

# Učestalost i lokalizacija metastaza po regijama vrata u bolesnika s papilarnim karcinomom štinjače

---

**Rađa, Nikolina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:106066>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-26**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikolina Rađa**

**UČESTALOST I LOKALIZACIJA METASTAZA PO REGIJAMA VRATA U  
BOLESNIKA S PAPILARNIM KARCINOMOM ŠTINJAČE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2022./2023.**

**izv. prof. prim. dr. sc. Zaviša Čolović**

**Split, srpanj 2023.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Štitna žlijezda.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1.1. Embriologija .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1.2. Anatomija .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1.3. Histologija .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1.4. Fiziologija.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2. Neoplazme štitne žlijezde.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2.1. Benigni tumori štitnjače.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2.2. Karcinomi štitnjače .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3. Papilarni karcinom štitnjače .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3.1. Epidemiologija.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3.2. Etiologija .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3.4. Regionalno metastaziranje .....</b>	<b>8</b>
<b>1.3.4.1. Regije vrata.....</b>	<b>8</b>
<b>1.3.5. Dijagnoza.....</b>	<b>10</b>
<b>1.3.5.1. Anamneza i fizikalni pregled.....</b>	<b>10</b>
<b>1.3.5.2. Laboratorijske pretrage.....</b>	<b>11</b>
<b>1.3.5.3. Scintigrafija štitnjače .....</b>	<b>11</b>
<b>1.3.5.4. Ultrazvučni pregled štitnjače .....</b>	<b>12</b>
<b>1.3.5.5. Citološka punkcija čvorova .....</b>	<b>12</b>
<b>1.3.6. Staging tumora.....</b>	<b>14</b>
<b>1.3.6.1. TNM klasifikacija.....</b>	<b>14</b>
<b>1.3.6.2. Stadiji dobrodiferenciranog karcinoma štitnjače .....</b>	<b>15</b>
<b>1.3.7. Liječenje papilarnog karcinom štitnjače.....</b>	<b>16</b>

1.3.7.1. Kirurško liječenje .....	16
1.3.7.1.1. Totalna, subtotalna i parcijalna tireoidektomija (lobektomija) .....	16
1.3.7.1.2. Disekcija vrata .....	17
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	18
2.1. Primarni cilj istraživanja.....	19
2.2. Sekundarni ciljevi istraživanja .....	19
2.3. Hipoteze.....	19
3. MATERIJALI I METODE .....	19
3.1. Ustroj istraživanja .....	21
3.2. Ispitanici.....	21
3.3. Opis istraživanja.....	21
3.4. Statistički postupci .....	22
3.5. Etičnost istraživanja.....	22
4. REZULTATI .....	23
5. RASPRAVA .....	31
6. ZAKLJUČCI .....	35
7. LITERATURA.....	37
8. SAŽETAK .....	44
9. SUMMARY .....	46
10. ŽIVOTOPIS.....	48

## ZAHVALA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **POPIS KRATICA**

**a./aa.** – arterija/arterije (lat. *arteria/arteriae*)

**AJCC** – američki zajednički odbor za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*)

**ATA** – američko udruženje za štitnjaču (engl. *American Thyroid Association*)

**BMI** – indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*)

**FDG-PET/CT** - pozitronska emisijska tomografija 18F-fluorodeoksiglukozom ( engl. *fluorodeoxyglucose-positron emission tomography*)

**MEN** – multipla endokrina neoplazija (engl. *Multiple Endocrine Neoplasia*)

**MTC** – medularni karcinom štitnjače ( engl. *medullary thyroid carcinoma*)

**NIS** – natrij-jod simporter

**NT** – subtotalna tiroidektomija (engl. *near-total thyroidectomy*)

**PBDE** – polibromirani difenil ester

**PTC** – papilarni karcinom štitnjače (engl. *Papillary thyroid carcinoma*)

**SEER** – engl. *Surveillance, Epidemiology and End Results*

**TGB** – tireoglobulin

**TSH** – tiroidni stimulirajući hormon

**TRH** – tireotropin-oslobađajući hormon

**TT** – totalna tiroidektomija

**UZV** – ultrazvuk (engl. *ultrasound*)

**v./vv.** – vena/vene (lat. *vena/venae*)

## **1. UVOD**

## 1.1. Štitna žlijezda

### 1.1.1. Embriologija

Tijekom trećeg tjedna embrionalnog razvoja iz endoderma prve škržne vreće na korijenu jezika razvija se štitnjača. U području foramena cekuma nastaje divertikul koji se širi kaudalno ispred štitne hrskavice i dušnika stvarajući *ductus thyreoglossus* iz čijeg se donjeg kraja proliferacijom razvija štitnjača koju čine dva režnja. U 5. i 6. tjednu intrauterinog razvoja dolazi do involucije gornjeg dijela iako u 50% ljudi dio zaostaje te nastaje *lobus pyramidalis* koji se proteže od jezične kosti do isthmusa. Neuroektodermalne stanice faringealnog kompleksa pridružuju se razvoju štitne žlijezde stvarajući parafolikularne (C) stanice. S obzirom na zamršen embrionalni nastanak i migraciju štitnjače, moguće je zaostajanje tkiva na putu od korijena jezika prema prsnom košu te je onda riječ o ektopiji (1).

### 1.1.2. Anatomija

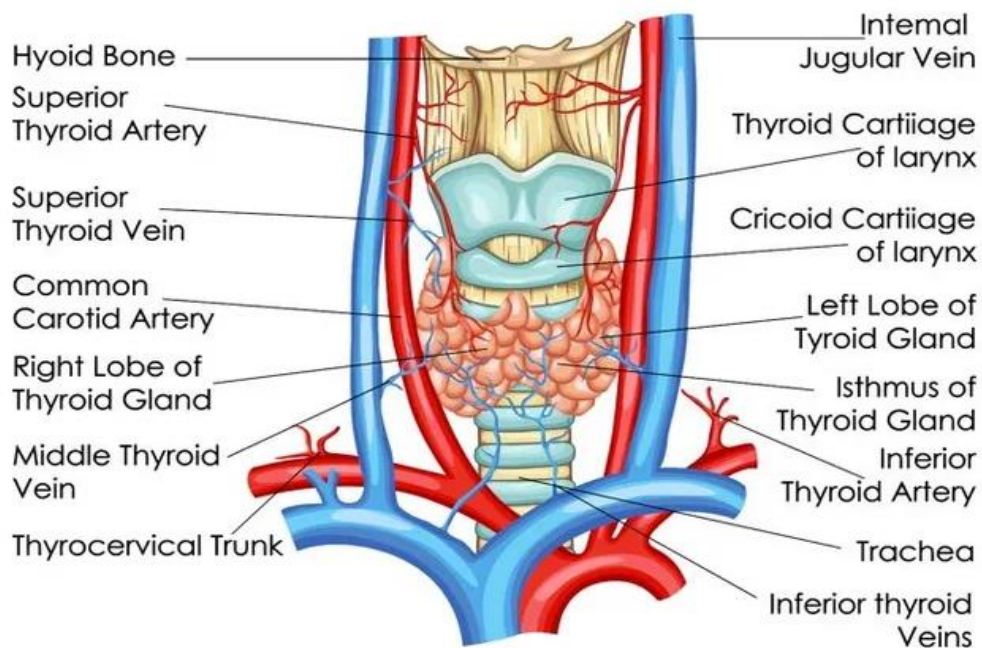
Štitnjača je endokrina žlijezda crveno-smeđe boje koja se nalazi u prednjem dijelu vrata. Sastavljena je od dva režnja, *lobus dexter et sinister*, povezana tankim isthmusom. Gledana s prednje strane ima oblik slova H dok na transverzalnom presjeku ima oblik potkove s konkavitom straga prema dušniku. *Lobus pyramidalis* možemo pronaći kao uski tračak koji se odvaja od istmusa prema jezičnoj kosti (2).

Štitna žlijezda podijeljena je u režnjiće, lobule, pregradama koje čine tračci tanke vezivne čahure koja je obavija i ogranci krvnih žila. *Capsula fibrosa* ili vanjska čahura sastoji se od više lamela te pričvršćuje štitnjaču za grkljan i dušnik. S okolnim strukturama povezana je rahlim vezivom. Između ovih dviju čahura prolaze velike krvne žile te epitelna tjelešca. Zbog ovakve povezanosti s okolnim strukturama štitnjača prati pokrete grkljana.

Štitna žlijezda je organ s bogatom opskrbom krvlju preko dva para velikih arterija koje su povezane brojnim anastomozama. S obzirom na podizanje i spuštanje same žlijezde, arterije se odlikuju pričuvnom dužinom. Iz *a. carotis externa* odvajaju se *aa. thyroideae superiores* koje se preko gornjeg pola šire prema ventralnoj površini. Iz *truncusa thyrocervicalisa* odvajaju se *aa. thyroideae inferiores* koje se na donjem polu dijele u dva ogranka te dalje račvaju po dorzalnoj površini. Neparna *a. thyroidea* iz luka aorte ili *truncusa brahiocephalica* javlja se u 10% slučajeva. Vensku krv iz žlijezde u *v. jugularis internu* odvode gornje i srednje tireoidne vene, *vv. thyroideae superiores et mediae*, dok donje tireoidne vene, *vv. thyroideae inferiores*, krv češće odvode u *vv. brahiocephalicae* (3).



Limfa iz štitnjače otječe u prelaringealne, paratrahealne, pretrahealne, paraglandularne, jugularne, supraklavikularne i medijastinalne limfne čvorove (1). Inervacija žlijezde dolazi iz *truncusa symapticusa*, točnije gornjeg, srednjeg i donjeg cervikalnog ganglija. Postganglijska vlakna, prateći ogranke arterija, dolaze preko srčanih i laringealnih ogranaka *n. vagusa* (2). Volumen štitnjače iznosi od 15 do 30 cm<sup>3</sup> s time da je veća u žena te raste povećanjem tjelesne mase i starenjem (1).



**Slika 1.** Anatomija štitnjače (4)

### 1.1.3. Histologija

Osnovna građevna jedinica štitnjače je folikul, ovalna struktura koju obavija sloj epitelnih stanica na bazalnoj membrani. Unutar lumena folikula nalazi se koloid, viskozna otopina koju u najvećoj mjeri čine proteini kao što je tireoglobulin (TGB). Prosječna veličina folikula je 200 μm iako pokazuje veliku varijabilnost s obzirom na funkcionalni status štitnjače i dob osobe. Epitelne stanice koje oblažu folikule su tireociti među kojima se u manjem broju nalaze i C–stanice.

Oblik i veličina tireocita također ovisi o funkciji štitnjače te mogu biti endoteloidni, kuboidni ili cilindrični. Izravnate stanice su inaktivne dok kuboidni tireociti luče koloid, a cilindrični resorbiraju koloid, oslobađaju aktivne hormone koje dalje luče u cirkulaciju. C-stanice, poznate i kao parafolikularne, čine ne više od 0,1% ukupne mase žlijezde te su zadužene za lučenje kalcitonina (5).

#### **1.1.4. Fiziologija**

Štitnjača je jedna od najvećih endokrinih žlijezda čovjeka koja luči hormone tiroksin T<sub>4</sub> i trijodtironin T<sub>3</sub>. Njihov učinak na organizam očituje se ponajprije poticanjem metaboličkih procesa u tijelu; pretjerano lučenje uzrokuje izrazito povećanje bazalnog metabolizma, dok ga njihov manjak usporava. U jezgrama stanica potiču transkripciju gena i stvaranje velikog broja enzima i proteina. Djelovanje hormona štitnjače na rast tijela i mozga očituje se za vrijeme fetalnog života i u fazi rasta djece. Kardiovaskularni i središnji živčani sustav, mišići pa čak i spolne funkcije su pod utjecajem hormona štitnjače.

Lučenje tiroidnih hormona regulira tireotropin (TSH), hormon koji oslobađa adenohipofiza kao odgovor na stimulaciju tireotropin-oslobađajućim hormonom (TRH) od strane hipotalamusa. 93% ukupne količine hormona štitnjače čini tiroksin dok trijodtironin, iako malobrojniji ima 4 puta jače djelovanje na ciljna tkiva (6)

#### **1.2. Neoplazme štitne žlijezde**

Svaki drugi čovjek u životu razvije manji ili veći solitarni ili multipli čvor u štitnoj žlijezdi (1). Prema ATA (*American Thyroid Assosiation*) čvor štitnjače je definiran kao: „diskretna lezija unutar štitne žlijezde koju je moguće radiološki odijeliti od okolnog tiroidnog parenhima“ (7). Učestalost u žena je 4 puta češća u usporedbi s muškarcima te njihova incidencija raste starenjem i kao posljedica smanjenog unosa joda (8). Diferencijalno-dijagnostički u obzir dolaze promjene kao što su: cista, koloidni čvor, subakutni tireoiditis, Hashimotov tireoiditis, toksični adenom te metastatski čvor i karcinom (1). Tumori štitnjače s obzirom na biološko ponašanje mogu biti benigni ili maligni. Većinom nastaju iz folikularnog epitela pa ih stoga dijelimo na adenome i karcinome, iako karcinomi mogu nastati i iz parafolikularnih stanica. Sekundarni tumori (metastaze) su rijetke (9). Iako je više od 90% čvorova u štitnjači benigne prirode, važnost obrade čvorova u štitnjači je isključenje malignog procesa (karcinoma) (10, 11).

### 1.2.1. Benigni tumori štitnjače

Najčešći dobroćudni tumori štitnjače su adenomi nastali iz folikularnog epitela. Pretežno je riječ o solitarnim lezijama, jasno ograničenim od okolnog tkiva vezivnom čahuricom. Iako su u većini slučajeva promjera 2-3 cm, mogu biti i do 10 cm. Najčešće su nefunkcionalni iako mogu proizvoditi hormone te uzrokovati tireotoksikozu. S obzirom na njihovu veličinu, pretežno se otkrivaju slučajno na rutinskim pregledima iako veći čvorovi mogu uzrokovati disfagiju. Kirurški se odstranjuju te imaju odličnu prognozu (9, 12).

### 1.2.2. Karcinomi štitnjače

Karcinomi štitnjače mogu nastati iz folikularnih ili parafolikularnih C stanica. Iz folikularnih stanica nastaju dobrodiferencirani karcinomi koji čine većinu tumora štitne žlijezde te nediferencirani, dok medularni karcinom nastaje iz parafolikularnih C stanica (13). U dobrodiferencirane karcinome spadaju folikularni karcinom, *Hürtle cell* karcinom i najbrojniji papilarni karcinom.

Anaplastični karcinom je rijetki nediferencirani karcinom štitnjače kojeg nalazimo u 2% slučajeva (14). Jedan je od najsmrtonosnijih karcinoma uz medijan preživljenja od 3 do 5 mjeseci. Brzo i agresivno se širi u okolne strukture i daje udaljene metastaze te se zato odmah klasificira kao stadij IV (15).

Folikularni karcinom je drugi po učestalosti karcinom štitnjače s 10-20% učestalosti. Bolesnici u prosjeku imaju 40-60 godina s 2-3 puta većom učestalošću u žena. Najčešće je riječ o solitarnom čvoru većem od 2 cm. Citološkom obradom ga nije moguće razlikovati od benignih tumora pa se dijagnoza postavlja na temelju dokazane kapsularne ili vaskularne invazije te regionalnim ili distalnim metastazama. Hematogene metastaze u distalne organe su češće od regionalnog limfogenog širenja u okolne limfne čvorove te se 10-15% bolesnika otkriva s već postojećim distalnim metastazama. Klasificira se u minimalno invazivni oblik sličan adenomu i invazivni oblik koji je agresivniji uz veću proširenost.

*Hürtle cell* karcinom je rijedak te čini samo 3% dobrodiferenciranih karcinoma štitnjače. Slično folikularnom karcinomu, češći je u žena i dobi od 40-60 godina te se dijagnoza postavlja dokazivanjem metastaza (16).

Medularni karcinom je rijetka neoplazma nastala iz parafolikularnih C stanica koje proizvode kalcitonin čija je razina u krvi bolesnika povišena. Javlja se u 5% slučajeva te postoji u sporadičnom i hereditarnom obliku. Specifičnost hereditarnog oblika jest u tome što se javlja u sklopu MEN (engl. *Multiple endocrine neoplasia*) sindroma; u tipu 2A združen je u s feokromocitomom i hiperparatiroidizmom dok u tipu 2B ima raniji početak uz prisutnost

feokromocitoma, ganglioneuromatoze duž probavne cijevi i karakterističnog izduljenog lica uz marfanoidni habitus. U patogenezi ovog karcinoma leži aktivacija *ret* protoonkogeno mutacijom koja se prenosi u obitelji ili nastaje *de novo* u sporadičnom obliku (17).

### **1.3. Papilarni karcinom štitnjače**

#### **1.3.1. Epidemiologija**

Papilarni karcinom (lat. *Carcinoma papillare glandulae thyroideae*) čini 74-80% svih karcinoma štitnjače te se tako nalazi na prvom mjestu po učestalosti među karcinomima štitnjače (18). Prema podacima ACS (*American Cancer Society*) do nedavno je karcinom štitnjače imao najveći porast incidencije, velikim dijelom zbog sve veće sposobnosti otkrivanja (čak i prekomjernog dijagnosticiranja) malih papilarnih karcinoma sve češćim korištenjem slikovnih tehnika te sve osjetljivijim dijagnostičkim metodama. Ipak, stopa incidencije je smanjena za 2,5% godišnje u razdoblju između 2014. i 2018. godine djelomično zbog usvajanja konzervativnijih dijagnostičkih kriterija (20). U istraživanju provedenom na području Dalmacije od 1997. do 2006. godine utvrđena je incidencija od 9,32 na 100.000 stanovnika godišnje koja je statistički značajno veća od ostatka Hrvatske. 81,41% oboljelih činile su žene, a najčešći tip bio je papilarni karcinom (80,03%) (20).

#### **1.3.2. Etiologija**

Najvažniji i ujedno najistraženiji rizični čimbenici za nastanak papilarnog karcinoma su izloženost radijaciji i genetika (21).

Štetni učinak radijacije može biti posljedica ijtrogenog terapijskog postupka liječenja raznih bolesti glave i vrata kao što su karcinomi (22). Drugi tip izloženosti je okolišni, nastao kao posljedica velikih nesreća kao što su eksplozije nuklearnih bombi u Hirošimi i Nagasakiju te eksplozije nuklearne elektrane Černobil. Populacije u okolnim područjima doživjele su povećanje rizika od nastanka karcinoma (koje traje i danas u Černobilu) kao posljedicu izloženosti zračenju u dječjoj dobi (23-27).

Mnogi papilarni karcinomi (50%) kao glavni pokretač karcinogeneze imaju mutaciju u BRAF genu; skoro svi BRAFV600E. Uz navedenu mutaciju u 10% bolesnika nalazimo mutaciju TERT promotora te EIF1AX, PPMID te CHEK2 mutacije. Neki centri koriste i dokaz BRAF mutacije za dokaz papilarnog karcinoma štitnjače pri citološkoj punkciji čvorova štitnjače (28-30).

Pojedine studije pokazuju da povišen BMI (engl. *Body Mass Index*), pretilost i povećanje tjelesne mase u odrasloj dobi mogu nositi povećani rizik nastanka papilarnog karcinoma, dok smanjenje tjelesne mase dovodi i do smanjenja rizika (31, 32). Povećani unos joda se također pokazao kao jedan od rizičnih čimbenika papilarnog karcinoma štitnjače. Uočena je veća incidencija BRAF mutacije i karcinoma u obalnim područjima s povišenim unosom joda (33-35). Posljednjih godina rađene su studije koje su povezale onečišćenje okoliša toksičnim metalima (živa, kadmij...) u blizini vulkana te korištenje PBDE (polibromirani difenil ester) i ksenobiotika s povećanim rizikom razvoja papilarnog karcinoma štitnjače (36-41).

### 1.3.3. Patologija

Makroskopski izgled papilarnog karcinoma može biti poprilično varijabilan. Većina tumora je sivo-bijela solidna masa tek prividno oštro odijeljena od okolnog parenhima štitnjače, iako nezanemariv broj tumora može biti cističan te imati u metastazama cistična žarišta. Papilarni karcinom odlikuje infiltrativan rast unutar štitne žlijezde te ekstratiroidno širenje na okolne strukture. Mikroskopskim pregledom klasičnog tipa papilarnog karcinoma vidimo resičaste strukture s prisutnim grananjem. Papile su prekrivene kubičnim ili cilindričnim stanicama eozinofilne citoplazme s uvećanim nepravilnim jezgrama ovalnog oblika i nepravilne orijentacije koje se preklapaju i grupiraju. Izgled jezgre uspoređuje se s „mliječnim staklom“ zbog fino raspršenog kromatina (9, 42). Unutar jezgara vidimo intranuklearne inkluzije i uzdužne brazde. Često su prisutna psamomska tjelešca, multinuklearne orijaške stanice i hijalini tračci iako nisu patognomonični. Među mnogim podtipovima papilarnog karcinoma uz klasični tip razlikujemo sljedeće:

- folikularni tip – stanice imaju sve karakteristike klasičnog tipa, ali se grupiraju u mikrofolikule;
- velikostanični tip (*tall cell*) – visina stanica je dva do tri puta veća nego širina;
- tip cilindričnih stanica;
- solidni tip;
- difuzni sklerozirajući tip;
- onkocitni tip – stanice nalik na Hurthlove;
- hijalinizirani trabekularni tumor.

Da bismo mogli klasificirati podvrstu, više od 50% stanica pronađenih u uzorku mora imati morfološka obilježja određenog podtipa. Difuzni sklerozirajući, velikostanični i cilindrični podtip su malignije forme (43).

#### 1.3.4. Regionalno metastaziranje

Papilarni karcinom štitnjače ima sklonost širenju u cervikalne limfne čvorove koji budu pozitivni u 20-50% slučajeva. Ovaj tumor širi se na predvidiv način tako što prvo zahvaća paratrahealne limfne čvorove (regija VI) središnjeg odjeljka te dalje progredira prema lateralnim regijama vrata i u gornji medijastinum. Iako rijetke, *skip* metastaze su moguće. Takvi tumori šire se direktno u lateralne regije, preskačući središnji odjeljak (44-46). Istraživanje je pokazalo da su metastaze u ipsilateralne strane lateralnog odjeljka vrata skoro pa podjednake incidencije kao i metastaze u centralne regije vrata. Bolesnici s metastazama vrata imaju veću vjerojatnost recidiva bolesti, iako njihov utjecaj na smrtnost još uvijek nije potvrđen (45, 47). Pri pregledu bolesnika ultrazvukom treba pregledati sve regije vrata. Utvrđeno je da je osjetljivost ultrazvuka za pregled lateralnih regija puno veća naspram središnjeg odjeljka (94%, 55%) (45).

##### 1.3.4.1. Regije vrata

- Regija I – Ia submentalna i Ib submandibularna regija

Ova regija ograničena je prema kranijalno mandibulom i *m. miohyoideusom*, kaudalno donjim rubom hioidne kosti, ventralno *m. platysma* te dorzalno stražnjim rubom submandibularne žlijezde.

Ovu regiju dalje možemo podijeliti na dvije regije: Ia (submentalna) anteromedijalno između prednjih trbuha *m. digastricus* i Ib (submandibularna) posterolateralno od prednjeg trbuha *m. digastricus*.

- Regija II – gornja jugularna regija

Prema kranijalno ova regija ograničena je bazom lubanje na mjestu *fosse jugularis*, prema kaudalno nalazi se donji rub hioidne kosti, anteriorno je stražnji rub submandibularne žlijezde, medijalna granica je *a. carotis interna*, a posterolateralno nalazi se *m. sternocleidomastoideus*.

I ovu regiju možemo podijeliti na 2 podregije; IIa koja se nalazi ventralno i dorzalno od unutarnje jugularne vene te obuhvaća jugulodigastrične limfne čvorove te IIb koja se nalazi iza unutarnje jugularne vene od koje je odijeljena.

- Regija III – srednja jugularna regija

Prema kranijalno je granica donji rub hioidne kosti, prema kaudalno se nalazi krikoidna hrskavica, anteriorno je prednji rub *m. sternocleidomastoidea*, posterolateralno stražnji rub te medijalno unutarnja karotidna arterija.

- Regija IV – donja jugularna regija

Kranijalna granica je donji rub krikoidne hrskavice, kaudalno klavikula, anteriorno prednji rub *m. sternocleidomastoidusa*, posterolateralno je granica linija koja prolazi kroz posterolateralni rub *m. sternocleidomastoidea* i lateralnog ruba prednjeg skalenskog mišića.

U ovu regiju uključeni su supraklavikularni čvorovi, uključujući Virchowljev čvor.

- Regija V – posteriorn trokut

Prema kranijalno nalazi se baza lubanje, kaudalno je klavikula, anteromedijalno stražnji rub *m. sternocleidomastoidea* te posterolateralno rub *m. trapeziusa*.

Regiju dijelimo na gornju (Va) i donju (Vb) polovicu krikoidnom hrskavicom. Akscesorne spinalne čvorove nalazimo u Va, a lateralne supraklavikularne čvorove u Vb.

- Regija VI – središnji odjeljak

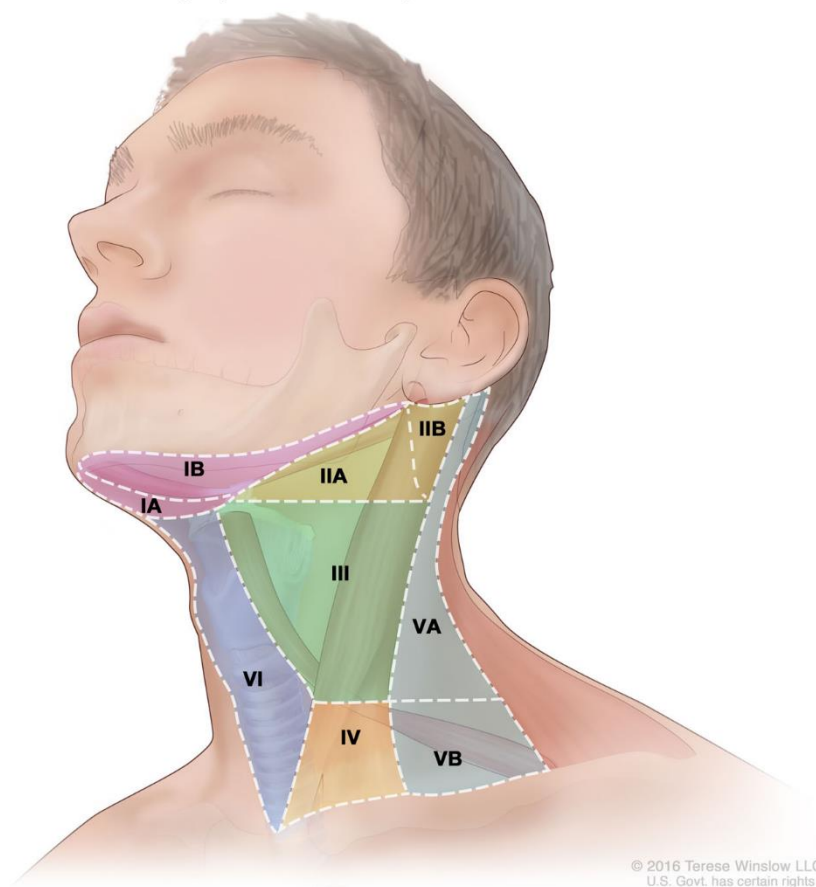
U ovu regiju ubrajamo prednje jugularne, pretrahealne, paratrahealne, prelaringealne (prekrikoidne ili Delfijske) i peritiroidne limfne čvorove.

Granice su kranijalno donji rub hioidne kosti, kaudalno gornji rub manubrijuma, ventralno *m.platysma*, dorzalno je traheja i prevertebralni prostor, prema lateralno nalaze se zajedničke karotidne arterije.

- Regija VII – gornji medijastinalni

Granice ove regije su prema kaudalno luk aorte, prema kranijalno gornji rub manubrijuma, a lateralno se nalaze zajedničke karotidne arterije (48).

## Lymph Node Groups of the Neck



Slika 2. Prikaz regija vrata (49)

### 1.3.5. Dijagnoza

#### 1.3.5.1. Anamneza i fizikalni pregled

Kao i uvijek u medicini, osnovu svake obrade čini anamneza. Bolesnika treba detaljno ispitati o tome kada i kako je primijetio novonastalu masu na vratu te je li bilo ikakvih promjena. Promjena glasa ili poteškoće pri gutanju nam govore u prilog tome da je riječ o malignom procesu. Bitno je ispitati obiteljsku anamnezu, iako je neuobičajeno da papilarni karcinom ima genetsku podlogu te saznati je li bolesnik u prošlosti bio izložen radijacijskom zračenju ili imao prijašnje kirurške zahvate na vratu.

Fizikalni pregled bolesnika započinje inspekcijom. Treba obratiti pozornost na njegovu težinu, prisutnost tremora, znojenje i frekvenciju pulsa jer nam to sve može ukazivati na disfunkciju štitnjače. Bolesnika treba zamoliti da proguta i promatrati štitnjaču kako se pomiče. Pri palpaciji treba se ustanoviti je li došlo do njene fiksacije te postoji li limfadenopatija. Cjeloviti pregled glave i vrata prati provjera mobilnosti glasnica (50).



**Tablica 1.** Obilježja koja ukazuju na potencijalni rizik karcinoma štitnjače u bolesnika sa čvorom štitnjače (10)

Anamneza i simptomi	Fizikalni pregled
MEN <sup>a</sup> , MTC <sup>b</sup> i PTC <sup>c</sup> u obiteljskoj anamnezi	Čvrsti čvor
Prijašnje zračenje glave i vrata	Fiksacija čvora za okolne strukture
Povijest Hodgking i non- Hodgking limfoma	Rast čvora ( pogotovo tijekom supresivne terapije)
Dob (< 20 ili > 70 godina)	Cervikalna limfadenopatija
Muški spol	Paraliza glasnica
Simptomi: disfagija, disfonija, dispneja, kašalj, promuklost	

<sup>a</sup> multipla endokrina neoplazija (engl. *Multiple Endocrine Neoplasia*)

<sup>b</sup> medularni karcinom štitnjače (engl. *Medullary thyroid carcinoma*)

<sup>c</sup> papilarni karcinom štitnjače (engl. *Papillary thyroid carcinoma*)

### 1.3.5.2. Laboratorijske pretrage

Pronađe li se čvor veći od 1 cm obavezno je izmjeriti serumsku koncentracija TSH. Ako je TSH u granicama normale ili povišen, vjerojatnost pronalaska hiperfunkcionalnog ili toplog čvora scintigrafijom štitnjače je niska. U tih bolesnika najčešće ćemo pronaći hladne čvorove te će se daljnja obrada i potreba za citološkom punkcijom temeljiti na nalazima ultrazvuka (52).

### 1.3.5.3. Scintigrafija štitnjače

Iako je ultrasonografija preporučena početna slikovna metoda, nekim bolesnicima je potrebno ispitati funkcionalnost samog čvora. Koriste se radiofarmaci kao što je <sup>99m</sup>Tc-pertehnat koji lako ulaze u folikularne stanice preko natrij-jod simportera (NIS) da bi ispitali organifikaciju joda u sintezi tiroidnih hormona. Nalaz „hladnog čvora“ koji je nefunkcionalan i ne pokazuje nakupljanje radiofarmaka u sebi budi sumnju na maligno zbivanje. Osjetljivost ove metode kreće se od 83 do 91%, ovisno o vrsti korištenog radiofarmaka. Specifičnost ove

pretrage je jako niska te bi trebala biti rezervirana za bolesnike s niskom razinom TSH u krvi (52).

#### 1.3.5.4. Ultrazvučni pregled štitnjače

Ultrazvuk je visoko osjetljiva metoda identifikacije tiroidnih čvorova. Pri pregledu štitnjače i vrata treba obratiti pozornost na čvorove koji nose veliki rizik od malignosti. Iako sama veličina čvora u štitnjači ne korelira s rizikom malignosti, u indikacijama za citopatološku analizu stoji da se čvorovi veći od 1,2 cm trebaju punktirati.

Prilikom pregleda treba obratiti pozornost na sljedeće osobitosti čvora koji povećavaju rizik malignosti:

- Hipoehogenost čvora
- Visina čvora veća od širine
- Čvorovi s mikrolobuliranim ili infiltrativnim rubom
- Prisutnost mikrokalifikata (<1mm)

Karakteristike čvora koje ukazuju na benignost lezije:

- Veći udio cistične komponente
- Spongiformni (*honey comb*) čvorovi
- Gusti koloid (*comet-tail* znak)

Prilikom ultrazvučnog pregleda treba pregledati i limfne čvorove vrata u svim regijama. Benigni čvorovi su ovalne hipoehogene strukture s hiperehogenom crtom koja predstavlja hilum. Najraniji znak maligne transformacije limfnog čvora je nestalan hilum. Maligni čvorovi su okrugli i hiperehogeni, mogu imati cističnu komponentu te prisutne kalifikate koji su skoro stopostotan znak malignosti (52).

#### 1.3.5.5. Citološka punkcija čvorova

Citološka punkcija kao svoj glavni cilj ima identifikaciju čvorova koji zbog svog benignog karaktera ne zahtijevaju daljnje kirurško liječenje te se time smanjuje broj nepotrebnih operacija (53). Istraživanja pokazuju da je stručno izvođena citološka punkcija uz pravilnu citopatološku interpretaciju pouzdana metoda dijagnoze promjena u štitnoj žlijezdi s osjetljivošću 65-98% te specifičnošću većom od 96% za papilarni karcinom (54, 55).

Ultrazvučni nalaz čvora promjera većeg od 1,2 cm ili prisutnost suspektnih karakteristika te čvorovi otkriveni pozitronskom emisijskom tomografijom 18F-

fluorodeoksiglukozom (FDG-PET/CT-metoda) ili scintigrafijom sestambijem nose povišen rizik za malignost te su indikacija za punkciju.

Punkcija čvora radi se pod kontrolom ultrazvuka (UZV) tankom iglom promjera 25 G te se uzima materijal za analizu s 2-5 područja unutar čvora. Dobiveni razmazi suše se na zraku i boje metodom po May-Grünwald-Giemsu (58).

Danas se za klasifikaciju citoloških nalaza štitnjače koristi Bethesda klasifikacija u 6 kategorija, prikazana u Tablici 2, a donesena 2007. godine na konferenciji „National Cancer Institute Fine Needle Aspiration State of Science“ (59).

**Tablica 2.** Bethesda klasifikacija citoloških nalaza štitnjače (56)

<b>Kategorija</b>	<b>Učestalost (%)</b>	<b>Rizik za malignitet (%)</b>	<b>Preporuka</b>
<b>B-1</b> Preoskudan materijal	1,8-23	1-4	Ako je čvor solidan ili suspektan ponoviti odmah, inače za 3 mjeseca
<b>B-2</b> Benigna promjena	65	0-3	Kroz narednih 5 godina ponovljene redovite kontrole svakih 16-18 mjeseci
<b>B-3</b> Atopija neodređenog značenja	1,7-18	5-15	Ponoviti punkciju kroz 3-6 mjeseci
<b>B-4</b> Folikularni tumor	2-10	15-30	Razmotriti lobektomiju i interdisciplinarno odlučiti
<b>B-5</b> Sumnja na malignitet	1-5	55-85	Učiniti operativni zahvat uz intraoperativnu analizu
<b>B-6</b> Maligna promjena	2-7	97-99	Operativni zahvat

Nalaz citološke punkcije B-5 označava sumnju na malignitet najčešće papilarnog karcinoma koji ne sadrži sve dijagnostičke elemente ili je preoskudan. Operativni zahvat je indiciran, a temeljem intraoperativne analize određena je proširenost zahvata (lobektomija ili totalna tiroidektomija). B-6 kategorija predstavlja nedvojbeno utvrđen malignitet također najčešće papilarnog karcinoma (59).

### 1.3.6. Staging tumora

#### 1.3.6.1. TNM klasifikacija

Za *staging* karcinoma štitnjače od 2018. godine koristi se osmo izdanje AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM klasifikacija. Određivanje stadija bolesti nam daje informaciju o proširenosti i napredovanju bolesti te se koristi za odabir liječenja i procjenu preživljenja. Patološki stadij (pTNM) koji koristimo za određivanje stadija određen je intraoperacijskom inspekcijom te patohistološkom obradom uzoraka. U slučaju da nije moguće izvršiti operaciju, bolesniku se određuje klinički stadij temeljem kliničkog pregleda, nalaza biopsije i slikovnih metoda (60, 61).

- T – veličina primarnog tumora u centimetrima
- N – zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova
- M – udaljene metastaze

**Tablica 3.** AJCC TNM klasifikacija veličine primarnog tumora (T) dobrodiferenciranog karcinoma štitnjače (61)

<b>PRIMARNI TUMOR (T)</b>	
<b>T<sub>x</sub></b>	Primarni tumor se ne može procijeniti
<b>T<sub>0</sub></b>	Nema dokaza o postojanju primarnog tumora
<b>T<sub>1</sub></b>	Tumor veličine $\leq 2$ cm, ograničen na štitnjaču
<b>T<sub>1a</sub></b>	Tumor veličine $\leq 1$ cm, ograničen na štitnjaču
<b>T<sub>1b</sub></b>	Tumor veličine $>1$ cm, ali $\leq 2$ cm, ograničen na štitnjaču
<b>T<sub>2</sub></b>	Tumor veličine $> 2$ cm, ali $\leq 4$ cm, ograničen na štitnjaču
<b>T<sub>3</sub></b>	Tumor veličine $> 4$ cm, ograničen na štitnjaču ili tumor bilo koje veličine s ekstratoridnim širenjem ograničenim na infrahioidne mišiće
<b>T<sub>3a</sub></b>	Tumor veličine $> 4$ cm, ograničen na štitnjaču
<b>T<sub>3b</sub></b>	Tumor bilo koje veličine s ekstratiroidnim širenjem ograničenim na infrahioidne mišiće (m. sternohyoideus, m. omohyoideus, m. sternothyroideus i m. thyrohioideus)
<b>T<sub>4a</sub></b>	Tumor bilo koje veličine s ekstratiroidnim širenjem; zahvaća okolno meko tkivo, grkljan, dušnik, jednjak ili povratni živac
<b>T<sub>4b</sub></b>	Tumor bilo koje veličine s ekstratiroidnim širenjem; zahvaća prevertebralnu fasciju, karotidnu arteriju ili medijastinalne krvne žile
* sve kategorije mogu se dalje podijeliti na (s) solitarni tumor ili (m) multifokalni tumor; pritom najveći određuje klasifikaciju	

**Tablica 4.** AJCC TNM klasifikacija metastaza regionalnih limfnih čvorova (N) dobrodiferenciranih karcinoma štitnjače (61)

<b>REGIONALNI LIMFNI ČVOROVİ (N)</b>	
<b>NX</b>	regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
<b>N0</b>	nema metastaza u regionalne limfne čvorove
<b>N0a</b>	1 ili više citološki ili histološki dokazanih benignih limfnih čvorova
<b>N0b</b>	Nema radiološkog ili kliničkog dokaza metastaza u regionalne limfne čvorove
<b>N1</b>	Metastaze u regionalne limfne čvorove prisutne
<b>N1a</b>	Metastaze u regijama VI ili VII (pretrahealne, paratrahealne, prelaringealne ili gornje medijastinalne), može biti unilateralno ili bilateralno
<b>N1b</b>	Metastaze u unilateralne, bilateralne ili kontralateralne limfne čvorove vrata ( regije I, II, III, IV ili V) ili retrofaringealne limfne čvorove

\*U regionalne limfne čvorove spadaju središnji odjeljak, lateralni cervikalni i gornji medijastinalni limfni čvorovi

**Tablica 5.** AJCC TNM klasifikacija udaljenih metastaza (M) dobrodiferenciranog karcinoma štitnjače (61)

<b>UDALJENE METASTAZE (M)</b>	
<b>M0</b>	Nema udaljenih metastaza
<b>M1</b>	prisutne udaljene metastaze

### 1.3.6.2. Stadiji dobrodiferenciranog karcinoma štitnjače

Papilarni karcinom zajedno s folikularnim čini skupinu dobrodiferenciranih karcinoma štitnjače te za određivanje njihovog stadija uz TNM klasifikaciju gledamo i dob bolesnika (62).

Velika razlika između 7. i 8. izdanja AJCC TNM klasifikacije je pomicanje dobne granice s 45 na 55 godina (63).

**Tablica 6.** Stadiji dobrodiferenciranih tumora štitnjače u ispitanika mlađih od 55 godina i starijih od 55 godina (60)

<b>KLINIČKI STADIJI DOBRODIFERENCIRANIH TUMORA ŠTINJAČE</b>			
<b>dob &lt; 55 godina</b>			
<b>Stadij</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>I</b>	bilo koji	bilo koji	M0
<b>II</b>	bilo koji	bilo koji	M1
<b>dob ≥ 55 godina</b>			
<b>Stadij</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>I</b>	T1	N0/NX	M0
	T2	N0/MX	M0
<b>II</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a/T3b	bilo koji N	M0
<b>III</b>	T4a	bilo koji N	M0
<b>IVa</b>	T4b	bilo koji N	M0
<b>Ivb</b>	bilo koji T	bilo koji N	M1

### 1.3.7. Liječenje papilarnog karcinoma štitnjače

Ciljevi inicijalne terapije za liječenje dobrodiferenciranog karcinoma štitnjače po ATA (American Thyroid Association) su:

1. Ukloniti primarni tumor, tkiva i cervikalne limfne čvorove zahvaćene bolešću;
2. Svesti na minimum morbiditet povezan s liječenjem;
3. Omogućiti točno određivanje stadija;
4. Osigurati postoperativno liječenje radioaktivnim jodom, ako je potrebno;
5. Omogućiti dugotrajno praćenje bolesnika u svrhu ranog otkrivanja recidiva;
6. Smanjiti rizik povrata bolesti i metastatskog širenja (44).

#### 1.3.7.1. Kirurško liječenje

##### 1.3.7.1.1. Totalna, subtotalna i parcijalna tireoidektomija (lobektomija)

U liječenju papilarnog karcinoma štitnjače postoje dva pristupa kirurškom zbrinjavanju. Agresivniji pristup zagovara totalnu tireoidektomiju, dok lobektomija (parcijalni zahvat) ostaje

kao opcija za niskorizične bolesnike (64). U većini smjernica kao optimalna terapija se navodi totalna (TT) ili *near-total* (NT) tiroidektomija. Mnoga su istraživanja pokazala manji broj regionalnih i lokalnih recidiva, čak i u bolesnika nižeg rizika (66-68). Također, ova operacija rješava i okolnost multifokalnosti i otvara mogućnost praćenja recidiva i metastaza mjerenjem serumskih razina tireoglobulina (TGB).

Nakon učinjene totalne tiroidektomije, liječenje se, ovisno o karakteristikama tumora, poslijeoperacijskoj procjeni i sukladno važećim smjernicama može nastaviti ablacijom radioaktivnim jodom uz značajno smanjenje mogućnosti recidiva (68).

#### **1.3.7.1.2. Disekcija vrata**

Prije početka kirurškog liječenja bitno je napraviti predoperativni ultrazvuk središnjih i lateralnih cervikalnih limfnih čvorova te citološku punkciju u slučaju dokaza limfadenopatije u lateralnim regijama (68). U slučaju T3 i T4 preporučuje se, ovisno o preoperativnom nalazu, učiniti disekciju središnjih regija vrata (VI i VII), a disekcija lateralnih regija vrata (II-Vb) ovisi o dokazanoj proširenosti. Pronađu li se naknadni limfni čvorovi mogu se ukloniti naknadnom disekcijom vrata, što ne utječe na preživljenje. Nakon operacije slijedi patohistološki pregled uzoraka te konačno određivanje kliničkog stadija (68).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**



## 2.1. Primarni cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja je odrediti učestalost i lokalizaciju regionalnih metastaza vrata u bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače nakon učinjene totalne tiroidektomije sa selektivnom disekcijom vrata. Bolesnici su liječeni na Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata Kliničkog Bolničkog Centra (KBC) Split u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2022. godine.

## 2.2. Sekundarni ciljevi istraživanja

1. Utvrditi postoji li povezanost između dobi i regionalnog metastaziranja (N1a/N1b) papilarnog karcinoma štitnjače;
2. Utvrditi postoji li povezanost između spola i regionalnog metastaziranja (N1a/N1b) papilarnog karcinoma štitnjače;
3. Utvrditi postoji li povezanost između veličine primarnog tumora i regionalnog metastaziranja (N1a/N1b) papilarnog karcinoma štitnjače;
4. Utvrditi postoji li povezanost između ekstratiroidnog širenja i regionalnog metastaziranja (N1a/N1b) papilarnog karcinoma štitnjače.
5. Utvrditi prisutnost i učestalost *skip* metastaza (prisutnost lateralne regionalne metastaze vrata bez zahvaćanja regija VI i VII).

## 2.3. Hipoteze

1. Papilarni karcinom sklon je limfogenom regionalnom metastaziranju.
2. Muški spol je prediktor češćeg regionalnog metastaziranja.
3. Starija dob bolesnika (>55 godina) je prediktor češćeg regionalnog metastaziranja papilarnog karcinoma.
4. Veličina primarnog tumora papilarnog karcinoma u korelaciji je s učestalošću regionalnog metastaziranja i brojem zahvaćenih regija i limfnih čvorova.
5. Papilarni karcinom najčešće metastazira u središnju regiju vrata (VI i VII).
6. Postoji pravilnost u nastanku metastaza ( *skip* metastaze su rijetkost)

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Retrospektivno istraživanje je provedeno u Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2022. godine. U ovom istraživanju sudjelovali su bolesnici s papilarnim karcinomom štitnjače kojima je učinjena totalna tiroidektomija sa selektivnom disekcijom vrata. Za potrebe ovog istraživanja analizirana je pismohrana u pisanom i elektronskom obliku, a podaci koji su prikupljeni oslanjaju se na povijest bolesti i patohistološke te intraoperacijske nalaze.

### **3.2. Ispitanici**

Ispitanici su bolesnici liječeni zbog papilarnog karcinoma štitnjače s dokazanim regionalnim metastazama vrata kojima je učinjena totalna tiroidektomija sa selektivnom disekcijom vrata u Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata KBC-a Split.

Kriteriji uključenja:

- Dokaz papilarnog karcinoma štitnjače i regionalnih metastaza patohistološkom analizom.
- Dijagnoza potvrđena operacijom u periodu od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2022. godine.

Kriteriji isključenja:

- Dob manja od 18 godina.
- Bolesnici s nepotpunom medicinskom dokumentacijom.
- Recidivi bolesti i nakdandom učinjenom idsekcijom vrata.

### **3.3. Opis istraživanja**

U svrhu izrade ove studije iz registra operacija Klinike za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2022. godine izdvojen je 71 bolesnik s uputnom dijagnozom papilarnog karcinoma štitnjače podvrgnut totalnoj tiroidektomiji sa selektivnom disekcijom vrata. U daljnjem postupku analizirane su povijesti bolesti iz medicinske arhive i Bolničkog informatičkog sustava (BIS) zajedno sa patohistološkim nalazima. Izdvojena su 54 bolesnika koji odgovaraju kriterijima uključenja.

Iz medicinske dokumentacije prikupljani su podaci o dobi u trenutku postavljanja dijagnoze, spolu, dijagnozi, metodi kirurškog liječenja, veličini primarnog tumora te broju i lokalizaciji pozitivnih limfnih čvorova unutar disektata. Također, prikupljani su podaci o fokalnosti i ekstratiroidnom širenju.

### **3.4. Statistički postupci**

Podaci su prilikom prikupljanja bilježeni u programu Excel (Microsoft, SAD). U statističkoj obradi koristili smo IBM SPSS Statistics, verzija 26.0. (IBM Corporation, New York, SAD) te  $\chi^2$ -test, Z-test i Spearmanov koeficijent korelacije za mjerenje povezanosti među varijablama. Statistička značajnost postavljena je na  $P < 0,05$

Kvalitativni podatci prikazani su kao cijeli brojevi i postotci, a kvantitativni podatci kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon). Rezultate smo interpretirali na razini značajnosti  $P < 0,05$  te ih prikazali tablično i/ili grafički.

### **3.5. Etičnost istraživanja**

Ovu studiju je odobrilo etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split uredbom broj 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02, klasa 500-03/23-01/66. Tijekom trajanja i nakon završetka studije prava ispitanika i prikupljeni osobni podatci zaštićeni su Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa Liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2003 na koje upućuje Kodeks.

## **4. REZULTATI**

Tijekom petogodišnjeg razdoblja prikupljeni su podatci o 54 ispitanika s potvrđenim metastazama vrata (N1a/N1b). Od ukupnog broja ispitanika (njih 54) bilo je 18 muškaraca (33%) i 36 žena (67%). Dakle, u našem uzorku je bilo 2 puta više žena.

U Tablici 7 prikazani su demografski podatci ukupno i u odnosu na spol. Medijan ukupne dobi iznosio je 38 godina; u muškaraca 44, a u žena je iznosio 37. Interkvartilni raspon (IQR) u ukupnom broju ispitanika iznosi 31-53; u žena 13-47, a muškaraca je 33-67. Najmlađi ispitanik imao je 22 godine, a najstariji 88, obje žene. Nismo dokazali statički značajnu razliku dobi između muškaraca i žena ( $P=0,052$ ).

**Tablica 7.** Dob ispitanika ukupno i u odnosu na spol

	Broj ispitanika (%)			<i>P</i>
	Ukupno	Muškarci	Žene	
<b>Dob (godine)</b>	38 (31-53; 22-88)	44 (33-67; 25-85)	37 (31-47; 22-88)	0.052

Napomena: Dob je prikazana kao medijan (Q1-Q3 min-maks)

U Tablici 8 prikazana je raspodjela veličine primarnog tumora (T) ukupno i u odnosu na spol. U ukupnom broju ispitanika, najviše ih je imalo T1a (njih 20, 37%) i T1b (17, 31,5%). Primjećujemo da niti jedan ispitanik nije imao T3a i T4b veličine primarnog tumora. U muškaraca je najviše ispitanika (7) imalo T1b (38,9%), dok je među ženama njih 15 ili 41,7% imalo T1a. Ženske ispitanice su 3 puta češće imale stadij T1a.

**Tablica 8.** Raspodjela veličine primarnog tumora (T) ukupno i u odnosu na spol

	Broj ispitanika (%)		
	Ukupno	Muškarci	Žene
<b>Veličina primarnog tumora</b>			
<b>T1a</b>	20 (37)	5 (27,8)	15 (41,7)
<b>T1b</b>	17 (31,5)	7 (38,9)	10 (27,8)
<b>T2</b>	7 (13)	1 (5,6)	6 (16,7)
<b>T3a</b>	0	0	0
<b>T3b</b>	4 (7,4)	3 (16,7)	1 (2,8)
<b>T4a</b>	6 (11,1)	2 (11,1)	4 (11,1)
<b>T4b</b>	0	0	0

U Tablici 9 prikazan je odnos između ekstratiroidnog širenja, multifokalnosti primarnog tumora i regionalne proširenosti (N1a/N1b) s obzirom na spol. Ekstratiroidno širenje utvrdili smo u 11 ispitanika. Nema statističke značajne razlike u pojavnosti ekstratiroidnog širenja u odnosu na spol ( $P=0,207$ ). Multifokalnost je bila prisutna u 52% ispitanika, 11 muškaraca i 17 žena. Nije dokazana statistički značajna razlika u pojavnosti multifokalnosti između muškaraca i žena ( $P=0,500$ ). Proširenost na centralnu regiju (N1a) imalo je 46% ispitanika, a na lateralne (N1b) 54% ispitanika. U muškaraca je odnos podjednak s po 9 ispitanika, dok u žena 56% ima N1b. Nismo dokazali statistički značajnu razliku u regionalnom metastaziranju (N1a, N1b) u odnosu na spol ( $P=0,923$ ).

**Tablica 9.** Odnos ekstratiroidnog širenja, multifokalnosti primarnog tumora i regionalne proširenosti ukupno i s obzirom na spol

	BROJ ISPITANIKA(%)			<i>P</i>
	Ukupno	Muškarci	Žene	
<b>Ekstratiroidno širenje</b>	11 (21)	6 (33)	5 (14)	0,207
<b>Multifokalnost</b>	28 (52)	11 (61)	17 (47)	0,500
<b>N</b>				0,923
<b>N1a</b>	25 (46)	9 (50)	16 (44)	
<b>N1b</b>	29 (54)	9 (50)	20 (56)	

U Tablici 10 je prikazan odnos ekstratiroidnog širenja i multifokalnosti primarnog tumora i dobi. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine; mlađi od 55 godina i stariji. Ekstratiroidno širenje pronašli smo u 14,3% ispitanika mlađih od 55 godina, dok je u skupini starijih raspodjela podjednaka (50%). Postoji statistički značajna razlika u odnosu ekstratiroidnog širenja i dobi ispitanika ( $P=0,008$ ). Multifokalnost je prisutna u 50% ispitanika mlađih od 55 godina, a u skupini starijih je prisutna u 58,3%. Nismo dokazali statistički značajnu razliku između multifokalnosti primarnog tumora i dobi ispitanika ( $P=0,6$ ).

**Tablica 10.** Odnos ekstratiroidnog širenja i multifokalnosti s obzirom na dob

	BROJ ISPITANIKA (%)		<i>P</i>
	Dob <55	Dob ≥55	
<b>Ekstratiroidno širenje</b>	6 (14,3)	6 (50)	0,008
<b>Multifokalnost</b>	21 (50)	7 (58,3)	0,6

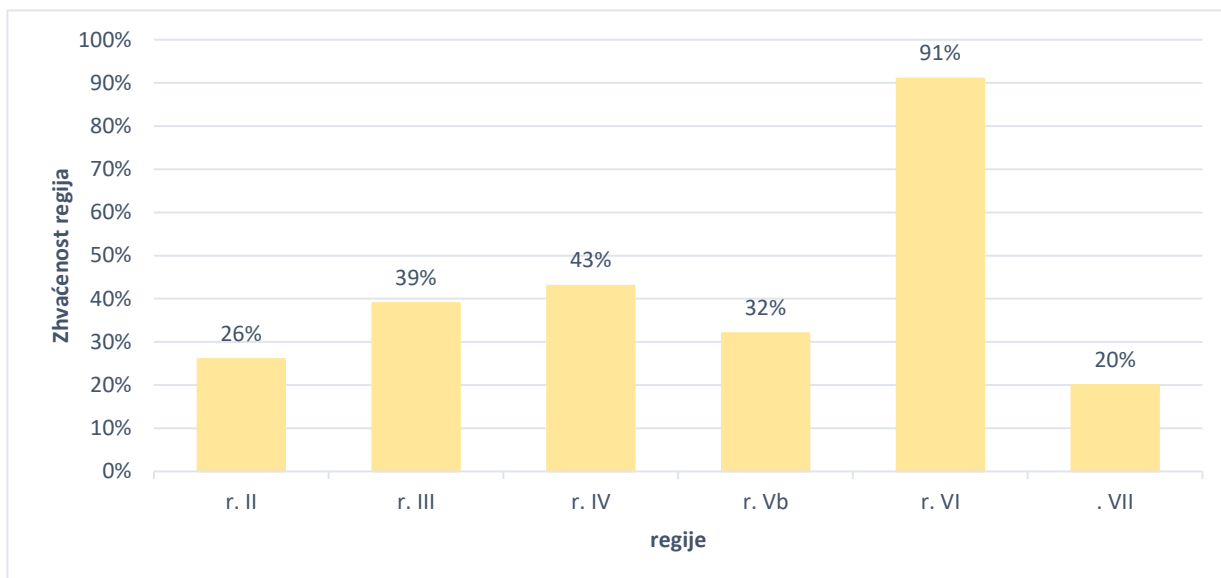


U Tablici 11. i na Slici 3. prikazana je učestalost i raspodjela ispitanika te limfnih čvorova po regijama vrata te na Slici 3. vidimo grafički prikaz učestalosti metastaza po regijama vrata. U 54 ispitanika nađena su ukupno 392 zahvaćena limfna čvora u regijama II-VII vrata. Najveći broj bolesnika (49) imao je metastaze u regiji VI s učestalošću od 90,7%. U istoj regiji pronađen je i najveći broj pozitivnih limfnih čvorova, 251 (64%), više nego u svim drugim regijama zajedno. Sljedeće po zahvaćenosti su regije IV (40,7%), regija III sa zahvaćenošću u 38,9% ispitanika, zatim regija Vb (31,5%), r II (25,9%) te regija I s tek 1,9% zahvaćenosti. Po broju pozitivnih limfni čvorova slijede regija III (11,7%), regija IV s 10,5% , regija II (6,9%) te Vb s 6,6%.

**Tablica 11.** Učestalost i raspodjela ispitanika te zahvaćenih limfnih čvorova po regijama vrata

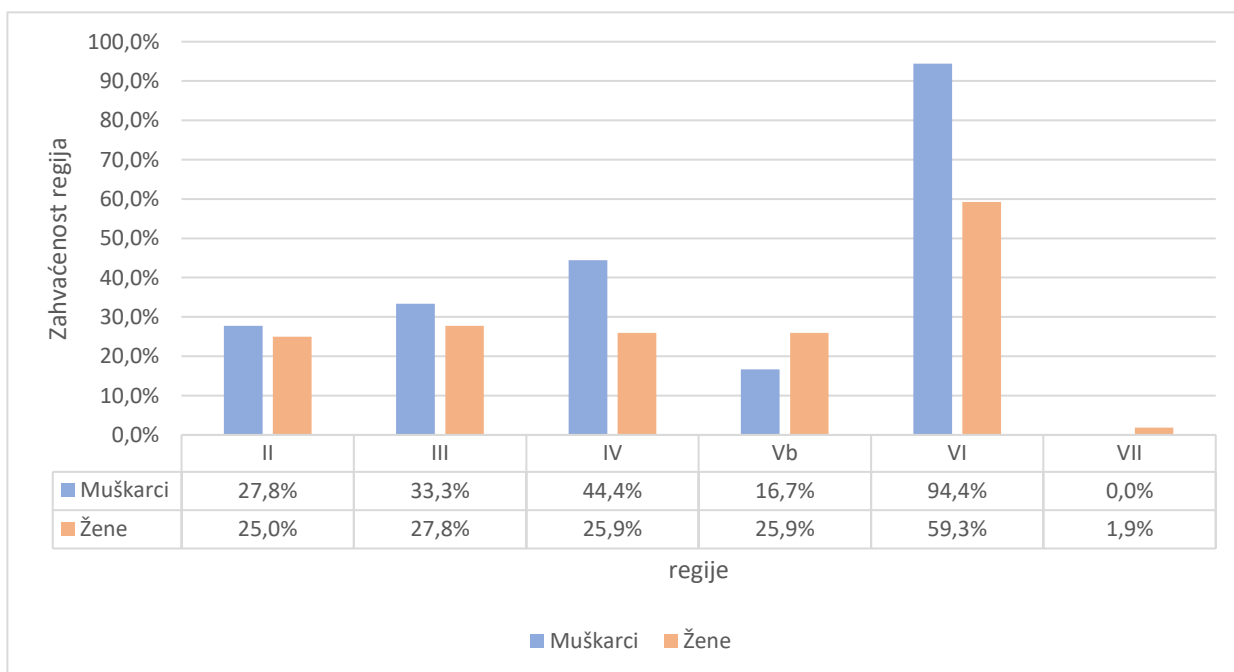
<b>Regija</b>	<b>Broj ispitanika (%)</b>	<b>Broj zahvaćenih limfnih čvorova (%)</b>
<b>r. II</b>	14 (25,9)	27 (6,9)
<b>r. III</b>	21 (38,9)	46 (11,7)
<b>r. IV</b>	22 (40,7)	41 (10,5)
<b>r. Vb</b>	17 (31,5)	26 (6,6)
<b>r. VI</b>	49 (90,7)	251 (64)
<b>r. VII</b>	1 (1,9)	1 (0,03)

Udio bolesnika s metastazama u regiji VI je za 3,2 puta veći od udjela bolesnika s metastazama u regiji II, za 2,3 puta je veći od udjela bolesnika s metastazama u regiji III, za 2 puta veći nego u regiji IV i za 2,8 puta veći nego u regiji Vb.



**Slika 3.** Prikaz zahvaćenosti pojedinih regija ukupnog broja ispitanika

Na Slici 4. prikazana je zahvaćenost s obzirom na spol. U oba spola najviše metastaza bilo je u regiju VI (muškarci 94,4%, žene 59%). Druge regije u žena su približno isto zahvaćene (25-27,8%). U muških ispitanika druga najzahvaćenija regija bila je IV s 44% zahvaćenosti. U svim regijama osim Vb možemo primijetiti veću zahvaćenost u muškog spola.



**Slika 4.** Prikaz zahvaćenosti pojedinih regija s obzirom na spol

U Tablici 12. prikazana je povezanost dobi ispitanika i ekstratiroidnog širenja tumora s regionalnim metastaziranjem. U skupini ispitanika s regionalnim metastazama N1a medijan dobi je 36 godina dok je u N1b iznosio 39 godina. Nismo dokazali statistički značajnu razliku dobi između ispitanika s N1a i N1b (0,138). Ekstratiroidno širenje pronašli smo u 25% ispitanika s N1b regionalnim metastazama i 16% onih s N1a regionalnim širenjem. Nije dokazana statistički značajna povezanost između ekstratiroidnog širenja i N1a/N1b ( $P=0,640$ ).

**Tablica 12.** Povezanost dobi ispitanika s regionalnim metastaziranjem (N)

	N(%)		P
	N1a	N1b	
<b>Dob(godina)</b>	36 (30-51; 22-85)	39 (35-59; 22-88)	0,138
<b>Ekstratiroidno širenje</b>	4 (16)	7 (25)	0,640

Napomena: podatci su prikazani kao apsolutni broj (%) osim dobi koja je prikazana kao medijan (Q1-Q3 min-maks).

U 5 od ukupno 54 ispitanika utvrdili smo *skip* metastaze ( zahvaćene limfne čvorove lateralnih regija vrata II-Vb, bez dokazanih metastaza u centralnim regijama VI i VII).

U Tablici 13 prikazali smo odnos između veličine primarnog tumora (T) s pojavom regionalnih metastaza. U skupini s N1a najčešća veličina primarnog tumora bila je T1a (48%) praćena T1b u 36%. U usporedbi s njima, sve druge veličine su bile izrazito rijetke. U slučaju N1b na prvom mjestu se nalaze T1a i T1b s po 27,6%. Ostale veličine primarnog tumora su češće nego u N1a, s time da nismo imali ispitanika s T3a i T4b veličinom primarnog tumora.

**Tablica 13.** Odnos veličine primarnog tumora (T) s regionalnim metastaziranjem

Veličina primarnog tumora	Broj ispitanika (%)	
	N1a	N1b
<b>T1a</b>	12 (48)	8 (27,6)
<b>T1b</b>	9 (36)	8 (27,6)
<b>T2</b>	1 (4)	6 (20,7)
<b>T3a</b>	0	0
<b>T3b</b>	1 (4)	3 (10,3)
<b>T4a</b>	2 (8)	4 (13,8)
<b>T4b</b>	0	0

Nismo pronašli statistički dokazanu korelaciju između broja čvorova i dobi ispitanika ( $P=0,978$ ) niti statistički dokazanu korelacije između veličine primarnog tumora i broja zahvaćenih limfnih čvorova ( $P=0,076$ ).

## **5. RASPRAVA**

Ovo istraživanje imalo je za cilj ustanoviti učestalost i lokalizaciju metastaza po regijama vrata u bolesnika s papilarnim karcinom štitnjače nakon učinjene totalne tiroidektomije s selektivnom disekcijom vrata. Analizirajući petogodišnje razdoblje od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2022. zabilježili smo da je 71 bolesnik operiran, a u njih 54 dokazane su metastaze (N1a/N1b).

U uzorku od 54 ispitanika bilo je 36 žena (67%) i 18 muškaraca (33%) te je omjer ispitanika 2: 1 u korist žena. U istraživanju iz 2017. godine Li i suradnici su analiziranjem SEER baze podataka na uzorku od 77 276 ispitanika ustvrdili da je 75% posto ispitanika bilo ženskog spola(69). Iz podataka naše studije i mnogih drugih vidimo da se papilarni karcinom štitnjače uistinu češće dijagnosticira ženama, ali da to ipak ne znači da je češća učestalost kao što ćemo nadalje vidjeti. Analizirajući veličinu primarnog karcinoma (T) zaključujemo da je najveći broj ukupnih ispitanika imao primarni tumor manji od 2 cm koji je ograničen na štitnjaču; T1a (20,37%) i T1b (31,5%). Gledajući skupinu T1 u cijelosti vidimo da je omjer muškaraca i žena 2:1, dok je taj omjer još veći gledajući skupinu T1a (3:1). U istraživanju LeCLair i suradnika došli su do distribucije od 4,39:1 u korist žena u kategoriji primarnih tumora manjih od 2 cm, dok je odnos cjelokupne incidencije među spolovima 2,72:1 u korist žena (70). U ovim istraživanjima se pokazalo da je veći broj žena koje imaju papilarni karcinom, osobito manje veličine, dok s porastom veličine tumora ta razlika je sve manja. I u našem istraživanju vidljiv je isti trend smanjenja razlike zastupljenosti između žena i muškaraca s porastom veličine primarnog tumora. Zanimljivo za istaknuti jest to da u studiji LeClair i suradnika prikazana prevalencija subkliničkog papilarnog hormona štitnjače na obdukciji, te je iznesen zaključak da je omjer žena naspram muškaraca 1,07:1, odnosno gotovo jednak. Smatra se da je povećana incidencija papilarnog karcinoma u žena, pogotovo manjih primarnih tumora upravo takva stoga što su žene sklonije ranijem traženju medicinske pomoći (69).

U ovom istraživanju medijan dobi ukupno je bio 38 (31-53; 22-88); u žena je iznosio 37 (31-47; 22-88), a muškaraca 44 (33-67; 25-85). Nismo uspjeli dokazati značajnu razliku dobi između muškaraca i žena ( $P=0,052$ ). Istraživanje Lim i suradnika na uzorku od 41,270 žena i 13,188 muškaraca prikupljenih iz *Survailance, Epidemiology End Resultes* (SEER) baze podataka (2004.-2018. godina) pokazalo je da je srednja vrijednost dobi u žena bila 47 godina, a u muškaraca 52.5 godina što govori u prilog tome da žene ranije otkriju papilarni karcinom (71).

Ekstratiroidno širenje pronađeno je u 11 ispitanika (21%), multifokalnost primarnog tumora dokazana je u njih 28 (52%), a regionalnu proširenost smo podijelili na centralnu (N1a) koju je imalo 46% ispitanika i lateralnu (N1b) s 54%.

Među rezultatima obrađen je i odnos ekstratiroidnog širenja, multifokalnosti te regionalne proširenosti (N1a/N1b) tumora u odnosu na spol ispitanika. Ekstratiroidno širenje bilo je prisutno u 33% muškaraca i 14% žena te nije pronađena statistički značajna razlika u pojavnosti ekstratiroidnog širenja u odnosu na spol ( $P=0,207$ ). Multifokalnost je bila prisutna u 60% muškaraca i 47% žena. Nije dokazana statistički značajna razlika u pojavnosti multifokalnosti između muškaraca i žena ( $P=0,500$ ). Odnos regionalne proširenosti u muškaraca je podjednak u N1a i N1b skupini. S obzirom da među ženskim ispitanicama nalazimo slične rezultate nismo dokazali statistički značajnu razliku u regionalnom metastaziranju (N1a, N1b) u odnosu na spol ( $P=0,923$ ).

Uspoređujući multifokalnost s obzirom na dob nismo dokazali statistički značajnu razliku multifokalnosti primarnog tumora u odnosu na dob ispitanika; stariji i mlađi od 55 godina ( $P=0,6$ ). U 50 % ispitanika mlađih od 55 godina je bila prisutna multifokalnost, a 58,3% u starijih. Studija Marković i suradnika također nije pronašla povezanost između multifokalnosti i spola, ali su je povezali sa starosti bolesnika većom od 45 godina te većim primarnim tumorom ( $>4$  cm). Također su utvrdili da je multifokalnost rizični čimbenik za pojavu lokoregionalnog relapsa, s tim da je period remisije kraće trajao (72).

Uočena je statistički značajna razlika u ekstratiroidnom širenju u odnosu na bolesnike mlađe i starije od 55 godina ( $P=0,008$ ). Ekstratiroidno širenje prisutno je samo u 14,3% ispitanika mlađih od 55 godina, dok je u starijih raspodjela podjednaka. Studije kao što je ona Girardi i suradnika na 317 ispitanika identificirale su ekstratiroidno ekspanziju i invaziju kapsule kao nezavisne čimbenike rizika za centralno i lateralno širenje metastaza (73).

Obradili smo i povezanost ekstratiroidnog širenja tumor i dobi s regionalnim metastaziranjem (N1a/N1b). Medijan dobi u ispitanika koji su imali samo zahvaćenu centralnu regiju (N1a) bio je 36, a u ispitanika kojima su zahvaćene i lateralne regije (N1b) medijan dobi je bio 39 te nije zabilježena statistički značajna razlika u odnosu dobi i regionalnog metastaziranja ( $P=0,138$ ). Ekstratiroidna ekspanzija bila prisutna u 25% ispitanika s N1a i 16% ispitanika s N1b. Iz ovih podataka nismo utvrdili statistički značajnu povezanost između ekstratiroidnog širenja i regionalnog metastaziranja (N1a/N1b) ( $P=0,640$ ).

Primarni cilj ovog istraživanja bio je prikazati učestalost i raspodjelu metastaza po regijama vrata. Kao što se u literaturi i navodi najveći broj ispitanika imao je metastaze u regiju VI (91%) te je isto tako u toj regiji zabilježen najveći broj zahvaćenih limfnih čvorova 251 (64%). Druga najčešća lokalizacija metastaza je bila regija IV s 43% zahvaćenosti. Slijede je regije III, Vb i II. S obzirom na spol postoji razlika između učestalosti zahvaćenosti regije VI; muški ispitanici imaju 94,4%, a žene 59%. Druga regija po učestalosti u muškaraca je regija IV

s 44% zahvaćenosti te slijede regija III s 33,3% zahvaćenosti, II i regija Vb koja je jedina manje zahvaćena u usporedbi s ženama (16,7%). U ženskoj populaciji regije II-Vb imaju sličnu zahvaćenost dok je, samo jedna ispitanica je imala metastazu u regiji VII. Iz ovih podataka vidimo je da stopa regionalnog metastaziranja u muškoj populaciji veća. U istraživanju Remer i suradnika također je dokazano da je muški spol prediktor regionalnom metastaziranju papilarnog karcinoma štitnjače (74). Gugić Radojković i suradnici su također ispitivali broj regionalnih metastaza u lateralne regije (75). Njihovi podatci slažu se sa standardnim obrascima metastaziranja papilarnog karcinom štitnjače te navode da su najčešće lateralne regionalne metastaze u regiju III, potom regiju IV, što u našem ispitivanju nismo dokazali zbog premalog broja ispitanika. Analizom podataka uočavamo da iako visoko u vratu, regija II ima velik broj metastaza što dokazuje i studija Yanir i suradnika (76). Iz toga zaključujemo da pri lateralnoj disekciji vrata nikako ne smijemo isključiti regiju II.

Od 54 ispitanika uključena u istraživanje identificirali smo 5 ispitanika (9%) sa *skip* metastazama. To su bili bolesnici s zahvaćenim regijama II-Vb bez zahvaćenosti centralnih regija vrata (VI i VII). U ovih ispitanika je utvrđeno je odstupanje od očekivanog obrasca regionalnog metastaziranja koje se opisuje u literaturi. Studija Zhao i suradnika prikazala je učestalost od 7,4% na uzorku od 567 ispitanika. Zaključili su da je ženski spol i nalaz mikropapilarnog karcinomima (<1cm) nezavisni rizični čimbenici za pojavu *skip* metastaza (77).

Analizom podataka o veličini primarnog tumora (T) i regionalnog metastaziranja (N1a/N1b) otkriveno je da je u skupini ispitanika sa N1a 48% ispitanika imalo T1a veličinu tumora. 36% ispitanika imalo je veličinu primarnog tumora T1b, dok su ispitanici s T4a, T2 i T3b bili rjeđi. Ispitanici s N1b su podjednako imali T1a i T1b veličinu primarnog tumora (27,6%) iza koje slijedi T2 (20,7%).

Pri analizi i tumačenju podataka dobivenih ovim istraživanjem potrebno je uzeti u obzir ograničenja ove studije. Riječ je retrospektivnom istraživanju s malim brojem uključenih ispitanika. Proširenje studije na veći broj ispitanika omogućilo bi utvrđivanje adekvatnijih podataka i statistički značajnijih razlika među ispitanicima čijom analizom bi mogli dokazati povezanost između različitih čimbenika i regionalne proširenosti papilarnog karcinoma štitnjače.



## **6. ZAKLJUČCI**

Analizom podataka dobivenih ovom studijom zaključujemo :

1. Papilarni karcinom štitnjače se češće dijagnosticira u žena.
2. Papilarni karcinom štitnjače sklon je limfogenom regionalnom metastaziranju.
3. Papilarni karcinom štitnjače najčešće metastazira u središnju regiju vrata (VI i VII).
4. Postoji pravilnost u načinu regionalnog metastaziranja papilarnog karcinoma štitnjače (*skip* metastaze su rijetke).
5. Muški spol je prediktor češćeg regionalnog metastaziranja papilarnog karcinoma štitnjače.

## **7. LITERATURA**

1. Petric V, Bedeković V. Štitnjača. U: Bumber Ž, Katić V, urednici. Otorinolaringologija. Prvo izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004. str. 232-45.
2. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Glandulae endocrinae. U: Krmpotić-Nemanić J, Marušić A, urednici. Anatomija čovjeka. Dugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2004. str. 391-3.
3. Fanghanel J, Giebel J. Caput, cranium, glava i vrat, collum. U: Vinter I, urednici. Waldeyerova anatomija čovjeka. Prvo izdanje. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga; 2009. str. 337-40.
4. ADAMS Endocrinology associates. The thyroid [Slika na internetu]. ADAMS Endocrinology associates: Michael B [citirano 01. lipanj 2023]. Dostupno na: <https://www.adamsendocrinology.com/the-thyroid-gland>
5. Carcangiu ML. Thyroid. U: Mills S, urednici. Histology for pathologists. 5. izdanje. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. str. 1175-200.
6. Guyton AC, Hall JE. Metabolički hormoni štitnjače. U: Guyton AC, Hall JE, urednici. Medicinska fiziologija. 14. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2022. str. 941-52.
7. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ i sur. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2009;19:1167-214.
8. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993;328:553-9.
9. Šarčević B, Damjanov I. Bolesti endokrinog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, urednici. Patologija. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 676-82.
10. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A i sur. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA.* 2015;313:926–35.
11. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am.* 2012;96:329–49.
12. National library of medicine, National center for biotechnology information [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023. Thyroid Adenoma [citirano 01. lipanj 2023]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562252/>
13. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head neck pathol.* 2011;5:51–6.
14. National library of medicine, National center for biotechnology information [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023. Anaplastic thyroid carcinoma [citirano 01. lipanj 2023]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538179/>

15. Rao SN, Smallridge RC. Anaplastic thyroid cancer: An update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37:101678.
16. Goldenberg D, Goyal N. Thyroid cancer. U: Goldenberg D, Goldstein B, urednici. *Handbook of otolaryngology:head and neck surgery.* Drugo izdanje. New York: Thieme; 2018. str. 496-509.
17. Ball DW, Wartofsky L. Clinical Aspects of Medullary Thyroid Carcinoma. U: Wartofsky L, Van Nostrand L, urednici. *Thyroid cancer: A comprehensive guide to clinical management.* 3. izdanje. New York: Springer; 2016. str. 853-64.
18. Papillary thyroid carcinoma: Practice essentials, pathophysiology, etiology. *eMedicine* [Internet]. [citirano 01.lipanj 2023]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/851968-overview>
19. Megwalu UC, Moon KP. Thyroid cancer incidence and mortality trends in the United States: 2000-2018. *Thyroid.* 2022;32:560-70.
20. Poljak NK, Didolić I, Čolović Z, Kontić M, Jerončić I, Mulić R. Karcinom štitnjače u Dalmaciji: neke epidemiološke osobitosti. *Acta Med Croat.* 2011;65:219-26.
21. Lam AK. Papillary thyroid carcinoma: Current position in epidemiology, genomics, and classification. *Humana.* 2022;2534:1-15.
22. Massimino M, Gandola L, Seregni E, Bongarzone I, Morosi C, Collini P. Thyroid iatrogenic sequelae after the treatment of pediatric cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;53:526-35.
23. Fridman M. Optimizing treatment for children and adolescents with papillary thyroid carcinoma in post-Chernobyl exposed region: The roles of lymph node dissections in the central and lateral neck compartments. *EJSO.* 2018;44:733-43.
24. Fridman M. Characteristics of young adults of Belarus with post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma: a long-term follow-up of patients with early exposure to radiation at the 30th anniversary of the accident. *Clinical Endocrinology.* 2016;85:971-8.
25. Ory C, Leboulleux S, Salvatore D, Guen BL, Vathaire FD, Chevillard S. Consequences of atmospheric contamination by radioiodine: the Chernobyl and Fukushima accidents. *Endocrine.* 2021;71:298-309.
26. Furukawa, K, Preston D, Funamoto, S, Yonehara, S, Ito M; Tokuoka S i sur. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer.* 2012;132:1222-6.
27. Drozd V, Saenko V, Branovan DI, Brown K, Yamashita S, Reiners C i sur. A search for causes of rising incidence of differentiated thyroid cancer in children and adolescents after

- Chernobyl and Fukushima: Comparison of the clinical features and their relevance for treatment and prognosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:3444.
28. Smith RA, Salajegheh A, Weinstein S, Nassiri M, Lam A. Correlation between BRAF mutation and the clinicopathological parameters in papillary thyroid carcinoma with particular reference to follicular variant. *Hum Pathol*. 2011;42:500-6.
  29. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B i sur. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013;309:1493-501.
  30. Sheng D, Yu X, Li H, Zhang M, Chen J. BRAF V600E mutation and the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology of fine-needle aspiration biopsy for distinguishing benign from malignant thyroid nodules. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e27167.
  31. Hu MJ, Zhao HH, Li GA, Zhang HS, He JL, Huang F i sur. Body mass index and weight gain after middle adulthood are associated with risk of papillary thyroid cancer: A case–control study. *Cancer epidemiol*. 2021;75:102039.
  32. Youssef MR, Reisner ASC, Attia AS, Hussein MH, Omar M, LaRussa A i sur. Obesity and the prevention of thyroid cancer: Impact of body mass index and weight change on developing thyroid cancer – Pooled results of 24 million cohorts. *Oral oncol*. 2021;112:105085.
  33. Wang F, Wang Y, Wang L, Wang X, Sun C, Xing M i sur. Strong association of high urinary iodine with thyroid nodule and papillary thyroid cancer. *Tumour Biol*. 2014;35:11375-9.
  34. Guan H, Ji M, Bao R, Yu H, Wang Y, Hou P i sur. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin endocrinol metab*. 2009;94:1612-7.
  35. Lee JH, Song RY, Yi JW, Yu HW, Kwon H, Kim S i sur. Case–control study of papillary thyroid carcinoma on urinary and dietary iodine status in South Korea. *World J Surg*. 2018;42:1424-31.
  36. Zhang C, Wu HB, Cheng MX, Wang L, Gao CB, Huang F. Association of exposure to multiple metals with papillary thyroid cancer risk in China. *Environ sci pollut res int*. 2019;26:20560-72.
  37. Pamphlett R, Doble PA, Bishop DP. Mercury in the human thyroid gland: Potential implications for thyroid cancer, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism. *PLoS One*. 2021;16:e0246748.
  38. Nettore IC, Colao A, Macchia PE. Nutritional and environmental factors in thyroid carcinogenesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:1735.

39. Malandrino P, Russo M, Ronchi A, Minoia C, Cataldo D, Regalbuto C i sur. Increased thyroid cancer incidence in a basaltic volcanic area is associated with non-anthropogenic pollution and biocontamination. *Endocrine*. 2016;53:471-9.
40. Huang H, Sjodin A, Chen Y, Ni X, Ma S, Yu H i sur. Polybrominated diphenyl ethers, polybrominated biphenyls, and risk of papillary thyroid cancer: A nested case-control study. *Am J Epidemiol*. 2020;189:120-32.
41. Park E, Kim S, Song SH, Lee CW, Kwon JT, Lim MK i sur. Environmental exposure to cadmium and risk of thyroid cancer from national industrial complex areas: A population-based cohort study. *Chemosphere*. 2021;268:128819.
42. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head neck pathol*. 2011;5:51-6.
43. Knežević-Obad A. Citomorfološke karakteristike papilarnog karcinoma štitnjače i njihov prognostički značaj. *Acta Clin Croat*. 2007; str. 44-7.
44. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL i sur. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
45. Hughes DT, Doherty GM. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Cancer control*. 2011;18:83-8.
46. Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Ippolito A, Perrotti N, Vigneri R i sur. Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1638-41.
47. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg*. 2002;26:22-8.
48. Gaillard F. Radiopaedia. [Internet] [citirano 12. srpanj 2023]. Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/lymph-node-levels-of-the-neck>
49. Winslow T, Lymph node groups of the neck [Slika na internetu]. Terese Winslow LLC, medical and scientific illustration: Winslow T; 2016. [citirano 01. lipanj 2023]. Dostupno na: <https://www.teresewinslow.com/head-and-neck>
50. Nixon IJ, Shaha A, Shah JP. Thyroid cancer evaluation and management. U: Paparella MM, da Costa S, urednici. *Paparella's otolaryngology: head and neck surgery*. Prvo izdanje. Delhi: Jp Medical Ltd; 2019. str. 1148-59.
51. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am*. 2012;96:329-49.

52. Sipos JA. Ultrasound of the thyroid and soft tissues of the neck. U: Roman SA, Sosa JA, urednici. Management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Prvo izdanje. Cham: Springer; 2018. str. 23-45.
53. Arda IS, Yildirim S, Demirhan B, Firat S. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Arch Dis Child. 2001;85:313-7.
54. Kocjan G. Fine needle aspiration cytology: diagnostic principles and dilemmas. J Clin Pathol. 2007;60:335–6.
55. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: A study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. Cancer. 2007;11:306-15.
56. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid. 2009;19:1159-65.
57. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. Clin lab med. 1993;13:699-709.
58. Mateša N, Knežević-Obad A, Trutin-Ostović K, Kardum-Skelin, I, Moslavac S, Vasilj A i sur. Smjernice u citološkoj dijagnostici štitnjače Hrvatskoga društva za kliničku citologiju. Liječ vjesn. 2012;134:203–7.
59. Rajković-Molek K, Seili-Bekafigo I. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology – our first experiences. Med Flum. 2016;52:352-6.
60. Lamartina L, Grani G, Arvat E, Nervo A, Zatelli MC, Rossi R i sur. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect. Endocr Relat Cancer. 2018;25:L7-L11.
61. AJCC/TNM Staging. [Internet]. [citirano 01. lipanj 2023]. Dostupno na: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidstaging.html>
62. Thyroid Cancer - Stages. [Internet]. [citirano 01. lipanj 2023]. Dostupno na: <https://www.cancer.net/cancer-types/thyroid-cancer/stages>
63. Thyroid Cancer Staging: TNM Classification for Thyroid Cancer. eMedicine [Internet] [citirano 01.lipanj 2023]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/2006643-overview>
64. Džepina D. Kliničko-patološke osobitosti papilarnog mikrokarcinoma štitnjače [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2010.
65. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer. 1998;82:375-88.



66. Hayes CB, Lecture M. Our AMES is true: how an old concept still hits the mark: or, risk group assignment points the arrow to rational therapy selection in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg.* 1997;174:462-8.
67. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR i sur. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery.* 1998;124:958-64.
68. Solter M. Karcinomi štitnjače. U: Solter M, urednik. *Bolesti štitnjače: klinička tireoidologija.* Prvo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 183-202.
69. Li P, Ding Y, Liu M, Wang W, Li X. Sex disparities in thyroid cancer: a SEER population study. *Gland Surg.* 2021;10:3200–10.
70. LeClair K, Bell KJL, Furuya-Kanamori L, Doi SA, Francis DO, Davies L. Evaluation of gender inequity in thyroid cancer diagnosis. *JAMA Intern Med.* 2021;181:1–8.
71. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 2017;317:1338-48.
72. Markovic I, Goran M, Besic N, Buta M, Djuriscic I, Stojiljkovic D i sur. Multifocality as independent prognostic factor in papillary thyroid cancer - A multivariate analysis. *J BUON Off.* 2018;23:1049-54.
73. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Predictive factors for lymph node metastasis in solitary papillary thyroid carcinomas: A retrospective study. *Pathol Oncol Res.* 2015;21:59-64.
74. Remer LF, Lee CI, Picado O, Lew JI. Sex differences in papillary thyroid cancer. *J Surg Res.* 2022;271:163-70.
75. Gugić Radojković I, Miličić B, Bumber B, Prstalić R, Prgomet D. Metastaziranje papilarnog karcinoma štitnjače u lateralne regije vrata. *Lijec Vjesn.* 2021;143:262–6.
76. Yanir Y, Doweck I. Regional metastases in well-differentiated thyroid carcinoma: Pattern of spread. *Laryngoscope.* 2008;118:433-6.
77. Zhao H, Huang T, Li H. Risk factors for skip metastasis and lateral lymph node metastasis of papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2019;166:55-60.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** odrediti učestalost i lokalizaciju regionalnih metastaza vrata bolesnika s papilarnim karcinom štitnjače nakon učinjene totalne tiroidektomije sa selektivnom disekcijom vrata koji liječeni na Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata KBC-a Split u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2022. godine.

**Metode i materijali:** provedeno je retrospektivno istraživanje na 54 ispitanika liječenih na Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata KBC-a Split u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2022. godine. Ispitanici su se vodili pod dijagnozom papilarnog karcinom štitnjače te im je uređena totalna tiroidektomija sa selektivnom disekcijom vrata i dokazanom regionalnom metastatskom bolesti. Analizirana je pismohrana te se dobiveni podatci oslanjaju na povijest bolesti i patohistološki nalaz

**Rezultati:** Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je najčešća lokalizacija regionalnih metastaza papilarnog karcinom štitnjače regija VI s 91% metastaza, praćena regijama IV (43%), III (39%) , VB (32%) i II (28%). Uviđena je veća učestalost metastaza u muškom spolu u odnosu na ženski. Uočena je statistički značajna razlika u ekstratiroidnom širenju u odnosu na ispitanika mlađe i starije od 55 godina ( $P=0,008$ )

**Zaključak:** Utvrđeno je da je papilarni karcinom sklon limfogenom metastatskom širenju i to najčešće u centralne regije vrata. Muški spol se pokazao kao prediktor za češće i brojnije regionalno metastaziranje.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Frequency and localization of regional neck metastases in patients with papillary thyroid cancer

**Objectives:** To determine the frequency and localization of regional neck metastases in patients with papillary thyroid cancer after total thyroidectomy with selective neck dissection who were treated at the Ear, Nose and Throat Clinic with Head and Neck Surgery of KBC Split in the period from January 1st 2018 until December 31st, 2022.

**Materials and methods:** a retrospective study was conducted on 54 subjects treated at the Clinic for Ear, Nose and Throat Diseases with Head and Neck Surgery of University Hospital of Split in the period from January 1st 2018 to December 31st 2022. The subjects were diagnosed with papillary thyroid cancer and underwent total thyroidectomy with selective neck dissection and proven regional metastatic disease. The archives were analyzed and the obtained data are based on the medical history and pathohistological findings

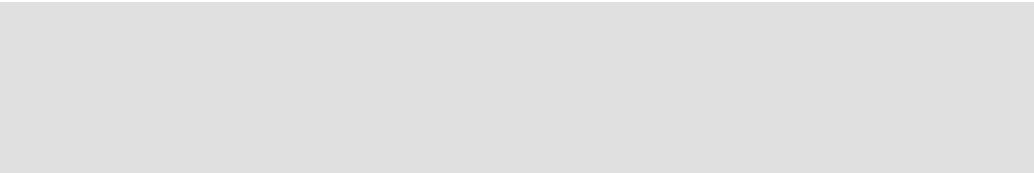
**Results:** The results of this study show that the most common localization of regional metastases of papillary thyroid carcinoma is region VI with 91% of metastases, followed by regions IV (43%), III (39 %), Vb (32%) and II (28%). A higher frequency of metastases in neck regions was found in males compared to females. 64% of positive lymph nodes out of 392 were also found in region VI. statistically significant difference was observed in extrathyroidal spread in comparison to patients younger and older than 55 years ( $P=0.008$ ).

**Conclusion:** It was found that papillary carcinoma is prone to lymphogenic metastatic spread, most often in the central regions of the neck. Male gender was shown to be a predictor for more frequent and numerous regional metastases.

## **10. ŽIVOTOPIS**

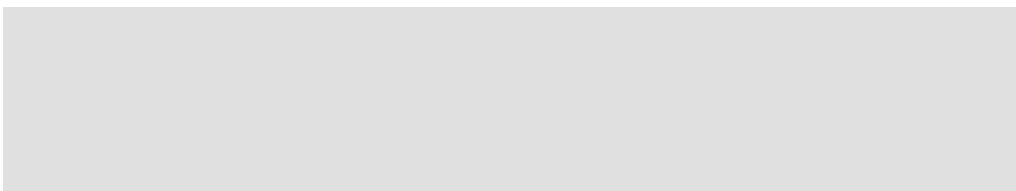
## **OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Nikolina Rađa



E-mail: nikolinarada8@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**



## **OSOBNNA ZNANJA, VJEŠTINE**

