних фоликула у којима се синтетишу и складиште хормони. Одрасла особа има до 3 милиона фоликула, са дијаметром који варира од 50-500 μm . Зид фоликула изграђују фоликуларне ћелије (тиреоцити, главне ћелије) које су коцкастог изгледа, као и парафоликуларне ћелије (Ц ћелије). Сама морфологија ћелија се мења у зависности од њихове функције, те оне постају издуженије и веће у фази активности, и супротно, танке за време релативног мировања. У шупљини фоликула је депонована ацидофилна желатинозна супстанца, колоид, чији је главни састојак гликопротеин тиреоглобулин. Сваки молекул тиреоглобулина садржи мноштво тирозинских резидуа, чијим јодирањем и кондензовањем настају хормони. Синтезу и јодирање тиреоглобулина обављају тиреоцити, а Ц ћелије синтетишу калцитонин који учествује у метаболизму калцијума.

Сама висина фоликулских ћелија варира и у тесној је вези са стимулацијом жлезде. Оне су више у време веће активности, односно постају ниже тј. аплатираније за време инактивности. На делу ћелија окренутих лумену налазе се влакнасти продужеци, као и више ултрамикроскопских показатеља функционалног стања ћелија (Голџијев апарат, ендоплазматски ретикулум, митохондрије и др.). Са друге стране фоликула, налази се друга мања група разбацаних, епителних ћелија, већих димензија, тзв. светле ћелије тј. Ц ћелије, које немају контакта са луменом фоликула.

Штитаста жлезда представља највећу и једину ендокрину жлезду која своје хормоне синтетише и складишти у екстрацелуларном матриксу (колоиду). Ендокрина активност

обухвата продукцију, секрецију и јодирање тиреоглобулина. Синтеза почиње у гранулираном ендоплазматском ретикулуму, а завршава се у Голџијевом апарату где се нејодирани тиреоглобулински молекули пакују у секреторне везикуле, а затим ослобађају у лумен фоликула. Уз помоћ *Na-I* транспортера врши се активни транспорт јодида из крви у тиреоците, где је концентрација јода тридесетак пута већа него у крви. Затим јодиди из цитоплазме тиреоцита дифундују у колоид, где се врши јодирање тирозинских резидуа тиреоглобулина. Оксидисани *I* се везује за тирозинске јединице на једној или две позиције, чиме настају монојодтирозин или дијодтирозин. Затим долази до кондензовања монојодтирозина и дијодтирозина у тријодтиронин (*T3*) и тетрајодтиронин, односно тироксин (*T4*). Кондензовањем једног монојодтирозина и једног дијодтирозина настаје *T3*, док кондензовањем два дијотирозина настаје тироксин. Овако створени хормони остају привремено депоновани у колоиду, у склопу тиреоглобулина, при чему један молекул тиреоглобулина садржи највише 4 молекула *T4*, и један или ниједан молекул *T3*. Дејством *TSH* хормона хипофизе, долази до стимулације тиреоцита и преко егзопептидаза из тиреоглобулина се ослобађају *T3* и *T4* који дифундују у циркулацију, где је количина *T4* десетак пута већа у односу на *T3*.

1.3 Радиолошка анатомија штитасте жлезде

Један од основних метода прегледа штитасте жлезде је ехосонографски преглед. Поред њега, штитаста жлезда може да се испитује и компјутеризованом томографијом (*CT*), магнетно-резонантним имиџингом (*MRI*), као и сцинтиграфским тестирањем које се раде само у изузетним случајевима, посебно за процену фокалних лезија и испитивања хипертиреозидизма. Ехосонографски преглед представља широко доступан, неинвазивни, безболни, брзи, јефтини, нејонизујући преглед штитасте жлезде који нам може пружити много информација како о морфологији и грађи, тако и о функционалном стању. У класичном Б моду, нормална грађа штитасте жлезде је хомогена, умерено ехогена, без хиперехогених одјека, и без видљивих септи. На попречним ехосонографским пресецима штитаста жлезда има облик потковице. Закривљене краке потковице чине режњеви, који се спајају у истмусу жлезде, док су ивице глатке захваљујући присуству капсуле. Спреда према позади на аксијалним пресецима уочавају се: цервикална фасција, стернохиоидни и

стернотиroidни мишићи, омохиoidни мишићи антеролатерално, скроз латерално стерноклеиодомастоидеуси. Иза њих се приказује истмус, леви и десни лобус штитасте жлезде, док се иза истмуса приказује душник. Једњак се приказује нешто улево, између левог лобуса штитасте жлезде и акустичке сенке душника, док се иза и латерално приказује ретрофарингеално везивно ткиво. Крвни судови се могу видети око саме жлезде. Заједничка каротидна артерија и унутрашња југуларна вена, се простиру латерално од штитасте жлезде. Горње и доње штитасте артерије се приказују на горњим и доњим половима на уздужним пресецима.

Ехосонографски се величина штитасте жлезде одређује одвојеним мерењем сваког лобуса, на попречном пресеку са леве и десне стране. На овај начин се добијају следеће димензије:

- АП дијаметар који износи од 10-17 mm, и представља антеропостериорну меру, односно дубину.
- МЛ дијаметар који износи од 12-20 mm, и представља медиолатералну меру, односно попречни пречник.
- КК дијаметар сваког лобуса који износи од 40-70 mm, и представља краниокаудалну меру, односно уздужни пречник.

Запремина штитасте жлезде се одређује уз помоћ формуле за запремину ротационих елипсоидних структура. Дужина једног лобуса (cm) x ширина лобуса (cm) x дубина лобуса (cm) x 0,5. Оба лобуса штитасте жлезде се мере појединачно, а добијени резултати се сабирају да би се добила укупна запремина (запремина истмуса се занемарује). Нормалне вредности зависе од старости и крећу се од 6 ml код детета од 10 година старости до 20, односно 26 ml код мушкараца односно код жена. Свака промена у изгледу штитасте жлезде које се манифестује са променама у ивицама и грађи, утиче на тачност израчунавања запремине, па зато треба бити јако обазрив.

1.4 Артеријски крвни судови штитасте жлезде и њихов однос са гркљанским живцима

Штитаста жлезда припада групи најваскуларизованијих органа. Њен крвни проток је од 4-6 ml/min/gr, док је рецимо за бубрег 3 ml/min/gr. Било какво увећање волумена, као и дисфункција у смислу хипертиреозе, значајно доводи до повећања васкуларизације и до неколико пута. Васкуларизација штитасте жлезде потиче углавном од горње и доње штитасте артерије. У једном броју случајева (10%) присутна је и најдоња тироидна артерија (*a.thyroidea ima*) која се одваја од лука аорте, или *truncus brachiocephalicus*-а, и пење се ка штитастој жлезди испред душника. Ова артерија, када је већег калибра, може замењивати доњу штитасту артерију када конгенитално недостаје [1].

Горња штитаста артерија (*a.thyroidea superior*) је прва грана спољне каротидне артерије (*a.carotis externa*) од које се одваја непосредно изнад штитасте хрскавице гркљана, у нивоу хиоидне кости. Након одвајања њене бочне гране, горње гркљанске артерије (*a.laryngea superior*), она се спушта напред и наниже на површину доњег констриктора ждрела испод стернотироидног мишића, а поред тиреохиоидног мишића, и прилази врху бочног режња штитасте жлезде, где се дели на три завршне гране: предњу, спољашњу и задњу.

Од задње гране горње штитасте артерије, или њене анастомозе са усходном граном доње штитасте артерије, одваја се параштитаста артерија за горње параштитасте жлезде. У непосредној близини горње штитасте артерије налази се стабло горњег гркљанског живца (*n.laryngeus superior*), а у завршном делу спољна грана овог живца (*r.externus*), која инервише *m.cricothyroideus*. У 6-18% случајева спољна грана горњег гркљанског живца пружа се заједно или укршта са горњом штитастом артеријом или њеним гранама, док се у 20% случајева нерв не налази око врхова бочних режњева штитасте жлезде [4,5].

Доња штитаста артерија (*a.thyroidea inferior*) настаје рачвањем тиреоцервикалног стабла (*truncus thyrocervicalis*), који представља грану поткључне артерије (*a.subclavia*), на унутрашњој ивици предњег скаленског мишића. Пење се спољном страном заједничке каротидне артерије (*a.carotis communis*) преко предњег скаленског мишића до *Chassaignac*-ове каротидне кврге (*tuberculum caroticum*). У нивоу крикоидне хрскавице нагло мења правац, постаје хоризонтална, скреће унутра и надолу испред кичмене

артерије (*a.vertebralis*), а испод заједничке каротидне артерије. Хоризонтални део гради вијугу, лежи на преткичној фасцији и укршта предњу страну вратног симпатикуса. Доња штитаста артерија се иза доњег пола или границе средње и доње трећине, на отприлике 1 цм од лобуса штитасте жлезде, дели на три завршне гране: доњу, задњу (усходну) и унутрашњу (средњу). Задња (усходна) грана ове артерије пружа се задњом страном лобуса и анастомозира се задњом граном горње штитасте артерије. Од завршних грана, а понекад и самог стабла доње штитасте артерије, одваја се артерија за доњу паратироидну жлезду. Доња гркљанска артерија (*a.laryngea inferior*) је највећа екстратироидна грана ове артерије која пролази доњом ивицом Вергу-јевог лигамента. Доња штитаста артерија је у блиском односу са доњим гркљанским живцем (*n.laryngeus inferior*), моторним нервом, који инервише све унутрашње мишиће гркљана. Повреда овог нерва, или у случају гранања повреда његове моторне гране, доводи до парализе гласнице на ипсилатералној страни. Анатомске варијације *n.laryngeus recurrens* су бројне, посебно када је штитаста жлезда патолошки измењена, те је изузетно важно да се утврди тачка укрштања *n.laryngeus recurrens*-а и доње штитасте артерије [6], чиме се обезбеђује низак проценат постоперативне парализе *n.laryngeus recurrens*-а.

Леви *n.laryngeus recurrens* се пење према гркљану кроз трахеоезофагеални жлеб или нешто латералније, предњом страном једњака, најчешће иза стабла доње штитасте артерије, понекад између, а ређе, и испред њених завршних грана. Десни *n.laryngeus recurrens* је много више закошен, тако да је у каудалном делу латерално од трахеје за један или више центиметара. Ретко пролази иза стабла доње штитасте артерије већ много чешће између њених грана. Описане су бројне варијације овог живца [7]. *N.laryngeus recurrens* пролази иза стабла доње штитасте артерије, испред или између њених грана, и може се погрешно протумачити као доња гркљанска артерија, грана доње штитасте артерије, иако је живац изгледом мање правилан, заобљен и растегљив. Нерв се ретко грана у нивоу испод доње штитасте артерије, а уколико гранање постоји, само је једна грана моторна. Пошто прође доњу штитаству артерију, нерв наставља свој пут нагоре и медијално према задње-спољашњој страни средње трећине лобуса и близу је капсуле.

Понекад *n.laryngeus recurrens* може да у овој зони пролази кроз ткиво штитасте жлезде, што може бити условљено или патолошким процесом или ређе нормалном анатомском варијацијом. У нивоу горња два трахеална прстена нерв пролази кроз задњи

део Berry-јевог лигамента који се пружа позади иза *n.laryngeus recurrens*-а и лабаво везује лобус за једњак. У ретким случајевима (0.63%), десни доњи гркљански живац нема рекурентни ток [8]. На левој страни ова аномалија је врло ретка, јавља се у 0.04% случајева. По правилу, порекло нерекурентног ларингеалног нерва је цервикално. Зависно од нивоа настанка, нерв се пружа надолу дуж *n.vagus*-а, и увек пролази испод заједничке каротидне артерије. У једној трећини, он је у блиском контакту са стаблом или гранама доње штитасте артерије и улази у гркљан на уобичајеном нивоу. Нерекурентни доњи ларингеални живац настаје због васкуларне аномалије у току ембрионалног развоја лука аорте, где се десна поткључна артерија директно одваја из лука аорте. Појава на левој страни удружена је са десним луком аорте и висцералним *situs inversus*-ом. Постоји и ретка варијанта нерекурентног доњег ларингеалног живца, заједно са ипсилатералним рекурентним нервом без истовремене аномалије у развоју крвних судова.

1.5 Вене штитасте жлезде

Варијације у венској дренажи штитасте жлезде су далеко чешће него у њеној артеријској васкуларизацији. Интрагландуларне вене су релативно малих димензија, усмерене су према површини где непосредно испод анатомске капсуле формирају врло богат сплет који штитастој жлезди даје карактеристичан изглед. У патолошки измењеној штитастој жлезди капсуларне вене могу бити изузетно великих димензија. Дренажа капсуларне венске мреже одвија се преко три венска стабла.

- 1) Горње штитасте вене се директно или индиректно (преко *truncus thyreolinguofacialis*-а) уливају у *v.jugularis interni* непосредно испред и латерално од горње штитасте артерије.
- 2) Латералне или средње вене значајно варирају у броју. Полазе од антеролатералне ивице лобуса, релативно су кратке и могу бити већег промера, уливају се директно у југуларну вену.
- 3) Доње штитасте вене полазе са базе бочних режњева и истмуса преко неколико стабала, често формирајући сплет. Уливају се у унутрашњу југуларну вену, а понекад, када се спајају у заједничко стабло (*v.thyreoidea impar*), уливају у *v.brachiocephalica*.

1.6 Лимфна дренажа штитасте жлезде

Лимфна дренажа штитасте жлезде је веома развијена и пружа се практично у свим правцима [9,10]. Фоликули штитасте жлезде су обавијени интрагландуларним лимфним капиларима. Постоји мноштво интрагландуларних лимфних веза што омогућава лимфну дренажу из једног у други лобус преко комплекса интратироидних и перикапсуларних нодуса, чиме се објашњава интрагландуларна дисеминација карцинома штитасте жлезде [11].

Главни лимфни судови имају еферентан ток и прате гранчице тироидних артерија и вена у три главна правца: нагоре, латерално и надоле. Горња област тироидне жлезде се дренира дуж горњих тироидних судова у горње југуларне нодусе. Лимфни судови из истмуса упућени су ка преларингеалним или Делфијским нодусима, који су у вези с горњим југуларним нодусима. Латерални лимфни судови прате медијалну тироидну вену до средњих и доњих југуларних нодуса. Лимфна дренажа из доњих делова пружа се ка претрахеалним, паратрахеалним нодусима и ланцу доњих југуларних нодуса. Везе с предњим медијастиналним и ретрофарингеалним нодусима су честе, док је дренажа у субмандибуларне и супрахиоидне нодусе ређа. Преко перикапсуларних, претрахеалних и преларингеалних нодуса могућа је контралатерална дренажа. Примарну зону лимфне дренаже чини парагландуларни простор или средњи или висцерални одељак врата (VI и VII група лимфних нодуса). Секундарну зону лимфне дренаже чини латерални регион врата (II, III, IV и V група лимфних нодуса). Веза између ове две зоне је каротидна жога.

У висцералном одељку налазе се две групе лимфних нодуса: преларингеални и претрахеални лимфни нодуси и паратрахеоезофагеална група лимфних нодуса. Преларингеални лимфни судови леже испред и изнад истмуса, и спајају се горе и латерално са лимфним судовима горњег пола штитасте жлезде. Они прате крвне судове васкуларне петељке горњег пола, а затим се дренирају у латералне нодусе врата. Претрахеални лимфни судови леже испод истмуса, и спајају се каудално са лимфним судовима предњег горњег медијастинума. Предња граница висцералног одељка је задња површина претироидних мишића, али понекада се метастазе у нодусима могу наћи сасвим напред у средњој линији посебно непосредно изнад истмуса (Делфијски лимфни нодуси). Паратрахеоезофагеални лимфни судови леже дуж латералне и задње стране

штитасте жлезде и пружају се дуж рекурентних ларингеалних нерава. Латерално су у вези са супраклавикуларним лимфним судовима, а позади са лимфним судовима околу и иза душника, гркљана, ждрела и једњака. Лимфна дренажа истмуса је усмерена наниже, у медијастиналне нодусе, и навише у параларингеалне нодусе. Нормални ток лимфне дренаже је из централних и доњих делова лобуса ка трахеоезофагеалним нодусима. Једино се лимфна дренажа горњих полова лобуса одвија непосредно у латералне лимфне нодусе. Ово може да објасни зашто се у две трећине папиларних карцинома штитасте жлезде, откривених на основу метастаза у латероцервикалне лимфне нодусе, примарни тумор налази у горњем полу лобуса штитасте жлезде, док је за све друге карциноме штитасте жлезде централни или средњи предео врата примарна зона лимфне дренаже.

Секундарну зону лимфне дренаже чине латерални предели врата (ланац дубоких лимфних нодуса који се пружају дуж унутрашње југуларне вене и задњи троугао врата). Опструкција лимфног тока у централној регији врата, може довести до увећања лимфних нодуса само у латералној зони врата због ретроградног тока лимфе. Иницијално се метастазе у лимфним нодусима обично запажају у централном одељку врата (медијално од ложе *a.carotis communis*) у претрахеалним и паратрахеалним нодусима, а затим се шире у латерални део у дубоке доње и латералне цервикалне нодусе. Најчешће пацијенти с већим примарним тиреоидним тумором имају већи број метастаза у лимфним нодусима [11], мада неки пацијенти могу имати окултни карцином штитасте жлезде и депозите у лимфним нодусима.

1.7 Нодуси штитасте жлезде (карактеристике, дијагностика и природа)

Дисфункција штитасте жлезде се манифестује као хипертиреоза, или као хипотиреоза. Хипертиреоза је болест проузрокована услед повишених концентрација биолошки активног(их) хормона у циркулацији, настале њиховом, високо активном и пролонгираном производњом у штитастој жлезди. Хипотиреоза је болест која настаје услед патолошки ниских концентрација хормона у циркулацији, и може бити примарна, секундарна, терцијарна и кватернарна.

Чвор (нодус) штитасте жлезде представља ограничену промену у структури ткива штитасте жлезде. Нодус није јединаствен клинички ентитет, већ обухвата хетерогену

групу промена у штитастој жлезди, која укључује бенигна и малигна, али и дегенеративна и запаљенска обољења штитасте жлезде, те се зато различита обољења штитасте жлезде клинички манифестују нодусом. Нодуси се могу јављати у штитастој жлезди као солитарни, или мултипли у склопу полинодозне струме. Приликом дијагностике солитарних нодуса у штитастој жлезди веома је важно одредити да ли је тај нодус ткивни (солидни) или цистични (колоидни). Затим да ли је нодус функционалан, или афункционалан, и оно што је најважније што прецизније и што је тачније могуће одредити и природу нодуса, да ли је бенигне или малигне природе. Клинички се нодуси могу поделити и на палпабилне и непалпабилне. Уколико је нодус већи од 1 cm, он се може палпирати, изузетно и нодуси мањи од 1cm, се могу палпирати уколико су површно постављени. На тај начин може се осетити нарушена архитектоника штитасте жлезде и посумњати на нодус. Непалпабилни се најчешће откривају применом различитих визуализационих метода дијагностике, на првом месту ехосонографским испитивањем. Клиничком испитивању непалпабилних нодуса приступа се само уколико постоји сумња на малигну природу промене. Ризик од малигнитета је подједнак у палпабилним и непалпабилним нодусима у штитастој жлезди, као и у солитарном нодусу и нодусима у склопу полинодозне струме. Диференцијално дијагностички је најтеже разликовати нодусе у штитастој жлезди од псеудонодуса, који се јављају у склопу аутоимуних болести штитасте жлезде, најчешће код пацијената са Хашимото тиреоидитисом.

Нодуси штитасте жлезде су веома честа патологија у општој популацији, нарочито у јод-дефицитарним подручјима. Процењује се, да се нодуси срећу код 35-50% људи који живе у подручјима дефицитарним јодом. Међутим и нормална штитаста жлезда садржи одређен број тироцита са тенденцијом аутономног раста, од којих могу настати нодуси, без обзира на количину јода, што додатно повећава учесталост у популацији. Клиничким прегледом, палпације врата, нодус се открије у око 10% испитиваних становника. Највећа учесталост нодуса у штитастој жлезди је код жена после 50 године живота. Уз палпабилни нодус се у око 40% случајева ехосонографским прегледом открије и непалпабилни нодус. Ехосонографски се у око 50% становника са палпабилно неизмењеном штитастом жлездом открије нодус мањи од 1cm. Палпабилни и непалпабилни нодуси, ехосонографски верификовани се јављају тако у више од 60% становника, те ако је

дефиниција нормалности у медицини оно што је карактеристика већине, чини се да је нормалније да неко има, него да нема нодус у штитастој жлезди [12,13].

Патогенеза солитарног нодуса у штитастој жлезди и даље није довољно позната. Претпоставља се да је настанак хиперфункцијских нодуса штитасте жлезде последица хиперплазије, која се јавља као одговор на недостатак јода, посебно у детињству, док је за настанак афункционалних нодуса одговорна мутација у генима за диференцијацију ћелија штитасте жлезде, пре свега *ras* онкогену.

Основни циљ свих дијагностичких процедура које се спроводе код пацијената са солитарним нодусом, јесте да се донесе одлука о потреби за евентуалним хируршким лечењем, јер друга врста терапије нодуса скоро да и не постоји. Од дијагностичких процедура у евалуацији солитарног нодуса штитасте жлезде, примењују се стандардне и посебне дијагностичке методе. Различитим дијагностичким поступцима се утврђују морфолошке и функционалне карактеристике нодуса. У стандардне методе спадају: анамнеза, физикални преглед, одређивање хормона, антитела и туморских маркера. У посебне методе спадају: ехосонографски преглед, аспирациона биопсија танком иглом, ларингоскопија покретљивости гласница, сцинтиграфија, евентуално и радиографија врата и грудног коша. Ретко се користе и компјутеризована томографија, магнетна резонанца и отворена биопсија нодуса [17,18].

1.7.1 Учесталост и дистрибуција нодуса штитасте жлезде

Откривање нодуса инспекцијом и палпацијом, већ неколико година се допуњује ехосонографским прегледом, којим се откривају нодуси који су малих димензија и који су дубље постављени, те тако неприступачни клиничком прегледу. Преваленца нодуса у штитастој жлезди се оцењује на око 10% у општој популацији када се испитују палпацијом. Ова учесталост знатно расте ако се посебно посматра популација жена и нарочито у старијем животном добу, преко 60 година. Када се у истраживању користе технике визуализације, на првом месту ехосонографски преглед, учесталост расте на преко 50% популације која се испитује ехосонографски, док се у аутопсијским серијама описује налаз једног или више тиреоидних нодуса у до 67% узастопно обдукованих особа умрлих због нетиреоидне болести [12,13,14]. Годишња инциденца тиреоидних нодуса у

свету веома се разликује у зависности од снабдевања јодом у популацији, демографских особености популације, поступака у истраживању и укупног квалитета здравствене службе [15]. Тиреоидни чворови и струма су чести и уобичајено се откривају случајно, ехосонографским прегледом врата из других разлога. Већина, преко 95% овако откривених нодуса су бенигни [16].

1.7.2 Дијагностика нодуса штитасте жлезде, и лимфних чворова врата

1.7.2.1 Дијагностика нодуса штитасте жлезде

Одређивање природе нодуса штитасте жлезде, односно разликовање бенигну од малигну нодуса, једно је од основних питања које ендокринолози и ендокрини хирурзи постављају радиолозима дијагностичарима, приликом *de novo* откривених нодуса у штитастој жлезди. Једна од основних метода клиничког прегледа штитасте жлезде подразумева и палпацију. Палпација нам пружа информације о облику, величини, али и о тврдоћи, односно еластичности, штитасте жлезде. Међутим палпација представља субјективну методу прегледа. Ехотомографски бенигни нодуси су најчешће хипоехогени, солидни структура, микро или макролобулираних контура, елиптичног облика, са ређе присутним микрокалцификацијама [17]. Мерење еластичности и процена крутости меких ткива су корисне у диференцијацији тумора, запаљења и нормалног ткива штитасте жлезде. Бенигне лезије показују мању крутост, и већу еластичност у односу на малигне лезије, односно већу крутост и мању еластичност у односу на нормално ткиво [18-21]. Класичним ехотомографским прегледом штитасте жлезде се могу открити карактеристике нодуса које указују на малигнитет. Неке студије показују каква је улога класичног ехотомографског налаза у откривању малигну нодуса, и говоре нам да се са великом веродостојношћу може узети у обзир налаз, подједнако добро као и биопсија танком иглом (*FNAB*) [22]. Поред свог хипоехогеног до готово анехогеног изгледа, малигни нодуси се ехотомографски разликују и по углавном одсутном или непотпуном (ретко затвореном) периферном васкуларном рубу. Често су присутне микрокалцификације у самом нодусу, а скоро увек нодуси показују интензивну централну васкуларизацију. Међутим и код око 50% бенигну нодуса интранодална васкуларизација може бити

присутна [17]. Приближно најпрецизнија ехотомографска дијагноза карцинома штитасте жлезде је могућа само када су код тиреоидног нодуса симултано присутни сви ови горе наведени знаци, са високом специфичношћу, али ниском сензитивношћу [23,24]. Самим тим су, код само малог броја пацијената са карциномом штитасте жлезде, информације добијене класичним ехотомографским прегледом у Б моду и колор доплером (CD), високо предиктивне за малигнитет. Међутим, некада се не може одредити природа малигног нодуса само на основу класичног ехотомографског прегледа. Хипоехогени нодус, са асиметричним увећањем штитасте жлезде, уз присуство патолошки увећаних и измењених цервикалних лимфних жлезди указују на примарни тиреоидни Нон-Хоџкин лимфом [25]. Појединачне методе су недовољне у клиничкој пракси, чак и здружене веома често захтевају додатна испитивања ради дефинисања природе промена. Неке ограничене промене грађе, могу да се издвоје опипавањем, али се не виде ехосонографским или другим поступцима визуализације [26]. Много чешће је, међутим да се ехосонографским и другим поступцима открију једна или више ограничених промена у штитастој жлезди које се не палпирају. Промене које се случајно открију у тиреоидном ткиву поступцима предузетим у циљу испитивања других структура врата, називају се тиреоидни инциденталомии. Непалпабилни чворови имају исти степен опасности за малигну природу као и палпабилни исте величине [27]. Уобичајено је да се приступа испитивању нодуса преко 10 mm највећег пречника, пошто они могу да буду клинички значајни за малигнитет. Испитивању нодуса мањих од 10 mm пречника, приступа се само ако постоји додатни разлог за сумњу на малигнитет (породична или лична анамнеза малигнитета штитасте жлезде, анамнеза зрачења врата у детињству и адолесценцији, ехосонографске особености нодуса, придружена лимфаденопатија итд.) [28].

Нодуси не представљају једну болест већ представљају клиничко испољавање великог броја различитих тиреоидних болести [29]. Нетуморски нодуси се могу наћи у особа са тиреоидном хиперплазијом, са запаљенским или аутоимуним тиреоидним болестима, грануломима, хеморагијским или колоидним цистама. У великом броју случајева нодус бива откривен од стране пацијента, или околине која сигнализира постојање “чвора”. Са друге стране, лекар открива нодус током систематског прегледа. Ретко постоји компресија ларинкса. Инспекција и нарочито палпација омогућавају упознавање са волуменом, местом, конзистенцијом, осетљивошћу, као и покретљивошћу

промене. Волумен треба измерити да би се пратила еволуција. Место треба прецизирати, јер је лимфна дренажа повезана са тиме. Конзистенција има есенцијалну важност. Затегнут нодус упућује на течну основу, док изузетно тврд нодус је сумњив на карцином. Осетљивост је промењљива, те постојање бола на притисак није ретко и упућује на скорашњу еволуцију (крварење, запаљени нодус...). Веза са трахејом и површни рељеф битни су за процену покретљивости нодуса. Адхезије буде сумњу на малигнитет. Често су присутни и пратећи локорегионални знаци у смислу компресије од стране нодуса или лимфаденопатије. Диспнеа, бол, дисфагија и дисфонија су знаци који буде сумњу на компресију. Присутна лимфаденопатија (југуларна, каротидна, субмандибуларна, супраклавикуларна...), повећава сумњу да је нодус малигни. Знаци хипертиреозе могу бити очигледни уз постојање токсичног аденома, где је нодус обично димензија преко 3cm. Клинички је немогуће утврдити природу нодуса, међутим нодуси се могу пунктирати, те се њихова цистична природа потврђује када се пунктатом добије течност, и када се нодус смањи након пункције, и тада је ретко малигне природе (само у 7%). Цистично-солидна структура је у 12 % малигна, док је само солидна структура малигна у 21%. Унутар ткива жлезде нодуси се могу појавити као појединачни или вишеструки. Код вишеструких нодуса, један може показивати клиничку доминацију у смислу раста, димензија и особености функције. Опасност од малигнитета је слична између појединачног хипофункцијског нодуса и сличног нодуса у полинодозној струми. Основни циљ дијагностичког приступа у тиреоидном нодусу је разликовање бенигну од малигну чворова. У случају малигне болести, важан је и избор одговарајућег оперативног и постоперативног лечења [30].

Најважнији дијагностички поступци у оцени тиреоидног нодуса су :

- а) утврђивање структурне природе нодуса
- б) утврђивање функцијске активности нодуса

- а) Утврђивање структурне природе нодуса

Корисни подаци из анамнезе су: како је откривен нодус, када је откривен, да ли је био или је болан, да ли расте, да ли постоје пратећи симптоми и знаци, да ли је особа лечена или се лечи због промене тиреоидне грађе или функције, да ли је у породици било болести штитасте жлезде, уже географско порекло пацијента итд [29]. Пошто је основни

циљ поступка са нодусом у штитастој жлезди благовремено откривање његове малигне природе, посебно се постављају питања значајна за малигнитет. Подаци из анамнезе сугестивни за малигнитет, јесу зрачење целог тела за трансплантацију костне сржи, излагање радијацији у детињству и адолесценцији, породична анамнеза канцерских синдрома (*Cowden*-ов синдром, фамилијарна полипоза, *Carney*-јев комплекс, мултипла ендокрина неоплазија), изразито брз раст нодуса и појава промуклости [31].

Примењује се потпун и целовит преглед пацијента са посебно пажљивом инспекцијом и палпацијом врата, дубоких вратних лимфних нодуса и свих других нодуса у врату, посебно супраклавикуларних. Физикални знаци сугестивни за малигну природу нодуса су парализа гласних набора, непокретност, причвршћеност лимфних чворова за околна ткива, тврдоћа и нејасна ограниченост нодуса и фиксираност нодуса за подлогу.

Б) Утврђивање функцијске активности нодуса

Мерење тиреостимулишућег хормона тиреотропина (TSH) у серуму је почетни поступак у оцени функције нодозне струме. Уколико се добије снижена вредност TSH, саветује се скинтиграфија штитасте жлезде технецијумом или радиоактивним јодом [28]. Рутинско мерење тиреоидних хормона није економски оправдано и они се одређују само ако се добије измењена вредност TSH, виша или нижа од нормалне. Хормони тиреоидне жлезде се користе у праћењу ефеката лечења функцијских тиреоидних чворова [29]. Тироглобулин у серуму је у сразмери са масом и радом штитасте жлезде. У више ретроспективних и неким проспективним студијама оцењивана је вредност одређивања калцитонина у испитивању тиреоидног нодуса [32,33]. Рутинска оцена калцитонина у серуму може да открије хиперплазију Ц ћелија или медуларни карцином у ранијем стадијуму те опште преживљавање може бити продужено. Ако су вредности калцитонина само благо повишене, треба урадити калцијумски тест. Вредности од ≥ 500 ng/ml калцитонина у серуму после стимулације калцијумом, указују на оправданост оперативног одстрањивања штитасте жлезде [34]. Вредност поступка је умањена малим али познатим бројем калцитонин негативних тумора Ц ћелија [35].

Због све веће учесталости хроничног тиреоидитиса који се клинички често испољава као псеудонодозна струма са хипоеохогеним псеудочворовима, често се јављају тешкоће у диференцијалној дијагнози природе добијених налаза. Одређивање тиреоидних

аутоантитела, посебно антитела према тиреоидној пероксидази је врло корисно ако постоји сумња на аутоимуни тиреоидитис. Антитела према тиреоглобулину су далеко мање специфична и имају мањи клинички значај. Због тога, одређивање тиреоидних аутоантитела, посебно антитела према тиреоидној пероксидази, треба урадити само ако постоји сумња на аутоимуни тиреоидитис.

Ехотомографски преглед врата и посебно штитасте жлезде представља поступак од великог значаја у откривању, оцени и праћењу тиреоидног/тиреоидних нодуса и треба га применити иако се присуство нодуса утврди палпацијом [36]. Ехотомографски преглед је значајан у процени природе нодуса, прецизном утврђивању броја и величине нодуса, оцени лимфаденопатије и ехосонографски вођеним биопсијом убодом танком иглом [37]. Ехотомографски се поуздано описује изглед и величина нодуса како палпабилних, тако и непалпабилних чворова [38]. Користан је и у аспирацији цистичних промена у жлезди [39].

Класичном техником ехотомографског прегледа у Б моду, не могу се са сигурношћу диференцирати бенигни од малигну нодуса. Неке ехотомографске карактеристике сугеришу на доброћудну природу нодуса. Потпуно цистични чворови, иако ретки, (<2% свих нодуса), врло вероватно нису малигни. Микроцистични чворови са преко 50% цистичног волумена нодуса су 99,7% доброћудне природе. Важно је да ехотомографски налаз обавезно садржи податке о броју и положају нодуса у штитастој жлезди, величини, изгледу, облику, ивицама, садржају (нарочито ако има калцификација), ехогености, изгледу и васкуларизацији непосредне околине као и васкуларизацији самог нодуса.

С друге стране неке ехотомографске карактеристике упућују на малигну природу нодуса. Хипоехогене промене, са присутним калцификацијама (микрокалцификације), варијабилни периферни руб, интранодална хиперваскуларизација, патолошки измењени малигно суспектни лимфни нодуси на врату, представљају само неке несигурне показатеље малигности нодуса, свакако недовољне за процену природе нодуса.

Данас, захваљујући различитим софтверским модалитетима (еластографија, *MicroPure*) савремених ехосонографских апарата, могуће је додатно проценити природу различитих нодуса штитасте жлезде.

1.7.2.1.1 Новоразвијене дијагностичке методе (еластографија и *MicroPure*)

Еластографија представља нову, неинвазивну методу, која процењује еластичност ткива мерењем различитог степена ткивне деформације (дисторзије), током примене спољашње силе.

Процена чврстине ткива коришћена је хиљадама година уназад у дијагностици различитих болести. Многе болести и стања доводе до промена у чврстини лезија, што је нарочито присутно код туморских промена. У прошлости су ове промене процењиване клиничком палпацијом, што је било од изузетног значаја приликом обављања физикалног прегледа. За површне органе, као што су дојке, штитаста жлезда, палпацију је било лако и прецизно обавити, међутим за преглед дубљих органа овај преглед је био проблематичан.

Зато је увођење одређивања чврстине ткива у ехосонографску дијагностику, и спајање имидинг технике са техником одређивања механичких својстава ткива, представљало револуционаран преокрет у неинвазивној дијагностици. Ехосонографска еластографија представља нову технику снимања, која може произвести нови квалитет слике заснован на чврстини ткива. Она пружа додатне клиничке информације ултразвучном прегледу у Б-моду, који оцењује акустична својства структура, и *Doppler* моду, који оцењује васкуларни проток у зони од интереса.

Ехосонографска еластографија (коју обично називамо само еластографија), се већ неколико година користи у истраживањима у свету. Од примене првог клинички одобреног система у Америци 2003. години, преко прве презентације у Европи, 2005.године, кренуло је ширење интересовања за даљим истраживањима везано за коришћење ове технологије у постављању клиничке дијагнозе многих болести. Од иницијалног клиничког увођења, присутан је постепен и континуиран развој неколико варијација еластографије. У почетку је уведена компресиона еластографија тј.еластографија напрезања (*strain* еластографија), која је развијана и коришћена у клиничке сврхе. Ова техника процењује промене ткива када се примени спољна сила (било сондом или путем респираторног система пацијента или срчаног рада). Основа методе је у чињеници да се чврста ткива не деформишу, док се мекша ткива повијају када се примени сила. Са овим техникама заснованим на притиску, количина примењене силе није позната, и стога тачну квантитативну чврстину ткива није било могуће тачно

измерити. Зато ову технику и називамо квалитативном, иако се релативна чврстина ткива у видном пољу ипак може процењивати. Семиквантитативни приступи су развијани у случајевима где се чврстина ткива у зони од интереса, упоређује са чврстином стандардног ткива у видном пољу. Из овога се може одредити однос, који представља релативну чврстину ткива од интереса. На пример, чврстина различитих структура у штитастој жлезди може се упоредити са нормалним ткивом штитасте жлезде, што је релативно слично код различитих пацијената. На тај се начин може одредити вредност пресека (*cut off*) у односу на релативну чврстину према референтном стандарду, помоћу кога се може разликовати бенигна лезија од промене суспектне на малигнитет [94].

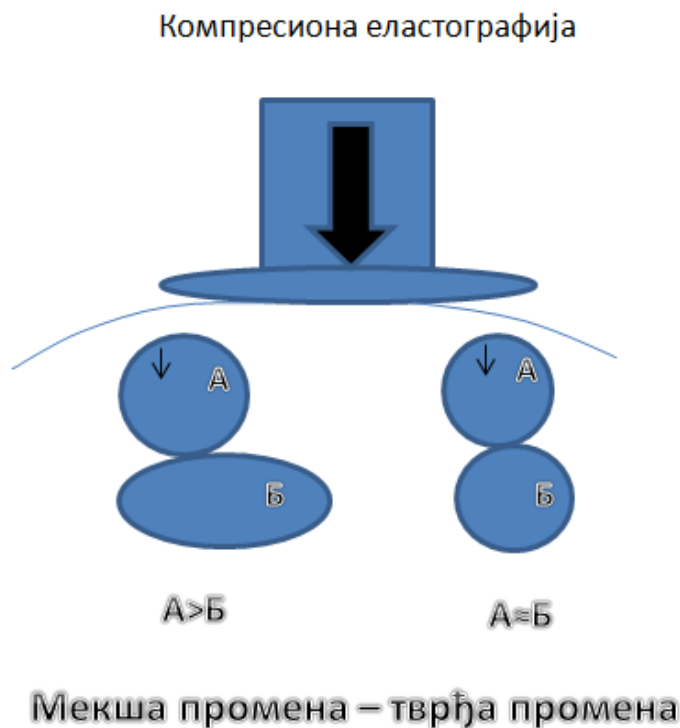
Друга главна еластографска техника је еластографија смицања или клизања таласа (*shear wave elastography-SWE*). У овој техници механичка сила или импулс силе ултразвучног зрачења (ARFI), се користи за генерисање таласа смицања или клизања унутар ткива које се испитује. Таласи смицања или клизања пропадају се усправно у односу на примењену силу. Брзина смицања таласа (SWS) зависи од чврстине ткива. Спорија је у мекшим ткивима, односно бржа је код чврстих ткива. Уколико се ова техника врши помоћу механичког гурања, и уколико не добијамо ехосонографску слику називамо је пролазна еластографија (*transition elastography - TE*). Постоји неколико техника које користе ARFI импулсе за генерисање таласа смицања или клизања, где се добија слика у Б-моду, како би се детектовало мерење брзине таласа смицања.

У циљу побољшања карактеристика компресионе еластографије, неки произвођачи последњих година су усавршили опцију добијања померања структура ударним таласом, ARFI техником, са добијањем мапе различитих боја у реалном времену. Тиме се донекле смањује утицај различитих нивоа спољне компресије у процени односа напрезања, уз већу површину приказаног ткива [97].

Критични фактор у генерисању дијагностичког еластограма је количина притиска која се примењује са сондом на пацијенте, при скенирању и зове се прекомпресија или *preload*. Ово се разликује од померања (компресија и ослобађање компресије), које се користи при генерирању еластограма. Скенирање са "тешком руком" компримује ткива и мења њихове еластичне особине. Ова прекомпресија изразито мења квалитет слике и може значајно утицати на резултате. Пошто су ткива компримована, постају крута. Генерално, приликом компресије, мекша ткива брже повећавају крутост од чвршћих ткива. Тако је могуће да

бенигна ткива буду чврста скоро као и малигна ткива применом компресије. Еластографске слике, како код компресионе еластографије, тако и код еластографије таласа смицања - SWE, треба да се добију користећи "лаган додир".

Основни принцип еластографије је да компресија испитиваног ткива приказује отпор. Као и палпацијом, еластографијом се мери ткивна деформација, односно оптерећење тј.напор, који се изазива спољном компресијом. Еластографија се заснива на принципу да се мекша ткива и делови ткива лакше и више деформишу, и имају већу еластичност од тврђих ткива. (слика 1.)



Слика 1. Шематски приказ компресионе еластографије и ткивне деформације у зависности од еластичности промене

Што је промена тврђа односно мање еластична, мање се деформише на дејство спољне силе и суспектна је на малигну измњеност. Обратно што је промена мекша односно еластичнија, више се деформише под дејством спољашње силе, и указује на бенигност лезије. Неке од главних предности еластографије су њена једноставна

изводљивост, неинвазивност, и репродуцибилност. Поред тога ова техника омогућава и динамичку визуализацију лезија у регији од интереса током компресије.

Циљ еластографије је да се процени тврдоћа промене кроз три корака (ексцитација, аквизиција и анализа добијених података). Основни параметар приликом извођења еластографије је одређивање *Young*-овог модела еластичности (E). Он се израчунава на основу формуле $E=S/e$, где је:

S (*stress*) – јачина компресије (напор) који се производи на сонди апарата, а зависи од извођача

e (*strain*) – индукована ткивна дубинска деформација.

Постоји више типова еластографије, у зависности од органа који се испитује. За испитивање штитасте жлезде користи се еластографија отпора, односно компресиона еластографија (*strain elasto*), као и еластографија напрезања уз коришћење *ARFI* (*Acoustic Radiation Force Impulse*). Компресиона еластографија је базирана на ткивној деформацији на основу спољашње компресије од стране извођача. Изводи се тако што се лаганим, понављајућим компресијама сондом над регији од интереса, посматра ткивна деформација и добија колор слика са скалом, која на основу различите пребојености говори о степену тврдоће промене односно лезије. Неопходно је да угао између сонде и регије од интереса буде прав и да се не мења приликом извођења еластографије. Добијена колор слика еластичности омогућава адекватно скоровање нодуса, а затим се може софтверски израчунати индекс отпора (*strain ratio-SR*), који представља квантитативну меру разлике у отпору односно еластичности између промене и околног паренхима.

Еластографија напрезања уз коришћење *ARFI*, је базирана на ткивној деформацији на основу спољашње силе (напрезања) од стране саме сонде која генерише импулс силе акустичке радијације. Он се преноси на зону од интереса (*field of view-FOV*), а затим посматра ткивна деформација кроз колорни приказ у реалном времену. На основу различите пребојености постоји различити степен тврдоће промене односно лезије. На овај начин се елиминише субјективност и индивидуалност у количини (јачини) силе коју оператор пружа приликом извођења еластографије.

Ехосонографски импулс пролазећи кроз ткива може да се рефлектује или апсорбује, а може и да пренесе свој импулс. То преношење силе доводи до кретања ткива. Повећана

енергија у ултразвучном снопу ствара увећану силу и самим тим и кретање. Импулс силе звучног зрачења (*ARFI*), представља ултразвучни импулс ниске фреквенције, који је прилагођен оптимизацији преноса импулса кроз ткиво, а може се користити и за стварање помака у ткиву. Пулс *ARFI* замењује покрет пацијента или сонде, јер изазива стрес у ткиву. Анализирајући померање ткива, може се генерисати слика компресионе еластографије која је директно зависна од технике мануелне компресије [98].

Технике компресионе еластографије као и еластографије напрезања уз коришћење *ARFI* представљају квалитативну (пружају релативну меру крутости ткива у видном пољу), али и семиквантитативну технику (омогућавају добијање вредности индекса отпора). Еластографије смицања представља квантитативну технику (даје нумеричку вредност крутости ткива). Снага импулсног притиска *ARFI* је ограничена препорукама о количини енергије која се може упутити према људском телу, чиме се ограничава запремина ткива и дубина ткива еластограма напрезања. Када је ткиво интереса сувише дубоко, може се користити техника мануелног појачања, јер се преглед прилагођава условима инспекције како би се избегло одговарајуће померање по дубини ткива. Ако се импулсни сигнал *ARFI* користи за испитивање одређених структура ткива, не треба користити ручно померање (ослобађање компресије сонде). Сонда се мора држати стабилно и пацијент треба да се уздржи од разговора, задржи дисање и остане непромењеног положаја током аквизиције слике. Алгоритам мапирања боја је мало другачији од оног који се користи у техникама ручне компресије и могу се уочити разлике у изгледу еластограма ове две технике. Генерално, импулсни сигнал *ARFI* је ограничен у добијању померања ткива (лезија), смештених дубље од 4 до 5cm. Пулс *ARFI* је генерисан само унутар оквира регије од интереса (*FOV*), па зато само ова зона има податке о напрезању на еластограму [98].

Постоји неколико метода за приказ резултата. Могуће је приказати различите мапе у боји или у сивој скали. Ове мапе се могу надоградити преко слика сиве скале Б-мода. Када се тумаче еластограми у боји, мора се водити рачуна о томе која се од неколико доступних боја користи за приказ резултата мапе. За неке, крута (или тврда) ткива су приказана црвеном бојом, а за друге крута ткива су приказана плавом бојом. Међутим, ако се за приказ еластографских података користи мапа сиве скале, слику позадине Б-мода треба

искључити, како би се спречила конфузија која би се јавила приликом читања информација из две слике која се преклапају у сивој скали.

Развијају се методе за добијање повратних информација у реалном времену о квалитету тестираних еластограма који ће помоћи у проучавању одговарајуће технике ради добијања оптималних слика. Важан принцип у извођењу еластографије напрезања је примена униформног стреса у целом видном пољу слике. Неки произвођачи обезбеђују мапу односа истезања у реалном времену, која користи боју, како би указало на померање структура ткива слици. За тачне резултате еластографије напрезања, исте измене треба да буду присутне у целој слици. Ово је посебно битно када добијамо однос напрезања или индекс отпора (*strain ratio-SR*) [95]. Други произвођачи обезбеђују приказивање количине стреса у реалном времену (по целој слици). На екрану је приказано подручје оптималног ослобађања компресије, што помаже у извођењу прегледа. Неки произвођачи пружају икону на дисплеју који кориснику омогућава визуализацију у реалном времену, када се добија оптимално ослобађање компресије и фреквенција импулса. Развијају се и системи који могу аутоматски препознати границе лезије ради конзистенције области од интереса, као и идентификовања "најбоље" зоне која ће се користити као референтно ткиво за израчунавање односа напрезања. Додавање ових нових могућности омогућава тачније и поновљиве резултате компресионе еластографије и еластографије напрезања уз коришћење ARFI [96].

Техника која је неопходна за добијање оптималних слика компресионе еластографије варира са алгоритмом који користи произвођач система. За компресиону еластографију потреба за екстерним померањем зависи од алгоритма који се користи. У овом тренутку, одобрени системи захтевају измештање од 0.1 до 3.0% за оптималне еластограме. Са неким системом потребно је веома мало ручно отпуштање компримовања, док је са другима потребан ритмични циклус отпуштања. Уз искуство и праксу може се научити техника ослобађања компресије за одређени систем добијања оптималног квалитета слике. Примена превише ослобађања компресије резултираће шумом слике, и док се не примени довољно „ослобађања од компресије“, као резултат неће се добити слика. Овладавање проналажењем "оптималне тачке" за опрему која се користи је критично за добијање оптималне слике. Количина расејавања и фреквенција померања значајно утичу на квалитет еластограма.

Неки произвођачи имају визуелну скалу која помаже да се потврди оптимално отпуштање и учесталост компресије. Ово би се могло приказати путем мере квалитета, обично од броја 0, као технички сиромашно манипулисање компресијом, до броја 100, који означава оптималну компресију. Информације се такође могу приказати и као трака која мења величину са квалитетом слике, са малом зоном као подооптималном и великом траком као оптималном. Неки системи обезбеђују екран који приказује запремину и фреквенцију примењене силе и има приказано оптимално померање и фреквенцију. Корисник може потом надгледати примену померања и фреквенције и покушати да оптимизира напон за тај систем. За извођење компресионе еластографије корисно је практиковати различиту количину померања и фреквенцију померања, док се посматра трака на дисплеју екрана, као мера квалитета, односно трака поузданости или померања. Може се идентификовати одговарајућа техника, која захтева експериментисање са померањем и употребом боја или броја боја, да би идентификовали оптималну технику за систем који користимо. Када се користи одговарајућа техника, еластограм мора бити сличан на свим дисплејима. И други фактори су важни за добијање оптималних слика, па тако фактор високог квалитета не гарантује и оптималне слике. Лезија би требала бити слична на свим дисплејима којима се приказује еластографија напрезања. Уколико то није случај, постоји неједнакост померања лезија током скенирања, или се примењује неприхватљива прекомпресија.

Алгоритам који се користи у компресионој еластографији захтева мерење промене оптерећења у лезији, унутар равни слике. Због тога, иста локација у лезији мора остати у равни за снимање током целог циклуса ослобађања компресије. Надгледање слике Б-мода омогућава да се потврди да се лезија током скенирања искључује (не и изван равни слике), као и да се ослобађа у видном пољу, што омогућава добијање оптималне слике. Битно је и позиционирање пацијената тако да дисање, или друго кретање, попут срчаног рада буде паралелно са сондом. Са еластографским техникама које укључују истраживање померања органа, скенирања се морају извршити у једној стационарној позицији.

Компресиона еластографија и еластографија напрезања уз коришћење ARFI се затим изводе у два корака. Прво се одређује скоровање нодуса на еластографској слици, а затим се софтверски израчунава индекс отпора (strain ratio-SR). Скоровање представља субјективну процену дијагностичара да лезију од интереса (нодус), класификује у неки од

скорова који постоје, а на основу колорне дистрибуције ехотомографске слике добијене Б модом. Различите боје (зелена, црвена, жута, плава) на ехотомографској слици представљају различиту еластичност делова ткива у регији од интереса [40]. Постоје различита скоровања нодуса на основу њихове еластичности, али се за извођење еластографије штитасте жлезде најчешће користе системи класификације по Фукунари [19], Раго [92], као и Астериа [93] класификацији.

Артефакти у еластографији

Постоји неколико артефаката који се могу појавити код компресионе еластографије, од којих неки долазе због субоптималне технике, док други садрже дијагностичке информације [94].

1) Артефакт „бивољег ока“ - (*Bull's Eye*)

Артефакт „бивољег ока“ карактерише бели централни сигнал унутар спољног црног сигнала. Узрокован је чињеницом да се у цистама течност креће, па постоји губитак пиксела у суседним сликама. Овај артефакт има високу предиктивну вредност за лезију која је бенигна, а представља једноставну или компликовану цисту. Ако постоји чврста компонента у цисти, она ће се појавити као чврста лезија унутар зоне.

2) Плаво-зелено-црвени артефакт - (*Blue-Green-Red pattern*)

Неки системи имају артефакт плаве-зелено-црвеног, који се јавља у еластограмима циста. Нарочито је значајан у дијагностици дојке и штитасте жлезде

3) Клизни артефакт

Бели прстен или група кружних таласастих артефаката око лезије на еластограму указују на то да се лезија кретала док је еластограм добијан. Ово је названо клизним артефактом. С обзиром да лезија остаје унутар равни за снимање током прикупљања података, може се елиминисати артефакат. Поновно постављање пацијента, коришћењем мање компресије или припрема пацијента да задржи дах, може помоћи да се лезија одржи у равни скенирања.

4) Патерн црва

Ако постоји врло мало варијабилности еластичних својстава ткива унутар видног поља или када се примењује значајна прекомпресија, примећује се варијабилни сигнал који представља шум и зове се патерн црва. На овим сликама нема клиничких информација.

Овај артефакат се може елиминисати употребом минималне прекомпресије и укључивањем различитих ткива, различите крутости у видном пољу.

5) Артефакт сенчења

Степен деформације ткива који се користи за израчунавање напона је заснован на зони промена у оквиру повратног сигнала Б-мода. У случајевима где постоји засенчење Б-мода добија се еластограм затезања у подручјима засенчења. Међутим, ако је засенчење озбиљно, а еластографски сигнал се не враћа, не добија се прецизна вредност напрезања и артефакт на слици.

Као савет за правилно извођење еластографског прегледа важно је придржавати се следећег:

- пре свега држати видно поље довољно велико да се укључе ткива са различитом тврдоћом, ово ће одржати константну мапу боја
- одржавати видно поље где је лезија од интереса мања од 50% овог поља, као и користити слику Б-мода да би одредили количину померања ткива која се тестира
- одржавати сонду правоугло на лезију и на раван кретања,
- користити слику Б-мода како би потврдили да равнина скенирања кроз лезију остаје константна,
- поставити пацијента тако да је померање у равни сонде,
- не примењивати прекомпресију сондом,
- увек упоређивати крутост лезије са другим ткивима,
- пацијента држати мирно и одржавати једнообразно плитко дисање, без разговора током прикупљања података,
- искључити слику позадине Б мода на еластографској слици, ако се за еластограм користи сива мапа,

Компресиона еластографија као и еластографија смицања имају своје предности и мане. Обе су коришћене за процену ткива више органа и система. Генерално компресиона еластографија се може извести на било којој дубини ткива, све док добијамо одговарајућу слику у Б-моду и могућност одговарајућег ослобађања компресије, док је еластографија смицања ограничена по дубини ткива услед слабљења сигнала АРФИ. Еластографија смицања је квантитативна, док компресиона еластографија то није, мада је семиквантитативна, и обе су зависне и одређене прекомпресијом. Постоје артефакти

присутни у резултатима неких система компресионе еластографије, који су врло прецизни у идентификацији лезије као бенигне, у виду једноставне или компликоване цисте, што није могуће код еластографија смицања.

MicroPure је јединствена техника прегледа која може помоћи у идентификацији микрокалцификација, које представљају потенцијални маркер малигности, а које се некада не могу видети на класичном снимању у Б моду. Ова техника представља софтверски модалитет приказа структура у тзв. ``плавом прозору``, различитих нијанси од светло љубичасте до тамно плаве. Тако омогућавају бољу детекцију структура ткива штитасте жлезде, јаснији приказ морфолошких промена, и присуство микрокалцификација које се стандарним снимањем у Б моду не могу детектовати. Коришћењем *MicroPure* технике прегледа, и откривањем микрокалцификација процењују се да су и оне такође предиктор малигности нодуса, уколико су присутне у њему. *MicroPure* техника може да буде корисна и у дефинисању контура, односно облика нодуса, као и других морфолошких карактеристика нодуса знатно боље него коришћењем стандарног Б мода ехотомографског прегледа [18].

Ехотомографија спада у веома практичне, лако изводљиве и доступне, као и неинвазивне методе помоћу које се могу открити нодуси штитасте жлезде. Једна од најбитнијих процена је одредити природу нодуса, односно диференцирати бенигне од малигнутих нодуса штитасте жлезде. Комбиновањем класичног снимања у Б моду, уз Доплер сигнализацију и *MicroPure* техником прегледа повећава се сензитивност диференцијације доброћудних од злоћудних нодуса штитасте жлезде. Новоразвијене технике прегледа показују охрабрујуће резултате у још већој сензитивности ка откривању малигнутих нодуса, без употребе локално инвазивних поступака у њиховом откривању.

1.7.2.2. Дијагностика патолошки измењених лимфних чворова врата

Поред особености нодуса у штитастој жлезди, ехотомографија је веома важна и у процени лимфних нодуса врата. Физикални налаз сумњиве аденопатије врата оправдава ехотомографски преглед и лимфних нодуса и штитасте жлезде због велике могућности локалних метастаза препознатог на првом месту патохистолошки папиларног карцинома штитасте жлезде.

Ехотомографске особености сумње на метастазе у лимфним чворовима су:

- губитак хиперехогеног хилуса
- смањен уздужно-попречни однос
- нарецкане ивице
- хипоехогеност нодуса
- цистичне промене у нодусу
- периферна васкуларизација
- микрокалцификације.

Осим наведених разлога, ехотомографски преглед се обавља и у циљу добијања прецизних димензија лимфних нодуса и ради бољег праћења могућих промена у току трајања болести. Поједине особености лимфних нодуса су врло убедљиве за одређену (доброћудну или злоћудну) природу нодуса. Прецизна локализација лимфних нодуса је од користи код избора поступка ехосонографски вођене биопсије.

1.7.3 Биопсија танком иглом у одређивању природе нодуса

Убод штитасте жлезде танком иглом (FNAB) је најпоузданији поступак у утврђивању биолошке природе нодуса и због тога је важан део испитивања и оцене нодуса у штитастој жлезди [41]. Клиничка вредност зависи од добијања употребљивог материјала и захтева блиску сарадњу клиничара и патолога. Вредност је знатно умањена лажно негативним (око 5%) и лажно позитивним (око 5%) налазима поред око 10 до 20% неодговарајућих узорака и налаза [42]. Узорак добијен убодом танком иглом може бити задовољавајући или незадовољавајући. Задовољавајући (дијагностички адекватан) мора да садржи најмање шест група добро очуваних тиреоидних епителних ћелија са најмање 10 ћелија у групи. Недијагностички или незадовољавајући узорак са недовољним бројем ћелија може се добити пункцијом ацелуларног садржаја цисте, великог садржаја крви, лошом техником прављења размаза или неуспехом да се усиса ћелијски садржај [41].

Уобичајено је да се резултати цитопатолошког прегледа сврставају у 4 категорије: бенигни, малигни, сумњиви (неодређен, фоликуларна лезија) и неадекватни. Неодређен цитолошки налаз подразумева фоликуларне лезије, атипичне, оксифилне ћелије без других знакова запаљења и у 15 до 30% случајева може да представља малигнитет. Пошто се у

узорку добијеном пункцијом не може одредити однос према крвном суду или према капсули, није могуће цитолошким прегледом направити разлику између фоликуларног карцинома и фоликуларног аденома. Због тога сваког пацијента са неодређеним цитолошким налазом треба послати на операцију, пожељно уз биопсију *ex tempore* [43,44]. Ако се пункцијом нодуса добије бенигни цитопатолошки налаз и нема клиничких сметњи, пацијент се прати клиничким и ехосонографским контролама. Убод се понавља само ако постоје клиничке или ехотомографске промене нодуса које оправдавају понављање [45]. Нодусе са бенигним цитопатолошким налазом треба пратити због могућности лажно негативног налаза који се у највећем броју серија креће до 5% и већи је код већих нодуса (>4cm пречника). Други разлог за праћење је могућ раст бенигног нодуса са појавом компресивних сметњи, затим дегенеративних промена у нодусу са крварењем, појава запаљења у нодусу, као и појава других нодуса који нису постојали у време првобитног испитивања. Раст нодуса у штитастој жлезди није сам по себи доказ малигнитета, али јесте индикација за понављање пункције, а значајним се сматра повећање једне димензије за више од 5mm, односно повећање волумена за више од 15% или пораст највећег дијаметра за најмање 20% [46].

За мешовите, солидно цистичне чворове, разлог за понављање пункције је пораст чврстог дела нодуса. У последњим серијама саопштава се нешто већи број лажно негативних налаза пункције без (1–3%) него са вођењем ултразвуком (0.6%). Оцена величине нодуса палпацијом је знатно непоузданија од мерења ехосонографијом, због чега се препоручује праћење ехотомографски да би се откриле клинички значајне промене величине нодуса [46]. Као малигни, најчешће се добија налаз папиларне неоплазме, знатно ређе налаз медуларног тиреоидног карцинома, анапластичног карцинома, лимфома или метастазе другог тумора у штитасту жлезду.

1.7.4 Лечење нодуса штитасте жлезде

Подаци из више контролисаних студија и метаанализа нису потврдили вредност примене левотироксина у циљу смањења величине нодуса у областима са довољним снабдевањем јодом, као што је у нашој земљи. Упркос супресивним дозама тирокина које

изазивају супклиничку тиреотоксикозу, смањење запремине чвора преко 50% постиже се само у до 17% случајева [47,48].

Сваки нодус са малигним налазом цитолошког прегледа или сумња на фоликуларну и оксифилну лезију се упућује на оперативно лечење када се добија и материјал за дефинитивни хистопатолошки или имунохистохемијски налаз.

Хируршко лечење тиреоидног нодуса коме преоперативно није утврђена малигна природа подразумева:

- поремећај дисања и изразито скраћење удаха,
- отежано дисање у напору и код подизања руку изнад главе,
- поремећај гутања,
- осећај притиска и израженог стезања у грлу,
- јака промуклост,
- бол у тиреоидној ложи,
- нагли раст отока у тиреоидној ложи,
- несигурност и незадовољство пацијента због промене на врату која наружује изглед [47].

Важно је да се са сигурношћу утврди да су симптоми изазвани чворовима или струмом а не неким другим процесом као што су срчана или плућна болест, болести једњака или други тумори врата, медијастинума или плућа. Ако тиреоидни нодус показује знатне промене запремине или ехосонографске особености упркос бенигном налазу пункције танком иглом, треба узети у обзир оперативно лечење [49]. Симптоматска полинодозна струма или солитарни нодус у штитастој жлезди се може лечити терапијском дозом радиојода или операцијом после одговарајуће припреме.

Перкутана дренажа цистичних лезија може довести до њиховог ишчезавања или знатног смањења. Упркос повољним почетним резултатима, степен рецидива је неприхватљиво велики и постоји ризик од превида малигнитета у доминантно цистичној лезији [50]. Проспективне студије су показале да је апликација етанола и у мањој мери, хипертоничних раствора соли, ефикаснија од самосталне евакуације цисте у погледу успешног смањења брзине поновне акумулације течности. Смањење запремине праћено је повлачењем осећаја притиска. Рецидиви цистичне акумулације су ређи и у полинодозној цистичној струми, али је обично потребно више понављаних апликација етанола, а

нежељене последице апликације етанола су осим ризика за превид малигнитета изразита болност интервенције, могућност инфекције или стерилног запаљења са екстремним отоком који може да угрози дисајни пут, затим крварење и некроза околног ткива.

Радиофреквентна термална аблација (РТА) за смањење већих тиреоидних нодуса данас представља подручје од све већег интереса [51,52]. Поступак је заснован на апликацији таласа високе фреквенце и обавља се у локалној анестезији или значајној седацији.

Перкутана ласерска аблација вођена ехосонографијом много је безбеднији и једноставнији поступак. Користи знатно мање електрода (до 4) и због тога је минимално инвазивна процедура. Код највећег броја болесника довољна је једна до три процедуре да би се постигао успех: знатно смањење волумена нодуса без поновног раста. Ова интервенција се обавља у локалној анестезији и потврђена је њена сигурност и клиничка употребљивост [51,52].

1.7.5 Нодуси штитасте жлезде код посебних популацијских група

До сада нема популацијских студија учесталости и природе тиреоидног нодуса у трудница, тако да није познато да ли је у овој групи већа учесталост малигних нодуса. Приступ истраживању и поступку са нодусима у трудница веома је сличан поступку у општој популацији са изузетком забране коришћења радиоактивних нуклида и сваког извора зрачења. Ако у труднице са нодусима ниво ТСХ остане супримиран и после првог триместра, пункција нодуса се може одложити до после порођаја и престанка дојења. Тада је могуће урадити сцинтиграфију ради оцене функцијске природе нодуса [53,54].

Тиреоидни нодуси су ређа појава у деце него у одраслих. Оцењена преваленца у популацији деце и адолесцената од 11 до 18 година износила је 20 на 1.000 са инциденцом од 7 на 1.000 деце годишње [28].

1.7.6 Малигни нодуси штитасте жлезде

Карциноми штитасте жлезде, иако редак хумани малигнитет (око 1% од свих малигних болести човека), најчешћи је малигнитет ендокриног органа. Иако су нодуси у

штитастој жлезди честа појава у популацији (4 до 7% становништва има један или више нодуса који се откривају палпацијом), малигно је само око 5%. Инциденца тиреоидног малигнитета, нарочито диференцираног у последње време, показује знатан пораст [55]. Разлике у епидемиолошким извештајима из различитих земаља у Европи и свету не одражавају само стварну разлику у инциденци и преваленци тиреоидног малигнитета већ и разлике у начину, приступу, могућностима и интересу у различитим срединама да се добију тачни епидемиолошки подаци [56]. Уједначена мерила за утврђивање учесталости зависе од уједначених дијагностичких поступака а прогноза у великој мери зависи од приступа и поступака у лечењу, због чега је важно да се и они уједначе на највишем нивоу квалитета. Због тога се нарочито инсистира на постизању највиших стандарда у:

- прехируршком испитивању тиреоидних чворова;
- хируршком лечењу тиреоидног карцинома и нодуса где је то индиковано;
- примени тумор-нодус- метастаза (ТНМ) и осталих система класификације;
- постоперативном праћењу оперисаних (сцинтиграфија целог тела, клиничко и ултразвучно праћење и одређивање тироглобулина);
- успостављање протокола за рано и позно праћење;
- откривање и лечење локалних, регионалних и удаљених метастаза и рецидива болести.

Сви примарни малигни тумори штитасте жлезде су подељени на туморе епителног порекла (карциноме) и неепителног порекла (лимфоме). Тумори епителног порекла се даље деле на туморе порекла фоликулске ћелије, и туморе порекла парафоликулске ћелије, а тумори порекла фоликулске ћелије су на основу степена диферентованости подељени на добро диферентоване карциноме, слабо диферентоване карциноме и недиферентоване карциноме. У групу добро диферентованих карцинома спадају папиларни карцином, затим фоликуларни карцином и по најновијој класификацији оксифилни-онкоцитни карцином, који је до скоро, а и даље по класификацији неких аутора сматра подгрупа фоликуларног карцинома [57]. У слабо диферентоване карциноме спадају инсуларни карциноми, мукоепидермоидни карцином, карцином високих ћелија, карцином колумнарних ћелија, као и дифузно склеротски облик, док у групу недиферентованих карцинома припада анапластични карцином. Тумор порекла парафоликулских Ц ћелија је медуларни карцином.

Малигни тумори порекла других тиреоидних епителних ћелија (парафоликуларних- Ц ћелија) или тумори који немају описане способности диференцираног тиреоидног тумора (потпуно дедиференциране ћелије у анапластичном тиреоидном карциному) веома се разликују са становишта епидемиологије, клиничког тока и понашања и у великој мери у погледу поступака испитивања (дијагнозе) и постоперативног праћења и лечења.

Инциденца тиреоидног канцера је у сталном порасту. Добро диферентовани карцином штитасте жлезде је најчешћи тиреоидни малигнитет и у различитим серијама достиже и до 95% свих тиреоидних малигних тумора. Од тога папиларни карцином обухвата око 80% свих случајева, док око 10% припада фоликуларном карциному и исто толико оксифилном (онкоцитном) тумору [57]. Минимално инвазивни папиларни карцином се хистолошки одликује микроскопским продирањем тумора у капсулу без захватања судова и нема значајан морталитет. Инвазивније форме фоликуларног карцинома одликују се појачаном инвазијом у крвне судове и инвазијом ванжлезданог ткива или израженом некрозом у тумору [60]. Иако је папиларни карцином штитасте жлезде најчешћи тиреоидни малигнитет, његово учешће је релативно мање у крајевима са мањим снабдевањем јодом, где реципрочно расте учесталост фоликуларног карцинома али никада не достиже учесталост папиларног карцинома [61]. Права је иронија да је штитаста жлезда место једног од најиндолентнијих малигних тумора у хуманој медицини- папиларног микрокарцинома, али и једног од најагресивнијих тумора-анапластичног карцинома штитасте жлезде.

Следеће особености се сматрају чиниоцима опасности за појаву карцинома штитасте жлезде [62-66]:

- ендемска струма
- анамнеза терапијског зрачења главе и врата у детињству и адолесценцији
- анамнеза опасне близине неком од инцидената са ослобађањем радиоактивних материја, посебно радиоактивног јода, у детињству и адолесценцији
- хронични тиреоидитис (опасност од лимфома)
- породична или лична анамнеза тиреоидног аденома
- Cowden-ов синдром (макроцефалија, отежано учење, трепљаст језик, бенигне или малигне болести дојке)
- породична аденоматозна полипоза

- породични тиреоидни канцер.

Најчешће испољавање карцинома штитасте жлезде је новооткривени палпабилни тиреоидни нодус или пораст величине претходно познатог нодуса. Највећи број особа које се јаве са оваквим променама имају доброћудну болест. С друге стране, прогноза тиреоидног малигнитета је добра код највећег броја пацијената. Због тога се препоручује да се пацијент не упућује на лечење, док се не утврди тачна или врло вероватна природа промене.

Добро диферентовани карциноми, нарочито папиларни, захватају лимфне чворове врата у до 50% оболелих, зависно од стандарда патолошких техника које су коришћене [67]. Промене у лимфним чворовима врата могу се наћи и пре него што се открије примарни тумор у штитастој жлезди. Учесталост микрометастаза достиже и 90%, у зависности од употребљене технике трагања. Клинички значај микрометастаза у поређењу са макрометастазама није са сигурношћу оцењен. Преоперативни преглед врата ехосонографски открива цервикалну аденопатију у 20–31% случајева, што може утицати на хируршки приступ у више од 20% пацијената. Ипак, преоперативно се открива само 50% промена које се нађу у лимфним чворовима за време операције [68].

Нема појединачне особености које сугеришу на метастазе тумора штитасте жлезде у лимфни чвор. Неки од специфичнијих критеријума су дужина краће осе >5mm (96%), налаз цистичних подручја (100%), налаз хиперехогених тачкастих промена које представљају или колоид или калцификације (100%) и периферна васкуларизација (82%). Од свих критеријума довољну осетљивост има само периферна васкуларност (86%). Сви остали критеријуми имају осетљивост испод <60%. Због тога се не може користити само један од наведених критеријума за идентификацију лимфних нодуса захваћених малигнитетом. Највећа сензитивност се приписује губитку хилуса, али овај налаз има малу специфичност (29%) [69]. Провера малигнитета у ехосонографски сумњивим лимфним чворовима врата ради се ехосонографски вођеном пункцијом са одређивањем тироглобулина у испирку пунктата. Поуздано утврђивање стадијума је значајно за одлуку о третману и за прогнозу карцинома [70,71].

Осим ехосонографског тестирања, некада се могу користити и други поступци визуализације (СТ, MRI), али је њихова осетљивост у откривању метастаза у лимфним чворовима мала (30–40%) [72].

Исход у болесника успешно лечених од добро диферентованог карцинома штитасте жлезде је обично повољан. Опште десетогодишње преживљавање уз адекватно лечење у одраслих је од 80–90%. Ипак, око 5–20% болесника испољава локалне или регионалне рецидиве, а између 10 до 15% има удаљене метастазе. 9% особа са тиреоидним карциномом умире од те болести [66]. Главни чиниоци који утичу на смањено преживљавање су старији узраст, мушки пол, слабија диференцираност, хистолошки изглед, величина тумора, локорегионалан узнапредовалсот и метастазно ширење [73].

Узраст у време дијагнозе један је од најзначајнијих прогностичких чинилаца у особа са добро диферентованим карциномом штитасте жлезде. Опасност од рецидива и смртног исхода расте са узрастом, посебно после 40. године живота. Деца млађа од 10 година имају такође већу опасност од поновног јављања тумора, него старија деца и адолесценти [74]. Мушки пол је био оцењен као независни чинилац опасности, али не у свим студијама [75]. Прогноза папиларног карцинома је боља од прогнозе фоликуларног тиреоидног карцинома; када се искључи утицај узраста и величине тумора у време дијагнозе, стопе преживљавања су упоредиво сличне. Лошија прогноза је повезана са одређеним хистолошким типовима са slabим степеном ћелијске диферентованости и васкуларне инвазије. “Изразито инвазиван“ и “васкуларна инвазија” су особености фоликуларног карцинома повезане са лошијом прогнозом. Слабо диференциран карцином (инсуларни карцином) и онкоцитни, оксифилни (*Hürthle*) карцином су такође са лошијим исходом [76].

Опасност од поновне појаве (рецидива) тумора и већег морталитета сразмерна је величини примарног тумора [77]. Захватање ткива изван штитасте жлезде, метастазе у лимфне чворове и удаљене метастазе су значајни чиниоци лоше прогнозе [78].

Оперативно лечење је основни и најважнији вид лечења карцинома штитасте жлезде. Циљ оперативног лечења тиреоидног канцера је на првом месту уклањање канцерског ткива у потпуности или у највећој мери ако потпуно уклањање није могуће. Уклањање локалних расејања у лимфне чворове уобичајено се обавља у истом оперативном акту. Поред тога, операцијом се добија ткиво за дефинитивну

хистопатолошку дијагнозу, поуздано утврђивање стадијума болести и адекватно разврставање у прогнозне категорије. Операцијом се болесник припрема за евентуалну аблативну дозу радиоактивног јода и оптимално праћење мерењем тироглобулина у серуму [79,80].

Хируршки поступци за лечење примарног тумора могу бити [66]:

- а. лобектомија са истмектомијом
- б. скоро потпуна тиреоидектомија којом се оставља мање од 1 грам тиреоидног ткива око повратног живца и
- в. потпуна (тотална) тиреоидектомија којом се потпуно уклања целокупно видљиво тиреоидно ткиво.

Изузев појединачног, добро диферентованог карцинома штитасте жлезде испод 10mm пречника, без доказа локалних или удаљених метастаза и без анамнезе претходног зрачења, стандардна процедура је потпуна (тотална или скоро тотална) тиреоидектомија. Болесници са папиларним или фоликуларним микрокарциномом (тумором чији је највећи дијаметар ≤ 10 mm) имају изузетно мали ризик за смртни исход од тог канцера ($< 0,1\%$) [81]. У променама са неодређеним цитолошким налазом (најчешће “фоликуларна” лезија) опасност од малигне природе болести је око 20%. Опасност је већа ако је тумор већи, (>40 mm), ако се описују атипичне особености (целуларни плеоморфизам), ако постоји породична анамнеза тиреоидног карцинома или анамнеза јонизујуће радијације у детињству и адолесценцији. Опасност од малигне природе у солидном нодусу са поновљеним неодређеним налазом цитологије није позната, али се оцењује на 5–10% [82].

Старији узраст (>45 година) представља разлог за препоруку скоро тоталне тиреоидектомије чак и ако је тумор мањи од 10–15 mm, због веће учесталости рецидива у овој групи [83,84].

У скоро свим околностима неопходно је да се идентификује и сачува повратни гркљански живац (*n. laryngeus recurrens*). Трајно оштећење повратног живца треба да буде $<5\%$ свих болесника оперисаних од тиреоидног карцинома, док су обострана оштећења врло ретка. Повреде повратног живца су чешће после поновљених операција у тиреоидној ложи, док туморска инфилтрација може бити узрок поремећаја функције нерва. Код малих тумора и без инфилтрације повратног живца нема повећане опасности за његову повреду у тоталној тиреоидектомији уз услов да се нерв адекватно идентификује и сачува. Повреда

спољашње гране повратног живца узрокује промену квалитета гласа [85]. Паратиреоидне жлезде се морају сачувати у највећем броју случајева. Треба имати на уму значајну варијабилност броја ових органа и не ослањати се на претпоставку да их обавезно има четири. Ако се повреди или постоји сумња да ће се повредити њихова васкуларизација, треба их ексцидирати и реимплантирати под фасцију мишића [86].

Метастазе у регионалне лимфне чворове у време дијагнозе папиларног карцинома налазе се у 20–90% пацијената и у нешто мањој сразмери у фоликуларном карциному. Иако већи број студија није нашао клинички значај метастаза папиларног карцинома у лимфне чворове, новије студије налазе да присуство метастаза у лимфним чворовима врата у особа >45 година, налазом удаљених метастаза и код већих тумора знатно повећава опасност од неповољног исхода болести [87]. Опасност од регионалног рецидива тумора је већа ако постоје метастазе у локалне лимфне чворове, посебно ако су метастазе вишеструке и са екстракапсуларним продирањем из нодуса.

Ехосонографско испитивање је осетљив поступак за откривање резидуалне болести у тиреоидној ложи врата и метастаза у лимфне чворове; његова осетљивост је много већа од палпације врата. Ретко, може да укаже на перзистентну или рекурентну болест у одсуству пораста тироглобулина, али је чешће да укаже на место болести када је дошло до пораста тироглобулина. Ехосонографија има посебну улогу када је мерење тироглобулина у серуму несигурно или немогуће због интерференце у серуму или већег остатка тиреоидног ткива после операције. Ехосонографски преглед је поступак са великом осетљивошћу за откривање цервикалних метастаза, док мерење тироглобулина у испирку пунктата лимфног нодуса урађеног под контролом ултразвуком има велики значај у утврђивању метастаза тиреоидног карцинома у лимфне чворове врата [88].

Додатно постоперативно спољашње зрачење је веома ретко потребно. Оно вероватно може да смањи локални рецидив у особа са ризиком од резидуалне болести код којих поновна операција није могућа [89]. Спољашња радиотерапија се пажљиво планира и користе се тродимензионалне технике са одговарајућом пажњом да се спречи радијациони мијелитис. Радиотерапија са прилагођеним интензитетом може имати предности над конвенционално планираном радиотерапијом, нарочито ако се третирају регионални лимфни чворови и чворови у тиреоидној ложи. Употреба радиотерапије са

прилагођеним интензитетом у више положаја може теоријски да повећа опасност од секундарног малигнитета у особа са дуготрајним преживљавањем

Палијативна нега није потребна великој већини болесника са карциномом штитасте жлезде пошто је стопа излечења велика, иако су код малог броја са рецидивном болешћу у завршном стадијуму потребне мере палијативне неге. Велике дозе спољашњег зрачења могуће су у болесника са добрим општим стањем чије је очекивано преживљавање преко 6 месеци. Спољашње зрачење има улогу у палијацији симптома изазваних великим лимфним чворовима, крварењем у тумору, појави стридора, компресије горње шупље вене и дисфагије. Стридор и страх од угушења су веома чести и могу се ублажити фармаколошким мерама, палијативном хирургијом и саветовањем.

Палијативна хемиотерапија може да се примени у терминалној болести где оперативно лечење није могуће, нити примена ^{131}I или спољашње зрачење. Агенси који се користе су доксорубицин и цисплатин, али нема довољно података о дуготрајним резултатима [90,91].

2. ЦИЉЕВИ РАДА

Циљеви овог рада су:

1. Процена анатомско-морфолошких карактеристика бенигнух и малигнух нодуса штитасте жлезде, дијагностикованих ехосонографским испитивањем, као и учесталости јављања нодуса како између полова; тако и у према узрасту.
2. Да се процени сигурност и ефикасност квалитативног аспекта компресионе еластографије и еластографије напрезања уз коришћење ARFI, кроз одређивање еластографских скорова у диференцијацији бенигнух и малигнух нодуса штитасте жлезде, процењујући отпоре тестираних нодуса.
3. Да се процени сигурност и ефикасност семиквантитативног аспекта компресионе еластографије и еластографије напрезања уз коришћење ARFI, кроз одређивање индекса отпора (*strain ratio-SR*), у диференцијацији бенигнух и малигнух нодуса штитасте жлезде, процењујући отпоре тестираних нодуса.
4. Да се процени сигурност и ефикасност MicroPure модалитета дијагностике у одређивању природе нодуса, услед присуства микрокалцификација у истим.
5. Да се процени степен и разлика у васкуларизацији бенигнух и малигнух нодусних промена штитасте жлезде
6. Да се процене Доплер хемодинамске карактеристике (индекс отпора и максимална систолна брзина) горње и доње тиреоидне артерије, код бенигнух и малигнух нодусних промена у штитастој жлезди
7. Да се утврди дијагностички алгоритам у испитивању нодуса штитасте жлезде, и процени који ехотомографски дијагностички модалитет има највећу сензитивност у одређивању природе нодуса штитасте жлезде.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Испитивани пацијенти

Испитивање представља студију пресека, јер код нас ехосонографска еластографија није била доступна и није коришћена као дијагностичка метода у процени морфолошке измењености штитасте жлезде. Студија је изведена у Служби за радиолошку дијагностику КБЦ „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ у Београду, у периоду од 01.01.2014.-01.12.2017.год. Испитивањем је обухваћено 197 особа, код којих је постојала солидна и солитарна промена у штитастој жлезди (нодус). Сваки дијагностички верификован нодус је анализиран по одређеном редоследу. Прво су се вршили стандардни дијагностички поступци тј.клиничко испитивање, које је имало за циљ откривање локалних карактеристика нодуса, праћење локо-регионалних знакова, као и одређивање и бележење хормонског статуса штитасте жлезде. Затим се приступило радиолошком испитивању нодуса које је подразумевало ехотомографско испитивање у Б моду и Доплер сонографију, а након тога и еластографско тестирање нодуса, компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI, као и MicroPure анализу. Добијени налази би се корелирали са налазом добијеним аспирационом биопсијом танком иглом под контролом ултразвука (FNAB), као и налазом добијеним ex tempore биопсијом, односно екцизионом биопсијом приликом хируршке интервенције на штитастој жлезди.

Пацијенти су одабрани рандомизацијом особа оба пола, различитих годишта, а индикације за класично ехосонографско испитивање су постављене на основу анамнестичких података, клиничког прегледа, и резултата хормонског статуса, док су индикације за еластографско тестирање као и MicroPure анализу постављане након класичног испитивања и тестирања нодуса у Б моду и Доплер испитивања.

Студијом нису обухваћени пацијенти са нодусима који не припадају критеријумима за еластографско тестирање, чиме би добијени резултати били неадекватни.

Критеријуми који су постављени за искључење из студије били су:

- нодуси чија је величина преко 5cm,
- полинодозна измењеност једног или оба режња штитасте жлезде,

- комплетно цистични (колоидни) нодуси без солидне компоненте, као и нодуси који су у великој мери били колоидно измењени (преко 50% своје запремине),
- солитарни нодуси који су били на терену већ патолошки измењене штитасте жлезде у смислу акутног, субакутног или хроничног тиреоидитиса, чиме се не би добиле адекватне вредности индекса отпора и на тај начин неадекватно интерпретирали резултати еластографског тестирања
- велике рубне и центронадалне макрокалцификације, веће од 3mm, које би повећавале тврдоћу нодуса и самим тим утицале на добијени резултат

3.2. Радиолошке методе

Тестирање нодуса штитасте жлезде је обухватало ехотомографски преглед који се изводио у неколико корака. Прво се вршило испитивање у класичном Б моду, са добијеном црно-сивом скалом тестираних нодуса. Одређивала се локализација, облик, величина, број, правилност контуре нодуса, хомогеност као и ехогеност. Затим се вршило испитивање васкуларизације нодуса помоћу Доплер сонографије и јачине CD сигнала, где се одређивала умерена, појачана, односно одсутна васкуларизација, као и Доплер образац васкуларизације- периферни, централни, односно одсутни тип васкуларизације у нодусу. Затим се приступило одређивању Доплер хемодинамских параметара. У истраживању се приступило спектралној фреквенцијској анализи са одређивањем Доплер индекса протока горње и доње тиреоидне артерије. Као параметри дефинисани су индекс отпора (RI – resistance index), и максимална систолна брзина (PSV – peak systolic velocity). Вредности пулсног индекса (PI), нису узете у разматрање због значајне зависности од срчане активности.

Након овог испитивања приступало се еластографском тестирању као и MicroPure анализи нодуса.

Сви пацијенти су прегледани у лежећем положају, са главом у умереној екстензији. Еластографско тестирање компресионом еластографијом се изводило тако што се лаганим, понављајућим компресијама сондом над регији од интереса (РОИ) посматрала ткивна деформација, и добијала колор слика са скалом која на основу различите пребојености говори о степену тврдоће промене односно лезије. Неопходно је да угао

између сонде и регије од интереса буде прав, и да се не мења приликом извођења еластографије. Добијена колор слика еластичности омогућава адекватно скоровање нодуса, а затим се може софтверски израчунавао индекс отпора (strain ratio-SR), који представља квантитативну меру разлике у отпору односно еластичности између промене и околног паренхима.

Сви прегледи су обављени од стране истог извођача, са циљем да би се избегле могуће разлике у раду, и да би се стандардизовао, односно уједначио степен компресије на нодусе, приликом извођења компресионе еластографије. Компресиона еластографија би подразумевала понављане компресије (до 7), исте јачине у истим временским размацама (око 0,5 сек), на централно позициониране нодусе у регији од интереса, у лонгитудиналном приказу због довољно околног нормалног ткива штитасте жлезде ради поређења еластичности.

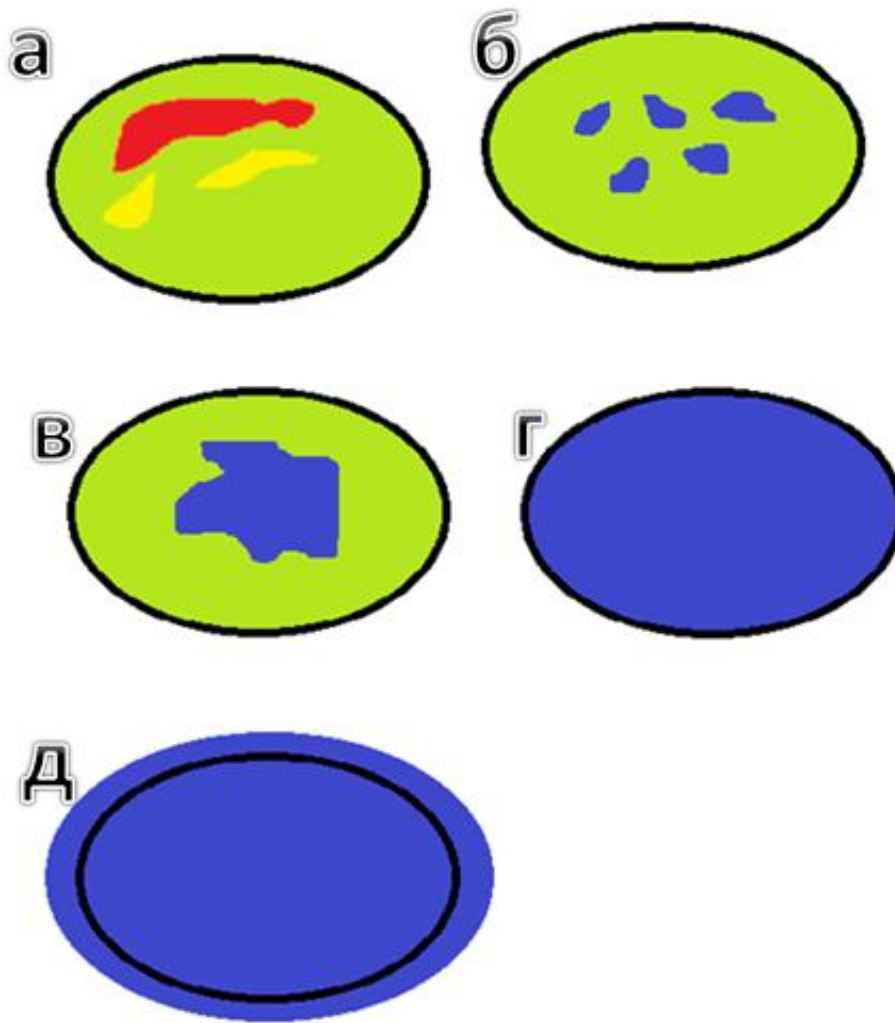
Важан део испитивања пацијената везан је за количину прекомпресије која се примењује током прегледа. Технички је било проблема са отпуштањем компресије непосредно пре еластографског прегледа, који је ишао у континуитету са прегледом у Б моду. Искусвени део прегледа након овладавања методом био је од великог значаја у добијању што квалитетнијих резултата. Током прегледа било је потребно ритмично компримовање и отпуштање, са добијањем слике у фази компресије. С обзиром да није било могуће контролисати слику у Б моду, посебна пажња посвећена је мировању пацијента са задржавањем даха, пар секунди пре започињања еластографског тестирања, као и добро позиционирање сензора на орган и зоне од интереса у фази циклуса компресије, како структура зоне од интереса не би „побегла“ из видног поља. Овом техником код појединих пацијената учињено је и до пет мерења ради добијања што валиднијих резултата, како у колор скали, тако и у при мерењу релативних отпора.

Уз искуство и праксу може се научити техника ослобађања компресије за одређени систем уз добијање оптималног квалитета слике. Примена превише ослобађања компресије резултирала је тзв. шумом слике, и док се не примени довољно „ослобађања од компресије“, као резултат није добијена слика на монитору. Овладавање проналажењем "оптималне тачке" за опрему која се користи, је критично је за добијање оптималне слике. Количина расејавања и фреквенција померања значајно утичу на квалитет еластограма.

Да би се елиминисала субјективност и индивидуалност у количини (јачини) силе коју оператор пружа приликом извођења еластографије, приступило се извођењу еластографије напрезања уз коришћење ARFI, која је базирана на ткивној деформацији на основу спољашње силе (напрезања) од стране саме сонде која генерише импулс силе акустичке радијације, који се затим преноси на зону од интереса (*field of view-FOV*), а затим посматра ткивна деформација кроз колорни приказ у реалном времену, где на основу такође различите пребојености, постоји различити степен тврдоће промене односно лезије. Пулс ARFI замењује покрет пацијента или сонде, јер изазива стрес у ткиву, а сонда се мора држати стабилно и пацијент треба да се уздржи од разговора, задржи дисање и остане непромењеног положаја током аквизиције слике.

Еластографско тестирање компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI, се затим изводило у два корака. Прво се одређивало скоровање нодуса на еластографској слици, а затим се софтверски израчунавао индекс отпора (SR-strain ratio). Скоровање је представљало субјективну процену оператора да се лезија од интереса (нодус), класификује у неки од скорова, а на основу колорне дистрибуције ехотомографске слике добијене Б модом. Различите боје (зелена, црвена, жута, плава) на ехотомографској слици представљају различиту еластичност делова ткива у регији од интереса. Црвена, зелена и жута указују на мекшу и еластичнију промену, док плава пребојеност указује на повећану тврдоћу. (слика 2)

- Скор 1 је представљао нодус који је најмекши, са највећом еластичношћу и пребојен је предоминантно зеленом бојом, са нијансама црвене и жуте.
- Скор 2 је представљао нодус који је за нијансу тврђи, предоминантно обојен зелено, са острвима плаве пребојености, највећим делом у средишту нодуса.
- Скор 3 је представљао нодус који је умерено тврд, где је централни део обојен плавом бојом, а по периферији се пребојавао зеленом бојом.
- Скор 4 је представљао нодус који је најтврђи, и предоминантно пребојен плавом бојом у целости
- Скор 5 је представљао нодус који је најтврђи, са тврдим променама и у околном паренхиму, где је у целости нодус пребојен плавом бојом са околном плавом пребојености.



Слика 2. Шематски приказ еластографских скорова нодуса штитасте жлезде: а) скор 1; б) скор 2 ; в) скор 3 ; г) скор 4 ; д) скор 5

Следећи корак у еластографском тестирању је представљао одређивање индекса отпора (strain ratio-SR). Индекс отпора представља софтверски израчунату, квантитативну меру еластичности, и представља однос еластичности између две регије од интереса (ROI). Постављала су се два курсора, од чега један на лезију (нодус), а други на околни део нормалног, неизмењеног, паренхима штитасте жлезде, због чега се требало водити рачуна да увек буде довољно приказаног ткива штитасте жлезде те се испитивање вршило у лонгитудиналном скену. Компјутерски се добијала бројчана вредност индекса отпора

(SR), а сам поступак се понављао три пута на основу различитих статичких слика, а просечна вредност се бележила као крајњи резултат индекса отпора за тестирани нодус.

Након еластографског тестирања приступило се *MicroPure* анализи нодуса. Укључивање *MicroPure* технике прегледа, и добијање плавог прозора за приказ статичке слике, омогућено је откривање микрокалцификација у нодусу, које представљају знак суспектан на малигнитет нодуса, а које се не могу видети на класичном испитивању у Б моду.

Сви добијени подаци су поређени са налазима који су добијени биопсијом танком иглом, *ex tempore*, као и биопсијом хируршког материјала који су представљали златни стандард у одређивању природе нодуса штитасте жлезде.

Ехотомографски прегледи штитасте жлезде, као и еластографско тестирање и *MicroPure* анализа су обављани на ехосонографском апарату марке Toshiba Aplio 300 и Aplio XG, са софтверском верзијом за извођење прегледа компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI, обе у реалном времену уз добијање колор скале, као и индекса отпора, линеарном сондом од 12-15 MHz.

3.3 Статистичка обрада података

Процењени број пацијената је рачунат на основу препорука аутора и ранијих истраживања, које су служиле као основ постављања нашег научног проблема и радних хипотеза. За ниво статистичке значајности дефинисана је вероватноћа 0,05 и моћ аналитичког теста 80%. У статистичкој анализи биће коришћене методе дескриптивне статистике (груписање, табелирање, графичко приказивање, израчунавање мера централне тенденције, мере варијабилитета (стандардна девијација), и релативних и апсолутних бројева). Од метода аналитичке статистике у циљу доношења закључка најпре ћемо за све прикупљене податке одредити тип и облик расподеле применом Kolmogorov-Smirnov теста, и D`Agostino-Pearson теста, како би утврдили да ли је расподела по типу нормалне и у складу са тим изабрали одговарајући метод параметарске или непараметарске статистичке анализе. За анализу примарних података користиће се дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза, методе за испитивање зависности. Од метода за тестирање статистичких хипотеза користиће се Студентов т-

тест, Mann-Whitney тест, χ^2 (хи-квадрат) тест, анализа варијансе (АНОВА), као и Kruskal-Wallis тест. Од метода за анализу зависности користиће се коефицијент линеарне корелације и регресиона анализа. За оцену дијагностичке тачности ехосонографског испитивања у Б моду, Доплер сонографије, еластографије и MicroPure анализе у односу на хисто-патолошки налаз као златни стандард за дискриминацију промена на штитастој жлезди, примењене су мере сензитивности, специфичности, свеукупне тачности, позитивне и негативне предикативне вредности, односа веродостојности позитивног и негативног теста. За одређивање оптималне граничне вредности у дифернецијацији бенигну од малигну нодуса, као и графичко приказивање користиће се РОС анализа (Receiver operating characteristic (ROC) curve). Обрада података је урађена помоћу статистичких пакета SPSS 20.0. и MedCalc 14.8.1.0.

4.РЕЗУЛТАТИ

Природа нодуса штитасте жлезде је одређена променом у еластичности самих чворова. Малигно измењени нодуси штитасте жлезде се карактеришу већом тврдоћом, и крутошћу у односу на бенигне нодусе, услед ћелијске пролиферације, атипиче, неоваскуларизације, фиброзе. Ова студија је дизајнирана да процени анатомско-морфолошке карактеристике нодуса, затим степен еластичности, као и друге ехотомографске карактеристике нодуса штитасте жлезде. Сви нодуси су подељени у две групе: бенигни и малигно измењени. Приказ резултата истраживања дат је у виду табела и графикона, у складу са статистичком обрадом података.

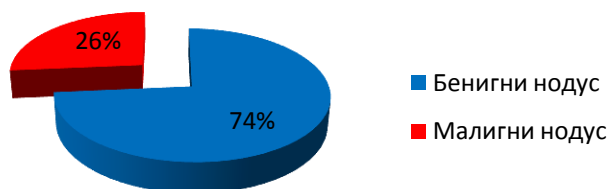
4.1. Испитаници у истраживању

Табела 1. Структура испитаника у истраживању

ИСПИТАНИЦИ	N	%
Са бенигним нодусом	145	73,6
Са малигним нодусом	52	26,4
УКУПНО	197	100

Од укупног броја 197 испитаника (100%), 145 (73,6%), је било са бенигним нодусом штитасте жлезде, док је 52 (26,4%) било са малигно измењеним нодусом у штитастој жлезди, што је боље приказано на графикону 1.

Природа нодуса



Графикон 1. Структура испитаника у истраживању

4.2 Полна структура

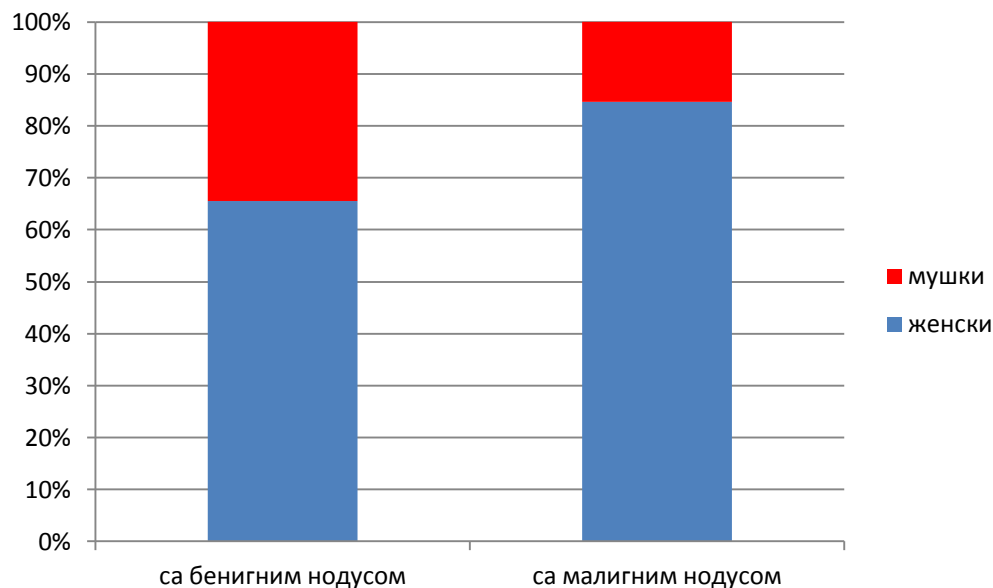
Полна структура у истраживању приказана је у табели 2. и графикону 2.

Табела 2. Дистрибуција испитаника према полу

ПОЛ	Бенигни нодус		Малигни нодус	
	N	%	N	%
Женски	95	65,5	44	84,6
Мушки	50	34,5	8	15,4
УКУПНО	145	100	52	100

Постоји статистички значајна разлика у учесталости пола између испитиваних група.

Учесталост малигног нодуса је чешћа код особа женског пола, за статистички ниво значајности 0,05 ($\chi^2 = 5,832$, $p = 0,0157$).



Графикон 2. Дистрибуција према полу у групама испитаника (%)

4.3 Узраст испитаника

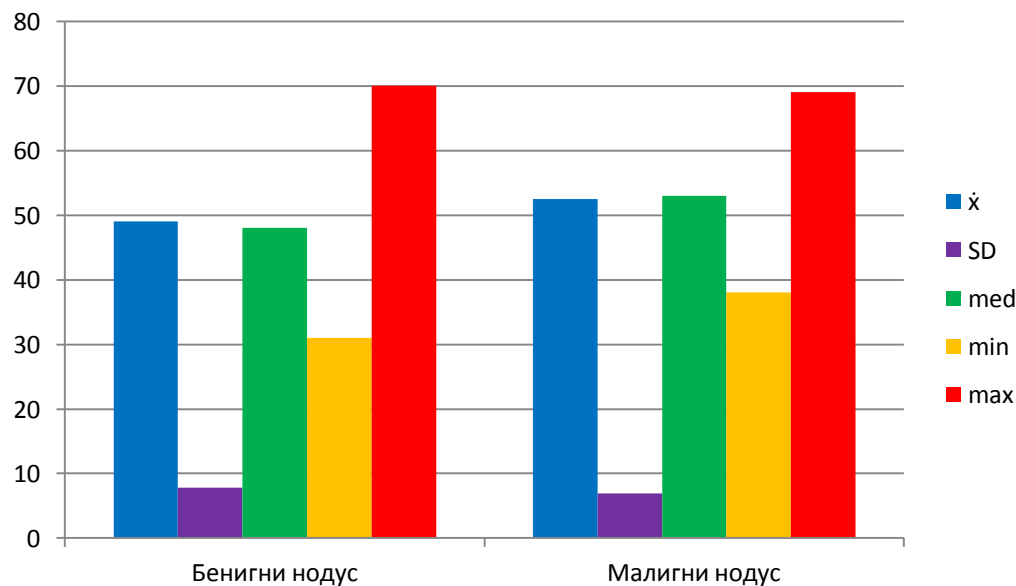
Узраст испитаника у истраживању приказана је у табели 3. и графикону 3 и 4а и 4б.

Табела 3. Просечна старост испитаника између испитиваних група

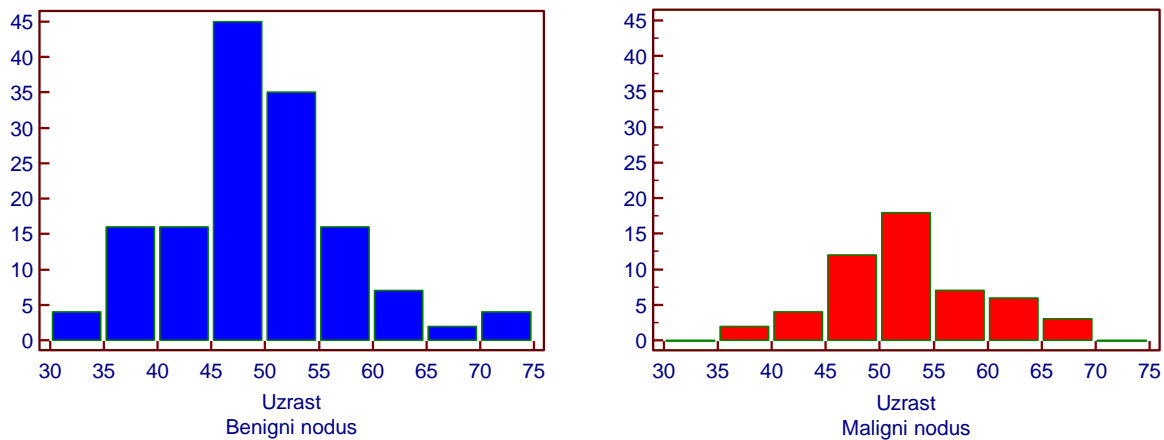
УЗРАСТ (год.)	\bar{x}	SD	med	min	max	p
Бенигни нодус	49,0	7,8	48	31	70	<0,05
Малигни нодус	52,5	6,9	53	38	69	

Постоји статистички значајна разлика у просечној старости између испитиваних група (са бенигним нодусом и са малигним нодусом), ($t=2,834$; $p=0,0051$).

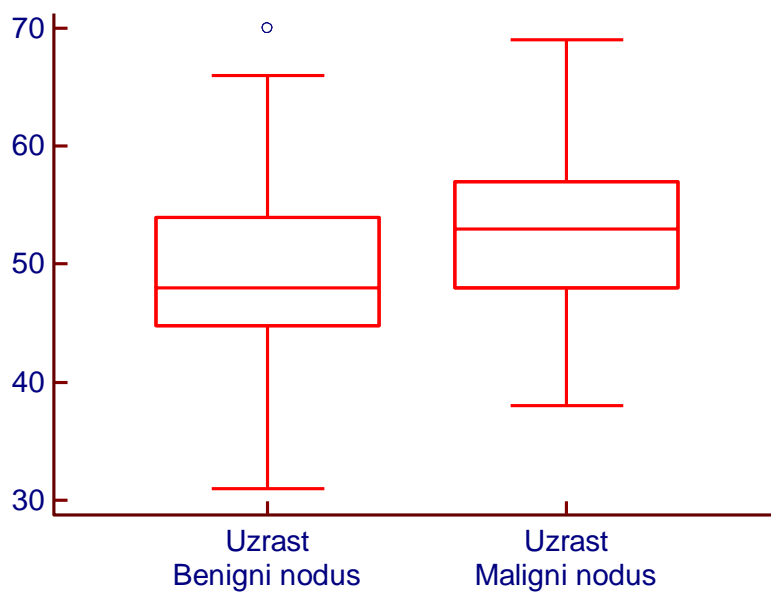
Просечна старост у групи са малигним нодусом ($52,5 \pm 6,9$) је статистички значајно већа у односу на групу са бенигним нодусом ($49,0 \pm 7,8$). (Графикон 5.)



Графикон 3. Структура узраста испитаника у истраживању



Графикон 4а и 4б. Упоредни приказ учесталости узраста међу испитиваним групама



Графикон 5. Структура узраста испитаника у истраживању

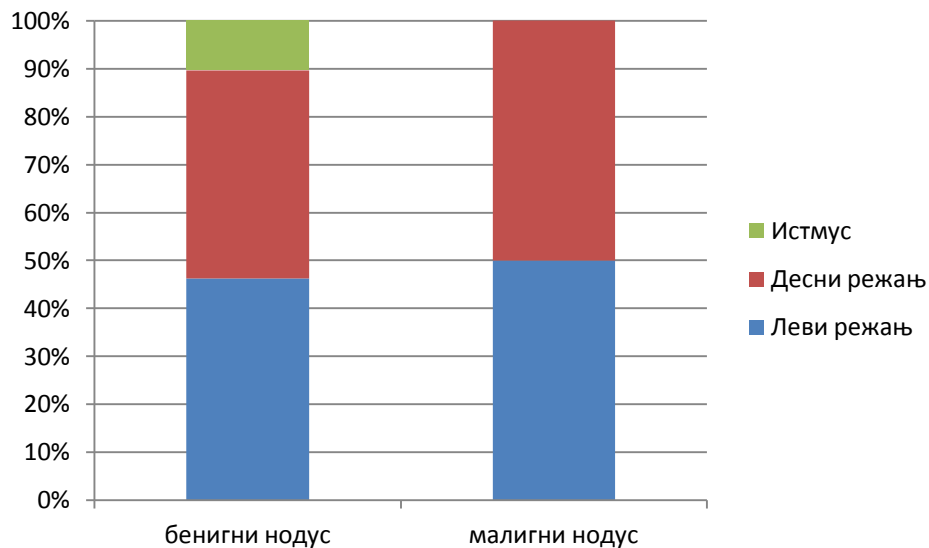
4.4 Анатомске карактеристике нодуса

У истраживању је пажња посвећена и анатомским карактеристикама нодуса, на основу локализације у одређеном делу штитасте жлезде (табела 4. и графикон 6.)

Табела 4. Дистрибуција испитаника према локализацији нодуса

ЛОКАЛИЗАЦИЈА	Бенигни нодус		Малигни нодус	
	N	%	N	%
Леви режањ	67	46,2	26	50
Десни режањ	63	43,4	26	50
Истмус	15	10,4	0	0
УКУПНО	145	100	52	100

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости локализације нодуса у одређеном делу штитасте жлезде између испитиваних група. ($\chi^2 = 5,860$, $p=0,0534$).



Графикон 6. Дистрибуција локализације нодуса (%), између испитиваних група

4.5 Морфолошке карактеристике нодуса

Посебна пажња истраживања је посвећена морфолошким карактеристикама нодуса на основу ехотомографских параметара у испитиваним групама. Одређиван је облик нодуса, величина, односно запремина нодуса, ивице, хомогеност, и ехогеност нодуса.

4.5.1 Облик нодуса

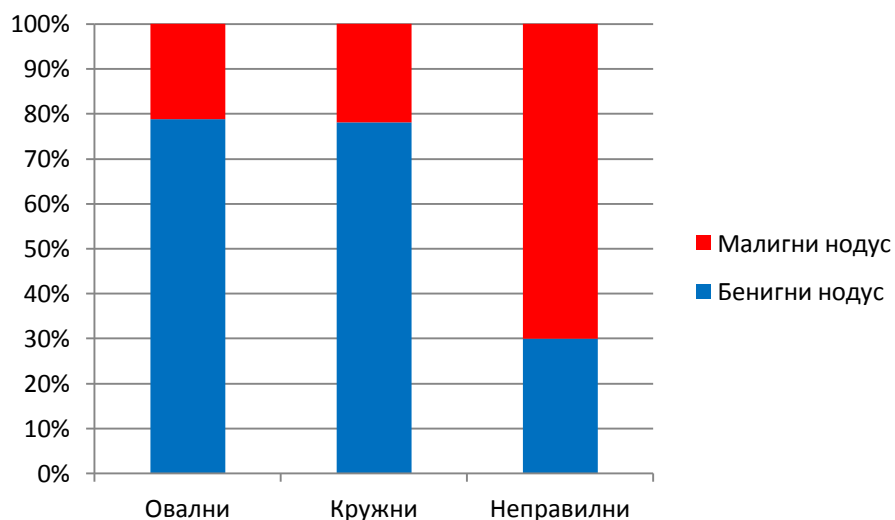
Облик нодуса у истраживању је приказан на табели 5. и графикону 7.

Табела 5. Дистрибуција испитаника према облику нодуса

ОБЛИК	Бенигни нодус		Малигни нодус	
	N	%	N	%
Овални	82	56,6	22	42,3
Кружни	57	39,3	16	30,8
Неправилни	6	4,1	14	26,9
УКУПНО	145	100	52	100

Постоји високо статистички значајна разлика у учесталости облика нодуса између испитиваних група. ($\chi^2 = 21,797$, $p < 0,001$).

Неправилни облик нодуса, је чешће малигно измењени него бенигни.



Графикон 7. Дистрибуција природе нодуса (испитаника) у односу на различити облик нодуса

4.5.2. Запремина нодуса

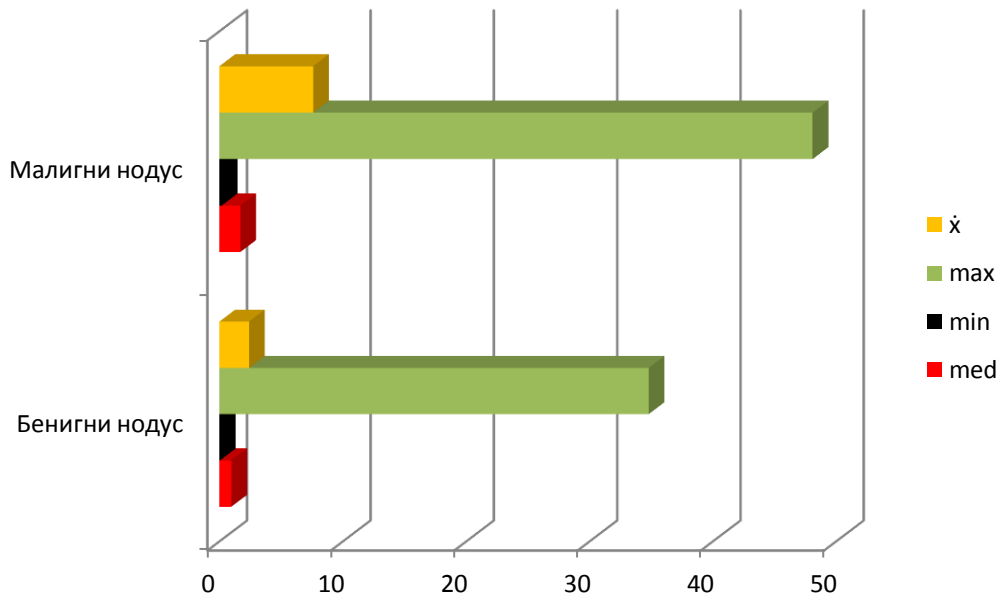
Запремина нодуса у истраживању се израчунавала по формули $(AP \times ML \times CC) / 2$, где је AP- антеромедијални дијаметар нодуса, ML- медиолатерални дијаметар нодуса, а CC – краниокаудални дијаметар нодуса. Запремина нодуса између испитаника је приказана на табели 6. и графикону 8 и 9.

Табела 6. Запремина нодуса између испитаника (mm^3)

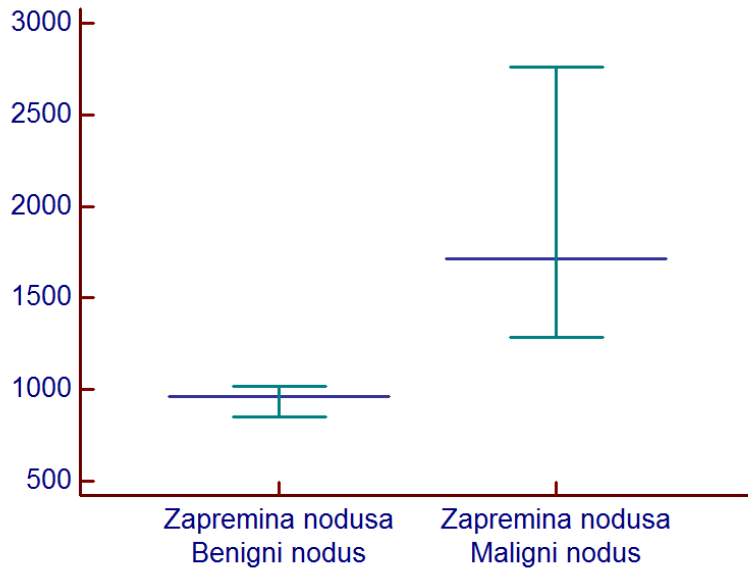
ЗАПРЕМИНА (mm^3)	med	min	max	\bar{x}	p-vrednost
Бенигни нодус	963,6	48,8	34851,5	2433,0	<0,001
Малигни нодус	1702,1	190,6	48048,5	7666,8	

Постоји високо статистички значајна разлика у запремини нодуса међу испитиваним групама ($U=2444$; $p<0,001$).

Просечна запремина нодуса у групи са малигним нодусом, је статистички значајно већа у односу на групу са бенигним нодусом. (Графикон 8.)



Графикон 8. Структура запремене нодуса између испитиваних група (cm^3)



Графикон 9. Структура запремине нодуса у испитиваним групама, са приказаним медијанама (mm³)

4.5.3 Ивице нодуса

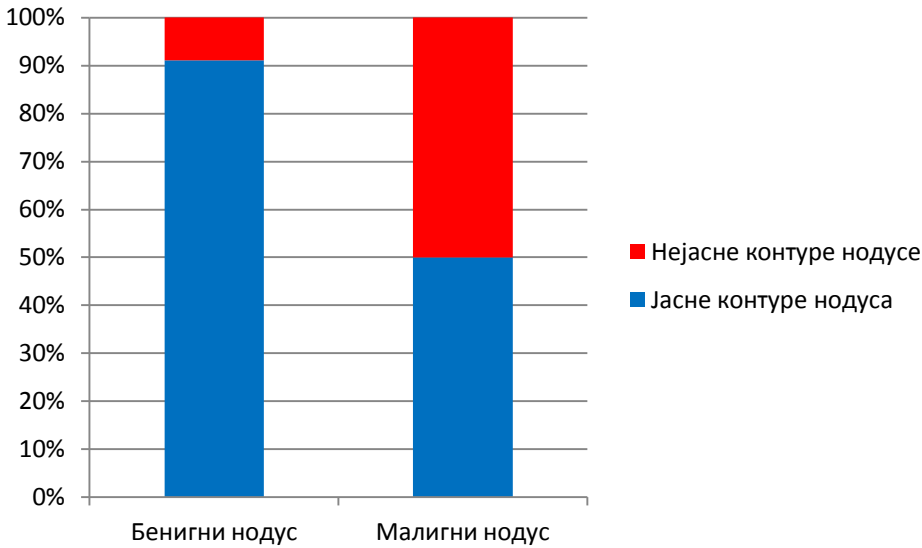
Ограниченост нодуса у истраживању (ивице) је приказана на табели 7. и графикону 10.

Табела 7. Дистрибуција испитаника према ограничености нодуса

ИВИЦЕ / КОНТУРЕ	Бенигни нодус		Малигни нодус	
	N	%	N	%
Јасне контуре	132	91	26	50
Нејасне контуре	13	9	26	50
УКУПНО	145	100	52	100

Постоји високо статистички значајна разлика у учесталости ограничености нодуса између испитиваних група. ($\chi^2 = 38,046$, $p < 0,001$).

Нејасне контуре нодуса су чешће заступљене код малигно измењених нодуса, у односу на бенигне нодусе.



Графикон 10. Дистрибуција ограничености нодуса (ивица) међу испитиваним групама

4.5.4 Хомогеност нодуса

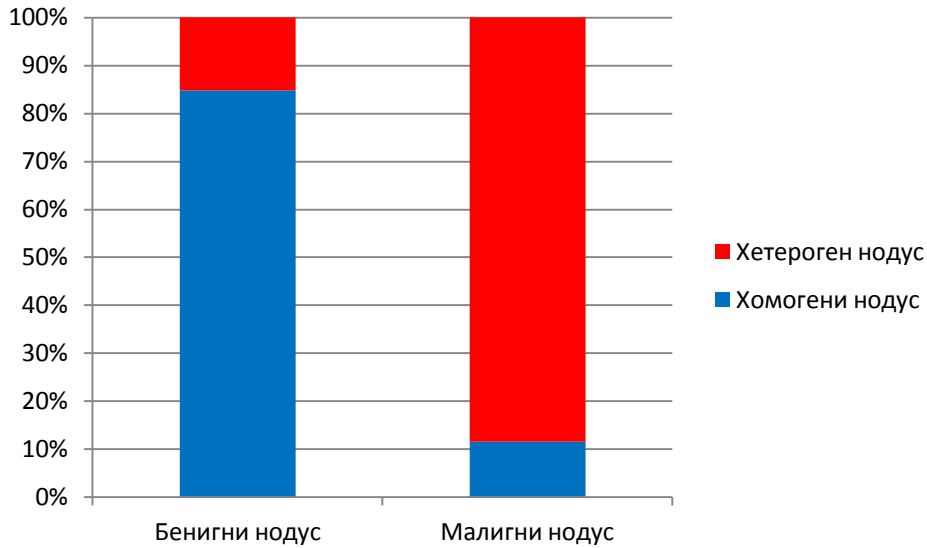
Хомогеност нодуса међу испитиваним групама је приказана на табели 8. и графикону 11.

Табела 8. Дистрибуција испитаника према хомогености нодуса

ХОМОГЕНОСТ	Бенигни нодус		Малигни нодус	
	N	%	N	%
Хомоген нодус	123	84,8	6	11,5
Хетероген нодус	22	15,2	46	88,5
УКУПНО	145	100	52	100

Постоји високо статистички значајна разлика у учесталости хомогености нодуса између испитиваних група. ($\chi^2 = 87,740$, $p < 0,001$).

Хетерогеност нодуса је чешће заступљена код малигно измењених нодуса, у односу на бенигне нодусе.



Графикон 11. Дистрибуција хомогености нодуса међу испитиваним групама

4.5.5 Ехогеност нодуса

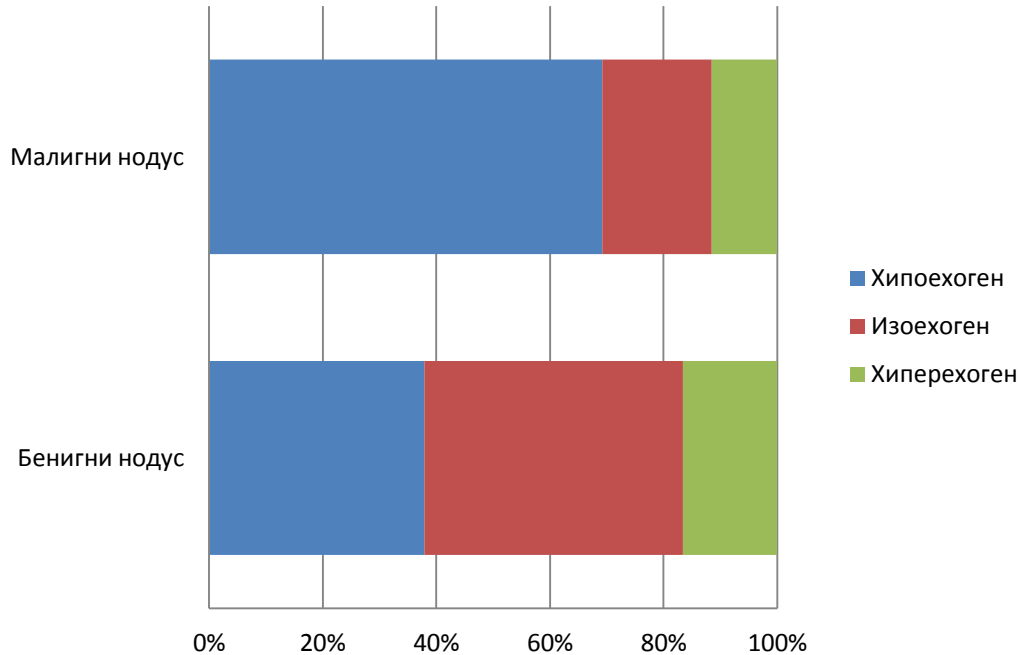
Ехогеност нодуса је приказана на табели 9 и графикону 12.

Табела 9. Дистрибуција испитаника према ехогености нодуса у Б моду

ЕХОГЕНОСТ	Бенигни нодус		Малигни нодус	
	N	%	N	%
Хипоехоген	55	37,9	36	69,2
Изоехоген	66	45,5	10	19,2
Хиперехоген	24	16,6	6	11,6
УКУПНО	145	100	52	100

Постоји високо статистички значајна разлика у учесталости ехогености нодуса између испитиваних група. ($\chi^2 = 15,604$, $p < 0,001$).

Хипоехогени нодус, је чешће малигно измењени него бенигни нодус.



Графикон 12. Дистрибуција ехогености нодуса међу испитиваним групама

4.6 Еластографске карактеристике штитасте жлезде

Најважнији део истраживања посвећен је еластографском испитивању штитасте жлезде. У истраживању су коришћене две методе: компресиона еластографија (*strain elasto*), и еластографија напрезања уз коришћење ARFI, ударним снопом ехосонографских таласа. Добијени резултати истраживања класификовани су у скорове еластичности у односу на колор скалу, као и директним мерењем индекса отпора ткива (*strain ratio-SR*). Испитивање еластографских карактеристика штитасте жлезде, у овом делу истраживања, су вршени на три групе. Прва група су чинили бенигни нодуси, друга група су чинили малигни нодуси, док се у трећој групи вршило еластографско тестирање нормалног паренхима (ткива) штитасте жлезде код свих испитаника који су укључени у овиу студију, а индекс отпора процењивали на основу поређења са околним мекоткивним структурама штитасте жлезде.

4.6.1 Компресиона еластографија – скорови еластичности

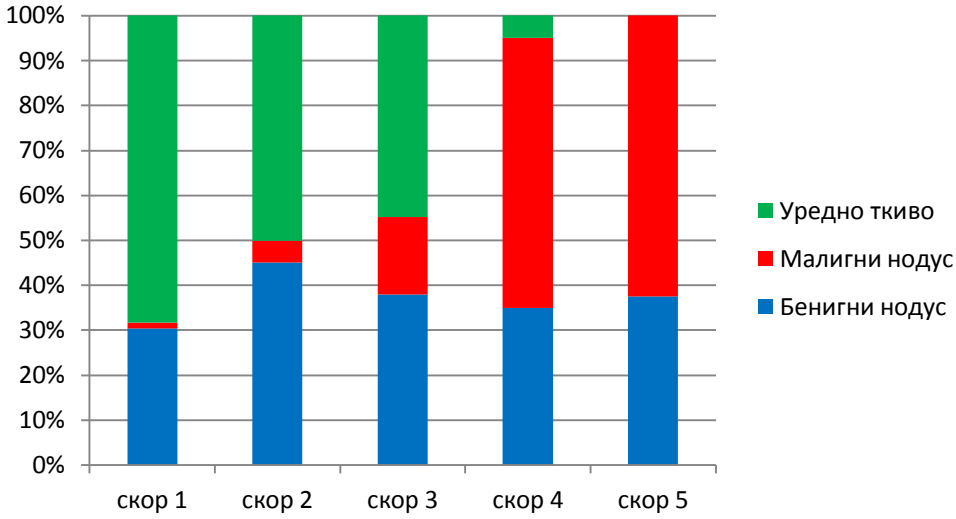
Дистрибуција испитаника према скоровима еластичности уз коришћење компресионе еластографије приказана је на табели 10. и графиконима 13 и 14.

Табела 10. Дистрибуција испитаника према колор скали (скорвима еластичности), коришћењем компресионе еластографије

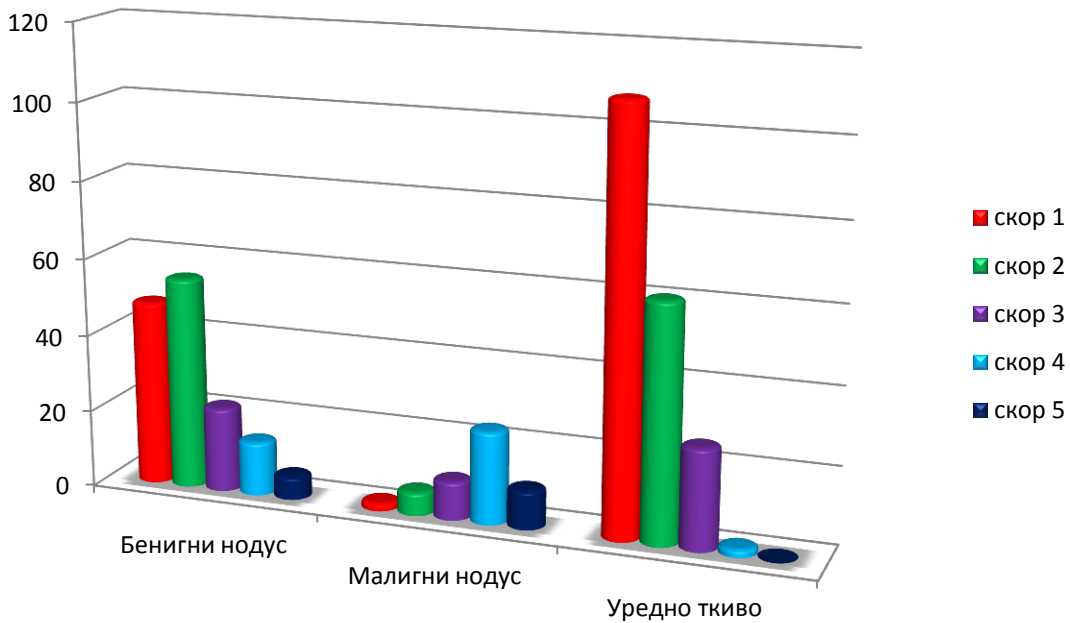
Компресиона еластографија <i>Еласто скор</i>	Бенигни нодус		Малигни нодус		Уредно ткиво штитасте жлезде		p
	N	%	N	%	N	%	
Скор 1	48	33,1	2	3,9	108	54,8	<0,001
Скор 2	55	37,9	6	11,5	61	31	
Скор 3	22	15,2	10	19,2	26	13,2	
Скор 4	14	9,7	24	46,2	2	1	
Скор 5	6	4,1	10	19,2	0	0	
УКУПНО	145	100	52	100	197	100	

Постоји статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на скорове еластичности, применом компресионе еластографије ($N=95,113$, $p<0,001$).

Статистички значајна разлика уочава се између испитаника са бенигним нодусом у односу на испитанике са малигним нодусом ($p<0,001$), и групу са уредним ткивом штитасте жлезде ($p<0,001$), као и између испитаника са малигним нодусом и уредним ткивом штитасте жлезде ($p<0,001$).



Графикон 13. Дистрибуција испитаника по скоровима у %, применом компресионе еластографије



Графикон 14. Дистрибуција у колор скали у односу на број испитаника по групама, применом компресионе еластографије

4.6.2 Еластографија напрезања уз коришћење ARFI – скорови еластичности

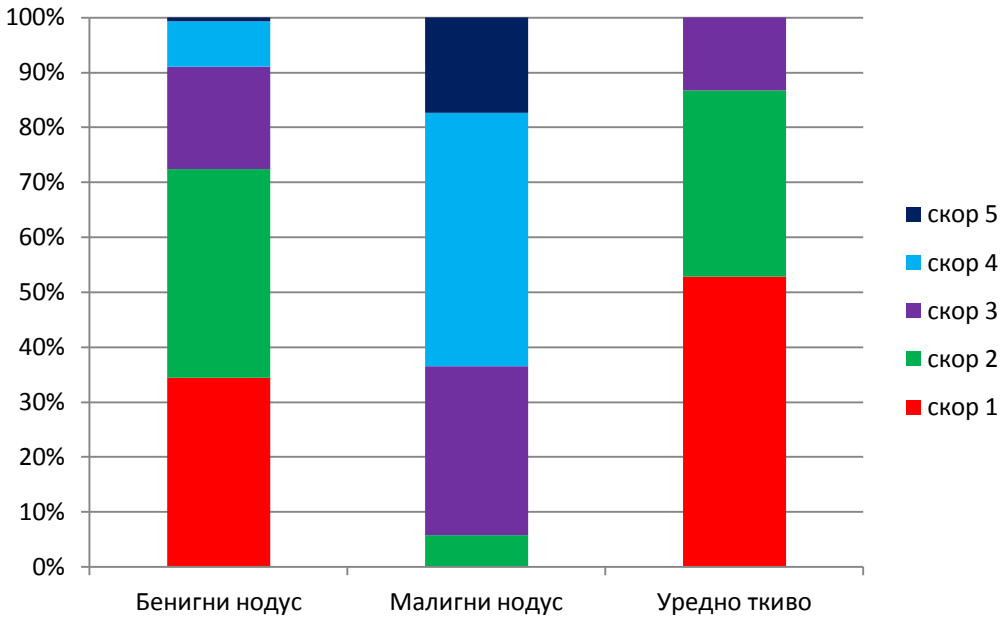
Дистрибуција испитаника према скоровима еластичности применом еластографије напрезања уз коришћење ARFI приказана је на табели 11. и графиконима 15 и 16.

Табела 11. Дистрибуција испитаника према колор скали (скорвима еластичности), применом еластографије напрезања уз коришћење ARFI

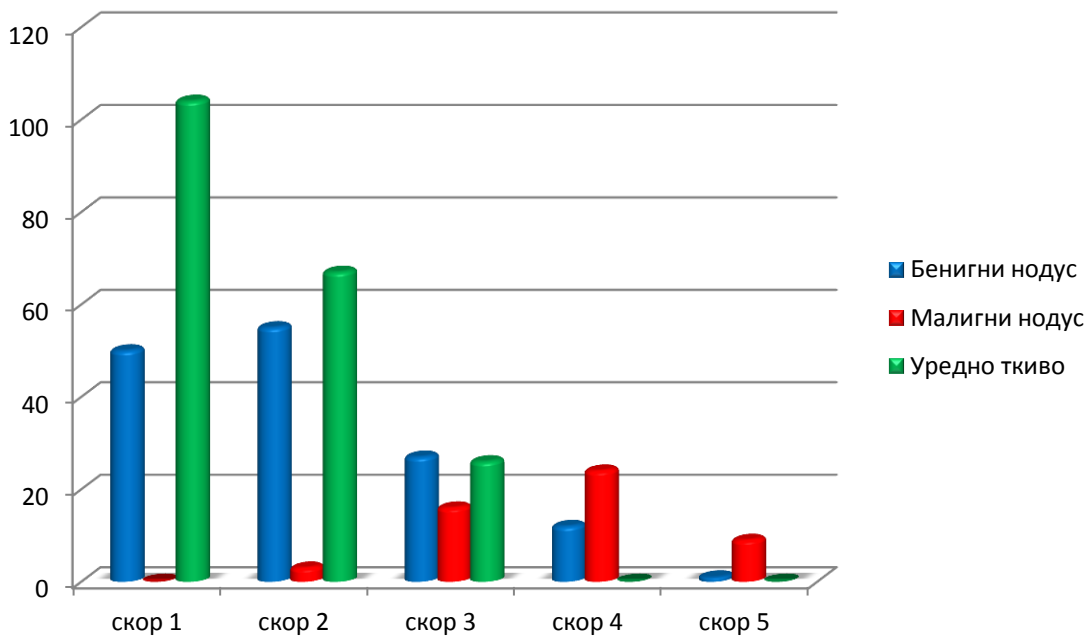
Еластографија ARFI Еласто скор	Бенигни нодус		Малигни нодус		Уредно ткиво штитасте жлезде		p
	N	%	N	%	N	%	
Скор 1	50	34,5	0	0	104	52,8	<0,001
Скор 2	55	37,9	3	5,8	67	34,0	
Скор 3	27	18,6	16	30,8	26	13,2	
Скор 4	12	8,3	24	46,1	0	0	
Скор 5	1	0,7	9	17,3	0	0	
УКУПНО	145	100	52	100	197	100	

Постоји статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на скорове еластичности применом еластографије напрезања уз коришћење ARFI ($H=114,129$, $p<0,001$).

Статистички значајна разлика уочава се између испитаника са бенигним нодусом у односу на испитанике са малигним нодусом ($p<0,001$), и групу са уредним ткивом штитасте жлезде ($p<0,001$), као и између испитаника са малигним нодусом и уредним ткивом штитасте жлезде ($p<0,001$).



Графикон 15. Дистрибуција скорова (%), испитаника по групама применом еластографије напрезања уз коришћење ARFI



Графикон 16. Дистрибуција испитаника по скоровима применом еластографије напрезања уз коришћење ARFI

4.6.3 Индекс отпора компресионом еластографијом

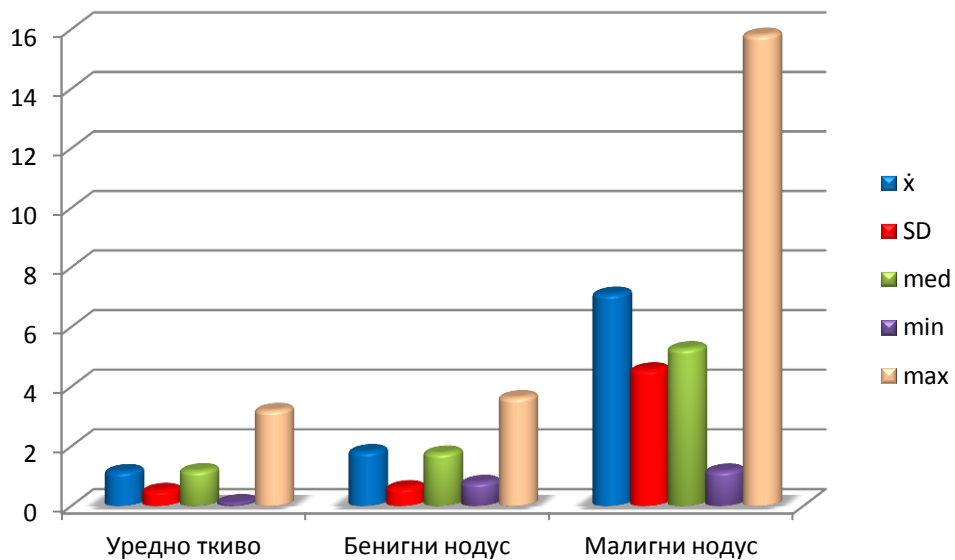
Параметри вредности индекса отпора (*SR*) компресионом еластографијом међу испитаницима приказан је на табели 12. и графиконима 17. и 18, док је дистрибуција индекса отпора приказана на табели 13. и графиконима 19. и 20.

Табела 12. Параметри вредности индекса отпора (*SR*) испитаника, по групама применом компресионе еластографије

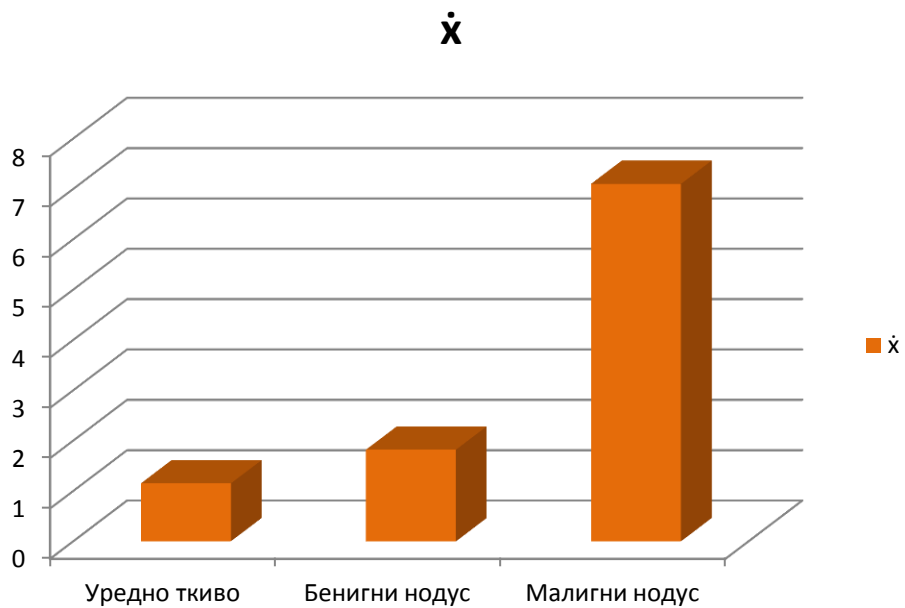
SR компресиона еластографија	\bar{x}	SD	min	max	med	p vrednost
Бенигни нодус	1,82	0,61	0,79	3,63	1,77	<0,001
Малигни нодус	7,10	4,56	1,17	15,8	5,27	
Уредно ткиво	1,15	0,52	0,12	3,20	1,18	

Постоји високо статистички значајна разлика у индексима отпора добијених компресионом еластографијом између испитиваних група ($F=249,666$; $p<0,001$).

Статистички значајна разлика уочава се између испитаника са бенигним нодусом у односу на испитанике са малигним нодусом ($p<0,001$), и групу са уредним ткивом штитасте жлезде ($p<0,001$), као и између испитаника са малигним нодусом и уредним ткивом штитасте жлезде ($p<0,001$).



Графикон 17. Параметри вредности индекса отпора испитаника по групама, применом компресионе еластографије



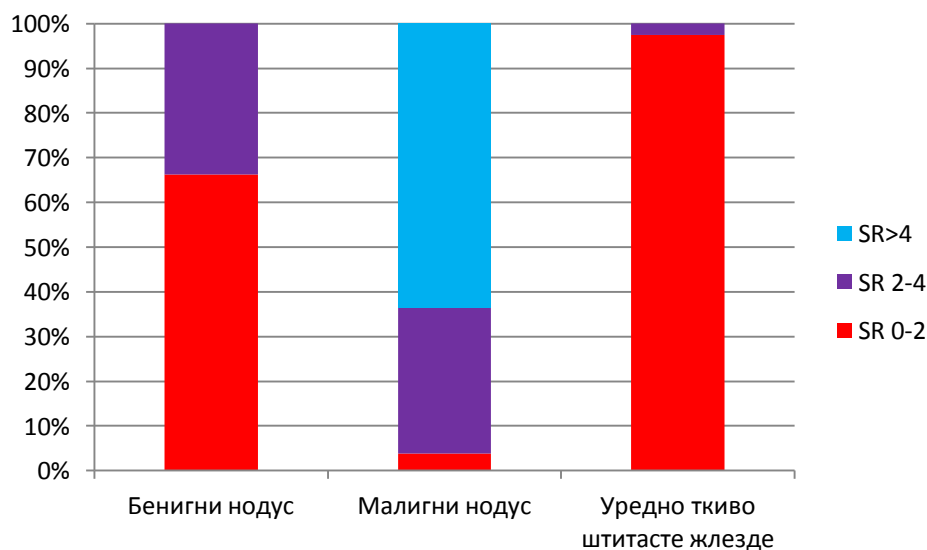
Графикон 18. Средње вредности индекса отпора испитаника по групама, применом компресионе еластографије

Табела 13. Дистрибуција индекса отпора компресионом еластографијом

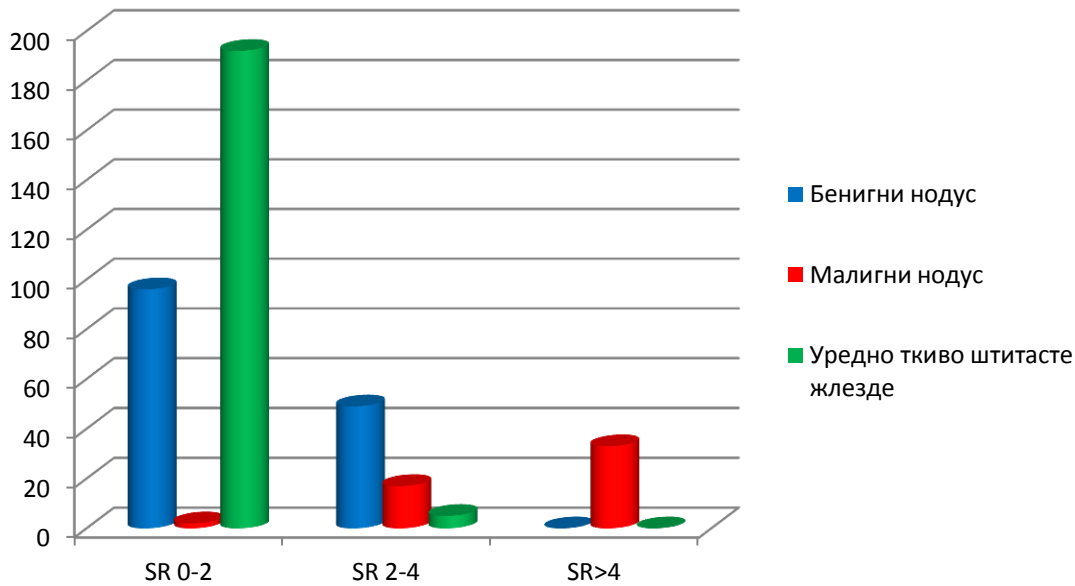
Компресиона еластографија Индекс отпора	Бенигни нодус		Малигни нодус		Уредно ткиво штитасте жлезде		p
	N	%	N	%	N	%	
SR 0-2	96	66,2	2	3,8	192	97,5	<0,001
SR 2-4	49	33,8	17	32,7	5	2,5	
SR>4	0	0	33	63,5	0	0	
УКУПНО	145	100	52	100	197	100	

Постоји високо статистички значајна разлика у дистрибуцији индекса отпора компресионом еластографијом, између испитиваних група ($\chi^2 = 320,164$, $p < 0,001$).

Статистички значајна разлика уочава се између испитаника са бенигним нодусом у односу на испитанике са малигним нодусом ($p < 0,001$), и групу са уредним ткивом штитасте жлезде ($p < 0,001$), као и између испитаника са малигним нодусом и уредним ткивом штитасте жлезде ($p < 0,001$).



Графикон 19. Дистрибуција индекса отпора испитаника (%), по групама, применом компресионе еластографије



Графикон 20. Дистрибуција испитаника по индексима отпора применом компресионе еластографије еластографије

4.6.4 Индекс отпора еластографијом напрезања уз коришћење ARFI

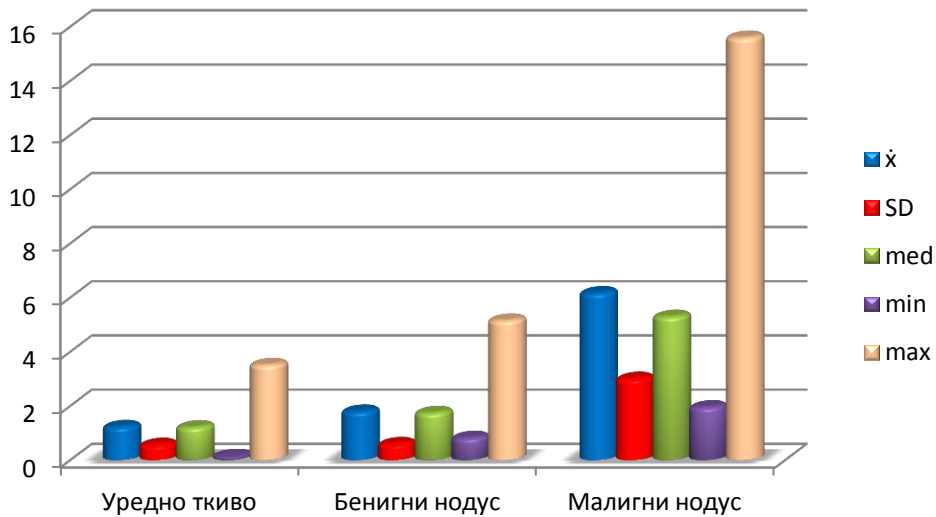
Параметри вредности индекса отпора (SR) еластографијом напрезања уз коришћење ARFI међу испитаницима приказан је на табели 14. и графикону 21, док је дистрибуција индекса отпора приказана на табели 15. и графиконима 22. и 23.

Табела 14. Параметри вредности индекса отпора (SR) испитаника, по групама применом еластографије напрезања уз коришћење ARFI

Еластографија ARFI Индекс отпора	\bar{x}	SD	min	max	med	p vrednost
Бенигни нодус	1,79	0,59	0,82	5,15	1,74	<0,001
Малигни нодус	6,16	3,00	1,95	15,59	5,29	
Уредно ткиво	1,22	0,56	0,12	3,51	1,21	

Постоји високо статистички значајна разлика у индексима отпора добијених компресионом еластографијом између испитиваних група (F=349,605; p<0,001).

Статистички значајна разлика уочава се између испитаника са бенигним нодусом у односу на испитанике са малигним нодусом ($p < 0,001$), и групу са уредним ткивом штитасте жлезде ($p < 0,001$), као и између испитаника са малигним нодусом и уредним ткивом штитасте жлезде ($p < 0,001$).



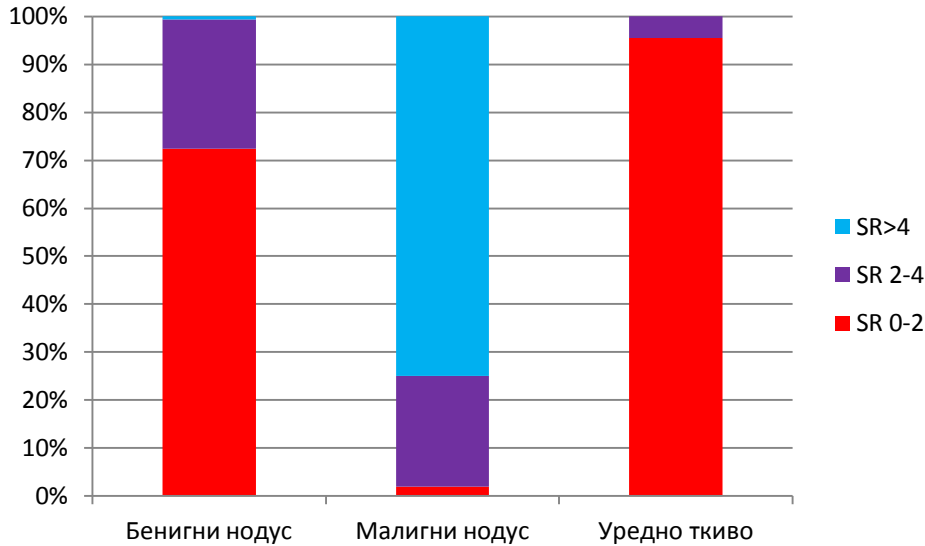
Графикон 21. Параметри вредности индекса отпора испитаника по групама, применом еластографије напрезања уз коришћење ARFI

Табела 15. Дистрибуција индекса отпора еластографијом напрезања уз коришћење ARFI

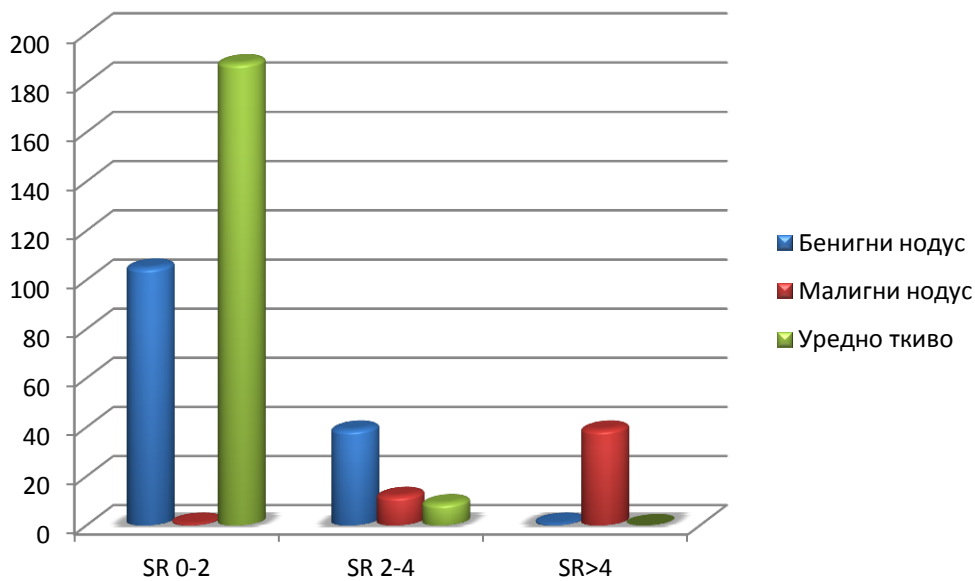
Еластографија ARFI Индекс отпора	Бенигни нодус		Малигни нодус		Уредно ткиво штитасте жлезде		P
	N	%	N	%	N	%	
SR 0-2	105	72,4	1	1,9	188	95,4	<0,001
SR 2-4	39	26,9	12	23,1	9	4,6	
SR>4	1	0,7	39	75	0	0	
УКУПНО	145	100	52	100	197	100	

Постоји високо статистички значајна разлика у дистрибуцији индекса отпора компресионом еластографијом, између испитиваних група ($\chi^2 = 326,305$, $p < 0,001$).

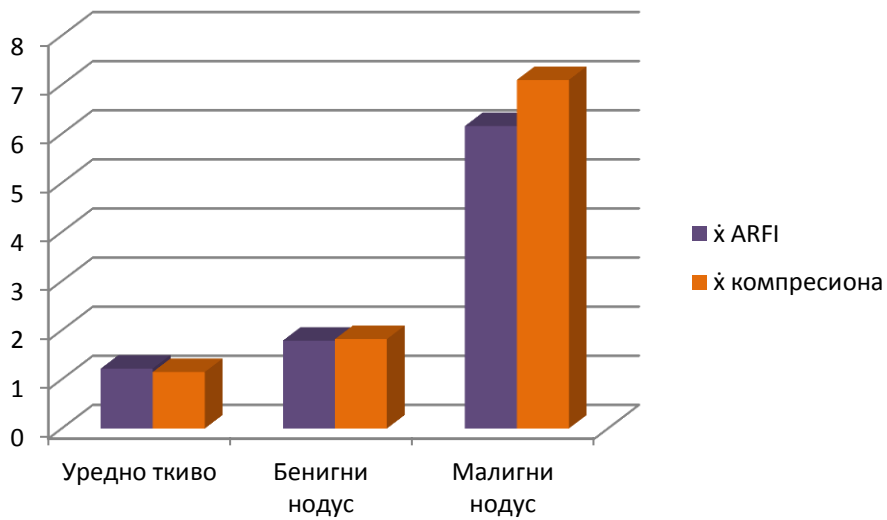
Статистички значајна разлика уочава се између испитаника са бенигним нодусом у односу на испитанике са малигним нодусом ($p < 0,001$), и групу са уредним ткивом штитасте жлезде ($p < 0,001$), као и између испитаника са малигним нодусом и уредним ткивом штитасте жлезде ($p < 0,001$).



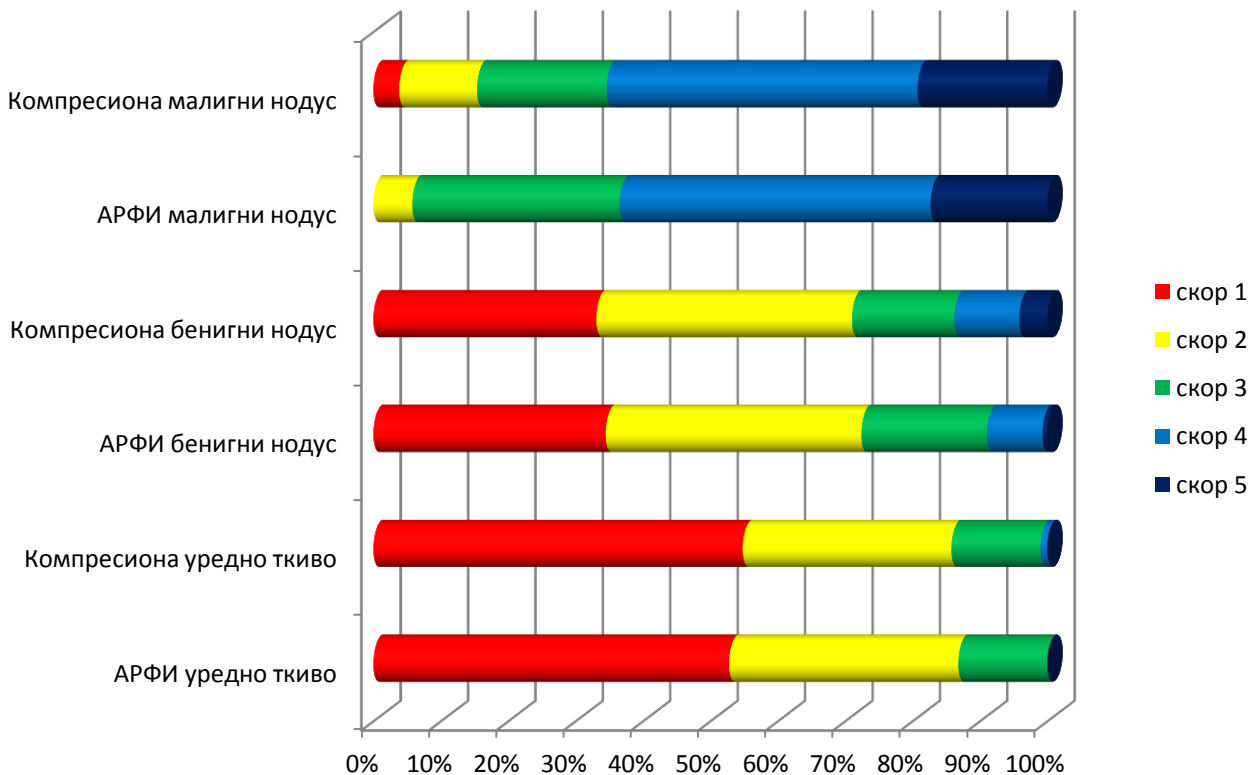
Графикон 22. Дистрибуција индекса отпора испитаника (%), по групама, применом еластографије напрезања уз коришћење ARFI



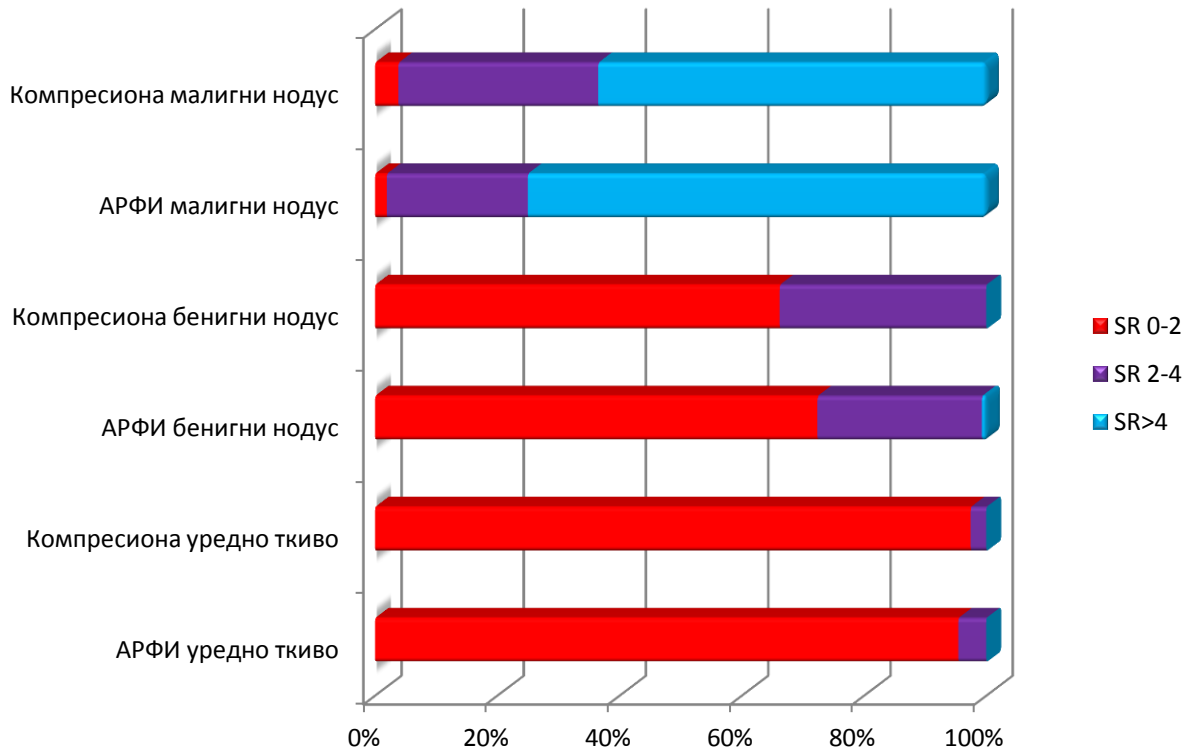
Графикон 23. Дистрибуција испитаника по индексима отпора применом еластографије напрезања уз коришћење ARFI



Графикон 24. Упоредни приказ средње вредности индекса отпора испитаника по групама, применом компресионе еластографије и еластографије напрезања уз коришћење АРФИ



Графикон 25. Упоредни приказ дистрибуције еласто скорова (%) коришћењем АРФИ еластографије и компресионе еластографије



Графикон 26. Упоредни приказ дистрибуције индекса отпора (%) коришћењем АРФИ еластографије и компресионе еластографије

4.7 Калцификације у нодусу

Калцификације у нодусу (макрокалцификације и микрокалцификације) међу испитиваним групама је приказана на табели 16. и графиконима 27. и 28.

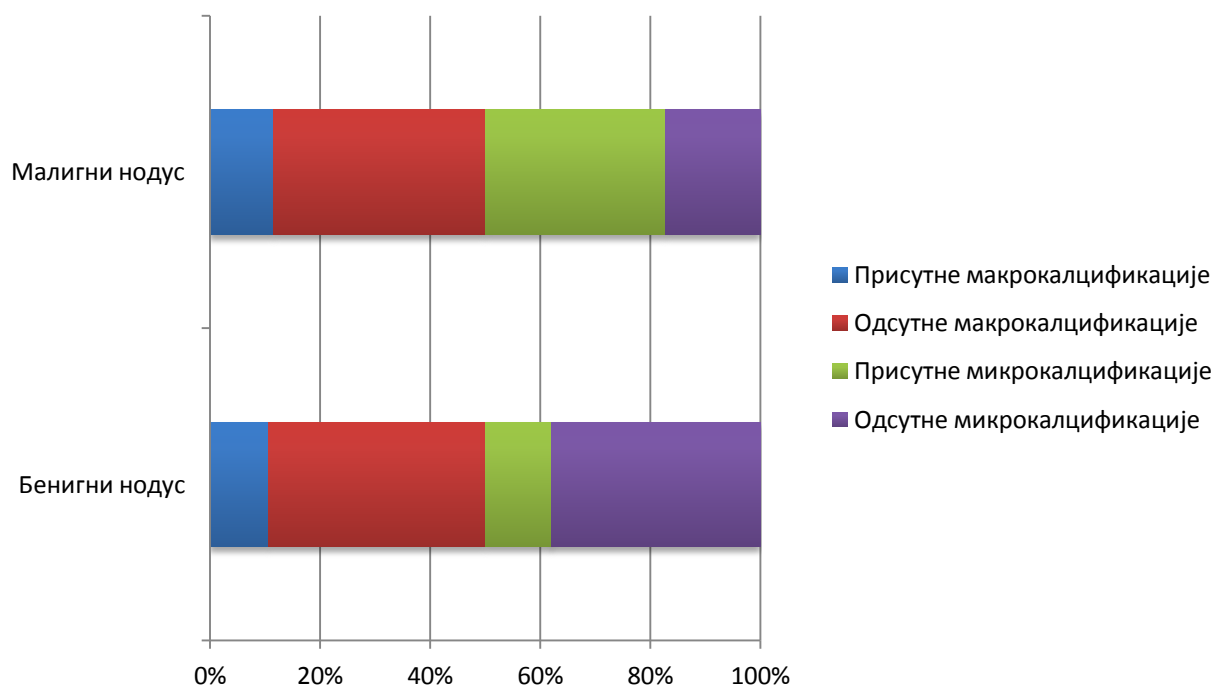
Не постоји статистички значајна разлика у учесталости макрокалцификација између испитиваних група. ($\chi^2 = 0,003$, $p = 0,953$).

Постоји високо статистички значајна разлика у учесталости микрокалцификација између испитиваних група ($\chi^2 = 26,829$, $p < 0,001$).

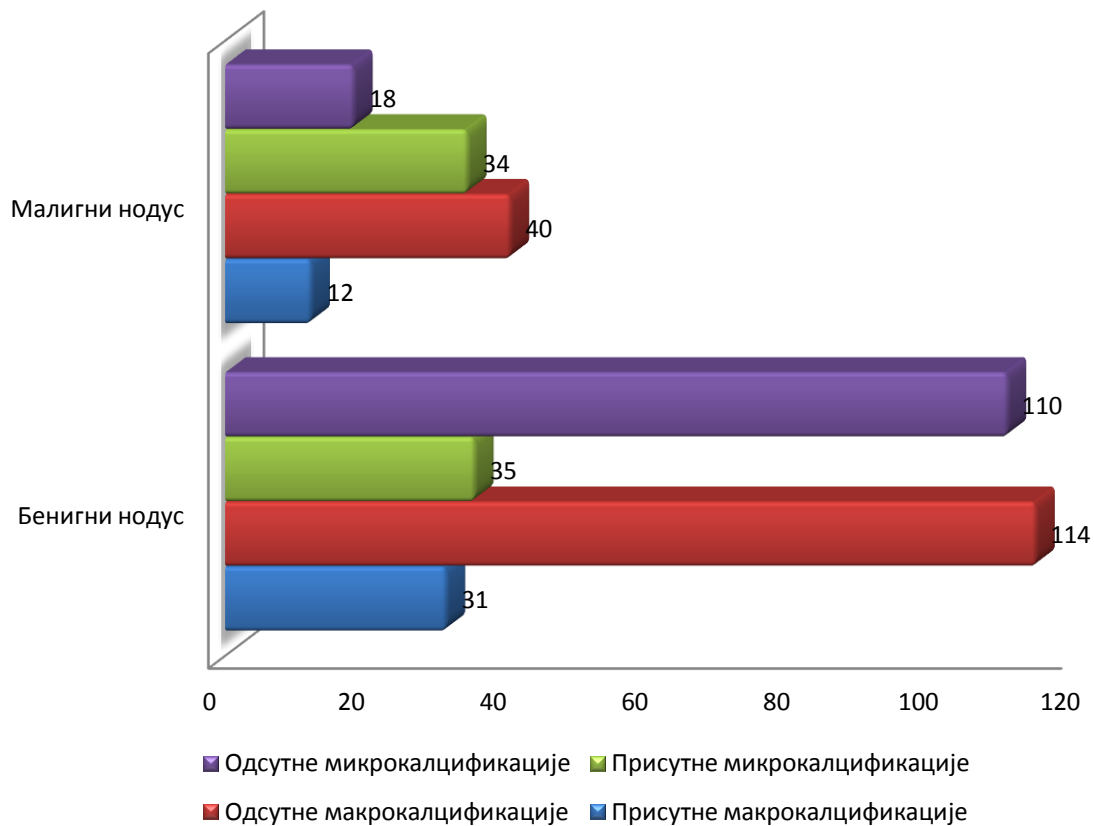
Присуство микрокалцификација *MicroPure* техником прегледа је чешћа код малигнух нодуса у односу на бенигне нодусе.

Табела 16. Дистрибуција испитаника према присуству макро и микрокалцификација

КАЛЦИФИКАЦИЈЕ		Бенигни нодус		Малигни нодус	
		N	%	N	%
Макрокалцификације	Присутне	31	21,4	12	23,1
	Одсутне	114	78,6	40	76,9
УКУПНО		145	100	52	100
Микрокалцификације	Присутне	35	24,1	34	65,4
	Одсутне	110	75,9	18	34,6
УКУПНО		145	100	52	100



Графикон 27. Дистрибуција присуства калцификација (%), међу испитиваним групама



Графикон 28. Дистрибуција присуства микро и макрокалцификација међу испитиваним групама

4.8. Доплер хемодинамски параметри

Посебан део истраживања обухватао је одређивање Доплер хемодинамских параметара. У истраживању се приступило спектралној фреквенцијској анализи са одређивањем Доплер индекса протока горње и доње тиреоидне артерије. Као параметри дефинисани су индекс отпора (RI – resistance index), и максимална систолна брзина (PSV – peak systolic velocity). Вредности пулног индекса (PI), нису узете у разматрање због значајне зависности од срчане активности. (Табела 17. и 18. и графикон 29.). Незаобилазно одређивао се и Доплер интензитет, као и Доплер образац јављања у самим нодусима.

4.8.1 Индекс отпора горње и доње тиреоидне артерије

Табела 17. Параметри вредности индекса отпора (RI) горње и доње тиреоидне артерије

ИНДЕКС ОТПОРА		\bar{x}	SD	med	min	max
Горња тиреоидна артерија	Бенигни нодус	0,46	0,08	0,5	0,3	0,6
	Малигни нодус	0,49	0,08	0,5	0,3	0,7
Доња тиреоидна артерија	Бенигни нодус	0,47	0,07	0,5	0,3	0,6
	Малигни нодус	0,49	0,08	0,5	0,3	0,7

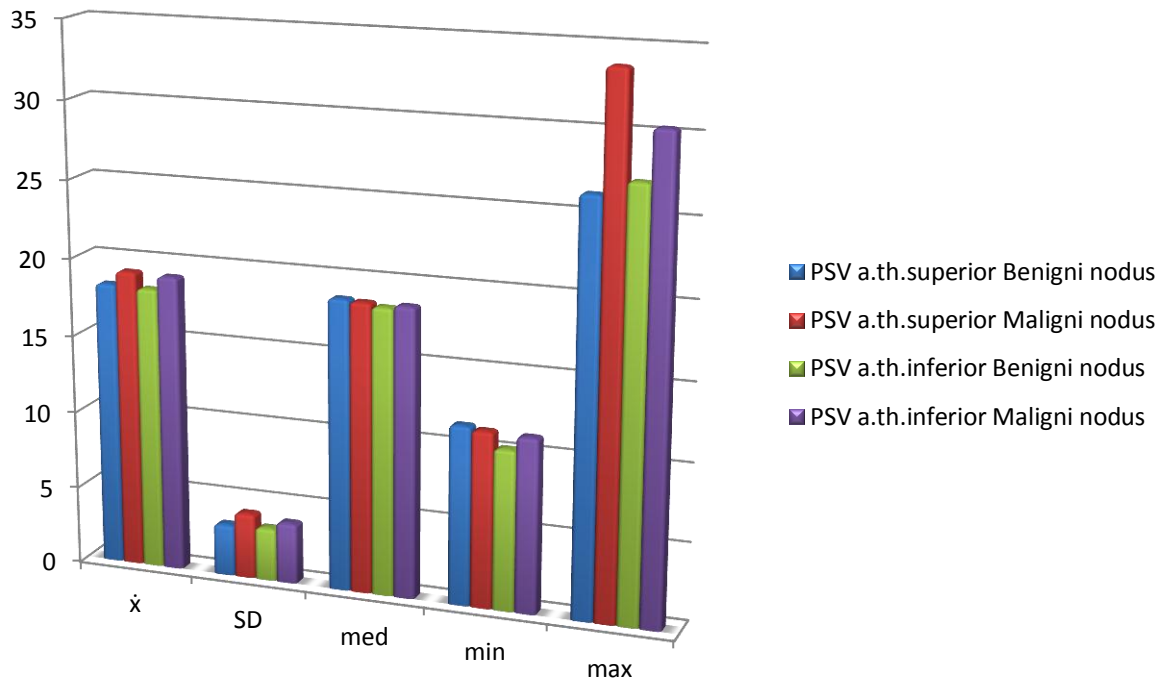
Нема статистички значајне разлике између средњих вредности индекса отпора горње тиреоидне артерије међу испитиваним групама ($t=1,68$, $p=0,0945$), док такође нема статистички значајне разлике између средњих вредности индекса отпора доње тиреоидне артерије међу испитиваним групама ($t=1,764$, $p=0,0794$).

4.8.2 Максимална систолна брзина горње и доње тиреоидне артерије

Табела 18. Параметри максималне систолне брзине (PSV) горње и доње тиреоидне арт.

Максимална систолна брзина PSV (cm/s)		\bar{x}	SD	med	min	max
Горња тиреоидна артерија	Бенигни нодус	18,3	3,3	18,7	11,5	26,3
	Малигни нодус	19,2	4,2	18,6	11,3	33,8
Доња тиреоидна артерија	Бенигни нодус	18,2	3,4	18,4	10,3	27,2
	Малигни нодус	19,1	3,9	18,6	11,2	30,4

Нема статистички значајне разлике између максималне систолне брзине (PSV) горње тиреоидне артерије међу испитиваним групама ($t=1,504$, $p=0,1368$), док такође нема статистички значајне разлике између максималне систолне брзине (PSV) доње тиреоидне артерије међу испитиваним групама ($t=1,730$, $p=0,0853$).



Графикон 29. Приказ вредности параметара максималне систолне брзине (PSV) горње и доње тиреоидне артерије међу испитиваним групама

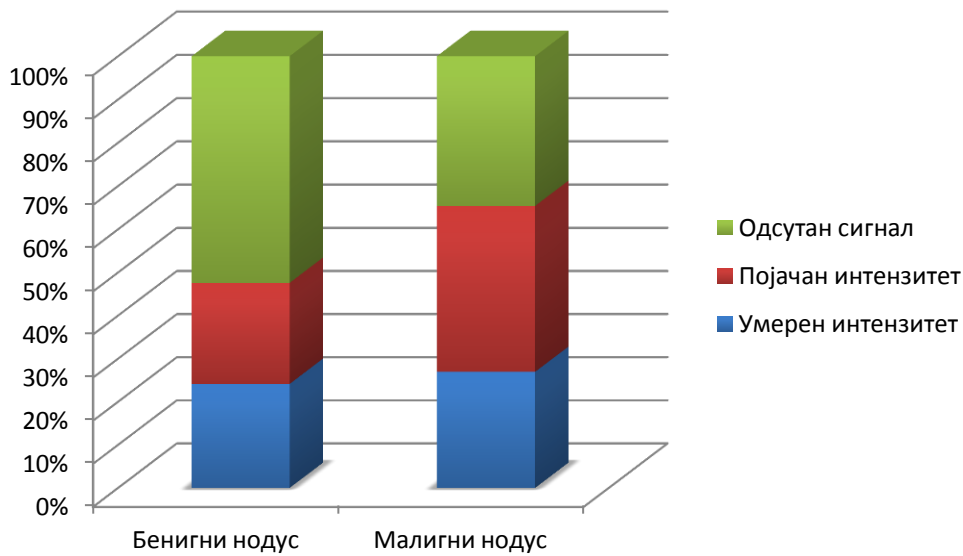
4.8.3 Интензитет Доплер сигнала

Интензитет Доплер сигнала међу испитиваним групама је приказан на табели 19. и графикону 30.

Табела 19. Дистрибуција испитаника према интензитету Доплер сигнала

ИНТЕНЗИТЕТ ДОПЛЕР СИГНАЛА	Бенигни нодус		Малигни нодус	
	N	%	N	%
Умерен интензитет	35	24,1	14	26,9
Појачан интензитет	34	23,5	20	38,5
Одсутан Доплер сигнал	76	52,4	18	34,6
УКУПНО	145	100	52	100

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости интензитета Доплер сигнала међу испитиваним групама ($U=3211$, $p=0,0876$).



Графикон 30. Дистрибуција Доплер интензитета сигнала (%), међу испитиваним групама

4.8.4 Образац Доплер сигнала

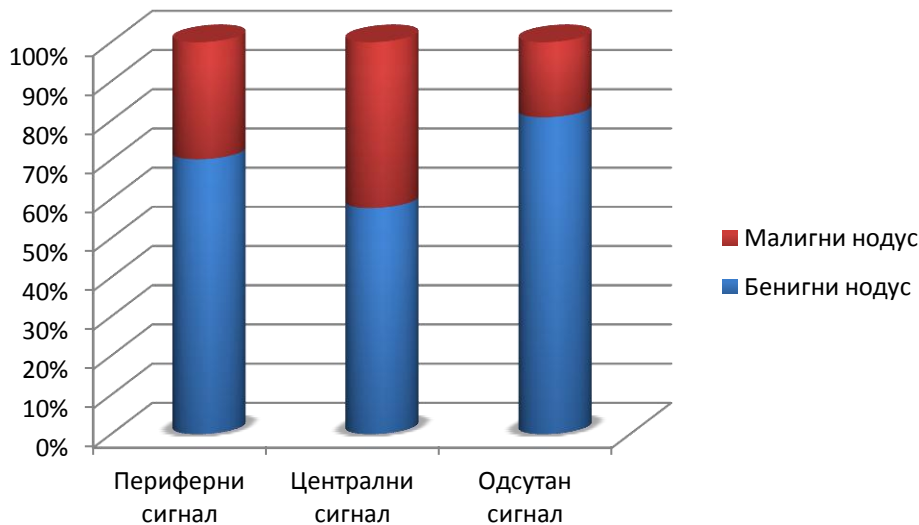
Образац Доплер сигнала у нодусима међу испитиваним групама је приказан на табели 20. и графикону 31.

Табела 20. Дистрибуција испитаника према обрасцу Доплер сигнала

ОБРАЗАЦ ДОПЛЕР СИГНАЛА	Бенигни нодус		Малигни нодус	
	N	%	N	%
Периферни сигнал	54	37,2	23	44,2
Централни сигнал	15	10,4	11	21,2
Одсутан Доплер сигнал	76	52,4	18	34,6
УКУПНО	145	100	52	100

Постоји статистички значајна разлика у учесталости обрасца Доплер сигнала између испитиваних група, за статистички ниво значајности 0,05. ($\chi^2 = 6,408$, $p=0,0406$).

Присуство централног образаца Доплер сигнала је чешће код малигнух нодуса, у односу на бенигне нодусе.



Графикон 31. Дистрибуција испитаника (%) према обрасцу Доплер сигнала

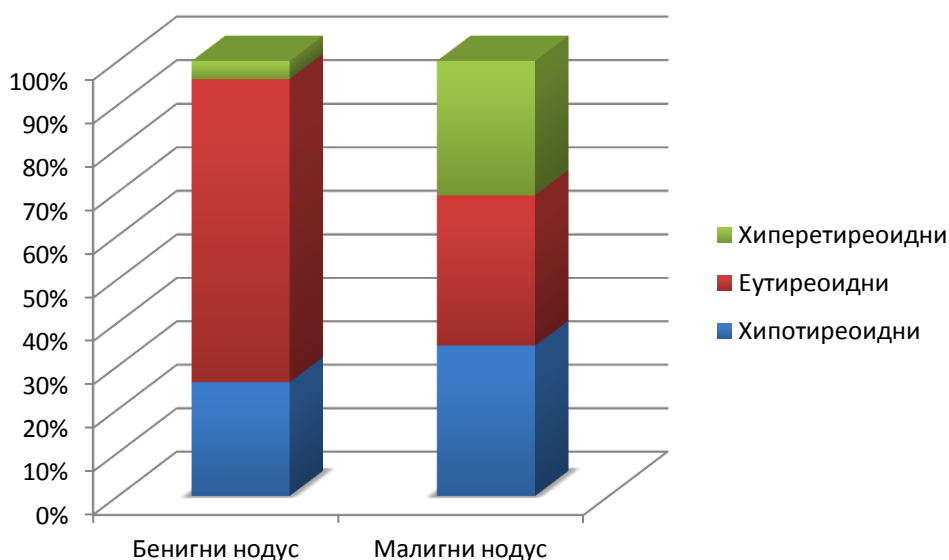
4.9. Хормонски статус

Један део истраживања је посвећен и учесталости различитог хормонског статуса међу испитиваним групама. Табела 21. и графикон 32.

Табела 21. Дистрибуција испитаника према различитом хормонском статусу

ХОРМОНСКИ СТАТУС	Бенигни нодус		Малигни нодус	
	N	%	N	%
Хипотиреоидни статус	38	26,2	18	34,6
Еутиреоидни статус	101	69,7	18	34,6
Хипертиреоидни статус	6	4,1	16	30,8
УКУПНО	145	100	52	100

Не постоји статистички значајна разлика у различитом хормонском статусу између испитиваних група, за статистички ниво значајности 0,05. ($U=3333,0$; $p=0,1558$).



Графикон 32. Дистрибуција различитог хормонског статуса (%), међу испитиваним групама

4.10. Корелација и регресија

Један део истраживања посвећен је и испитивању корелације и регресије између испитиваних параметара. За параметарске податке коришћена је Pearson корелација док је за рангове односно непараметарске податке коришћена Spearman корелација.

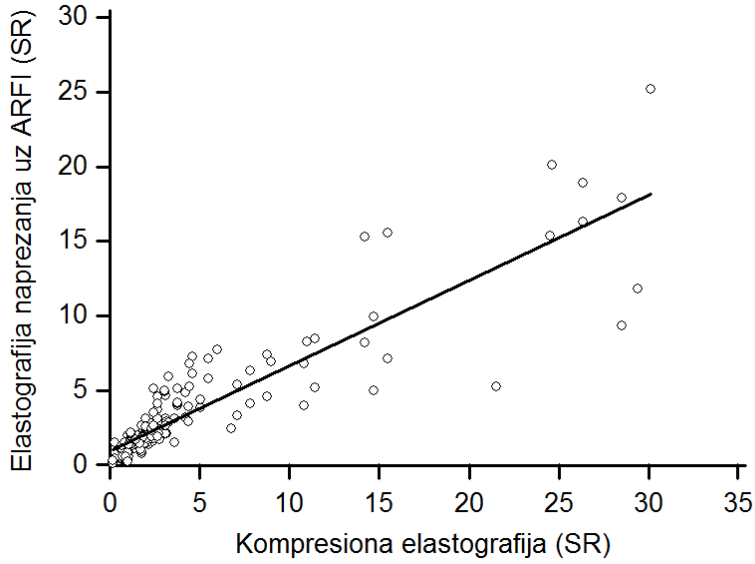
4.10.1 Корелација индекса отпора

Корелација индекса отпора (SR) добијених компресионом еластографијом и еластографијем напрезања уз коришћење ARFI приказана је на графиконима 33,34,35.

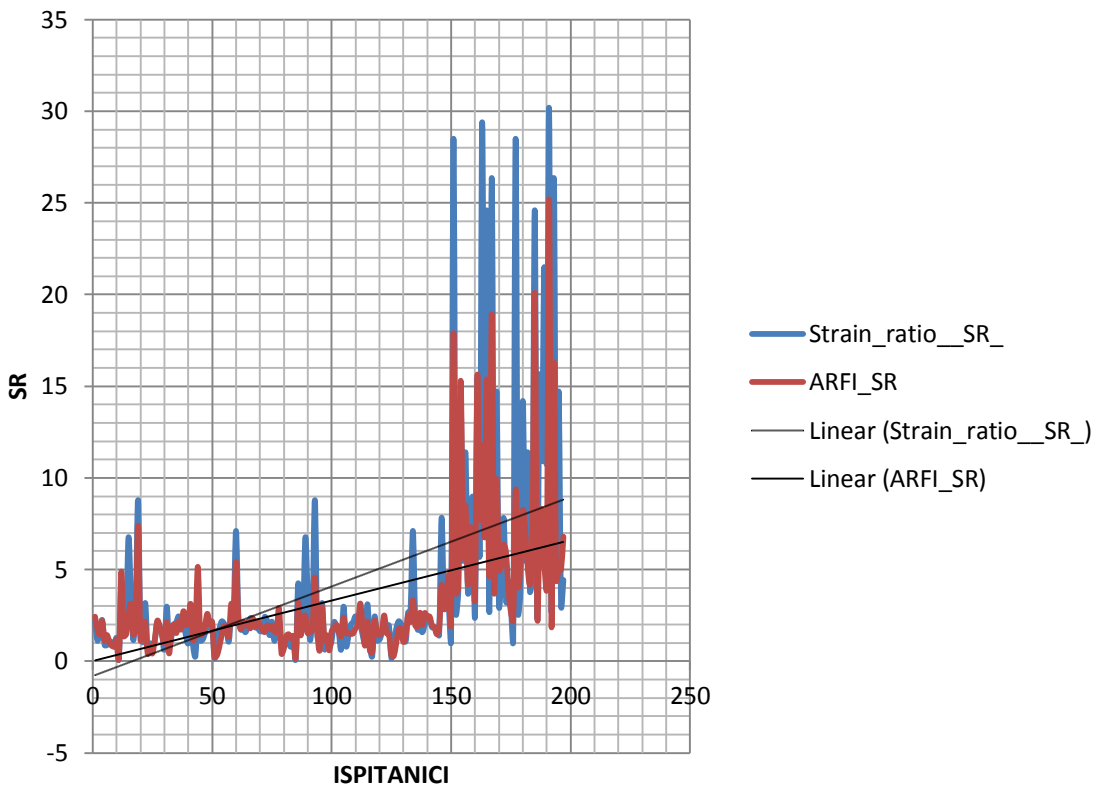
Постоји статистички значајна позитивна повезаност збирних индекса отпора (SR) добијених компресионом еластографијом и еластографијем напрезања уз коришћење ARFI ($r = 0,896$; $p < 0,001$) ; ($y = 0,9576 + 0,5713 x$) ; (графикон 33. и 34.)

Постоји статистички значајна позитивна повезаност индекса отпора (SR) добијених компресионом еластографијом и еластографијем напрезања уз коришћење ARFI у групи са бенигним нодусом ($r = 0,787$; $p < 0,001$) ; ($y = 0,7422 + 0,5475 x$) (графикон 35а.)

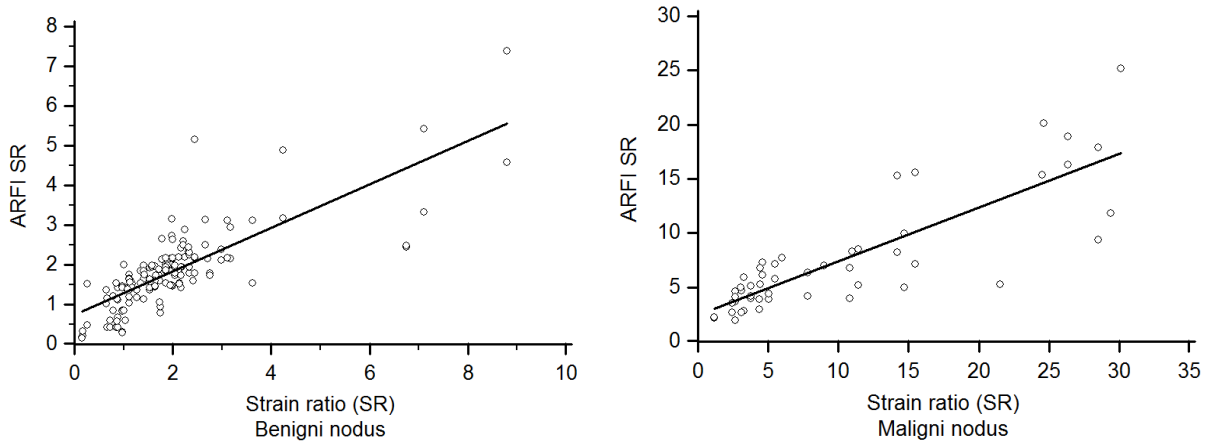
Постоји статистички значајна позитивна повезаност индекса отпора (SR) добијених компресионом еластографијом и еластографијем напрезања уз коришћење ARFI у групи са малигним нодусом ($r = 0,836$; $p < 0,001$). ($y = 2,4302 + 0,4961 x$) (графикон 35б.)



Графикон 33. Приказ корелације збирних резултата индекса отпора (SR), компресионом еластографијом, и еластографијом напрезања уз ARFI са регресионом линијом



Графикон 34. Приказ појединачне корелације резултата индекса отпора (SR), компресионом еластографијом, и еластографијом напрезања уз ARFI међу свим испитаницима са регресионим линијама



Графикон 35а и 35б. Приказ корелације резултата индекса отпора (SR), компресионом еластографијом, и еластографијом напрезања уз ARFI код бенигнух нодуса (лево), тј. код малигнух нодуса (десно) са регресионом линијом

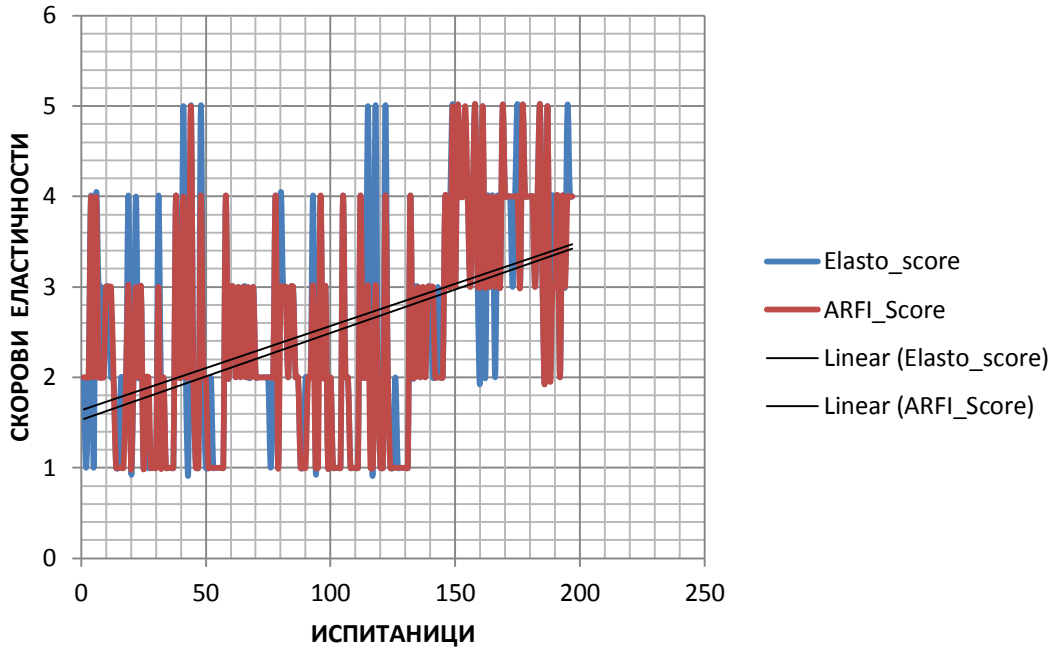
4.10.2 Корелација скорова еластичности

Корелација скорова еластичности добијених компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI приказана је на графиконима 36, 37а и 37б.

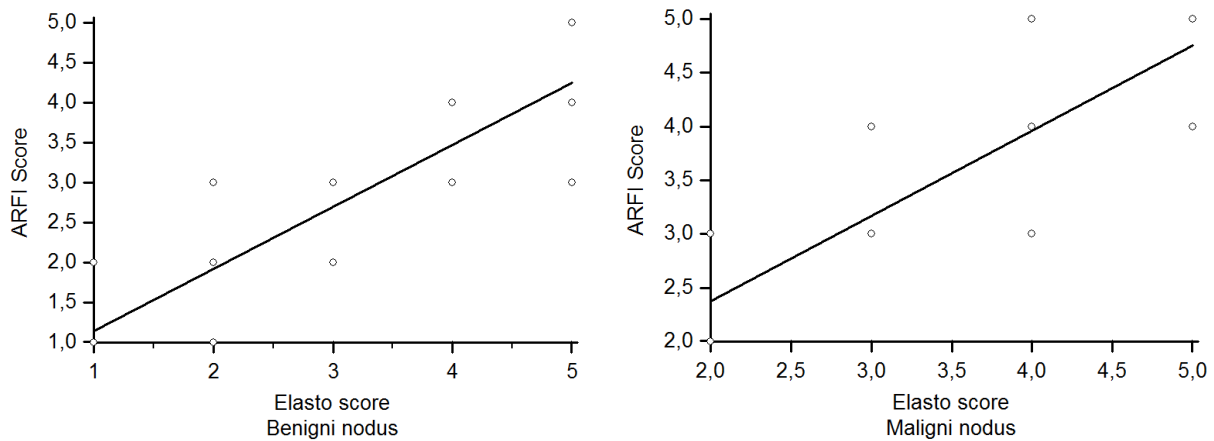
Постоји статистички значајна позитивна повезаност збирних скорова еластичности добијених компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI ($r_s=0,926$; $p<0,001$); ($y = 0,2522 + 0,8717 x$); (графикон 36)

Постоји статистички значајна позитивна повезаност скорова еластичности добијених компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI у групи са бенигнуим нодусом ($r_s=0,885$; $p<0,001$); ($y = 0,3696 + 0,7755 x$) (графикон 37а)

Постоји статистички значајна позитивна повезаност скорова еластичности добијених компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI у групи са малигнуим нодусом ($r_s=0,896$; $p<0,001$); ($y = 0,7905 + 0,7933 x$) (графикон 37б)



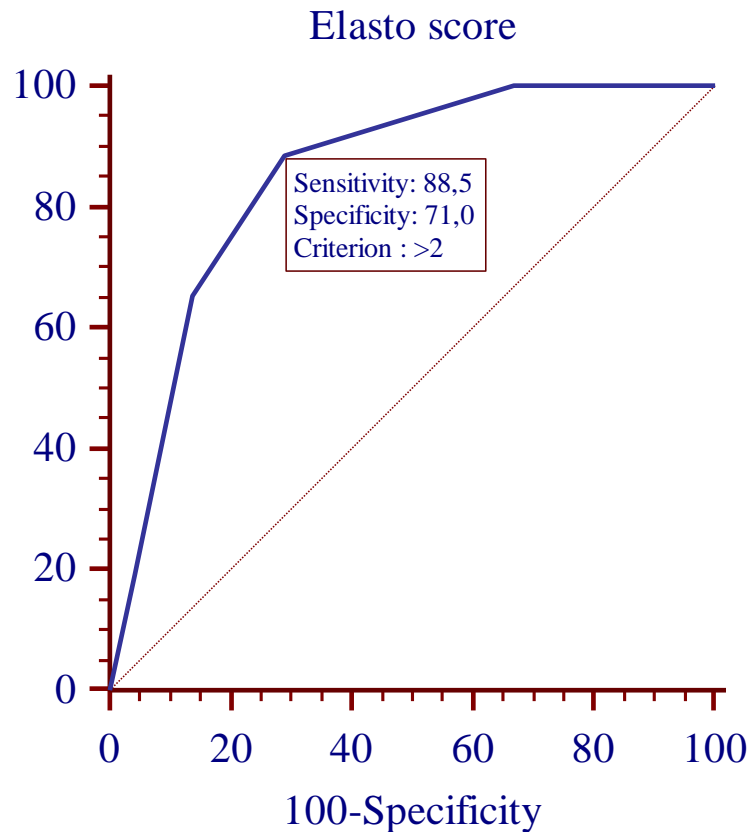
Графикон 36. Приказ појединачне корелације скорова еластичности, компресионом еластографијом, и еластографијом напрезања уз ARFI међу свим испитаницима са регресионим линијама



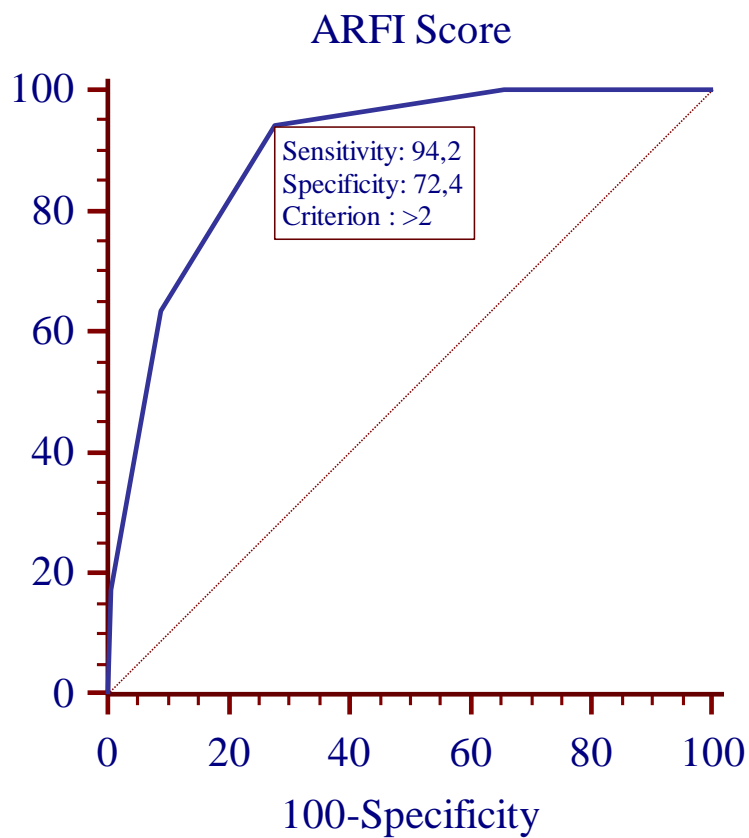
Графикон 37а и 37б. Приказ корелације скорова еластичности компресионом еластографијом, и еластографијом напрезања уз ARFI код бенигнух нодуса (лево), тј.код малигнух нодуса (десно)са регресионом линијом

4.11. ROC анализа

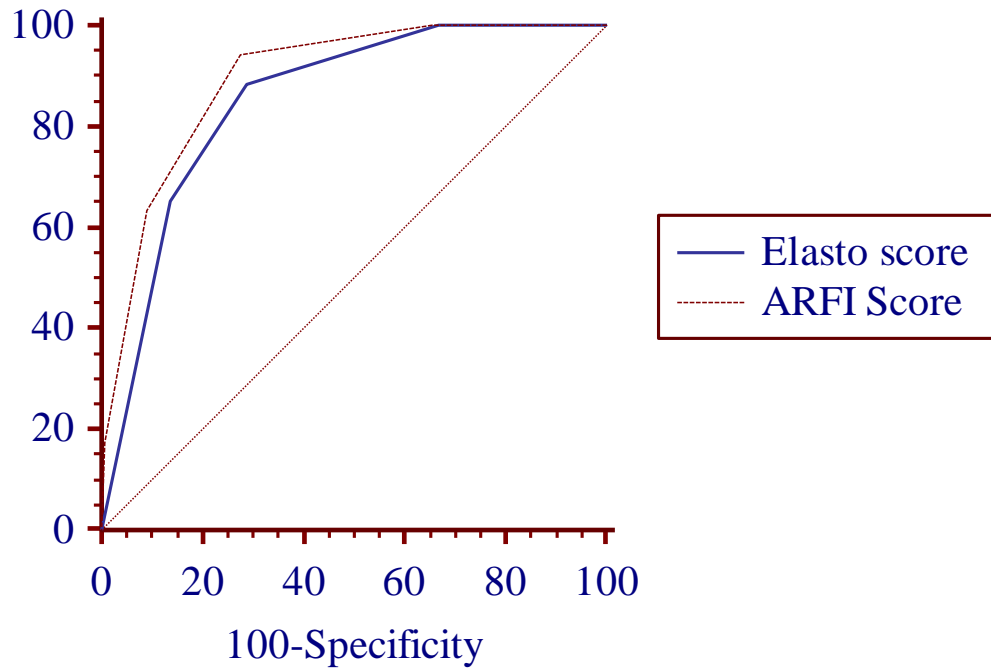
Изузетно важан део истраживања је посвећен и одређивању дијагностичких вредности различитих модалитета, одређивању сензитивности, специфичности, позитивне предикативне вредности и негативне предикативне вредности. Резултати истраживања су приказани на табелама 22-28 , и графиконима 38-47.



Графикон 38. ROC крива тестираних оперативних карактеристика сензитивности и специфичности скорова елстичности компресионом еластографијом у групама са бенигним и малигним нодусом. За пресек вредности од скорa 2 (cut off), добијена је сензитивност 88,5%, специфичност 71%. Зона испод криве (AUC) износила је 0,850.



Графикон 39. ROC крива тестираних оперативних карактеристика сензитивности и специфичности скорова елстичности еластографијом напрезања уз коришћење ARFI у групама са бенигним и малигним нодусом. За пресек вредности од скорa 2 (cut off), добијена је сензитивност 94,2%, специфичност 72,4%. Зона испод криве (AUC) износила је 0,894.



Графикон 40. Упоредни приказ две ROC криве тестираних оперативних карактеристика сензитивности и специфичности скорова елстичност, компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI у групама са бенигним и малигним нодусом. Разлика у зони испод криве (AUC) износила је 0,044. За ниво статистичке значајности 0,05, 95% интервал поверења (CI) износи 0,0166-0,0714.

Табела 22. Приказ оперативних карактеристика скорова еластичности добијених компресионом еластографијом

Скор	СЗТ (%)	95% CI	СПЦ (%)	95% CI	ППВ (%)	95% CI	НПВ (%)	95% CI
>=1	100,00	93,2 - 100,0	0,00	0,0 - 2,5	26,4	20,4 - 33,1	-	-
>1	100,00	93,2 - 100,0	33,10	25,5 - 41,4	34,9	27,3 - 43,1	100,0	92,5 - 100
>2*	88,46	76,6 - 95,6	71,03	62,9 - 78,3	52,3	41,4 - 63,0	94,5	88,4 - 98,0
>3	65,38	50,9 - 78,0	86,21	79,5 - 91,4	63,0	48,7 - 75,7	87,4	80,8 - 92,4
>4	19,23	9,6 - 32,5	95,86	91,2 - 98,5	62,5	34,5 - 85,4	76,8	70,0 - 82,7
>5	0,00	0,0 - 6,8	100,00	97,5 - 100	-	-	73,6	66,9 - 79,6

(СЗТ-сензитивност, СПЦ-специфичност, ППВ-позитивна предикативна вредност, НПВ-негативна предикативна вредност, CI-интервал поверења)

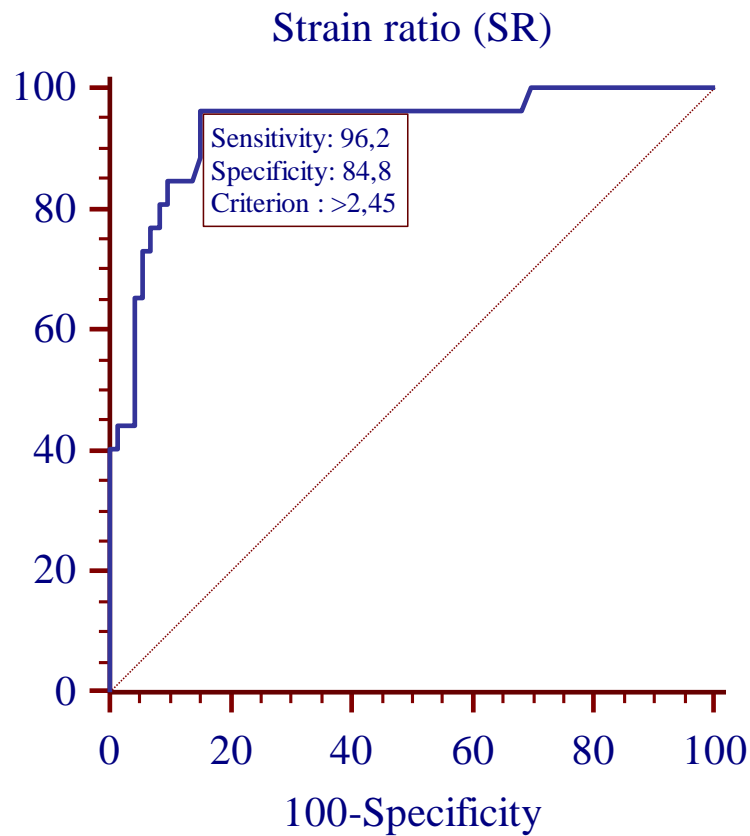
Табела 23. Приказ оперативних карактеристика скорова еластичности добијених еластографијом напрезања уз коришћење ARFI

Скор	СЗТ (%)	95% CI	СПЦ (%)	95% CI	ППВ (%)	95% CI	НПВ (%)	95% CI
>=1	100,00	93,2 - 100,0	0,00	0,0 - 2,5	26,4	20,4 - 33,1	-	-
>1	100,00	93,2 - 100,0	34,48	26,8 - 42,8	35,4	27,6 - 43,7	100,0	92,9 - 100
>2*	94,23	84,1 - 98,8	72,41	64,4 - 79,5	55,1	44,1 - 65,6	97,2	92,1 - 99,4
>3	63,46	49,0 - 76,4	91,03	85,2 - 95,1	71,7	56,4 - 84,1	87,4	81,0 - 92,3
>4	17,31	8,2 - 30,3	99,31	96,2 - 100	90,0	55,5 - 99,7	77,0	70,3 - 82,8
>5	0,00	0,0 - 6,8	100,00	97,5 - 100	-	-	73,6	66,9 - 79,6

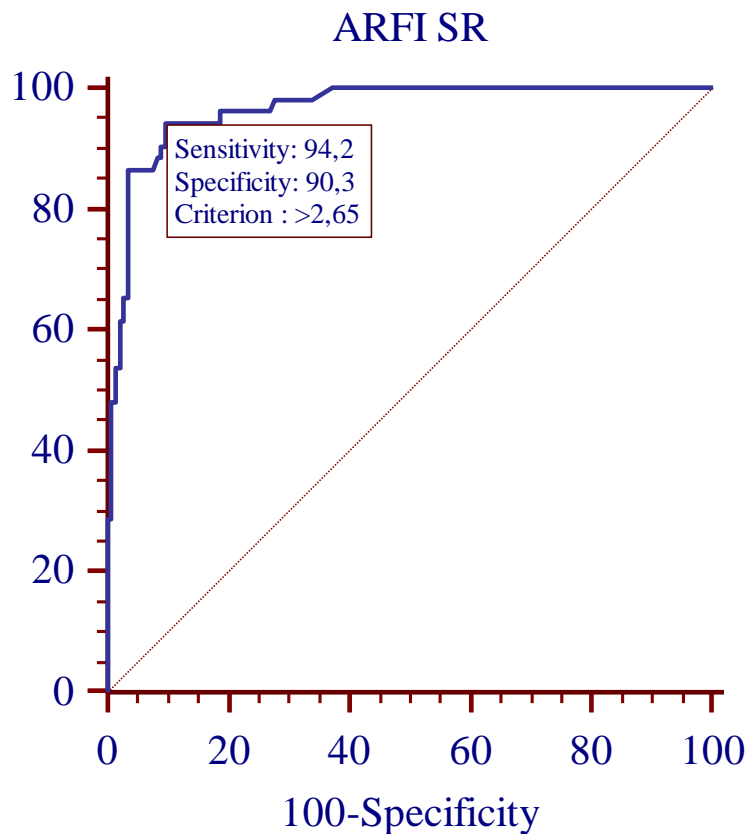
(СЗТ-сензитивност, СПЦ-специфичност, ППВ-позитивна предикативна вредност, НПВ-негативна предикативна вредност, CI-интервал поверења)

Табела 24. Упоредни приказ резултата ROC анализа скорова еластичности

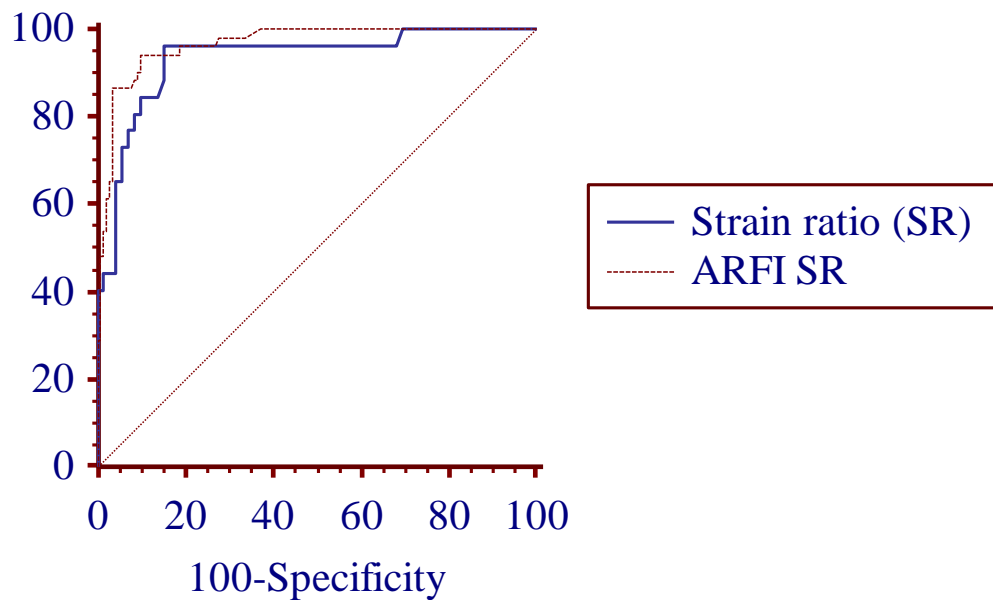
Еластографија	Cut off	AUC	95% CI	z	p
<i>Компресиона</i>	>2	0,850	0,792-0,897	12,987	<0,001
<i>ARFI</i>	>2	0,894	0,842-0,933	18,100	



Графикон 41. ROC крива тестираних оперативних карактеристика сензитивности и специфичности индекса отпора (SR) компресионом еластографијом у групама са бенигним и малигним нодусом. За пресек вредности од индекса отпора 2,45 (cut off), добијена је сензитивност 96,2%, специфичност 84,8%. Зона испод криве (AUC) износила је 0,933.



Графикон 42. ROC крива тестираних оперативних карактеристика сензитивности и специфичности индекса отпора (SR) еластографијом напрезања уз коршићење ARFI у групама са бенигним и малигним нодусом. За пресек вредности од индекса отпора 2,65 (cut off), добијена је сензитивност 94,2%, специфичност 90,3%. Зона испод криве (AUC) износила је 0,965.



Графикон 43. Упоредни приказ две ROC криве тестираних оперативних карактеристика сензитивности и специфичности индекса отпора (SR), компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI у групама са бенигним и малигним нодусом. Разлика у зони испод криве (AUC) износила је 0,0322. За ниво статистичке значајности 0,05, 95% интервал поверења (CI) износи 0,00119-0,0631.

Табела 25. Приказ појединих оперативних карактеристика индекса отпора (SR) добијених компресионом еластографијом

SR	СЗТ (%)	95% CI	СПЦ (%)	95% CI	ППВ (%)	95% CI	НПВ (%)	95% CI
>0,15	100,00	93,2-100,0	1,38	0,2-4,9	26,7	20,6 - 33,5	100,0	2,5-100,0
>1,66	96,15	86,8 - 99,5	47,59	39,2 - 56,0	39,7	31,1 - 48,8	97,2	90,1 - 99,7
>2,45	96,15	86,8 - 99,5	84,83	77,9 - 90,2	69,4	57,5 - 79,8	98,4	94,3 - 99,8
>3,11	80,77	67,5 - 90,4	91,72	86,0 - 95,7	77,8	64,4 - 88,0	93,0	87,5 - 96,6
>5,04	50,00	35,8 - 64,2	95,86	91,2 - 98,5	81,3	63,2 - 92,9	84,2	77,8 - 89,4
>8,96	38,46	25,3 - 53,0	100,00	97,5 - 100	100,0	83,2 - 100	81,9	75,4 - 87,3

(СЗТ-сензитивност, СПЦ-специфичност, ППВ-позитивна предикативна вредност, НПВ-негативна предикативна вредност, CI-интервал поверења)

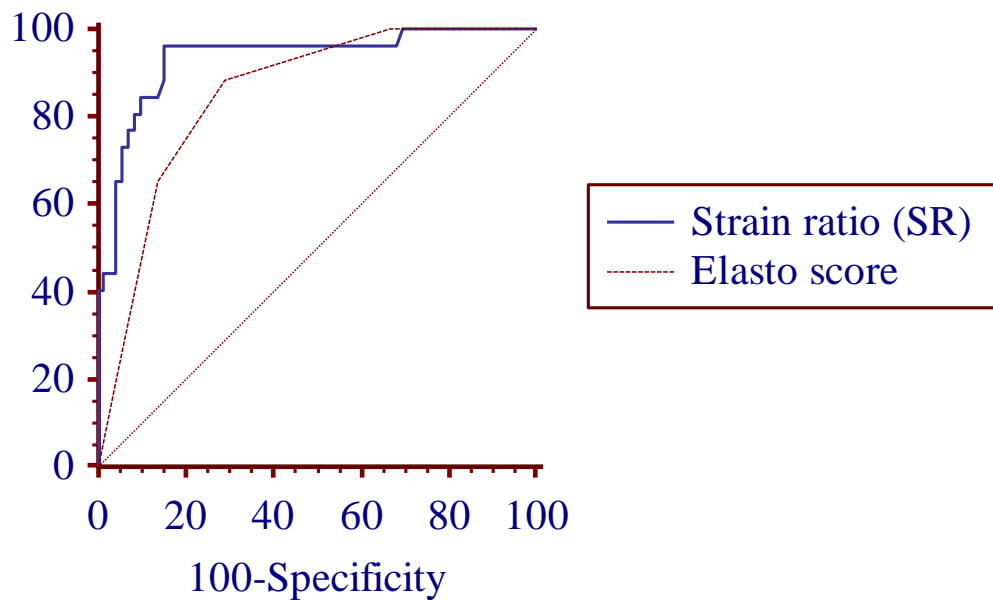
Табела 26. Приказ појединих оперативних карактеристика индекса отпора (SR) добијених еластографијом напрезања уз коришћење ARFI

SR	СЗТ (%)	95% CI	СПЦ (%)	95% CI	ППВ (%)	95% CI	НПВ (%)	95% CI
>0,22	100,00	93,2 - 100,0	2,07	0,4 - 5,9	26,8	20,7 - 33,6	100,0	15,8 - 100
>1,44	100,00	93,2 - 100,0	31,72	24,3 - 40,0	34,4	26,9 - 42,6	100,0	92,3 - 100
>2,65	94,23	84,1 - 98,8	90,34	84,3 - 94,6	77,8	65,4 - 87,4	97,8	93,6 - 99,5
>3,13	86,54	74,2 - 94,4	94,48	89,4 - 97,6	84,9	72,4 - 93,3	95,1	90,2 - 98,0
>4,88	61,54	47,0 - 74,7	97,93	94,1 - 99,6	91,4	76,9 - 98,2	87,7	81,6 - 92,3
>7,17	30,77	18,7 - 45,1	99,31	96,2 - 100	94,1	71,3 - 99,9	80,0	73,4 - 85,6

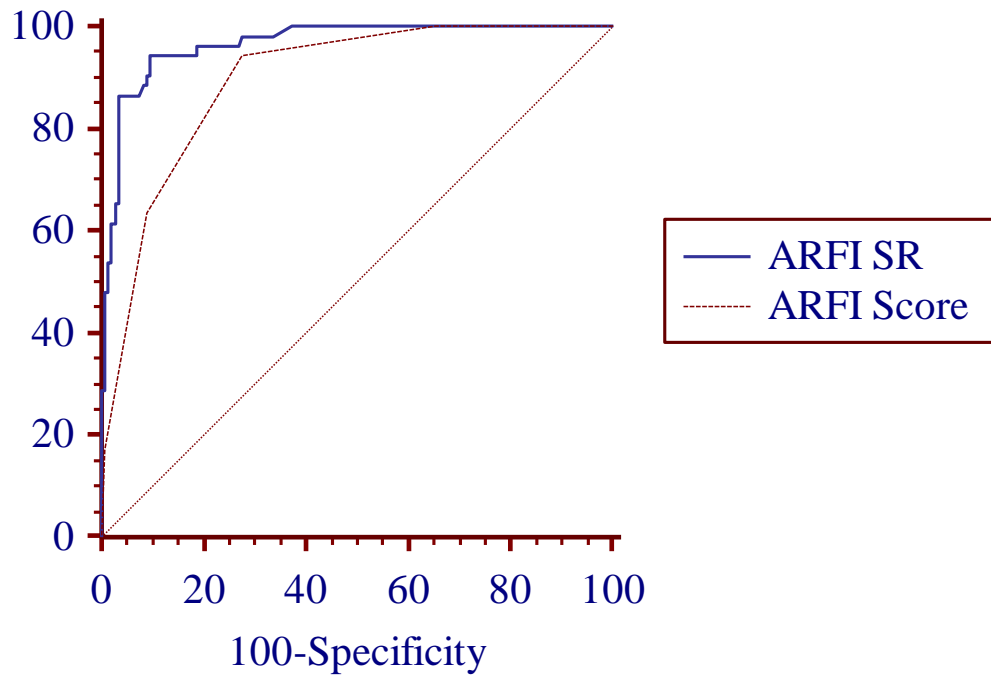
(СЗТ-сензитивност, СПЦ-специфичност, ППВ-позитивна предикативна вредност, НПВ-негативна предикативна вредност, CI-интервал поверења)

Табела 27. Упоредни приказ резултата ROC анализа индекса отпора (SR)

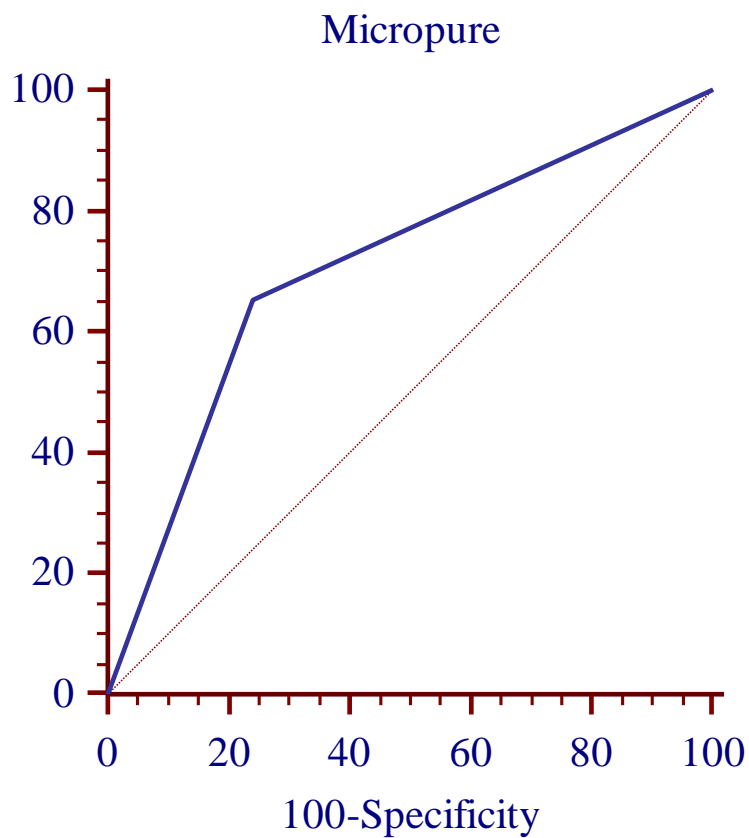
Еластографија	Cut off	AUC	95% CI	z	p
Компресиона	>2,45	0,933	0,889-0,964	20,353	<0,001
ARFI	>2,65	0,965	0,929-0,986	38,506	



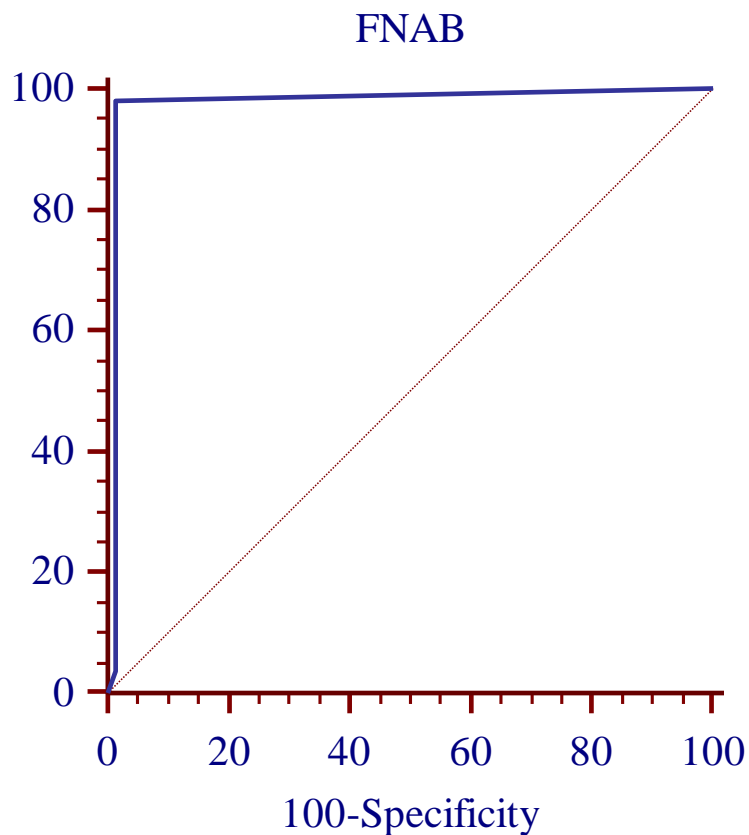
Графикон 44. Упоредни приказ две ROC криве тестираних оперативних карактеристика сензитивности и специфичности индекса отпора (SR) компресионе еластографије и скорова еластичности компресионе еластографије у групама са бенигим и малигним нодусом. Разлика у зони испод криве (AUC) износила је 0,0832. За ниво статистичке значајности 0,05, 95% интервал поверења (CI) износи 0,0236-0,143.



Графикон 45. Упоредни приказ две ROC криве тестираних оперативних карактеристика сензитивности и специфичности индекса отпора (SR) еластографије напрезања уз коришћење ARFI, и скорова еластичности еластографије напрезања уз коришћење ARFI у групама са бенигним и малигним нодусом. Разлика у зони испод криве (AUC) износила је 0,0713. За ниво статистичке значајности 0,05, 95% интервал поверења (CI) износи 0,0334-0,109.



Графикон 46. ROC крива тестираних оперативних карактеристика сензитивности и специфичности *Micropure* дијагностичког модалитета у групама са бенигним и малигним нодусом. Добијена је сензитивност 65,4%, специфичност 75,9%. Зона испод криве (AUC) износила је 0,706.



Графикон 47. ROC крива тестираних оперативних карактеристика сензитивности и специфичности биопсије танком иглом (FNAB) у групама са бенигним и малигним нодусом. Добијена је сензитивност 98,1%, специфичност 98,6%. Зона испод криве (AUC) износила је 0,977.

Табела 28. Збирни приказ различитих оперативних карактеристика коришћених дијагностичких модалитета

Оперативне карактеристике	Скорови еластичност KE	Скорови еластичност ARFI	SR KE	SR ARFI	Micro Pure	FNAB
Сензитивност %	88,5	94,2	96,15	94,23	65,38	98,08
95%CI	76,6-95,6	84,1-98,8	86,8-99,5	84,1-98,8	50,9-78,0	89,7-100
Специфичност%	71,0	72,4	84,83	90,34	75,86	98,62
95%CI	62,9-78,3	64,4-79,5	77,9-90,2	84,3-94,6	68,1-82,6	95,1-99,8
ППВ %	52,3	55,1	69,4	77,8	49,3	96,2
95%CI	41,4-63,0	44,1-65,6	57,5-79,8	65,4-87,4	37,0-61,6	87,0-99,5
НПВ %	94,5	97,2	98,4	97,8	85,9	99,3
95%CI	88,4-98,0	92,1-99,4	94,3-99,8	93,6-99,5	78,7-91,4	96,2-100
AUC	0,850	0,894	0,933	0,965	0,706	0,977
z	12,987	18,100	20,353	38,506	5,459	35,637
p	<0,001					

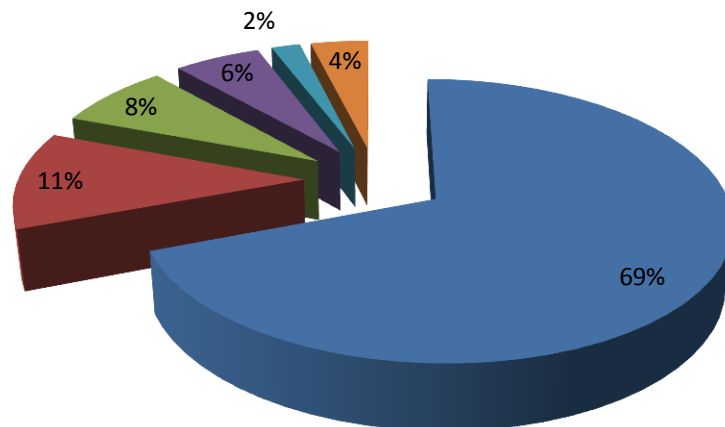
(KE-компресиона еластографија, SR-индекс отпора, FNAB- биопсија танком иглом, ППВ- позитивна предикативна вредност, НПВ-негативна предикативна вредност, AUC-зона испод криве)

4.12. Патохистолошки типови

Дистрибуција групе од 52 малигно измењена нодуса који су доказани дефинитивном хистопатолошком анализом, по патохистолошком типу приказана је на табели 29. и графикону 48. Дистрибуција групе од 52 малигно измењена нодуса који су доказани дефинитивном хистопатолошком анализом, по еластографским скоровима приказана је на табелама 30. и 31. Дистрибуција групе од 52 малигно измењена нодуса који су доказани дефинитивном хистопатолошком анализом, по индексу отпора приказана је на табелама 32. и 33. Дистрибуција групе од 52 малигно измењена нодуса који су доказани дефинитивном хистопатолошком анализом, по детекцији микрокалцификација MicroPure техником прегледа приказана је на табели 34.

Патохистолошки типови

■ Папиларни ■ Фоликуларни ■ Онкоцитни ■ Инсуларни ■ Анапластични ■ Медуларни



Графикон 48. Патохистолошки типови карцинома штитасте жлезде међу малигним нодусима

Табела 29. Дистрибуција патохистолошких типова карцинома штитасте жлезде међу малигним нодусима

Карциноми	Диферентованост	ТИП	Број	%
Фоликуларни	Добро диферентовани	Папиларни	36	69,2
		Фоликуларни	6	11,5
		Онкоцитни/Оксифилни	4	7,7
	Слабо диферентовани	Инсуларни	3	5,8
	Недиферентовани	Анапластични	1	1,9
Парафоликуларни	Медуларни		2	3,9
УКУПНО			52	100,0

Табела 30. Дистрибуција патохистолошких типова карцинома по скоровима еластичности компресионом еластографијом

ПХ ТИП/ СКОР	<i>Папиларни</i>	<i>Фоликуларни</i>	<i>Оксифилни</i>	<i>Инсуларни</i>	<i>Анапласт</i>	<i>Медулар.</i>
Скор 1	0	0	0	0	0	0
Скор 2	5 (13,9%)	0	1 (25%)	0	0	0
Скор 3	7 (19,5%)	4 (66,7%)	1 (25%)	0	0	0
Скор 4	21 (58,3%)	0	0	2 (66,7%)	0	1 (50%)
Скор 5	3 (8,3%)	2 (33,3%)	2 (50%)	1 (33,3%)	1 (100%)	1 (50%)
Укупно	36 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	2 (100%)

Табела 31. Дистрибуција патохистолошких типова карцинома по скоровима еластичности еластографијом напрезања уз коришћење ARFI

ПХ ТИП/ СКОР	<i>Папиларни</i>	<i>Фоликуларни</i>	<i>Оксифилни</i>	<i>Инсуларни</i>	<i>Анапласт.</i>	<i>Медулар.</i>
Скор 1	0	0	0	0	0	0
Скор 2	2 (5,5%)	0	1 (25%)	0	0	0
Скор 3	11 (30,6%)	4 (66,6%)	1 (25%)	0	0	0
Скор 4	20 (55,6%)	1 (16,7%)	0	2 (66,7%)	0	1 (50%)
Скор 5	3 (8,3%)	1 (16,7%)	2 (50%)	1 (33,3%)	1 (100%)	1 (50%)
УКУПНО	36 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	2 (100%)

Табела 32. Дистрибуција патохистолошких типова карцинома по индексу отпора компресионом еластографијом

ПХ ТИП/SR	<i>Папиларни</i>	<i>Фоликуларни</i>	<i>Оксифилни</i>	<i>Инсуларни</i>	<i>Анапласт.</i>	<i>Медулар.</i>
SR 0-2	0	1 (16,7%)	1 (25%)	0	0	0
SR 2-4	16 (44,4%)	0	1 (25%)	0	0	0
SR>4	20 (55,6%)	5 (83,3%)	2 (50%)	3 (100%)	1 (100%)	2 (100%)
Укупно	36 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	2 (100%)

Табела 33. Дистрибуција патохистолошких типова карцинома по индексу отпора еластографијом напрезања уз коришћење ARFI

ПХ ТИП/SR	<i>Папиларни</i>	<i>Фоликуларни</i>	<i>Оксифилни</i>	<i>Инсуларни</i>	<i>Анапласт.</i>	<i>Медулар.</i>
SR 0-2	0	0	1 (25%)	0	0	0
SR 2-4	9 (25%)	2 (33,3%)	1 (25%)	0	0	0
SR>4	27 (75%)	4 (66,7%)	2 (50%)	3 (100%)	1 (100%)	2 (100%)
Укупно	36 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	2 (100%)

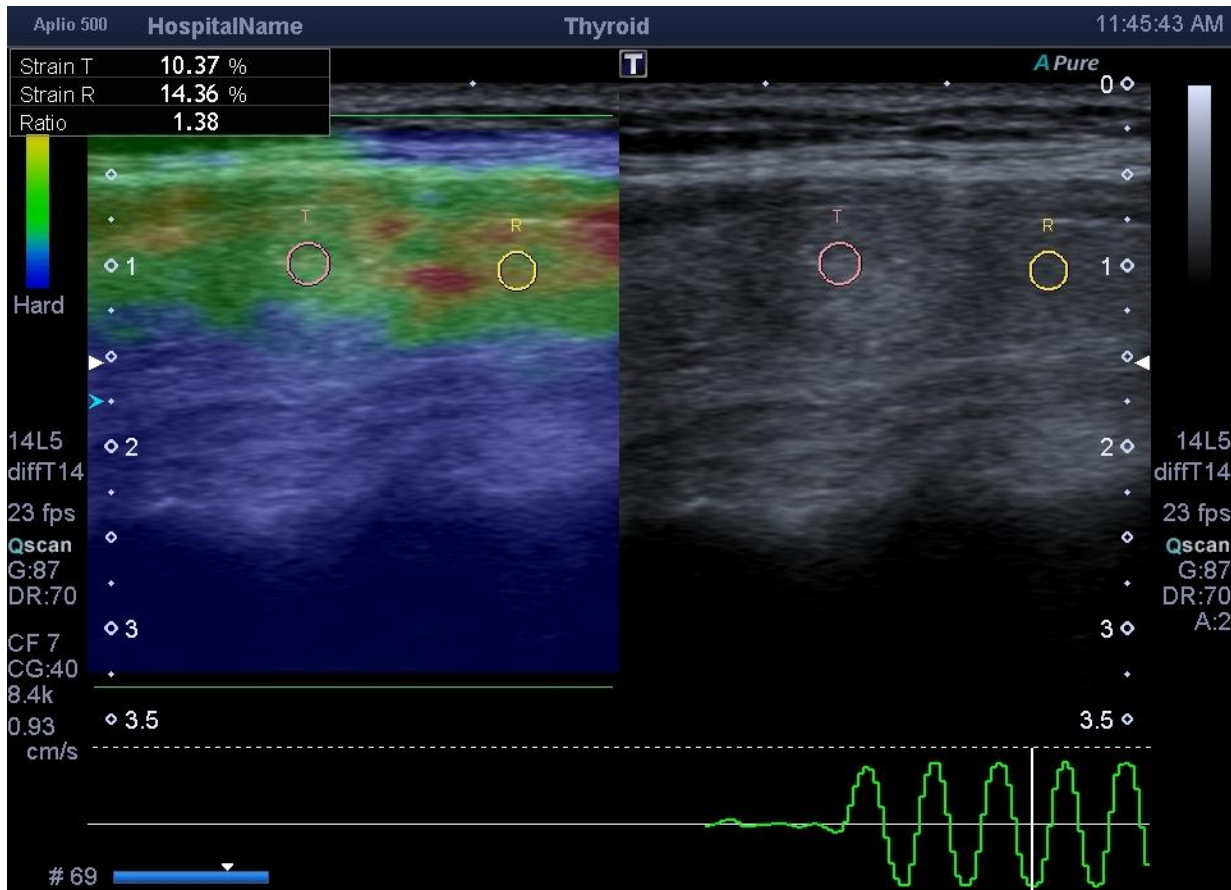
Табела 34. Дистрибуција патохистолошких типова карцинома по детекцији микрокалцификација *MicroPure* техником прегледа

<i>ПХ ТИП/ Микрокалц.</i>	<i>Папиларни</i>	<i>Фоликуларни</i>	<i>Оксифилни</i>	<i>Инсуларни</i>	<i>Анапласт.</i>	<i>Медулар.</i>
Присутне микрокалц.	29 (80,6%)	1 (16,7%)	2 (50%)	1 (33,3%)	0	1 (50%)
Одсутне микрокалц.	7 (19,4%)	5 (83,3%)	2 (50%)	2 (66,7%)	1 (100%)	1 (50%)
УКУПНО	36 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	2 (100%)

4.13. Прикази еластографског и *MicroPure* тестирања нодуса штитасте жлезде

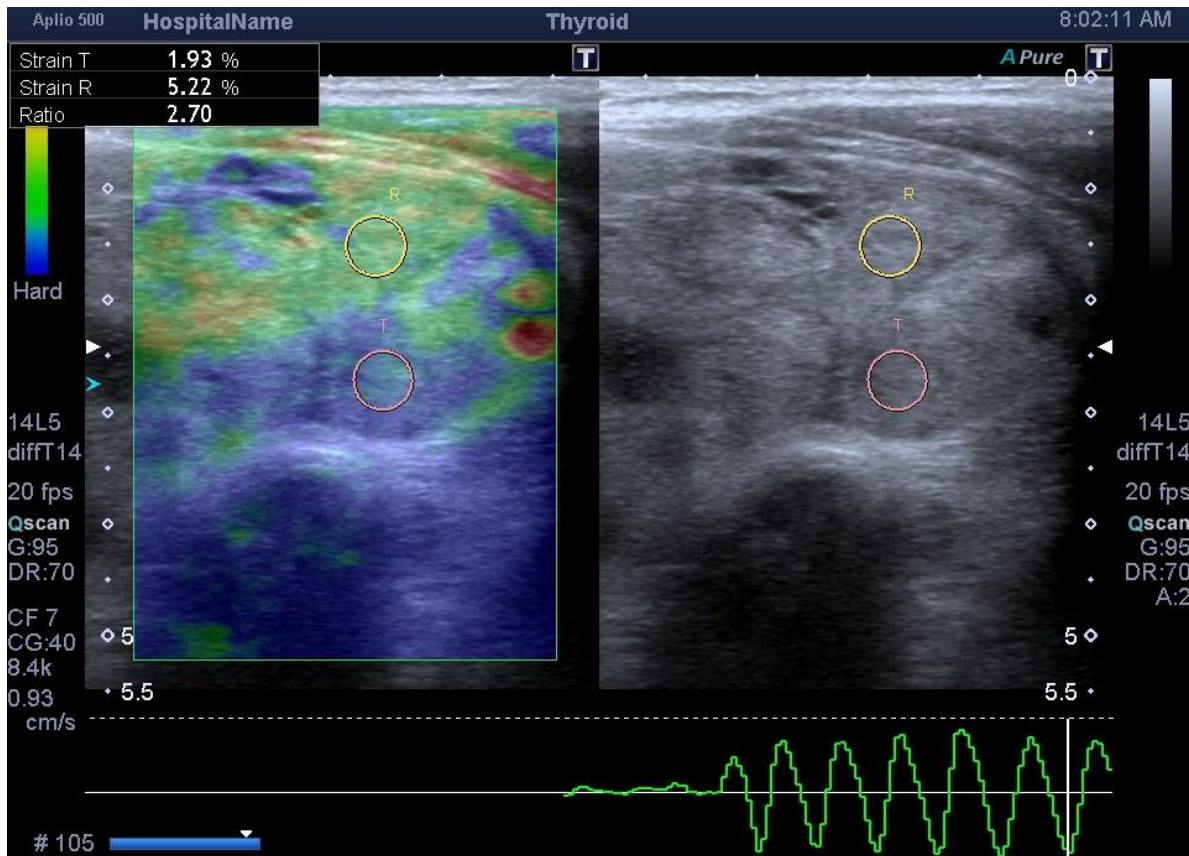
На следећим сликама су прикази еластографског тестирања нодуса штитасте жлезде, као и *MicroPure* модалитета у откривању микрокалцификација.

Приказ 1. *Особа К.М. старости 41 годину, долази на преглед где се верификује нодус у десном режњу штитасте жлезде, у Б моду, релативно јасно ограничени, овални, изеохогени, дискретно хипоехогенијег руба, хомогене ехоструктуре, без присутних микрокалцификација на MicroPure модалитету. Еластографски скор еластичности компресионом еластографијом 1, индекс отпора SR 1,38, бенигне природе.(слика 3.)*



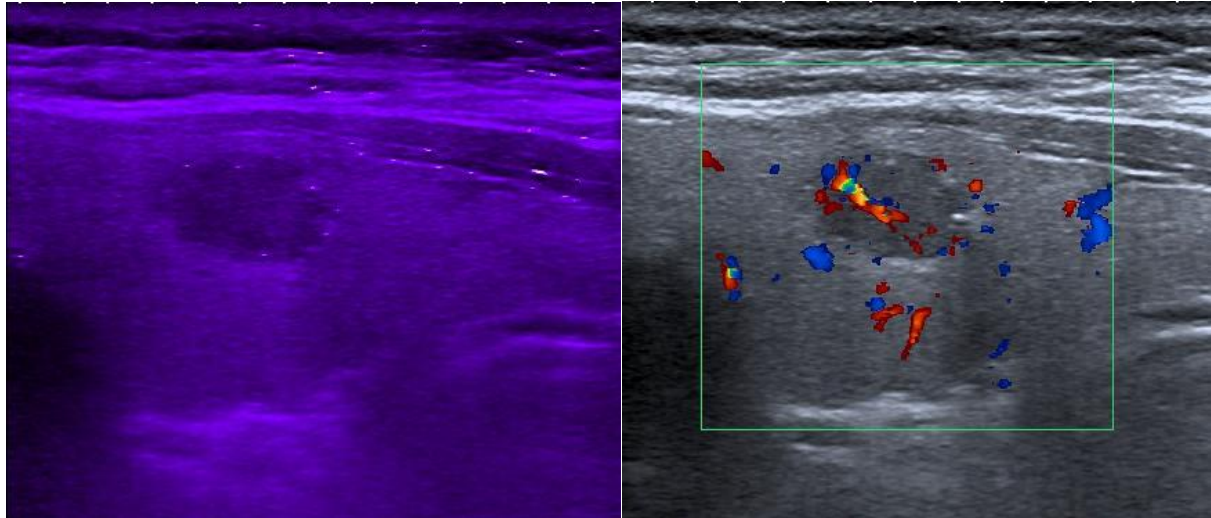
Слика 3. Нодус скора еластичности компресионом еластографијом 1, индекс отпора SR 1,38.

Приказ 2. Особа Н.Г., старости 53 година, долази на преглед где се верификује макронодус у десном режњу штитасте жлезде у Б моду, јасно ограничени, нехомогени, хетероехогени, местимично кохидно измењени, са периферном умереном рубном васкуларизацијом, без присутних микрокалцификација на MicroPure. Еластографски скора еластичности компресионом еластографијом 2, и индексом отпора SR 2,7, бенигне природе. (слика 4.)

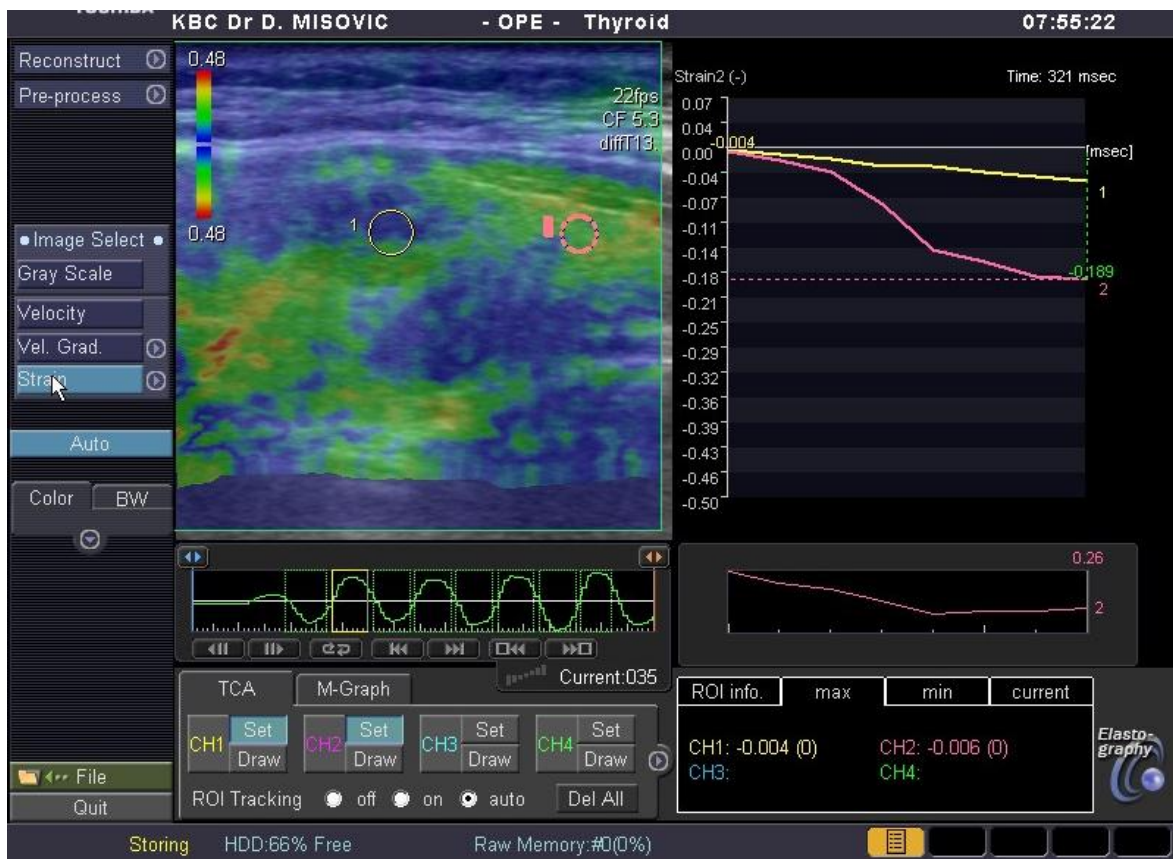


Слика 4. Велики нехомогени, јасно ограничени, хетероехогени нодус, скорa еластичности компресионом еластографијом 2, и индексом отпора SR 2,7.

Приказ 3. Особа С.П., старости 56 година, долази на преглед где се верификује јасно ограничени, овални, хипоехогени, релативно хомогени нодус у стандарном Б моду. MicroPure техником прегледа виде се рубне микрокалцификације, не приметне на стандардном Б моду. Нодус умерено појачане рубне и централне васкуларизације на колор Доплер приказу. Еластографски скорa еластичности 3, индекс отпора SR 0,26, док је патохистолошки налаз био папиларни карцином (класична варијанта папиларног тумора) (слике 5а, 5б, и 6.)

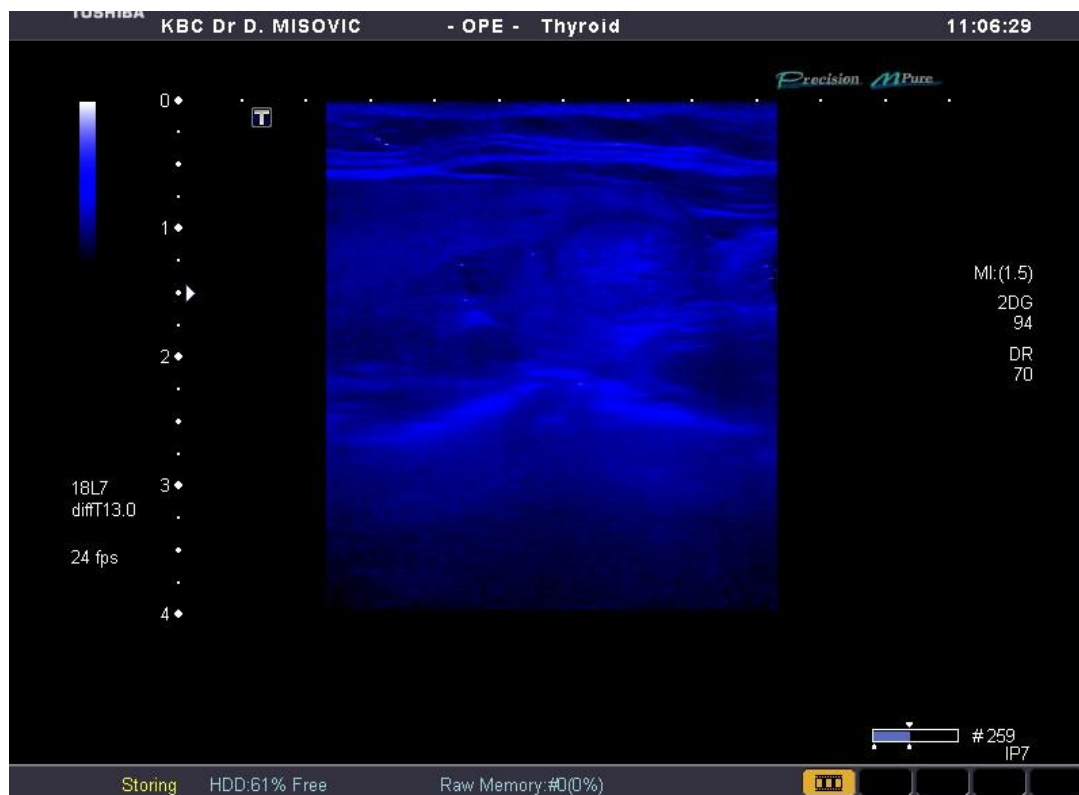


Слика 5а и 5б. Приказ јасно ограниченог хипоехогеног нодуса, MicroPure техником прегледа (лево), са јасно видљивим рубним микрокалцификацијама, невидљивих на стандардном Б моду и колор Доплер приказу (десно).

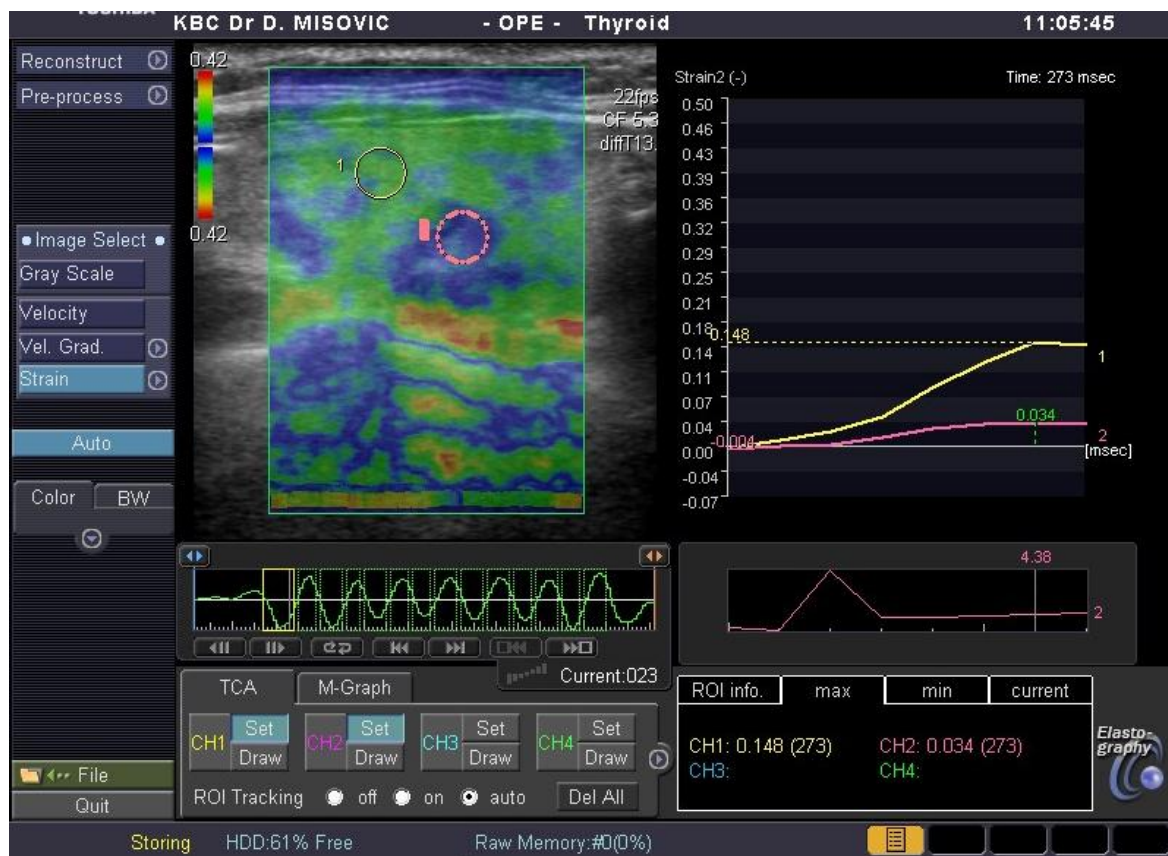


Слика 6. Еластографско тестирање нодуса, еластографијом напрезања уз коришћење ARFI, скор еластичности 3, индексом отпора SR 0,26.

Приказ 4. Особа Р.С., старости 61 годину, долази на преглед где се верификује релативно јасно ограничени, неправилни, хипоехогени, нехомогени нодус, појачане централне васкуларизације. MicroPure техником прегледа виде се дискретне микрокалцификације, не приметне на стандардном Б моду. Еластографски скор еластичности 4, са индексом отпора SR 4,38 –патохистолошки налаз – оксифилни папиларни карцином. (слике 7 и 8.)

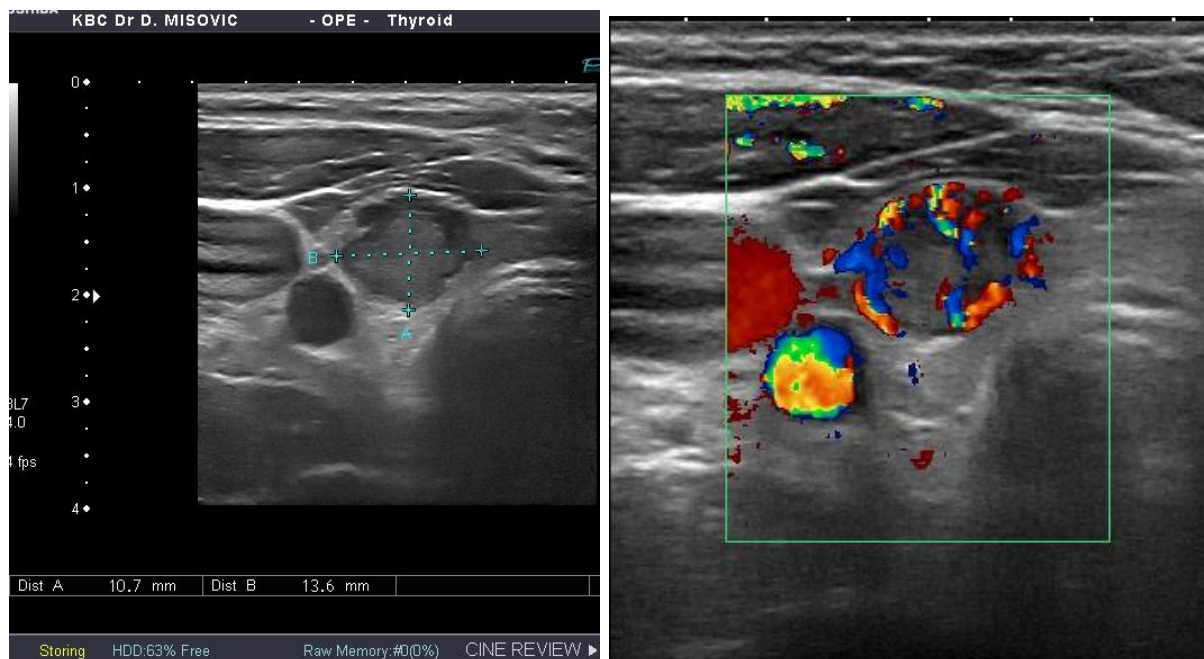


Слика 7. Релативно јасно ограничени нехомогени, хипоехогени нодус, са присутним дискретним микрокалцификацијама на MicroPure

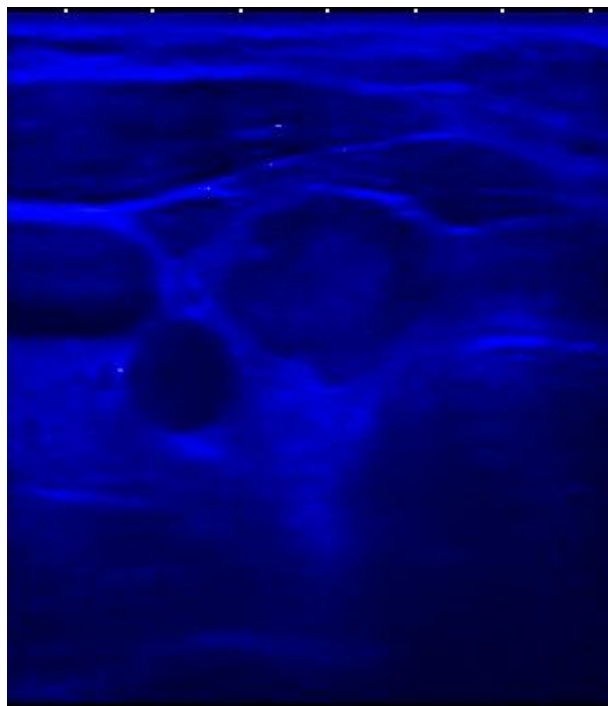


Слика 8. Еластографско тестирање нодуса, еластографијом напрезања уз коришћење ARFI, скор еластичности 4, са индексом отпора SR 4,38.

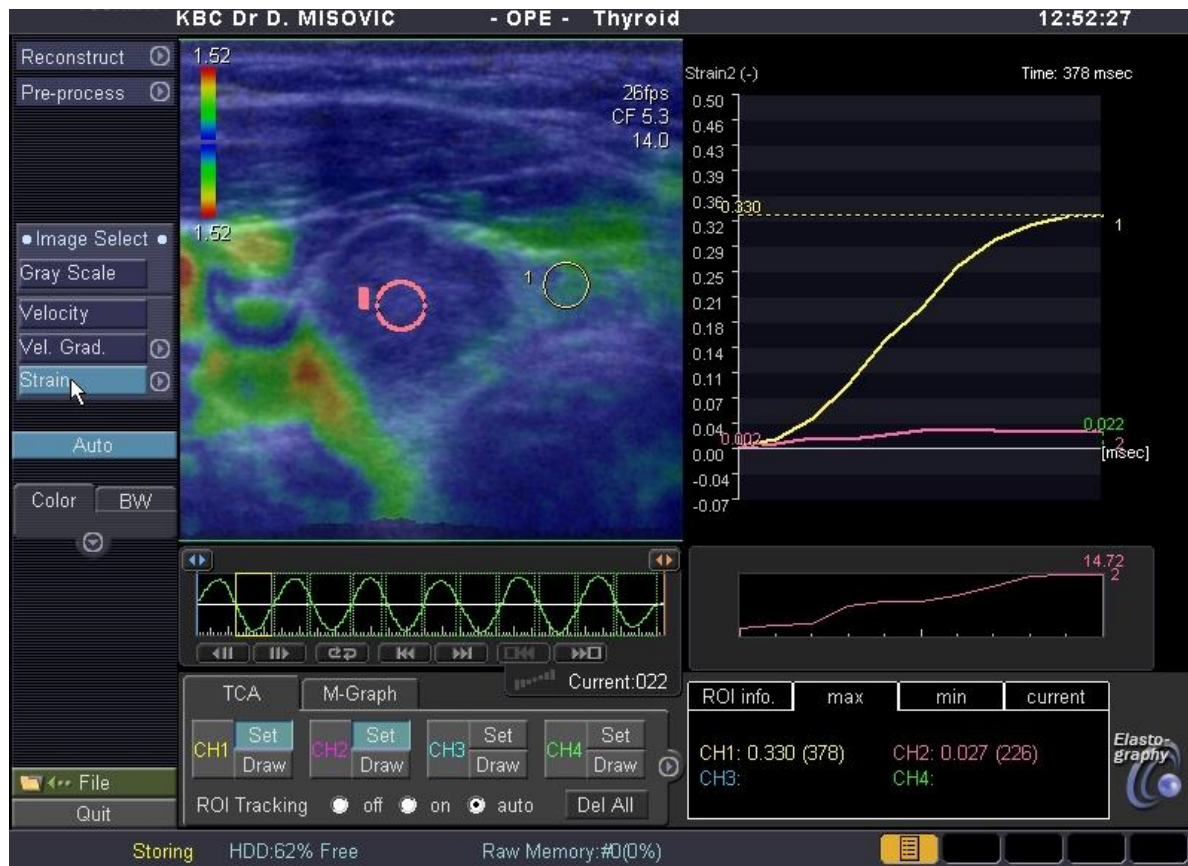
Приказ 5. Особа Ш.М., старости 60 година, долази на преглед где се верификује јасно ограничени хомогени, хипоехогени нодус, са још хипоехогенијум рубом, лобулираних контура, димензија 10,7x13,5mm, појачаног интранодалног и периферног Доплер сиганла. MicroPure техником прегледа не уочавају се микрокалцификације. Еластографско тестирање еластографијом напрезања уз ARFI показује високе вредности отпора од 14,72, скор еластичности 5, патохистолошки – минимално инвазивни фоликуларни карцином штитасте жлезде (слике 9а, 9б, 10 и 11.)



Слика 9а и 9б. Јасно ограничени хипоехогени нодус, лобулираних контура (лево), појачаног интранодалног и периферног Доплер сигнала (десно).



Слика 10. MicroPure техником прегледа не уочавају се микрокалцификације.



Слика 11. Еластографско тестирање еластографијом напрезања уз ARFI показује високе вредности отпора од 14,72 , скор еластичности 5

5. ДИСКУСИЈА

Испитивање нодуса штитасте жлезде подразумева широки дијапазон дијагностичких могућности, које се изводе са циљем да поред описа морфолошких карактеристика, укажу и са што већом сензитивношћу утврде, и одреде саму природу нодуса, бенигну или малигну. То није нимало лак посао, имајући у виду варијације у изгледу како бенигну нодуса, тако и малигну, иако за један добар део нодуса се на малигну природу може посумњати на основу неких анамнестичких, затим клиничких, свакако радиолошких параметара и метода. За дефинитивну потврду и одређивање природе нодуса штитасте жлезде је неопходна биопсија, и патохистолошка анализа.

Анамнестички подаци о брзини раста, начину раста нодуса, као и субјективним тегобама пацијента са нодусом у штитастој жлезди су свакако ни приближно довољни да би указали на природу самих нодуса, мада могу да покажу и укажу на могући дијагностички алгоритам у даљем испитивању.

Клиничко испитивање нодуса би представљао следећи корак у испитивању, и сводило би се на одређивање биохемијских параметара саме штитасте жлезде, што подразумева одређивање нивоа Т3, fT4, TSH, TG, калцитонина, Anti TPO At и Anti TG At. Ови параметри осим што указују на функцију саме штитасте жлезде, и евентуалну морфолошку измењеност у смислу хроничних аутоимунских запаљенских болести, могу и указати односно побудити сумњу на малигни потенцијал у самој жлезди, али и даље са недовољном дијагностичком вредношћу [99,100].

Један од основних примарних метода испитивања штитасте жлезде, још од давнина познат, јесте палпација нодуса. Палпација нам даје информације о облику и величини самих нодуса. Такође и информације о промени физичких топлотних параметара на кожи изнад нодуса у штитастој жлезди, као и промене о тврдоћи, односно еластичности. Међутим велики недостатак палпације јесте њена субјективност. Степен тврдоће, и еластичности ткива и његово мерење је неопходно за одређивање диференцијације тумора, запаљенских промена или нормалног ткива штитасте жлезде. Бенигни нодуси

штитасте жлезде имају мању тврдоћу и већу еластичност, као и мањи отпор приликом стишљивости односно компресије у односу на малигне нодусе. Малигни нодуси услед ћелијске пролиферације, неоваскуларизације, показују већу тврдоћу и мању еластичност, као и већи отпор приликом компресије и притиска, у односу на уредно неизмењено ткиво штитасте жлезде [101,102].

Једна од најраспрострањенијих и најкомфорнијих, и неопходних метода у дијагностици нодуса штитасте жлезде је ехосонографско испитивање. Класичним снимањем и испитивањем нодуса у Б моду гледају се морфолошке карактеристике нодуса, локализација, облик, величина, хомогеност, ехогеност и контуре самих нодуса. Укључивањем Доплер сигнала испитује се васкуларизација самих нодуса, као и образац васкуларизације, док је колор Доплер испитивањем могуће утврдити максималну систолну брзину, и индексе отпора горње и доње тиреоидне артерије. Све ово спада у стандардне процедуре испитивања нодуса штитасте жлезде.

Данас захваљујући новоразвијеним техникама, и модалитетима испитивања, на првом месту еластографији и MicroPure техници, могуће је допунити дијагностички алгоритам, и још прецизније и са већом сензитивношћу и специфичношћу одредити природу нодуса. На тај начин је могуће што је више смањити број непотребних, и инвазивних процедура као што су бипосија танком иглом, и ексцизиона биопсија. Захваљујући овим техникама тежи се што прецизнијем, бољем и свеобухватнијем испитивању нодуса штитасте жлезде.

Тестирање еластографских карактеристика нодуса штитасте жлезде је започело пре скоро једну деценију у свету, и до данас се одржало уз сталну динамику развоја и усавршавања саме методе, као и развијању новијих модалитета у оквиру истог дијагностичког поступка. Један од пионира у еластографском испитивању штитасте жлезде и диферентовању нодуса је свакако Фукунари, који је поставио основе у овом дијагностичком модалитету, и поставио све будуће смернице у развоју саме технике прегледа [19].

Након тога појавили су се други радови и научници који су развијали и усавршавали ову методу као што су Раго и Астериа, и додатно разрадили и дефинисали скорове еластичности на основу колорне мапе пребојености нодуса и њихове чврстоће [92,93].

Са временом и компресиона еластографија се усавршавала и надограђивала, тако да данас постоје новији модалитети еластографије као што су еластографија напрезања уз коришћење ARFI, као и еластографија смицајних таласа (*Shear wave*-еластографија) [98,103-105].

Ова студија је дизајнирана на компресионој еластографији (*strain* еластографији) у реалном времену, уз примену и еластографије напрезања уз коришћење ARFI (импулс силе звучног зрачења), али без мерења брзине ширења смицајних таласа (*shear wave*), услед техничких немогућности извођења истог на ехосонографском апарату. Истраживање се базирално на анатомским, морфолошким карактеристикама бенигнух и малигнух нодуса у класичном ехосонографском Б моду, затим Доплер испитивању, као и еластографском и MicroPige тестирању нодуса. За златни стандард коришћени су патохистолошки налази оперативно одстрањених нодуса код свих 197 испитаника, где је код 145 испитаника (73,6%), био бенигни нодус у штитастој жлезди, док је 52 испитаника (26,4%) било са малигну измењеним нодусом у штитастој жлезди.

У односу на дистрибуцију испитаника према полу присутан је већи број испитаника женског пола у процентима и у групи са бенигнуим (65,5%), као и у групи са малигнуим нодусом (84,6%) штитасте жлезде, што је у складу и са другим студијама. Статистички постоји значајна разлика у учесталости малигнуог нодуса код женског пола [106,107].

У односу на узраст јављања у овом истраживању постоји статистички значајна разлика у просечној старости између испитиваних група, где је просечна старост у групи са малигнуим нодусом ($52,5 \pm 6,9$) статистички значајно већа у односу на групу са бенигнуим нодусом ($49,0 \pm 7,8$), што је ускладу са студијама које су рађене [108].

Значајан део истраживања посвећен је процени морфолошких карактеристика нодуса у штитастој жлезди на основу класичног ехосонографског испитивања у Б моду.

Ова истраживања истакла су које су све карактеристике нодуса у штитастој жлезди суспектне на малигнитет. Иако постоје дилеме о значају ових карактеристика, ипак се као

најзначајнији параметри издвајају: облик, величина, хомогеност, ехогеност и контуре односно ивице самих нодуса у штитастој жлезди [108-121].

У овом истраживању постоји статистички значајна разлика у учесталости облика нодуса између испитиваних група. Неправилни облик нодуса је чешће малигно измењен (26,9%), што је у складу са истраживањима других аутора [109,111-114,121].

Такође када говоримо о величини, односно запремини нодуса, у овом истраживању постоји високо статистички значајна разлика у запремини нодуса међу испитиваним групама. Просечна запремина малигно измењеног нодуса ($7,7\pm 1,7$) cm^3 је статистички значајно већа у односу на бенигне нодусе ($2,4\pm 0,9$) cm^3 . До сличних налаза дошли су и други аутори у својим истраживањима [110].

Хомогеност и ехогеност су ехосонографски параметри на основу којих су се могли издиферентовати нодуси у овом истраживању.

Постојала је статистички значајна разлика у учесталости хомогености нодуса међу испитиваним групама. Хетероген односно нехомогени нодус, је чешће заступљен код малигно измењених нодуса (88,5%). Ехогеност нодуса је параметар који се најчешће испитује приликом ехосонографске дијагностике нодуса у штитастој жлезди, и у овом истраживању постоји високо статистички значајна разлика у учесталости ехогености нодуса, између испитиваних група. Хипоехогени нодус је чешће малигно измењен (69,2%). Овакви резултати су приказани у многобројним студијама, што је у складу са резултатима у овом истраживању [108-120].

Последњи, свако не и најмање битан ехосонографски параметар који се прати у Б моду је и ограниченост, односно ивице тј. контуре самих нодуса.

У овом истраживању постоји статистички значајна разлика у учесталости контура између испитиваних група. Нејасне, недефинисане контуре односно ивице су чешће заступљене код малигно измењених нодуса (50%), што је у складу са истраживањима других аутора [108-120].

Посебан део истраживања је посвећен описивању калцификација. У нодусима штитасте жлезде калцификације се јављају као макрокалцификације (од аморфних и грубих, до финих, правилних), као и микрокалцификације. Детекција микрокалцификација је тежак и напоран процес у стандардном Б моду, и лако се могу превидети.

Развијањем новог модалитета MicroPure тестирања, дошло се до поузданије дијагностике микрокалцификација, које представљају један од знакова у нодусима штитасте жлезде, који су суспектне на малигнитет.

У овом истраживању присутне макрокалцификације су биле код 23,1% малигнух нодуса, и код 21,4% бенигнух нодуса, те није постојала статистички значајна разлика у присуству макрокалцификација код малигну измењених нодуса. У неким ранијим истраживањима постојала је статистички значајна разлика у изгледу макрокалцификација између бенигнух и малигнух нодуса. Hasan A. и остали у свом истраживању наводе да нема статистички значајне разлике у величини макрокалцификација између бенигнух и малигнух нодуса. Међутим изглед појединих макрокалцификација представља високо суспектан знак малигности. Неправилне, плеоморфне, више него шире макрокалцификације, су суспектне за малигнитет. Сличне резултате су добили у истраживању и Park et all., где наводе да су предиктори малигности нодуса макрокалцификације које су неправилне, неједнаке дебљине дуж циркумференце нодуса, више него шире итд. [122,123].

Присуство микрокалцификација, посебно оних недијагностикованих на класичном ехосонографском Б моду у овом истраживању је било код 65,4% малигнух нодуса и 24,1% бенигнух нодуса. Постојала је висока статистички значајна разлика у учесталости микрокалцификација између испитиваних група. Микрокалцификације детектоване MicroPure техником прегледа се чешће јављају код малигнух него код бенигнух нодуса. Када говоримо о патохистолошком типу, присуство микрокалцификација је процентуално најчешће било код папиларног карцинома (80,6%), затим оксифилног-онкоцитног (50%) и инсуларног карцинома штитасте жлезде (33,3%) (табела 34). Користећи ROC анализу, добијене су вредности сензитивности од 65,4%, и специфичности од 75,9%, док је зона испод криве (AUC) износила 0,706 (графикон 46).

Сама MicroPure техника прегледа представља ехосонографски модалитет који је једноставан, нешкодљив, лако изводљив, али још увек недовољно доступан метод испитивања, јер само поједини новији ехосонографски апарати имају софтверско решење у детекцији микрокалцификација. Добијени резултати су у складу са малобројним истраживањима других аутора који су добили сличне резултате, иако са не тако убедљивим вредностима сензитивности, специфичности и површине испод ROC криве [18, 124, 125].

Посебан део истраживања обухватао је и одређивање Колор Доплер (CD) сигнала у самим нодусима штитасте жлезде. Коришћењем CD сигнала, одређивао се и његов интензитет у нодусима, као и образац јављања Доплер сигнала (периферни, централни, или одсутни). Један део истраживања је обухватао и испитивање Доплер хемодинамских параметара и спектралној фреквенцијској анализи са одређивањем Доплер индекса протока горње и доње тиреоидне артерије. Као параметри дефинисани су индекс отпора (RI – resistance index), и максимална систолна брзина (PSV – peak systolic velocity). Вредности пулног индекса (PI), нису узете у разматрање због значајне зависности од срчане активности.

У овом истраживању није постојала статистички значајна разлика у учесталости интензитета Доплер сигнала између испитиваних група (табела 19), док је образац јављања Доплер сигнала међу групама варирао. Постојала је статистички значајна разлика у учесталости Доплер образаца, између група ($p=0,0406$), и то тако да је централни образац јављања Доплер сигнала (интранодални) био статистички чешћи код малигнух нодуса, што је у складу са студијама других истраживача [126-134].

Постоје бројне студије које су обрадиле испитивање Доплер параметера код бенигнух и малигну измењених нодуса у штитастој жлезди, а подаци који су нам доступни су варијабилни.

Наиме, многе студије говоре о томе да је централни образац Доплер сигнала предиктор малигнути нодуса, али само уколико се посматра комплементарно, односно заједно са другим параметрима малигнути који су добијени стандардним, класичним испитивањем

нодуса у штитастој жлезди Б модом, као што су хипоехогеност нодуса, нејасно дефинисане ивице као и присутне микрокалцификације [126, 127, 130-133].

Ови истраживачи у својим студијама приказују да су засебно, појединачно посматрање образаца Доплер сигнала, као и максимална систолна брзина и индекс протока параметри који сами по себи нису довољни показатељи малигности самих нодуса. Вредности сензитивности и специфичности у овим студијама су мале, уколико се ови параметри посматрају појединачно. Међутим уколико се посматрају заједно и синергистички, комплементарно са другим параметрима у класичном Б моду који су суспектни односно предиктори малигности, сензитивност и специфичност расту [130-133].

У једној студији је направљено поређење где се посматрао централни образац Доплер сигнала, заједно са компресионом еластографијом, и наводе да индекс отпора у поређењу са централним образцем Доплер сигнала може бити предиктор малигности, док скорови еластичности у поређењу са централним образцем Доплер сигнала нису показатељ малигности нодуса штитасте жлезде [128].

Постоје студије које указују на то да чак, иако би се комплементарно посматрао централни образац Доплер сигнала, заједно са микрокалцификацијама или неким другим предиктором малигности у стандардном снимању у Б моду, он би свакако представљао слаб предиктор малигности [129].

У студији коју је радио Sultan LR. са сарадницима, наводи се међутим да је централни образац Доплер сигнала довољан и као један, појединачни и представља добар показатељ малигности нодуса у штитастој жлезди [134].

Свакако постоје студије које нису показале повезаност централног образаца Доплер сигнала и малигности нодуса у штитастсој жлезди. У овим студијама се наводи да комплементарно посматрање предиктора малигности у класичном Б моду, заједно са централним образцем Доплер сигнала, смањује вредности сензитивности и специфичности, као и зону испод РОС криве, и да су предиктори малигности добијени Б

модом бољи и као такви једини предиктори, а сам централни образац Доплер сигнала то није [135-137].

Један део истраживања се базирао и на одређивању максималне систолне брзине и индекса отпора у горњој и доњој штитастој артерији код бенигних и малигних нодуса, и утврђивање да ли има разлике међу испитиваним групама. Резултати у овој студији су показали да нема статистички значајне разлике између средње вредности индекса отпора горње и доње штитасте артерије међу испитиваним групама (табела 17), као и да нема статистички значајне разлике између максималне систолне брзине горње и доње штитасте артерије међу испитиваним групама (табела 18).

Мерење индекса отпора, као и максималне систолне брзине горње и доње штитасте артерије јесу параметри који се испитују код постојања запаљенских промена у штитастој жлезди, и других дифузних промена у њој, док свакако нису параметри од значаја код фокалних, солитарних промена као што су то нодуси.

Скорашњи радови о нормалним вредностима индекса отпора и максималне систолне брзине ових артерија указују да смо још на почетку у укључивању ових параметара у стандардни дијагностички алгоритам испитивања нодуса штитасте жлезде, док се у само једном раду говори о овим вредностима и променама код полинодозне струме у дечијем добу, где су вредности индекса отпора биле ниже, а максималне систолне брзине повећане у односу на неизмењено ткиво штитасте жлезде. Укључивање ових параметара у стандардни дијагностички алгоритам је изазов, који може довести до другачијих и занимљивијих података од актуелних [138,139].

Резултати који су добијени овим истраживањем везано за параметре Доплер сигнала, би се поклопили најпре са истраживањима аутора који сматрају да централни образац Доплер сигнала сам по себи није довољан и поуздан параметар малигности нодуса штитасте жлезде. Уколико се посматра заједно са другим параметрима који су добијени класичним снимањем у Б моду као што су хипоехогеност, нејасне контуре нодуса, неправилан облик, присуство микрокалцификација, онда је такав нодус суспектно малигно измењен.

Најважнији део истраживања посвећен је еластографском тестирању нодуса. Истраживања у вези са применом еластографије у испитивању нодуса штитасте жлезде датирају још из 2007, и 2008 године у свету, а пионири су Fukunari са сарадницима[19], Rago са сарадницима [92] као и Asteria са сарадницима[93]. Прва примена је подразумевала скорове еластичности, применом компресионе *real time* еластографије, да би се затим допуњавала са одређивањем индекса отпора, и на тај начин од квалитативне методе, постајала семиквантитативна, као и квантитативна развијањем ARFI еластографије и shear wave еластографије смицајних таласа.

Код нас, у нашим установама и у данашње време доступност еластографије је мала, као и њено коришћење у свакодневном раду. Како због техничке немогућности на самим апаратима, услед непостојања софтверског пакета и застарелости опреме, тако и због необучености кадра за извођење саме технике.

У овом истраживању су коришћене две еластографске методе, прва је компресиона еластографија, а друга еластографија напрезања уз коришћење ARFI, која подразумева примену акустичког таласа, односно ултразвучне силе зрачења у реалном времену. Добијени резултати истраживања класификовани су у односу на колор скалу, и директним мерењем односа еластичности, односно напрезања нодуса штитасте жлезде. Процена колор скале вршена је у оквиру видног поља, односно FOV-a (*field of view*), на дисплеју екрана ехосонографског апарата, а мерење односа еластичности, односно напрезања нодуса, учињено је постављањем зона од интереса (ROI) на нодусе штитасте жлезде и околно нормално, неизмењено ткиво, у оквиру обе технике.

Применом колор скале у видном пољу дисплеја, добијен је спектар боја, које одговарају различитој еластичности нодуса и околног ткива. На основу спектра колор скале сви нодуси су калсификовани у пет скорова еластичности, од 1 до 5, где је скор 1 обухватао највећу еластичност односно најмању тврдоћу (пребојеност зелена, црвена, жута), до скор 5 који је обухватао најмању еластичност, односно највећу тврдоћу (плава пребојеност нодуса и перинодалног ткива). Индекс отпора (SR), исказан нумеричким вредностима, а ради боље систематизације и поређења добијених резултата истраживања, груписан је у односу на различиту дистрибуцију добијених отпора.

Позитивне ставове о примени компресионе еластографије у диференцијацији бенигнух од малигнух нодуса штитасте жлезде истичу поједини аутори у својим истраживањима [140-152]. Они у својим истраживањима сматрају компресиону еластографију као обећавајућу методу у диференцијацији бенигнух од малигнух нодуса у штитастој жлезди, али наглашавају да само засебно посматрање еластографских карактеристика нодуса, није довољно. Само у комбинацији са карактеристикама малигности нодуса у стандардном Б моду, као и Доплер карактеристикама, сензитивност и специфичност еластографског модалитета значајно расте [153-163].

Свакако поједини аутори наводе и лоше вредности сензитивности и специфичности компресионе еластографије у диференцијацији нодуса штитасте жлезде, и сматрају да ова техника није задовољавајућа у одређивању природе нодуса [164-167].

Резултати који су добијени у овом истраживању везано за компресиону еластографију су обећавајући. Користећи скорове еластичности, ROC анализом, за пресек вредности од скорa 2 (*cut off*), добијена је сензитивност 88,5% и специфичност 71%, а зона испод криве AUC 0,850 (графикон 38). Користећи индексе отпора ROC анализом, за пресек вредности од индекса отпора 2,45 (*cut off*), добијена сензитивност је 96,2% и специфичност 84,8%, а зона испод криве AUC 0,933 (графикон 41). Овако високе вредности сензитивности и специфичности за оба модалитета у компресионој еластографији су у складу са резултатима и других истраживања.

Pang T. и сарадници су добили вредности сензитивности од 83,7% и специфичности 89,6%, док је AUC износила 0,903, и указали на позитивне резултате компресионе (*strain*) еластографије у диференцијацији нодуса штитасте жлезде [140].

Wojtaszek-Nowicka M. и аутори су високе вредности сензитивности и специфичности добили за пресек вредности од скорa 2, као и индекса отпора 2,5, што је у складу са резултатима овог истраживања [141].

Поједине студије показују знатно више вредности индекса отпора, али и скорова еластичности као предиктора малигности нодуса штитасте жлезде.

У студији Yang J. са сарадницима, [142] указују на скорове 3 и 4 као предикторе малигности, а индекс отпора већи од 6,39 као предиктор малигности нодуса. Такође у

студији Cho YJ., са сарадницима [143], указују на средње вредности индекса отпора од 3,1 као предиктора малигности нодуса штитасте жлезде.

Esfahanian F. и аутори су као предикторе малигности добили еласто скорове 3 и 4, док је cut off за индекс отпора био 2 [149].

Cetin N. и аутори су добили cut off за скорове еластичности 3, док је за индекс отпора cut off био 2,485 [152].

Cantisani V. и аутори су добили високе вредности сензитивности и специфичности за индексе отпоре где је cut off 2,09, и знатно ниже вредности сензитивности и специфичности за скорове еластичности [161], што је у складу са резултатима овог истраживања.

Посебан значај компресионе еластографије истичу у студији Yi L. са сарадницима [144], где указују на позитивну корелацију виших вредности индекса отпора и папиларног карцинома. Они објашњавају да се услед фиброзе која се развија код папиларног карцинома као и стромалних калцификата, повећава тврдоћа саме промене, и самим тим добијају виши скорови еластичности, као и индекси отпора. Слични резултати су добијени и у студији Rago. са сарадницима [172], и истичу значај еластографије у дијагностици посебно папиларних карцинома, а мање фоликуларних, и других слабо диферентованих карцинома.

У студији Colakoglu B. са сарадницима [145], пореде предикторе малигности класичног ехосонографског снимања у Б моду, Доплер карактеристике као и еластографске карактеристике, и констатују да је ризик за малигни нодус 3,8 пута већи уколико је нодус хипоехоген, 5,8 пута већи ако постоји централни Доплер образац, 7,7 пута већи ако има микрокалцификације, а најбоље перформансе са сензитивношћу 100%, и специфичношћу 80,2% даје компресиона еластографија.

Високе вредности сензитивности и специфичности скорова еластичности, добијених компресионом еластографијом су приказали многи аутори у својим истраживањима. Пионири у овом истраживању Rago и Asteria са сарадницима, су добили вредности сензитивности од 97% и 94%, док су вредности специфичности били 100% односно 81% [92,93]. Међутим, оно што карактерише ове студије осим што представљају сам почетак

оваквог дијагностичког модалитета јесте и мањи број испитиваних нодуса, и то 92 у студији [92], односно 86 у студији [93].

У каснијим истраживањима високе вредности сензитивности и специфичности су потврђене и на већем узорку, а самим тим и дијагностичке перформансе скорова еластичности у диференцијацији нодуса.

У мета анализи из 2013.године, Razavi S.A. добија вредности сензитивности и специфичности од 82% за скорове еластичности, односно 89% и 82% за индексе отпора, и то значајно веће вредности од других параметара малигности добијених стандардним ехосонографским прегледом у Б моду, и Доплер сонографијом [162].

Такође у студији Azizi G. и сарадника из 2013. на узорку од 912 нодуса, са сензитивношћу скорова еластичности 80% и специфичношћу 70%, потврђују добре дијагностичке перформансе компресионе еластографије и скорова еластичности, у диференцијацији бенигнух од малигнух нодуса штитасте жлезде [163].

Посебан значај компресионе еластографије и скорова еластичности се огледа у малим нодусима испод 1cm, где је непоуздана класична ехосонографија у Б моду услед немогућности утврђивања свих дијагностичких параметара малигности код тако малих лезија, као и променама које су недефинисане, односно сумњиве цитолошке промене добијене биопсијом танком иглом. У таквим нодусима, значај компресионе еластографије и скорова еластичности има велику улогу, и може да помогне у смањењу непотребних хируршких интервенција [168,169].

Студије које указују на слабе и недовољно поуздане дијагностичке перформансе компресионе еластографије у диференцијацији нодуса штитасте жлезде су малобројне, а међу њима се издвајају студије Yang BR. са сарадницима, [164] и Franco Uliaque C. са сарадницима, [165] у којима се наводи да компресиона еластографија, скорови еластичности и индекси отпора, немају значаја у диференцијацији нодуса штитасте жлезде.

Међутим разлог за добијене ниске вредности сензитивности и специфичности у овим студијама, може да лежи у малом узорку. У првој студији је било обухваћено 80 нодуса, а у другој свега 19 малигну добијених нодуса након оперативног лечења.

Ретке су студије са већим бројем нодуса у истраживањима које указују на слабе и непоуздане вредности компресионе еластографије. У студији Н. Ј. Моон са сарадницима [166], на узорку од 703 нодуса, добијене су вредности сензитивности од 65%, и специфичности од 58% за скорове еластичности компресионом еластографијом, а у студији У. Ünlütürk са сарадницима [167], на узорку од 237 нодуса добијене су ниже дијагностичке перформансе компресионе еластографије у односу на класичну ехосонографију у Б моду.

Многе студије указују на велику улогу индекса отпора добијеног компресионом еластографијом, у диференцијацији нодуса штитасте жлезде.

Cantisani и сарадници [170], указују на високе вредности сензитивности и специфичности од 93% и 92%, индекса отпора у диференцијацији бенигну од малигну нодуса.

Више вредности индекса отпора су повезане са малигним нодусима у штитастој жлезди. У студији Chang. и сарадници [171], указују да иако индекси отпора могу да утичу на предвиђање малигну измењених нодуса штитасте жлезде, њихово одређивање не утиче на побољшање дијагностичких перформанси скорова еластичности. У овој студији индекс отпора преко 1,21 служи као гранична вредност као предиктор малигну нодуса. Међутим, у студији Razavi S.A са сарадницима [162], указују на боље перформансе индекса отпора компресионе еластографије од одређивања скорова еластичности, што је у складу са резултатима и овог истраживања.

Када говоримо о ограничењима и манама компресионе еластографије оне настају услед физичких принципа у извођењу саме технике, затим хистопатолошким карактеристикама нодуса, као и замкама које постоје приликом извођења ове технике.

Једна од најважнијих мана ове технике јесте што зависи од извођача и од јачине компресије на циљано ткиво. Уједначеност компресије на регију од интереса зависи од тренинга, односно увежбаности самог извођача, те тако постоје разлике у компресији истог извођача код различитог броја испитаника, а свакако постоје разлике и међу различитим извођачима у јачини компресије на регију од интереса [173].

Такође један од ограничавајућег фактора је свакако недостатак стандардизације саме методе, затим непознате стандардизоване вредности cut off за скорове еластичности и индексе отпора, као и нестандардизовано колорно мапирање у скорове еластичности [174].

Када се посматрају хистопатолошке карактеристике нодуса, фиброза нодуса повећава тврдоћу саме промене, и смањује његову еластичност. Иако је повезана са папиларним карциномом, постоје и фиброзно измењени бенигни нодуси, те на тај начин они представљају лажно позитивни резултат приликом компресионе еластографије.

Такође еластографија нодуса на морфолошки измењеној штитастој жлезди, најчешће запаљенске природе, може да даје погрешне информације о степену тврдоће и еластичности. Погрешне информације, односно лажно позитивни резултати се јављају код измењених нодуса са великим грубим макрокалцификацијама, које повећавају тврдоћу саме промене. Лажно негативни резултати се јављају код великих цистично измењених нодуса (колоидни нодуси) који су повећане еластичности и смањене тврдоће. Неадекватни резултати се добијају и код великих нодуса преко 5cm, где се не може тенхички исправно извести компресија сондом, као и код полинодозно измењене штитасте жлезде, где близина и бројност нодуса ремете добијене вредности еластичности. Све ово утиче на неадекватно добијене резултате и самим тим неадекватне информације, и управо су ово били критеријуми за искључивање из овог истраживања [170, 175, 180].

Посебна замка приликом еластографског тестирања нодуса јесу пулсације каротидне артерије. У неким студијама пулсације каротидне артерије су се користиле уместо компресије од стране извођача, и то да би се на неки начин елиминисале грешке приликом нестандардизоване јачине компресије како код истог извођача, тако и код различитих извођача.

Прва студија где се за добијање еластограма користила пулсација каротидне артерије јесте из 2007. године, Вае U. са сарадницима [176], а предност се огледала управо у томе што је била независна од извођача, односно није зависила од јачине компресије на регију од интереса. Затим се и у још неколико студија користило пулсирање заједничке каротидне артерије за добијање еластографских слика и еластографско тестирање, и у свим студијама наводе да су резултати били обећавајући [177, 179].

Ово истраживање се није базирало на добијању еластографских слика на основу пулсације каротидних артерија из више разлога.

Први је због тога што нису сви нодуси били у близини заједничке каротидне артерије, те пулсације у истој не би биле довољне за добијање адекватног еластограма. Такође, величина нодуса утиче на неадекватан еластограм. Наиме нодуси већи од 2cm, су исувише велики да би пулсације у каротидној артерији довеле до померања самог нодуса у целини, односно његове стишљивости.

Трећи разлог је тај што промене у самом зиду заједничке каротидне артерије у смислу атеросклеротских промена и плакова, повишен артеријски притисак, и најзад постојање аритмије, довело би свакако до неадекватних резултата и неправилног еластограма, који се не би адекватно интерпретирали [170].

Уместо пулсације заједничке каротидне артерије, да би се елиминисао ефекат неуједначености у компресији од старне извођача, развијена је, а и у овом истраживању испитивана, еластографија напрезања уз коришћење ARFI.

Еластографија напрезања уз коришћење ARFI, је базирана на ткивној деформацији на основу спољашње силе (напрезања) од стране саме сонде која генерише импулс силе акустичке радијације, који се затим преноси на зону од интереса (field of view-FOV), а затим посматра ткивна деформација кроз колорни приказ у реалном времену, где на основу различите пребојености, постоји различити степен тврдоће промене односно лезије. На овај начин се елиминише субјективност и индивидуалност у количини (јачини) силе коју оператор користи приликом извођења еластографије. Постоји неколико радова у којима су нодуси у штитастој жлезди испитивани еластографијом напрезања уз коришћење ARFI.

Резултати који су добијени у овом истраживању везано за еластографију напрезања уз коришћење ARFI су обећавајући и бољи у односу на компресиону еластографију. Користећи скорове еластичности, ROC анализом, за пресек вредности од скорa 2 (cut off), добијена је сензитивност 94,2% и специфичност 72,4%, а зона испод криве AUC 0,894 (графикон 39), што је разлика од 0,044 у односу на компресиону еластографију.

Користећи индексе отпора, ROC анализом, за пресек вредности од индекса отпора 2,65 (cut off), добијена је сензитивност 94,2% и специфичност 90,3%, а зона испод криве AUC 0,965 (графикон 42), што је разлика од 0,322 у односу на компресиону еластографију (графикон 43). Овако високе вредности сензитивности и специфичности за оба модалитета у еластографији напрезања уз коришћење АРФИ су у складу са резултатима и других истраживања, као и разлике у односу на компресиону еластографију [181-188].

У појединим студијама је показано да је еластографија напрезања уз коришћење АРФИ, са високим вредностима сензитивности и специфичности у диференцијацији нодуса штитасте жлезде [182,183,186,187]. Са сензитивношћу од 85,7%, специфичношћу од 96,18%, и зоном испод ROC криве од 0,922 у студији [183], добијени резултати су у складу са овим истраживањем.

Поједине студије су истакле значај еластографије напрезања уз коришћење АРФИ, и истичу њено преимућство у односу на компресиону еластографију са већим вредностима сензитивности, специфичности и зоном испод ROC криве [104, 184, 185, 188].

У студији Liu са сарадницима [104], добијене вредности сензитивности од 80%, специфичности од 89,7%, указују на то да је овај модалитет бољи у односу на компресиону еластографију. Слични резултати су добијени и у студији Zhan J. са сарадницима [188], где је AUC код компресионе еластографије износио 0,78, а AUC код АРФИ еластографије износио 0,94.

У овом истраживању од 52 малигно измењена нодуса штитасте жлезде, највећи део њих су били добро диферентовани карциноми и то папиларни карциноми 36 (69%) и фоликуларни карциноми 6 (11,5%), што је у складу са учесталости патохистолошких типова карцинома штитасте жлезде у другим студијама и истраживањима [172, 190-193].

У односу на скорове еластичности добијене на основу компресионе еластографије, највећи део папиларних карцинома 21 (58,3%) је био скорa 4, док је највећи део фоликуларних њих 4 (66,7%) био скорa 3. Слични резултати су добијени и коришћењем еластографије напрезања уз коришћење АРФИ, где је 20 папиларних карцинома (55,6%) било скорa 4, а 4 фоликулрна (66,6%) било скорa 3. (табела 30 и 31.)

У односу на индексе отпора добијене на основу компресионе еластографије, највећи део папиларних карцинома 20 (55,6%) и 5 фоликуларна (83,3%) су били са индексима преко 4, а слични резултати су добијени и код еластографије напрезања уз коришћење ARFI.

Интересантно је међутим да ниједан патохистолошки тип карцинома није био скор 1, нити код компресионе еластографије нити код еластографије напрезања уз коришћење ARFI, и занимљиво је да је 1 фоликуларни тип компресионом еластографијом имао индекс отпора између 0 и 2. Ово је ускалду са другим истраживањима у којима се наводи да је еластографска дијагностика папиларног карцинома лакша и поузданија у односу на фоликуларни карцином, из простог разлога што се код папиларног карцинома, који је узгред буди речено чешћи у популацији у односу на фоликуларни, често јавља фиброза као и стромалне микрокалцификације [144].

Да је еластографско доказивање папиларног карцинома поузданије и са већом сензитивношћу у односу на фоликуларни карцином, показали су и у студији Friedrich-Rust M. [192], где се наводи да од 53 тестираних нодуса, 46 су били бенигне етиологије, 6 је било папиларних карцинома и један фоликуларни. Неправилне контуре добијене класичним ехосонографским снимањем у Б моду су као предиктор малигности биле са сензитивношћу 57%, и специфичношћу 85%, скорови еластичности 3 и 4 као предиктори малигности су били са сензитивношћу од 86% и специфичношћу од 87%, и то управо због фоликуларног карцинома који је еластографски имао већу еластичност, и био нижег скор еластичности и нижих индекса отпора, у односу на папиларне карциноме где је сензитивност за скорове еластичности 3 и 4 била 100%. Ово ипак треба узети са резервом, због малог броја карцинома у укупном броју нодуса, али свакако указује на то да је фоликуларни патохистолошки тип велики имитатор, и може да доведе до лажно негативних резултата што је управо и био случај и у овој студији.

И у другим студијама наводе значај и велику дијагностичку моћ компресионе еластографије, и еластографије уз коришћење ARFI, у предикцији папиларних патохистолошких типова карцинома штитасте жлезде [189-193].

Сви ови резултати других студија су у складу са добијеним резултатима у овом истраживању. Са одређеном разликом се може констатовати да је еластографија напрезања уз коришћење ARFI поузданија метода у диференцијацији нодуса штитасте жлезде, мада се свакако високе вредности сензитивности и специфичности не могу одузети ни компресионој еластографији, која уколико се ради у складу са препорукама, доводи до жељених и позданих резултата. Свакако да би се елиминисао ефекат неуједначености јачине компресије од стране истраживача, саветује се уколико постоји могућност да се ради еластографија напрезања уз коришћење ARFI.

Постојање најнапредније, и технолошки најмлађе еластографске технике смицајних таласа (shear wave), и публикавање радова ове методе доживљава све већи тренд у данашње време. Међутим иако представља квантитативну методу где се добија брзина смицајних таласа, и на основу ње закључује о тврдоћи саме промене, постоји неколико спорних ставова везано за саму методу. Први је, да ова најновија и најмодернија метода, још увек технички није подржана од стране свих произвођача ехосонографских апарата. С` обзиром да произвођачи покушавају да понуде опцију ехосонографског апарата, којим је могуће тестирање неколико врста ткива и органа, а имајући у виду незаобилазан значај компресионе еластографије у процени промена пре свега у штитастој жлезди и дојкама, као и другим површним мекоткивним структурама, првенствено везано за примену еластографије у мекоткивним структурама зглобова, наметнула се опција еластографског напрезања. Треба имати у виду да се еластографија напрезања може извести на било којој дубини ткива, све док добијамо одговарајућу слику у Б моду, као и могућност одговарајућег ослобађања компресије, са могућностима реализације еластографског прегледа у реалном времену, али и уз коришћење ARFI технике, док се у техници смицајних таласа (shear wave), а у зависности од врсте опреме, често морају правити мале паузе ради оптимизације прегледа. То намеће став да је компресиона еластографија, иако најстарија еластографска техника и даље неопходна, и има своју значајну улогу у дијагностичком испитивању не само штитасте жлезде, него и других ткива и органа, како дојки, тако и у данашње време све чешће бубрега, и јетре.

Све еластографске методе и даље компромитује фактор прекомпресије. Мора се нагласити да је еластографија смицајних таласа квантитативна метода, са апсолутним

вредностима отпора у кРа, док компресиона еластографија и еластографија напрезања уз коришћење ARFI представљају квалитативну и семиквантитативну технику, где се приказује релативни отпор између различитих структура, и где просторна резолуција даје шире видно поље и квалитетнију колор мапу еластограма.

6. ЗАКЉУЧЦИ

- Нодуси штитасте жлезде представљају ограничену промену у структури ткива штитасте жлезде. Нодус није јединствен клинички ентитет, већ обухвата хетерогену групу промена у штитастој жлезди, која укључује и бенигна и малигна, али и дегенеративна и запаљенска обољења штитасте жлезде, те се зато различита обољења штитасте жлезде клинички манифестују нодусом.
- Одређивање природе нодуса штитасте жлезде је једно од круцијалних питања које ендокринолози и ендокрини хирурзи постављају дијагностичарима приликом *de novo* откривених нодуса на штитастој жлезди.
- Нодуси се могу јављати у штитастој жлезди као солитарни, или мултипли у склопу полинодозне струме. Приликом дијагностике солитарних нодуса у штитастој жлезди веома је важно одредити да ли је тај нодус ткивни (солидни) или цистични (колоидни), затим да ли је функционалан, или афункционалан, и најважније што прецизније и што је тачније могуће одредити и природу нодуса, да ли је бенигне природе или малигне.
- Клинички се нодуси могу поделити и на палпабилне и непалпабилне. Уколико је нодус већи од 1 cm, он се може палпирати, изузетно и нодуси мањи од 1cm, се могу палпирати уколико су површно постављени и на тај начин може се осетити нарушена архитектоника штитасте жлезде и посумњати на нодус. Непалпабилни се најчешће откривају применом различитих визуализационих метода дијагностике на првом месту ехосонографским испитивањем. Клиничком испитивању непалпабилних нодуса приступа се само уколико постоји сумња на малигну природу промене.
- Основни циљ свих дијагностичких процедура које се спроводе код пацијената са солитарним нодусом јесте да се донесе одлука о потреби за евентуалним хируршким лечењем, јер друга врста терапије нодуса скоро да и не постоји.
- Од дијагностичких процедура у евалуацији солитарног нодуса штитасте жлезде, примењују се стандардне и посебне дијагностичке методе. Различитим дијагностичким поступцима се утврђују морфолошке и функционалне карактеристике нодуса.

- Од свих нодуса штитасте жлезде укључених у ову студију 73,6% је бенигну, док је 26,4% малигну.
- Учесталост малигну нодуса штитасте жлезде је чешћа код особа женског пола у односу на мушки пол.
- Просечна старост у групи са малигну нодусом штитасте жлезде је статистички значајно већа у односу на групу са бенигну нодусом.
- Не постоји статистички значајна разлика у учесталости локализације нодуса у одређеном делу штитасте жлезде између испитиваних група.
- Посебна пажња у овом истраживању је посвећена морфолошким карактеристикама нодуса штитасте жлезде на основу ехосонографских параметара у испитиваним групама. Одређиван је облик нодуса, величина, ивице (контуре), хомогеност и ехогеност нодуса.
- Неправилан облик нодуса штитасте жлезде је чешће малигну измењен у односу на бенигну.
- Просечна запремина нодуса штитасте жлезде у групи са малигну нодусом, је статистички значајно већа у односу на групу са бенигну нодусом.
- Нејасне контуре нодуса штитасте жлезде су чешће заступљене код малигну измењених нодуса, у односу на бенигну нодусе.
- Хетерогеност (нехомогеност) нодуса штитасте жлезде је чешће заступљена код малигну измењених нодуса, у односу на бенигну нодусе.
- Хипоехогени нодус штитасте жлезде је чешће малигну измењен у односу на бенигну нодусе.
- Као новоразвијене технике прегледа нодуса штитасте жлезде коришћене су еластографија и MicroPure техника прегледа. У односу на скорове еластичности добијених компресионом еластографијом, постоји статистички значајна разлика између испитаника са бенигну нодусом штитасте жлезде, у односу на испитанике са малигну нодусом штитасте жлезде, и групу са уредним ткивом штитасте жлезде, као и између испитаника са малигну нодусом штитасте жлезде и уредним ткивом штитасте жлезде.
- У односу на скорове еластичности добијених еластографијом напрезања уз коришћење ARFI, постоји статистички значајна разлика између испитаника са

бенигним нодусом штитасте жлезде, у односу на испитанике са малигним нодусом штитасте жлезде, и групу са уредним ткивом штитасте жлезде, као и између испитаника са малигним нодусом штитасте жлезде и уредним ткивом штитасте жлезде.

- У односу на индексе отпора добијених компресионом еластографијом, постоји статистички значајна разлика између испитаника са бенигним нодусом штитасте жлезде, у односу на испитанике са малигним нодусом штитасте жлезде, и групи са уредним ткивом штитасте жлезде, као и између испитаника са малигним нодусом штитасте жлезде и уредним ткивом штитасте жлезде.
- У односу на индексе отпора добијених еластографијом напрезања уз коришћење ARFI, постоји статистички значајна разлика између испитаника са бенигним нодусом штитасте жлезде, у односу на испитанике са малигним нодусом штитасте жлезде, и групи са уредним ткивом штитасте жлезде, као и између испитаника са малигним нодусом штитасте жлезде и уредним ткивом штитасте жлезде.
- Не постоји статистички значајна разлика у учесталости макрокалцификација између бенигнух и малигнух нодуса штитасте жлезде.
- Постоји статистички значајна разлика у учесталости микрокалцификација између бенигнух и малигнух нодуса штитасте жлезде. Присуство микрокалцификација детектованих MicroPure техником прегледа је чешћа код малигнух нодуса штитасте жлезде у односу на бенигне нодусе.
- Посебан део истраживања обухватао је одређивање Доплер хемодинамских параметара. Нема статистички значајне разлике између средњих вредности индекса отпора горње тиреоидне артерије између бенигнух и малигнух нодуса штитасте жлезде, док такође нема статистички значајне разлике између средњих вредности индекса отпора доње тиреоидне артерије између бенигнух и малигнух нодуса штитасте жлезде.
- Нема статистички значајне разлике између максималне систолне брзине горње тиреоидне артерије између бенигнух и малигнух нодуса штитасте жлезде, док такође нема статистички значајне разлике између максималне систолне брзине доње тиреоидне артерије између бенигнух и малигнух нодуса штитасте жлезде.

- Не постоји статистички значајна разлика у учесталости интензитета Доплер сигнала између бенигнух и малигнух нодуса штитасте жлезде.
- Постоји статистички значајна разлика у учесталости образаца Доплер сигнала између испитиваних група. Присуство централног (интранодалног) образаца Доплер сигнала је чешће код малигнух нодуса у односу на бенигне нодусе.
- Не постоји статистички значајна разлика у различитом хормонском статусу (еутиреоидни, хипертиреоидни, хипотиреоидни) између бенигнух и малигнух нодуса штитасте жлезде.
- Постоји статистички значајна позитивна повезаност збирних индекса отпора (SR) добијених компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI.
- Постоји статистички значајна позитивна повезаност индекса отпора (SR) добијених компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI у групи са бенигнуим нодусом.
- Постоји статистички значајна позитивна повезаност индекса отпора (SR) добијених компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI у групи са малигнуим нодусом.
- Постоји статистички значајна позитивна повезаност збирних скорова еластичности добијених компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI.
- Постоји статистички значајна позитивна повезаност скорова еластичности добијених компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI у групи са бенигнуим нодусом.
- Постоји статистички значајна позитивна повезаност скорова еластичности добијених компресионом еластографијом и еластографијом напрезања уз коришћење ARFI у групи са малигнуим нодусом.
- ROC анализом скорова еластичности добијених компресионом еластографијом добијене су вредности сензитивности 88,5% и специфичности 71,0%, за пресек вредности од скорa 2.

- ROC анализом скорова елстичности добијених еластографијом напрезања уз коришћење ARFI добијене су вредности сензитивности 94,2% и специфичности 72,4%, за пресек вредности од скорa 2.
- ROC анализом индекса отпора добијених компресионом еластографијом добијене су вредности сензитивности 96,2% и специфичности 84,8%, за пресек вредности индекса отпора 2,45.
- ROC анализом индекса отпора добијених еластографијом напрезања уз коришћење ARFI добијене су вредности сензитивности 94,2% и специфичности 90,3%, за пресек вредности индекса отпора 2,65.
- ROC анализом присуства микрокалцификација детектованих MicroPure дијагностичким модалитетом добијене су вредности сензитивности 65,4% и специфичности 75,9%.
- ROC анализом FNAB добијене су вредности сензитивности 98,1% и специфичности 98,6%.
- Од 52 малигно измењена нодуса који су доказани дефинитивном патохистолошком анализом, 36 (69,2%) је било папиларних карцинома, 6 (11,5%) је било фоликуларних карцинома, 4 (7,7%) је било онкоцитних-оксифилних карцинома, 3 (5,8%) су била инсуларна карцинома, 1 (1,9%) је био анапластични, док су 2 (3,9%) била медуларна карцинома штитасте жлезде.
- И компресиона еластографија и еластографија напрезања уз коришћење АРФИ су се показале као поуздане и са високим вредностима сензитивности и специфичности у дијагностици папиларног карцинома, нешто ниже вредности и постојање лажно негативних резултата су забележене код фоликуларног карцинома штитасте жлезде.
- Значајан сегмент овог истраживања обухвата развој саме еластографске методе и њених модалитета. Ово истраживање по својој целовитости улази на листу референтних резултата ове методе у свету. Прегледом светске литературе уочава се да нема великог броја центара у којима су спроведена оваква истраживања, нарочито код нас. Циљ је да се прошири примена еластографских метода односно да се ова метода уврсти у стандардни дијагностички алгоритам испитивања нодуса штитасте жлезде, као и да се смањи број непотребних хируршких интервенција на

штитастој жлезди, нарочито након нејасних и сумњивих цитолошких налаза добијених биопсијом танком иглом. Предиктори малигности добијени еластографским тестирањем се не би смели посматрати појединачно, него само у комбинацији са другим предикторима добијених на основу класичног испитивања нодуса штитасте жлезде у Б моду, и Доплер хемодинамским параметрима. Минуциозност приликом прегледа, као и испитивање свих критеријума као и модалитета остају императив у дијагностичком алгоритму испитивања нодуса штитасте жлезде. Техничка опремљеност одређује и модалитет еластографског тестирања, али су сви резултати независно од примењене технике значајни за формирање базе података у Европи и свету.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Henry JF. Surgical Anatomy and Embriology of the Thyroid and Parathyroid Glands and Recurrent and External Laryngeal Nerves. In:Textbook of Endocrine Surgery, eds. Clark OH and Duh QY,Philadelphia,WB Saunders Company, 1997; 8-14.
2. Udelsman R., Thyroidectomy. In: Rob and Smith's Operative Surgery, eds. Carter DC, Russell RC and Pitt HA, Chapman and Hall, 1996: 1147-1158.
3. Lennquist S., Thyroidectomy. In:Textbook of Endocrine Surgery, eds. Clark OH and Duh QY,Philadelphia,WB Saunders Company, 1997; 147-153.
4. Lennquist S, Cahlin C, Smeds S. The superior laryngeal nerve in thyroid surgery. Surgery, 1987; 102:999-1008.
5. Lennquist S. The Laryngeal Nerves in Thyroid Surgery. In:Jon A. van Heerden(ed), Comon Problems in Endocrine Surgery,Chicago,Year Book Medical Publishers. 1989; 123-131.
6. Paunović I., Janković R., Tomić Lj., Diklić A., Batev N. Laringealni živci u hirurgiji štitaste žlezde. Timički medicinski glasnik, 1991; 16(1-2): 9-12.
7. Reed AF. Relations of inferior laryngeal nerve to inferior thyroid artery. Anat Rec. 1943; 85: 17-23.
8. Henry JF, Audiffret J, Denizot A. The non recurrent inferior laryngeal nerve: Review of 33 cases, including two on the left side. Surgery, 1988; 104: 977-984
9. Hamming JF, Roukema JA. Management of Regional Lymph Nodes in Papillary,Follicular and Medullary Thyroid Cancer. In:Textbook of Endocrine Surgery, eds. Clark OH and Duh QY,Philadelphia,WB Saunders Company, 1997; 155-166.
10. Ellenhorm JDI, Shah JP, Brennan MF. Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of the thyroid gland. Surgery, 1993; 114: 1078-1081.
11. Scheumann GFW, Gimm O, Wegener G, et al. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. World J Surg 1994; 18:559-567.

- 12.Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *Journal of Clinical Ultrasound* 1992; 20, 37–42.
- 13.Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Archives of Internal Medicine* 1994 154 1838–1840.
- 14.Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1955; 15 1270–1280.
- 15.Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003; 13 803–810.urg 1994; 18:559-567.
- 16.Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237 794–800.
17. Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, et al. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med* 2003; 22:1027–1031
- 18.Ciledag N, Arda K, Aribas BK, Aktas E, Köse SK. The utility of ultrasound elastography and MicroPure imaging in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Mar;198(3):W244-9.
- 19.Fukunari N. More accurate and sensitive diagnosis for thyroid tumors with elastography. *Medix Suppl* 2007: 16-19.
- 20.Hong Y, Liu X, Li Z, et al. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2009; 28:861–867
- 21.Kagoya R, Monobe H, Tojima H. Utility of elastography for differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143:230–234
- 22.Coquia SF, Chu LC, Hamper UM. The role of sonography in thyroid cancer. *Radiol. Clin. North. Am.* 2014 Nov;52(6):1283-94. doi: 10.1016/j.rcl.2014.07.007. Epub 2014 Aug 29.
- 23.Becker D, Bair HJ. Becker W et al. Thyroid autonomy with color-coded image-directed sonography; internal hypervascularisation for the recognition for autonomous adenomas. *J clin. Ultrasound* 1997; 25:63-9
- 24.Saleh A, Santen R, Maims J, et al. B-Mode-Sonographie und moderne dopplersonographische Methoden bei Krankheiten der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse. *Radiologe* 1998;38:344-54.

- 25.Ma B, Jia Y, Wang Q, Li X. Ultrasound of primary thyroid non-Hodgkin's lymphoma. Clin Imaging. 2014 Sep-Oct;38(5):621-6. doi: 10.1016/j.clinimag.2012.04.024. Epub 2014 Jun 23.
- 26.Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. Ann Intern Med 2000; 1339:696–700.
- 27.Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasoundguided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. Thyroid 1998; 8:989–995.
- 28.Cooper D, Doherty G.D., Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Thyroid 2009.,19, 11,1167
- 29.Pacini F, Burrioni L, Ciuli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence based approach. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2004 31 1443–1449.
- 30.Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. European Thyroid Cancer Taskforce: European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium European Journal of Endocrinology 2006; 154 787–803
- 31.Trbojevic B, Ciric J, Beleslin B, Žarkovic M. Mogućnosti u predoperativnoj dijagnozi tiroidnog maligniteta. Medicinski glasnik 2004. 11; 6, 15-26
- 32.Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004; 89 163–16
- 33.Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997; 82 338–341
- 34.Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003; 13:57–67.
- 35.Sand M, Gelos M, Sand D, Bechara FG, Bonhag G, Welsing E, et al. Serum calcitonin negative Medullary thyroid carcinoma World Journal of Surgical Oncology 2006, 4:97

36. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of Ultrasonography in the Management of Nodular Thyroid Disease *Ann Intern Med.* 2000; 133:696-700.
37. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 90: 1748–1751,
38. Rago T, Vitti P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules *Best Practice & Research Clinical Endocrinology Metabolism* 2008, 22, 6, 913–928,
39. Bastin S, Bolland MJ, Croxson MS. Role of ultrasound in the assessment of nodular thyroid disease *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2009; 53, 177–187
40. Wang HL, Zhang S, Xin XJ, Zhao LH, Li CX, Mu JL, et al. Application of Real-time Ultrasound Elastography in Diagnosing Benign and Malignant Thyroid Solid Nodules. *Cancer Biol Med.* 2012 Jun;9(2):124-7
41. Gharib H, Papini E. Thyroid Nodules: Clinical Importance, Assessment, and Treatment *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36, 707–735
42. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994; 69 (1):44–9.
43. Oertel YC. Cytopathology Reports from Fine Needle Aspirations of the Thyroid Gland: Can They Be Improved? *Thyroid* 2007,17, 1, 33-35
44. Yan Peng, Wang HH. A Meta-Analysis of Comparing Fine-Needle Aspiration and Frozen Section for Evaluating Thyroid Nodules *Diagn. Cytopathol.* 2008; 36: 916–920
45. Orlandi, A. Puscar, E. Capriata, H. Fideleff. Repeated Fine-Needle Aspiration of the Thyroid in Benign Nodular Thyroid Disease: Critical Evaluation of Long-Term Follow-Up *Thyroid* 2005, 15, 3, 274-278
46. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement *Radiology* 2005; 237:794–800
47. Hegedus L. Clinical practice: the thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351 (17): 1764–71
48. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998;128(5):386–94.

- 49.Kwak JY, Kim EK, Kim HJ, Kim MJ, Son EJ, Moon HJ. How to combine ultrasound and cytological information in decision making about thyroid nodules. *Eur Radiol.*2009;19:1923-1931.
- 50.Verde G, Papini E, Pacella CM, et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41:719-724.
- 51.Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid.* 2009;19:219-225.
- 52.Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules: One versus three treatments. *Thyroid.* 2006;16:763-768.
- 53.Tan GH, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med.* 1996; 156(20):2317-20
- 54.Lazarus J. Epidemiology and Prevention of Thyroid Disease in Pregnancy *Thyroid* 2002, 12, 10, 861-865
- 55.Guo-Pei Yu, J Chun-Lun Li, Branovan D, McCormick S, Schantz SP. Thyroid Cancer Incidence and Survival in the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Race/ Ethnicity Groups *Thyroid* 2010., 20, 5, 465-473.
- 56.Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and Primary Prevention of Thyroid Cancer. *Thyroid* 2002;12,10, 889-896
- 57.DeLellis, et al, editors: Tumours of Endocrine Organs – Pathology & Genetics. WHO classification of Tumours. IARC Press, Lyon, 2004
- 58.Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M,Codegone A, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular,and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients.*Cancer* 2004, 100:950–957
- 59.Dong-Jun Lim, Ki-Hyun Baek, Youn-Soo Lee, Woo-Chan Park, Mee-Kyoung Kim, Moo-Il Kang, et al. Clinical, Histopathological, and Molecular Characteristics of Papillary Thyroid Microcarcinoma *Thyroid*, 2007. 17,9,: 883-888
- 60.Pulcrano M, Boukheris H, Talbot M, Caillou B, Dupuy C, Virion A, et al. Poorly Differentiated Follicular Thyroid Carcinoma: Prognostic Factors and Relevance of Histological Classification *Thyroid.* 2007;17,7, 639-646
- 61.Bacherstier E, Riccabona G, Totosch G, Kemmler W, Oberaigner R. Moncayo M. Incidence and Clinical Characteristics of Thyroid Carcinoma After Iodine Prophylaxis in an Endemic Goiter Country *Thyroid.*1997;7,5,733-741

- 62.Vriens M, Suh I, Moses W, Kebebew E. 2009 Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 19:1343–1349.
- 63.Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia M, Cama A, Olschwang S. Germline mutations of the APC gene in patients with FAP associated thyroid carcinoma. Results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000., 85:286–292.
- 64.Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, Chan-Smutko G, Patel D, Shannon K, et al. Prevalence of thyroid cancer familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007., 5:367–373
- 65.Melanie L. Richards Familial Syndromes Associated with Thyroid Cancer in the Era of Personalized Medicine *Thyroid* 2010, 20, 7, 707-713
- 66.British Thyroid Association and Royal College of Physicians 2007 Guidelines for the management of thyroid cancer, 2nd Edition.
- 67.Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003., 237 399–407.
- 68.Baskin HJ, Duick DS, Levine RA. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA. Second Edition*, 2008 Springer Science+Business Media
- 69.Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. 2007 Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3590–3594.
- 70.Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim B, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004., 60:21–28
- 71.Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, et al. 2007 The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007, 100:29–35.
- 72.B. Trbojević, Đ. Marina, A. Đorđević, S. Savić, M. Stojković. Punkcija štitaste žlezde tankom iglom- kako poboljšati prednosti i otkloniti nedostatke? *Medicinski glasnik* 2008., 13,28, 66-76.
- 73.D’Avanzo A, Ituarte P, Treseler P et al. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid* 2004;14:453–8.

- 74.Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, Thomas PA, Wakely PE. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics* 1995, 95:46–49.
- 75.Urken ML. Prognosis and management of invasive well-differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43 (2):301-28)
- 76.Sobin et al. editors: *TNM Classification of Malignant Tumours*, Seventh edition, Wiley-Blackwell., 2009
- 77.Biljana Nedeljković-Beleslin, Ivan Paunović, Jasmina Ćirić, Mirjana Stojković, Miloš Žarković, Božo Trbojević. Papilarni karcinom i karcinom oksifilnih ćelija *Medicinski glasnik* 2009.,14,31,18-23.
- 78.Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005. 103:2269–2273
- 79.Diklić A. Savremeno hirurško lečenje malignih tumora štitaste žlezde. *Medicinski glasnik* 2009., 14,29, 19-36.
- 80.Mazzaferrri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract* 2000., 6:469–476.
- 81.Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B,Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2009., 144: 980–987.
- 82.Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH. False negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004, 14:207–215.
- 83.Gregory W. Randolph, Elizabeth N. Pearce. Surgery of Well Differentiated Thyroid Carcinoma: The pendulum swings back in the central neck. *Endocrine Practice* 2010, 1:-1, 1-16.
- 84.Nam Seop Lee, Ja Seong Bae, So-Ryeong Jeong, Chan Kwon Jung, Dong Jun Lim, Woo Chan Park, et al. Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Journal of the Korean Surgical Society* 2010, 78:2, 82.
- 85.Gregory W. Randolph The Importance of Pre- and Postoperative Laryngeal Examination for Thyroid Thyroid 2010., 20:5, 453-458.
86. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, et al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009., 19:1043–1048.

- 87.Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. 2005 The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 71:731–734.
- 88.Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, et al. 2002 Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 12:707–711
- 89.Kim TH, Yang DS, Jung KY, Kim CY, Choi MS. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:1006–1012.
- 90.Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, et al. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003, 15:337–341.
- 91.Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 73:795–801.277.
- 92.Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2917–2922.
- 93.Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008;18:523–531.
- 94.Barr RG. *Elastography A Practical Approach*. Thieme Medical Publishers, 2017; Introduction to Elastography and Principles of Elastography, 1-24.
95. Frey H. [Real-time elastography: a new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity][in German] *Radiologe* 2003;43(10):850- 855.
96. Dietrich CF. Real-time tissue elastography: multiple clinical applications, multiple clinical solutions. *Endosk Heute* 2012; 24:177-212.
97. Wells PN, Liang HD. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *J R Soc Interface* 2011; 8(64):1521-1549.
98. Zhang YF, Xu HX, Xu JM, Liu C, Guo LH, Liu LN et al. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography in the Diagnosis of Thyroid Nodules: Useful or Not Useful? *Ultrasound Med Biol*. 2015 Oct;41(10):2581-93.

99. Liu J, Zheng D, Li Q, Tang X, Luo Z, Yuan Z, et al. A predictive model of thyroid malignancy using clinical, biochemical and sonographic parameters for patients in a multi-center setting. *BMC Endocr Disord.* 2018 Mar 7;18(1):17. doi: 10.1186/s12902-018-0241-7.
100. Patell R, Mikhael A, Tabet M, Bena J, Berber E, Nasr C. Assessing the utility of preoperative serum thyroglobulin in differentiated thyroid cancer: a retrospective cohort study. *Endocrine.* 2018 Sep;61(3):506-510. doi: 10.1007/s12020-018-1643-z. Epub 2018 Jun 15.
101. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria. *J Ultrasound Med.* 2004; 23(11):1455-64. [PMID: 15498910] 6.
102. Menzilcioglu MS, Duymus M, Avcu S. Sonographic Elastography of the Thyroid Gland. *Pol. J Radiol.* 2016; 81: 152–156. [DOI: 10.12659/PJR.896178]
103. Pandey NN, Pradhan GS, Manchanda A, Garg A. Diagnostic Value of Acoustic Radiation Force Impulse Quantification in the Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *Ultrason Imaging.* 2017 Sep;39(5):326-336. doi: 10.1177/0161734617706170. Epub 2017 May 4.
104. Liu BJ, Lu F, Xu HX, Guo LH, Li DD, Bo XW, et al. The diagnosis value of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for thyroid malignancy without highly suspicious features on conventional ultrasound. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Sep 15;8(9):15362-72. eCollection 2015.
105. Zhang FJ, Han RL, Zhao XM. The value of virtual touch tissue image (VTI) and virtual touch tissue quantification (VTQ) in the differential diagnosis of thyroid nodules. *Eur J Radiol.* 2014 Nov;83(11):2033-40. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.08.011. Epub 2014 Aug 27.
106. Lang BH, Woo YC, Wong CKH. High-Intensity Focused Ultrasound for Treatment of Symptomatic Benign Thyroid Nodules: A Prospective Study. *Radiology.* 2017 Sep;284(3):897-906. doi: 10.1148/radiol.2017161640. Epub 2017 Apr 18
107. Fontana T, Izzo M, Venturelli P, Lentini VL, Falco N, Gulotta L, et al. Thyroid neoplasms: surgical and cyto-histopathological connections on a six year cases study. *G Chir.* 2018 May-Jun;39(3):158-165.
108. Kim JH, Na DG, Lee H. Ultrasonographic Echogenicity and Histopathologic Correlation of Thyroid Nodules in Core Needle Biopsy Specimens. *Korean J Radiol.* 2018 Jul-Aug;19(4):673-681. doi: 10.3348/kjr.2018.19.4.673. Epub 2018 Jun 14.
109. Arpana, Panta OB, Gurung G, Pradhan S. Ultrasound Findings in Thyroid Nodules: A Radio-Cytopathologic Correlation. *J Med Ultrasound.* 2018 Apr-Jun;26(2):90-93. doi: 10.4103/JMU.JMU_7_17. Epub 2018 May 7.

110. Rocha TG, Rosario PW, Silva AL, Nunes MB, Silva TH, de Oliveira PHL, et al. Ultrasonography Classification of the American Thyroid Association for Predicting Malignancy in Thyroid Nodules >1cm with Indeterminate Cytology: A Prospective Study. *Horm Metab Res.* 2018 Aug;50(8):597-601. doi: 10.1055/a-0655-3016. Epub 2018 Aug 6.
111. Woliński K, Szkudlarek M, Szczepanek-Parulska E, Ruchała M. Usefulness of different ultrasound features of malignancy in predicting the type of thyroid lesions: a meta-analysis of prospective studies. *Pol. Arch Med Wewn.* 2014;124(3):97-104. [PMID: 24473342]
112. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust.* 2018 Jul 16;209(2):92-98.
113. Jin XZ, Lu WW, Zhang HF, Yan YY, Gu XL. Comparative study on the diagnostic values of different ultrasound technologies for malignant thyroid nodules. *Oncol Lett.* 2018 Jul;16(1):910-914. doi: 10.3892/ol.2018.8706. Epub 2018 May 14.
114. Oliveira CM, Costa RA, Patrício M, Estêvão A, Graça B, Caseiro-Alves F. Sonographic Criteria Predictive of Malignant Thyroid Nodules: Which Lesions Should be Biopsied? *Acad Radiol.* 2018 Feb;25(2):213-218. doi: 10.1016/j.acra.2017.09.006. Epub 2017 Nov 16.
115. Pathirana AA, Bandara KG, Faleel MA, Kuruppumullage SD, Solangarachchi N, Rupasinghe RD, et al. A sonographic scoring system to assess the risk of thyroid malignancy. *Ceylon Med J.* 2016 Mar;61(1):32-4. doi: 10.4038/cmj.v61i1.8268.
116. Xie C, Cox P, Taylor N, LaPorte S. Ultrasonography of thyroid nodules: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2016 Feb;7(1):77-86. doi: 10.1007/s13244-015-0446-5. Epub 2015 Nov 26.
117. Xu SY, Zhan WW, Wang WH. Evaluation of Thyroid Nodules by a Scoring and Categorizing Method Based on Sonographic Features. *J Ultrasound Med.* 2015 Dec;34(12):2179-85. doi: 10.7863/ultra.14.11041. Epub 2015 Oct 27.
118. Zhang Y, Luo YK, Tang J, Li M, Wang ZL, Wen Q. Clinical Value of Ultrasonography in Diagnosing Diffuse Thyroid Diseases Accompanied with Suspicious Nodules *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2015 Jun;37(3):290-3. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.03.008.
119. Tatar IG, Kurt A, Yilmaz KB, Doğan M, Hekimoglu B, Hucumenoglu S. The role of elastosonography, gray-scale and colour flow Doppler sonography in prediction of malignancy in thyroid nodules. *Radiol Oncol.* 2014 Nov 5;48(4):348-53. doi: 10.2478/raon-2014-0007. eCollection 2014 Dec.
120. Azar N, Lance C, Nakamoto D, Michael C, Wasman J. Ultrasonographic thyroid findings suspicious for malignancy. *Diagn Cytopathol.* 2013 Dec;41(12):1107-14. doi: 10.1002/dc.23058.

121. Bonavita JA. Sonographic patterns of benign thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Jan;198(1):W102-3. doi: 10.2214/AJR.11.7737.
122. Hasan Aydm, Kemal Arda. Do Intranodular Macrocalcifications Really Play an Important Role in Sonographic Prediction of Malignancy? *Yonsei Med J.* 2014 Sep 1; 55(5): 1450–1451.
123. Park YJ, Kim JA, Son EJ, Youk JH, Kim EK, Kwak JY, et al. Thyroid nodules with macrocalcification: sonographic findings predictive of malignancy. *Yonsei Med J.* 2014 Mar;55(2):339-44. doi: 10.3349/ymj.2014.55.2.339.
124. Migda B, Słapa R, Bierca J, Slowińska-Srzednicka J, Migda A, Dobruch-Sobczak K et al. Differentiation of thyroid nodules in multinodular goiter with the application of technical ultrasound advances - initial results. *Endokrynol Pol.* 2016;67(2):157-65. doi: 10.5603/EP.a2016.0026. Epub 2016 Feb 17.
125. Wang YH, Wen DH, Liu XY, Li XJ, Li YH, Xue G. Assess the diagnostic value of MicroPure system with ultrasonography combined with mSMI in diagnosing thyroid nodules in TI-RADS 3 and 4. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2017 Feb 5;31(3):180-184. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.03.004.
126. Kalantari S. The Diagnostic Value of Color Doppler Ultrasonography in Predicting Thyroid Nodules Malignancy. *Int Tinnitus J.* 2018 Jun 1;22(1):35-39. doi: 10.5935/0946-5448.20180006.
127. Butrón-García ÁF, Méndez-García M. Usefulness of Doppler ultrasound-obtained resistance index in thyroid nodules with ultrasonographic malignant characteristics. *Gac Med Mex.* 2018;154(2):161-164. doi: 10.24875/GMM.18002417.
128. Götzberger M, Krueger S, Gärtner R, Reincke M, Pichler M, Assmann G, et al. Comparison of color-Doppler and qualitative and quantitative strain-elastography for differentiation of thyroid nodules in daily practice. *Hormones (Athens).* 2016 Apr;15(2):197-204. doi: 10.14310/horm.2002.1673.
129. Li RQ, Yuan GH, Chen M, Shao YM, Zhu SN, Zhang JQ, et al. Evaluation of Diagnostic Efficiency of Ultrasound Features on Malignant Thyroid Nodules in Chinese Patients . *Chin Med J (Engl).* 2016 Aug 5;129(15):1784-8. doi: 10.4103/0366-6999.186643.
130. Palaniappan MK, Aiyappan SK, Ranga U. Role of Gray Scale, Color Doppler and Spectral Doppler in Differentiation Between Malignant and Benign Thyroid Nodules. *J Clin Diagn Res.* 2016 Aug;10(8):TC01-6. doi: 10.7860/JCDR/2016/18459.8227. Epub 2016 Aug 1.

131. Rios A, Torregrosa B, Rodríguez JM, Rodríguez D, Cepero A, Abellán MD, et al. Ultrasonographic risk factors of malignancy in thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg*. 2016 Sep;401(6):839-49. doi: 10.1007/s00423-016-1451-y. Epub 2016 Jun 4.
132. Unsal O, Akpınar M, Turk B, Ucak I, Ozel A, Kayaoglu S, et al. Sonographic scoring of solid thyroid nodules: effects of nodule size and suspicious cervical lymph node. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017 Jan - Feb;83(1):73-79. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.01.013. Epub 2016 Apr 19
133. Lacout A, Chevenet C, Salas J, Marcy PY. Thyroid Doppler US: Tips and tricks. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016 Apr;60(2):210-5. doi: 10.1111/1754-9485.12424. Epub 2015 Dec 10.
134. Sultan LR, Xiong H, Zafar HM, Schultz SM, Langer JE, Sehgal CM. Vascularity assessment of thyroid nodules by quantitative color Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2015 May;41(5):1287-93. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.01.001. Epub 2015 Feb 9.
135. Yoon JH, Shin HJ, Kim EK, Moon HJ, Roh YH, Kwak JY. Quantitative Evaluation of Vascularity Using 2-D Power Doppler Ultrasonography May Not Identify Malignancy of the Thyroid. *Ultrasound Med Biol*. 2015 Nov;41(11):2873-83. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.07.009. Epub 2015 Aug 19.
136. Rosario PW, Silva AL, Borges MA, Calsolari MR. Is Doppler ultrasound of additional value to gray-scale ultrasound in differentiating malignant and benign thyroid nodules? *Arch Endocrinol Metab*. 2015 Feb;59(1):79-83. doi: 10.1590/2359-3997000000014
137. Khadra H, Bakeer M, Hauch A, Hu T, Kandil E. Is vascular flow a predictor of malignant thyroid nodules? A meta-analysis. *Gland Surg*. 2016 Dec;5(6):576-582. doi: 10.21037/gs.2016.12.14.
138. Joish UK, Kavitha Y, Reddy RH, Prabhu AS, Kumar MC, Siddharth MC. Doppler indices of superior thyroid artery in clinically euthyroid adults. *Indian J Radiol Imaging*. 2018 Jan-Mar;28(1):10-13. doi: 10.4103/ijri.IJRI_194_17.
139. Mahmutyazicioğlu K, Turgut M. Doppler evaluation of the thyroid in pediatric goiter. *J Clin Ultrasound*. 2004 Jan;32(1):24-8.
140. Pang T, Huang L, Deng Y, Wang T, Chen S, Gong X, et al. Logistic regression analysis of conventional ultrasonography, strain elastosonography, and contrast-enhanced ultrasound characteristics for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *PLoS One*. 2017 Dec 11;12(12):e0188987. doi: 10.1371/journal.pone.0188987. eCollection 2017.
141. Wojtaszek-Nowicka M, Słowińska-Klencka D, Sporny S, Popowicz B, Kuzdak K, Pomorski L. The efficiency of elastography in the diagnostics of follicular lesions and nodules

with an unequivocal FNA result. *Endokrynol Pol.* 2017;68(6):610-622. doi: 10.5603/EP.a2017.0050. Epub 2017 Oct 12.

142. Yang J, Song Y, Wei W, Ruan L, Ai H. Comparison of the effectiveness of ultrasound elastography with that of conventional ultrasound for differential diagnosis of thyroid lesions with suspicious ultrasound features. *Oncol Lett.* 2017 Sep;14(3):3515-3521. doi: 10.3892/ol.2017.6644. Epub 2017 Jul 21.

143. Cho YJ, Ha EJ, Han M, Choi JW. US Elastography Using Carotid Artery Pulsation May Increase the Diagnostic Accuracy for Thyroid Nodules with US-Pathology Discordance. *Ultrasound Med Biol.* 2017 Aug;43(8):1587-1595. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.04.007. Epub 2017 May 17

144. Yi L, Qiong W, Yan W, Youben F, Bing H. Correlation between Ultrasound Elastography and Histologic Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma. *Sci Rep.* 2017 Mar 22;7:45042. doi: 10.1038/srep45042

145. Colakoglu B, Yildirim D, Alis D, Ucar G, Samanci C, Ustabasioglu FE, et al. Elastography in Distinguishing Benign from Malignant Thyroid Nodules. *J Clin Imaging Sci.* 2016 Dec 29;6:51. doi: 10.4103/2156-7514.197074. eCollection 2016.

146. Paredes-Manjarrez C, Magdalena-Buitrago A, Meza-Hernández G, Camacho-Zarco E, Avelar-Garnica FJ, Tanus-Hajj J, et al. Elastography in the evaluation of thyroid nodules. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(Suppl 4):S402-S407.

147. Xue J, Cao XL, Shi L, Lin CH, Wang J, Wang L. The diagnostic value of combination of TI-RADS and ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *Clin Imaging.* 2016 Sep-Oct;40(5):913-6. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.04.014. Epub 2016 Apr 30.

148. Menzilcioglu MS, Duymus M, Avcu S. Sonographic Elastography of the Thyroid Gland. *Pol J Radiol.* 2016 Apr 8;81:152-6. doi: 10.12659/PJR.896178. eCollection 2016.

149. Esfahanian F, Aryan A, Ghajarzadeh M, Yazdi MH, Nobakht N, Burchi M. Application of Sonoelastography in Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *Int J Prev Med.* 2016 Mar 9;7:55. doi: 10.4103/2008-7802.178355. eCollection 2016.

150. Friedrich-Rust M, Vorlaender C, Dietrich CF, Kratzer W, Blank W, Schuler A, et al. Evaluation of Strain Elastography for Differentiation of Thyroid Nodules: Results of a Prospective DEGUM Multicenter Study. *Ultraschall Med.* 2016 Jun;37(3):262-70. doi: 10.1055/s-0042-104647. Epub 2016 Apr 12.

151. Park VY, Kim EK, Kwak JY, Yoon JH, Kim MJ, Moon HJ. Thyroid Imaging Reporting and Data System and Ultrasound Elastography: Diagnostic Accuracy as a Tool in

Recommending Repeat Fine-Needle Aspiration for Solid Thyroid Nodules with Non-Diagnostic Fine-Needle Aspiration Cytology. *Ultrasound Med Biol.* 2016 Feb;42(2):399-406. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.10.011. Epub 2015 Nov 21.

152. Cetin N, Yücel C, Göçün PU, Kurt SA, Taneri F, Oktar S, et al. The efficiency of ultrasound elastography in the differential diagnosis of thyroid nodules. *JBR-BTR.* 2015 Jan-Feb;98(1):20-6.

153. Ahn HS, Lee JB, Seo M, Park SH, Choi BI. Distinguishing benign from malignant thyroid nodules using thyroid ultrasonography: utility of adding superb microvascular imaging and elastography. *Radiol Med.* 2018 Apr;123(4):260-270. doi: 10.1007/s11547-017-0839-2. Epub 2017 Dec 16.

154. Liu MJ, Men YM, Zhang YL, Zhang YX, Liu H. Improvement of diagnostic efficiency in distinguishing the benign and malignant thyroid nodules via conventional ultrasound combined with ultrasound contrast and elastography. *Oncol Lett.* 2017 Jul;14(1):867-871. doi: 10.3892/ol.2017.6245. Epub 2017 May 24.

155. Seong M, Shin JH, Hahn SY. Ultrasound Strain Elastography for Circumscribed Solid Thyroid Nodules without Malignant Features Categorized as Indeterminate by B-Mode Ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2016 Oct;42(10):2383-90. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.011. Epub 2016 Jul 20.

156. Sui X, Liu HJ, Jia HL, Fang QM. Contrast-enhanced ultrasound and real-time elastography in the differential diagnosis of malignant and benign thyroid nodules. *Exp Ther Med.* 2016 Aug;12(2):783-791. Epub 2016 May 17.

157. Magri F, Chytiris S, Chiovato L. The role of elastography in thyroid ultrasonography. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016 Oct;23(5):416-22. doi: 10.1097/MED.0000000000000274.

158. Elsayed NM, Elkhatib YA. Diagnostic Criteria and Accuracy of Categorizing Malignant Thyroid Nodules by Ultrasonography and Ultrasound Elastography with Pathologic Correlation. *Ultrason Imaging.* 2016 Mar;38(2):148-58. doi: 10.1177/0161734615584906. Epub 2015 May 1.

159. Choi WJ, Park JS, Koo HR, Kim SY, Chung MS, Tae K. Ultrasound elastography using carotid artery pulsation in the differential diagnosis of sonographically indeterminate thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Feb;204(2):396-401. doi: 10.2214/AJR.14.12871.

160. Shao J, Shen Y, Lü J, Wang J. Ultrasound scoring in combination with ultrasound elastography for differentiating benign and malignant thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Aug;83(2):254-60. doi: 10.1111/cen.12589. Epub 2014 Oct 16.

161. Cantisani V, Maceroni P, D'Andrea V, Patrizi G, Di Segni M, De Vito C., et al. Strain ratio ultrasound elastography increases the accuracy of colour-Doppler ultrasound in the evaluation of Thy-3 nodules. A bi-centre university experience. *Eur Radiol.* 2016 May;26(5):1441-9. doi: 10.1007/s00330-015-3956-0. Epub 2015 Sep 4.
162. Razavi S.A, T. A. Hadduck, G. Sadigh, and B. A. Dwamena, “Comparative effectiveness of elastographic and b-mode ultrasound criteria for diagnostic discrimination of thyroid nodules: a meta-analysis,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 200, no. 6, pp. 1317–1326, 2013.
163. Azizi G, J. Keller, M. Lewis, D. Puett, K. Rivenbark, C. Malchoff, “Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: a prospective study,” *Thyroid*, vol. 23, no. 6, pp. 734–740, 2013.
164. Yang BR, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, Park VY, Kwak JY. Qualitative and Semiquantitative Elastography for the Diagnosis of Intermediate Suspicious Thyroid Nodules Based on the 2015 American Thyroid Association Guidelines. *J Ultrasound Med.* 2018 Apr;37(4):1007-1014. doi: 10.1002/jum.14449. Epub 2017 Oct 16.
165. Franco Uliaque C, Pardo Berdún FJ, Laborda Herrero R, Pérez Lórenz C. Usefulness of semiquantitative elastography in predicting malignancy in thyroid nodules. *Radiologia.* 2016 Sep-Oct;58(5):366-72. doi: 10.1016/j.rx.2016.05.001. Epub 2016 Jun 11.
166. H. J. Moon, J. M. Sung, E.-K. Kim, J. H. Yoon, J. H. Youk, and J. Y. Kwak, “Diagnostic performance of gray- scale US and elastography in solid thyroid nodules,” *Radiology*, vol. 262, no. 3, pp. 1002–1013, 2012.
167. U. Ünlütürk, M. F. Erdogan, Ö. Demir, S. Güllü, and N. Başkal, “Ultrasound elastography is not superior to grayscale ultrasound in predicting malignancy in thyroid nodules,” *Thyroid*, vol. 22, no. 10, pp. 1031–1038, 2012.
168. Trimboli, R. Guglielmi, S. Monti et al., “Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography: a prospective multicenter study,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 97, no. 12, pp. 4524–4530, 2012.
169. Y. Wang, H.-J. Dan, H.-Y. Dan, T. Li, and B. Hu, “Differential diagnosis of small single solid thyroid nodules using real-time ultrasound elastography,” *Journal of International Medical Research*, vol. 38, no. 2, pp. 466–472, 2010.
170. V. Cantisani, H. Grazhdani, P. Ricci et al., “Q-elastosonography of solid thyroid nodules: assessment of diagnostic efficacy and interobserver variability in a large patient cohort,” *European Radiology*, vol. 24, no. 1, pp. 143–150, 2014.

171. Y. Chong, J. H. Shin, E. S. Ko, and B.-K. Han, “Ultrasonographic elastography of thyroid nodules: is adding strain ratio to colour mapping better?” *Clinical Radiology*, vol. 68, no. 12, pp. 1241
172. B. Cakir, C. Aydin, B. Korukluoğlu et al., “Diagnostic value of elastosonographically determined strain index in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules,” *Endocrine*, vol. 39, no. 1, pp. 89–98, 2011. –1246, 2013.
172. Rago T, Scutari M, Loiacono V, Santini F, Tonacchera M, Torregrossa L, et al. Low Elasticity of Thyroid Nodules on Ultrasound Elastography Is Correlated with Malignancy, Degree of Fibrosis, and High Expression of Galectin-3 and Fibronectin-1. *Thyroid*. 2017 Jan;27(1):103-110. doi: 10.1089/thy.2016.0341. Epub 2016 Dec 21.
173. S. H. Park, S. J. Kim, E. K. Kim et al., “Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant thyroid nodules,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 193, no. 5, pp. W416–W423, 2009.
174. B. S. Garra, “Elastography: current status, future prospects, and making it work for you,” *Ultrasound Quarterly*, vol. 27, no. 3, pp. 177–186, 2011.
175. E. Szczepanek-Parulska, K. Woliński, A. Stangierski, E. Gurgul, and M. Ruchała, Biochemical and ultrasonographic parameters influencing thyroid nodules elasticity, *Endocrine*, vol. 47, no. 2, pp. 519–527, 2014.
176. U. Bae, M. Dighe, T. Dubinsky, S. Minoshima, V. Shamdasani, and Y. Kim, “Ultrasound thyroid elastography using carotid artery pulsation: preliminary study,” *Journal of Ultrasound in Medicine*, vol. 26, no. 6, pp. 797–805, 2007.
177. Dighe M., Bae U., Richardson M. L., Dubinsky T. J., Minoshima S., Kim Y. Differential diagnosis of thyroid nodules with US elastography using carotid artery pulsation. *Radiology*. 2008;248(2):662–669. doi: 10.1148/radiol.2482071758.
178. Luo S., Kim E.-H., Dighe M., Kim Y. Screening of thyroid nodules by ultrasound elastography using diastolic strain variation. *Proceedings of the IEEE Annual International Conference of Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC '09)*; September 2009; Minneapolis, Minn, USA. IEEE; pp. 4420–4423.
179. Dighe M., Kim J., Luo S., Kim Y. Utility of the ultrasound elastographic systolic thyroid stiffness index in reducing fine-needle aspirations. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2010;29(4):565–574.
180. Samir AE. The role and value of ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules. *Cancer Cytopathol*. 2016 Nov;124(11):765-766. doi: 10.1002/cncy.21782. Epub 2016 Oct 25.

181. Yildirim D, Samanci C, Ustabasioglu FE, Alis D, Colakoglu B, Bakır A, et al. A dilemma at gray scale thyroid ultrasound: microcalcification or not? Differentiation with Acoustic Radiation Force Impulse Imaging-Virtual Touch Imaging. *Med Ultrason*. 2016 Dec 5;18(4):452-456. doi: 10.11152/mu-872.
182. Zhang F, Zhao X, Han R, Du M, Li P, Ji X. Comparison of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging and Strain Elastography in Differentiating Malignant From Benign Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med*. 2017 Dec;36(12):2533-2543. doi: 10.1002/jum.14302. Epub 2017 Jun 24.
183. Pandey NN, Pradhan GS, Manchanda A, Garg A. Diagnostic Value of Acoustic Radiation Force Impulse Quantification in the Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *Ultrason Imaging*. 2017 Sep;39(5):326-336. doi: 10.1177/0161734617706170. Epub 2017 May 4.
184. Chen BD, Xu HX, Zhang YF, Liu BJ, Guo LH, Li DD, et al. The diagnostic performances of conventional strain elastography (SE), acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging and point shear-wave speed (pSWS) measurement for non-calcified thyroid nodules. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(3):259-273. doi: 10.3233/CH-16178.
185. Xu JM, Xu XH, Xu HX, Zhang YF, Zhang J, Guo LH et al. Conventional US, US elasticity imaging, and acoustic radiation force impulse imaging for prediction of malignancy in thyroid nodules. *Radiology*. 2014 Aug;272(2):577-86. doi: 10.1148/radiol.14132438. Epub 2014 Apr 2.
186. Grazhdani H, Cantisani V, Lodise P, Di Rocco G, Proietto MC, Fioravanti E et al. Prospective evaluation of acoustic radiation force impulse technology in the differentiation of thyroid nodules: accuracy and interobserver variability assessment. *J Ultrasound*. 2014 Jan 9;17(1):13-20. doi: 10.1007/s40477-013-0062-5. eCollection 2014 Mar.
187. Zhuo J, Ma Z, Fu WJ, Liu SP. Differentiation of benign from malignant thyroid nodules with acoustic radiation force impulse technique. *Br J Radiol*. 2014 Mar;87(1035):20130263. doi: 10.1259/bjr.20130263. Epub 2014 Feb 3.
188. Zhan J, Diao XH, Chai QL, Chen Y. Comparative study of acoustic radiation force impulse imaging with real-time elastography in differential diagnosis of thyroid nodules. *Ultrasound Med Biol*. 2013 Dec;39(12):2217-25. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.05.002. Epub 2013 Oct 11.
189. Zhang YF, Liu C, Xu HX, Xu JM, Zhang J, Guo LH et al. Acoustic radiation force impulse imaging: a new tool for the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma. *Biomed Res Int*. 2014;2014:416969. doi: 10.1155/2014/416969. Epub 2014 Jun 22.

190. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid*. 2010 Oct;20(10):1145-50. doi: 10.1089/thy.2010.0079.
191. Bojunga J, Dauth N, Berner C, Meyer G, Holzer K, Voelkl L et al. Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules. *PLoS One*. 2012;7(8):e42735. doi: 10.1371/journal.pone.0042735. Epub 2012 Aug 29.
192. Friedrich-Rust M, Sperber A, Holzer K, Diener J, Grünwald F, Badenhoop K, et al. Real-time elastography and contrast-enhanced ultrasound for the assessment of thyroid nodules. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010 Oct;118(9):602-9. doi: 10.1055/s-0029-1237701. Epub 2009 Oct 23.
193. Friedrich-Rust M, Romenski O, Meyer G, Dauth N, Holzer K, Grünwald F, et al. Acoustic Radiation Force Impulse-Imaging for the evaluation of the thyroid gland: a limited patient feasibility study. *Ultrasonics*. 2012 Jan;52(1):69-74. doi: 10.1016/j.ultras.2011.06.012. Epub 2011 Jul 7.

8.ПРИЛОГ**Прилог 1.****ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

I Аутор	
Име и презиме:	Милош А.Гашић
Датум и место рођења:	29.12.1985. ; Приштина
Садашње запослење:	Медицински факултет Приштина-Косовска Митровица
II Докторска дисертација	
Наслов:	``Анатомско-морфолошке карактеристике и природа нодуса штитасте жлезде``
Број страница:	146
Број слика:	11
Број библиографских података:	193
Установа и место где је рад израђен:	Медицински факултет Приштина- Кос.Митровица
Научна област (УДК):	Медицинске науке
Ментор:	Проф.др Здравко Витошевић
III Оцена и одбрана	
Датум пријаве теме:	21.09.2015.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:	16-2/49 ; 28.01.2016.
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:	1. Проф.др Предраг Мандић 2.Проф.др Здравко Витошевић 3.Проф.др Милан Милисављевић 4.Проф.др Даница Вукићевић 5.Проф.др Симон Николић
Датум одбране дисертације:	

Прилог 2.

Изјава о ауторству

Потписани-а **Милош А. Гашић**

број индекса 46/2010

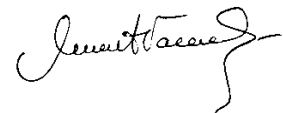
Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Анатомско-морфолошке карактеристике и пророда нодуса штитасте жлезде

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда



Прилог 3.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора **Милош А. Гашић**

Број индекса 46/2010

Студијски програм Докторске академске студије

Наслов рада **Анатомско-морфолошке карактеристике и природа нодуса штитасте жлезде**

Ментор Проф.др Здравко Витошевић

Потписани/а **Милош А. Гашић**

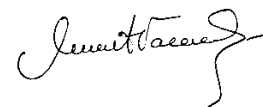
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.

У Косовској Митровици, децембар 2018.год.

Потпис докторанда



Прилог 4.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици и Национални репозиторијум докторских дисертација унесе моју докторску дисертацију/ писани део докторског уметничког пројекта под насловом:

Анатомско-морфолошке карактеристике и природа нодуса штитасте жлезде

која је моје ауторско дело.

Дисертацију/ писани део уметничког пројекта са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију/ писани део уметничког пројекта похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици и Национални репозиторијум докторских дисертација могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

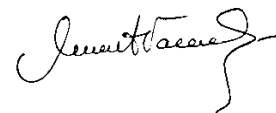
5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Косовској Митровици, децембар 2018.године

Потпис докторанда



1. Ауторство – Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство – делити под истим условима. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.