

Utjecaj veličine čvora na prognozu folikularnog karcinoma štitnjače

Jantolek, Vika

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:573356>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Vika Jantolek

**Utjecaj veličine čvora na prognozu folikularnog
karcinoma štitnjače**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad rađen je na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“ u Kliničkom bolničkom centru „Sestre milosrdnice“, pod mentorstvom prof. dr. sc. Milana Vrkljana. Isti je predan na ocjenjivanje u akademskoj godini 2020./ 2021.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AGES - dob, stupanj diferencijacije, širenje izvan štitnjače, veličina (prema eng. Age, Grade, Extrathyroid spread, Size); klasifikacijski sustav stadija karcinoma štitnjače

AMES - dob, metastaze, proširenost, veličina (prema eng. Age, Metastases, Extent, Size); klasifikacijski sustav stadija karcinoma štitnjače

ARP – američki registar patologije (American Registry of Patology)

ATA - Američko udruženje za štitnjaču (prema eng. American Thyroid Association)

CT – računalna tomografija (computed tomography)

EORTC - Europsko udruženje za istraživanje i liječenje karcinoma (prema eng. European Organization for Research and Treatment of Cancer)

MACIS - metastaze, dob, obujam resekcije, invazija, veličina (prema eng. Metastases, Age, Completeness of Resection, Invasion, Size); klasifikacijski sustav stadija karcinoma štitnjače

MEN2 – multipla endokrina neoplazija tip 2

MIFC – minimalno invazivni karcinom štitnjače (engl. Minimally invasive follicular thyroid cancer)

MR – magnetna rezonancija

MSCT – višeslojna kompjutorizirana tomografija (prema eng. Multislice Computed Tomography)

RT3 – reverzni trijodtironin

T3- trijodtironin

T4 – tiroksin

TNM – tumor, limfni čvor, metastaza (prema eng. Tumor, Node, Metastasis); klasifikacijski sustav stadija karcinoma

TRH – hipotalamični hormon koji oslobađa tireotropin

TSH – tireotropni hormon

TSI – imunoglobulini koji potiču štitnjaču

WIFC – široko invazivni karcinom štitnjače (eng. Widely invasive follicular thyroid cancer)

Sadržaj

I. SAŽETAK	
II. SUMMARY	
1. UVOD	1
1.1. Štitnjača.....	1
1.2. Bolesti štitnjače	3
1.3. Karcinom štitnjače.....	4
1.4. Patohistološka klasifikacija tumora štitnjače	6
1.5. Folikularni karcinom štitnjače	10
2. DIJAGNOSTIKA	12
2.1. Ultrazvuk	12
2.2. Aspiracijska biopsija tankom iglom.....	13
2.3. Kirurška biopsija.....	14
2.4. Scintigrafija.....	14
2.5. Magnetna rezonanca i višeslojna kompjutorizirana tomografija.....	14
3. PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI FOLIKULARNOG KARCINOMA ŠTITNJAČE	16
4. LIJEČENJE	19
5. ZAKLJUČAK	21
6. ZAHVALE	23
7. LITERATURA	24
8. ŽIVOTOPIS	27

I. SAŽETAK

Vika Jantolek

UTJECAJ VELIČINE ČVORA NA PROGNOZU FOLIKULARNOG KARCINOMA ŠTITNJAČE

Folikularni karcinom štitnjače je drugi po učestalosti od endokrinih karcinoma. On se pojavljuje 3-4 puta češće u žena, nego u muškaraca i uobičajeno se javlja u dobi od 50-60 godina kao asimptomatski čvor štitnjače. Najčešće invadira krvne žile i daje hematogene metastaze. Prognoza je u niskim stadijima dobra. U većini slučajeva se javlja kao minimalno invazivan folikularni karcinom štitnjače i skoro 90% pacijenata mogu biti izliječeni. Za detaljniju dijagnozu svakog pojedinog slučaja postoje zajednički kriteriji koji su ujedno i prognostički faktori: dob, spol, veličina tumora, lokalni recidivi, vaskularna invazija i presadnice karcinoma. Kombinacije ovih prognostičkih faktora su korištene u sistemu vrednovanja stadija tumora i predviđanju kliničke prognoze. Veličina tumora se koristi u svim sistemima vrednovanja te je vrlo značajna ako tumor mjeri veličinu od 2 cm i više jer tada možemo očekivati mikroskopske metastaze u limfnim čvorovima, dok kod onih većih od 4 cm možemo očekivati ekstratireoidnu invaziju tkiva i presadnice karcinoma. Što je veličina tumora veća, prognoza je lošija jer su veći tumori povezani s većim širenjem bolesti i većom vjerojatnošću povrata bolesti te višim mortalitetom.

KLJUČNE RIJEČI: štitnjača, čvor u štitnjači, folikularni karcinom štitnjače, prognostički čimbenici, veličina tumora

II. SUMMARY

Vika Jantolek

THE IMPACT OF THE TUMOUR SIZE ON THE PROGNOSIS OF FOLLICULAR THYROID CARCINOMA

Follicular thyroid carcinoma is the second most common endocrine malignant tumour. It occurs 3- 4 times more frequently in females than in males and usually presents in the 50–60 year age group as an asymptomatic thyroid nodule. Although it often invades vascular structures and causes hematogenic metastasis, the prognosis is good in the low stage. In most cases follicular thyroid carcinoma is a minimally invasive follicular thyroid cancer and almost 90% of the patients can be cured. For a more specific prognosis in individual cases there are several prognostic factors: age, gender, tumour size, local recurrences, vascular invasion and distant metastasis. Different combinations of these prognostic factors are used in several scoring systems which determine tumour stage and predict the clinical outcome. Tumour size is used in all of these scoring systems. It is considered to be a significant prognostic factor, since in tumours measuring 2 cm or more microscopic lymph node metastasis can be expected, and in those larger than 4 cm extrathyroid invasion and distant metastasis are more commonly present. Larger tumours have a worse prognosis, as they are associated with wider spread of the disease, lower disease-free survival, and higher mortality.

KEYWORDS: thyroid, thyroid nodule, follicular thyroid carcinoma, prognostic factors, tumour size

1. UVOD

1.1. Štitnjača

Štitnjača (lat. glandula thyroidea) jedna je od životno važnih žlijezda s unutarnjim lučenjem. Anatomski je smještena u središnjem dijelu vrata i u jugularnoj udubini koje zajednički obuhvaćaju središnju i donju trećinu prednje strane vrata. U razini je gornjeg dijela dušnika i donjeg dijela grkljana te pripada regiji VI disekcije vrata. Štitnjača ima vanjsku i unutarnju ovojnicu, uz pomoć vanjske vezivne ovojnice je povezana s dušnikom i grkljanom što joj omogućuje pomicanje zajedno s grkljanom u odnosu na okolne strukture. Tračci koji odlaze od unutarnje ovojnice unutar same žlijezde dijele ju u lobuluse. Zajedno s njima pružaju se ogranci arterija i vena.

Na štitnjači možemo razlikovati dva glavna reznja, lijevi i desni, koji su povezani u mediasagitalnoj ravnini tračkom vezivnog tkiva (lat. isthmus glandulae thyroideae). Svaki reznj širok je 20-25 mm i dugačak 40 mm, volumen štitnjače iznosi 15-30 cm³, dok masa uobičajeno iznosi od 16-25 g. Često uz dva glavna reznja se nađe i treći, lobus pyramidalis, kojeg možemo naći kao izdanak žlijezdanog tkiva s gornje strane isthmusa ili jednog od reznjeva.

Arterijska vaskularizacija štitne žlijezde potječe od tiroidne arterije (lat. a. thyroidea superior, ogranak a. carotis externa) i donje tiroidne arterije (lat. a. thyroidea inferior, ogranak a. subclavia). Venska odvodnja organizirana je od gornje (lat. v. thyroidea superior), srednje (lat. v. thyroidea media) i donje tiroidne vene (lat. v. thyroidea inferior). Živčana inervacija štitne žlijezde podijeljena je na parasimpatikus (n.laryngeus recurrens, ogranak n.vagusa) i simpatikus (nn.carotici externi i plexus thyroideus, koji pripadaju periarterijskim spletovima a. thyroidea superior i inferior) (1) .

Štitnjača je građena od velikog broja zatvorenih folikula, koji su obloženi kubičnim epitelnim stanicama koje luče u unutrašnjost folikula tvar znanu kao koloid. Kubične epitelne stanice, tipične su žlijezdane stanice koje izlučuju bjelančevine. Unutar

endoplazmatskog retikuluma i Golgijeva aparata stvara se velik glikoprotein, tireoglobulin. Svaka molekula tireoglobulina ima oko 70 aminokiselina tirozina koje udružujući se s jodom stvaraju hormone štitnjače. Prvi bitan korak pri stvaranju hormona štitnjače je oksidacija jodidnih iona, nakon čega se ti oksidirani ioni vežu s molekulom tireoglobulina pri čemu se aminokiseline tirozina iz molekule tireoglobulina prvo oksidiraju u monojodtirozin, zatim u dijodtirozin. U nekoliko sljedećih minuta, sati ili čak dana jodtirozniski ostaci se međusobno povezuju te stvaraju molekulu tiroksina (T4) ili trijodtironina (T3). Tiroksin (T4) nastaje spajanjem dviju molekula dijodtirozina, dok pri spajanju jedne molekule monojodtirozina s molekulom dijodtirozina nastaje većinom trijodtironin (T3), ali i male molekule reverznog T3 (RT3) koji se nije pokazao funkcijski značajnim u čovjeka. Pri završetku sinteze hormona, svaka molekula tireoglobulina sadrži i do 30 molekula tiroksina i nekoliko molekula trijodtironina te se u tom obliku hormoni pohranjuju u folikulima štitnjače, u količinama dostatnim za normalnu opskrbu ljudskog organizma otprilike oko 2-3 mjeseca.

Sekrecija hormona započinje formiranjem pinocitoznih mjehurića koji nastaju ulaskom malog dijela koloida u vršak stanice štitnjače nakon čega se stapaju s lizosomima i tvore probavne mjehuriće. Među enzimima u probavnim mjehurićima, većina je onih podrijetlom iz lizosoma, a najbitnije su proteaze koje probavljaju tireoglobulinske molekule pri čemu oslobađaju tiroksin i trijodtironin u slobodnom obliku. Iz svega ovoga možemo zaključiti kako se tireoglobulin ne otpušta u krv u mjerljivim količinama, već se tiroksin i trijodtironin moraju otcijepiti od tireoglobulinske molekule te se zatim otpuštaju u krvotok kao slobodne molekule. Većinu otpuštenih hormona u krvotoku čini tiroksin (9%), dok preostalih (7%) čini trijodtironin. Nakon nekoliko dana dio molekula tiroksina se dejodira te iz njih nastaje trijodtironin. Trijodtironin je hormon koji uglavnom konačno dopijeva u tkiva i u njima se iskorištava, u količini 35 µg/dan. Budući da bjelančevine u plazmi imaju velik afinitet za hormone štitnjače, tiroksin i trijodtironin se sporo otpuštaju u tkivne stanice. Trijodtironin se brže otpušta u tkivne stanice jer ima manji afinitet za bjelančevine. Hormonima štitnjače treba dugo vrijeme da počnu djelovati, tj. imaju dugo vrijeme latencije, no kada jednom počnu djelovati, djelovanje se sve više povećava i doseže vrhunac za otprilike 10-12 dana. Također, trijodtironin djeluje četiri puta brže od tiroksina. Neke od fizioloških funkcija hormona štitnjače su: povećavanje transkripcije

velikog broja gena, povećanje stanične metaboličke aktivnosti, djeluju na rast (to djelovanje se očituje uglavnom u djece u doba rasta), pospješuju metabolizam ugljikohidrata i masti, povećavaju potrebu za vitaminima, povećavaju intenzitet bazalnog metabolizma, povećavaju krvni protok, frekvenciju srca i srčani minutni volumen, pojačavaju disanje, pokretljivost probavnog sustava, potiču snažniju kontrakciju mišića, ubrzavaju mentalne funkcije, utiču na spavanje, potiču lučenje nekih drugih endokrinih žlijezda, manjak hormona smanjuje libido i uzrokuje menoragiju i polimenoreju. Lučenje hormona štitnjače je pod nadzorom tireotropina (TSH), to je hormon kojeg luči adenohipofiza i on podiže lučenje tiroksina i trijodtironina iz štitnjače. Hipotalamični hormon koji oslobađa tireotropin (TRH) nadzire lučenje tireotropina.

1.2. Bolesti štitnjače

Neke od važnijih bolesti štitnjače su: hipertireoza, hipotireoza i kretenizam. Hipertireoza je još znana pod sinonimima „toksična struma“, „tireotoksikoza“ i u čijoj se podlozi može nalaziti autoimuna bolest štitnjače: Gravesova bolest, Hashimotova bolest ili autoimuna bolest bez detektabilnih autoantitijela. U većine pacijenata koji boluju od hipertireoze štitnjača se poveća 2-3 puta, dolazi do hiperplazije i nabiranja folikularnog epitela u unutrašnjost folikula. Najčešći oblik hipertireoze je Gravesova bolest, bolest je autoimune etiologije i dolazi do stvaranja protutijela protiv receptora za TSH na stanicama štitnjače koja se nazivaju imunoglobulini koji potiču štitnjaču (TSI). Do problema dolazi jer se ta protutijela vežu na iste membranske receptore kao i TSH te dolazi do stvaranja visoke razine hormona (potaknute s TSI), koja ujedno potiskuje stvaranje TSH u adenohipofizi. Iz svega ovog možemo zaključiti kako je koncentracija TSH u oboljelih od Gravesove bolesti snižena. Neki od simptoma hipertireoze mogu biti: povećana razdražljivost, nepodnošenje vrućina, pojačano znojenje, umjeren ili znatan gubitak tjelesne težine, mišićna slabost, proljev različitog intenziteta, umor i nesаница, nervoza ili drugi psihički poremećaji. Jedno od najpoznatijih obilježja hipertireoze je izbočenje očnih jabučica, tzv. egzoftalmus. Najtočnija pretraga za dijagnosticiranje hipertireoze je metoda izravnog

mjerenja koncentracije slobodnog tiroksina iz krvi. Terapija hipertireoze se provodi kirurškim otklanjanjem većine tkiva štitnjače, dok postoji i mogućnost apsorpcije hiperplastične štitnjače radioaktivnim jodom ili propiltiouracilom.

Hipotireoza je karakterizirana simptomima suprotnim onima kod hipertireoze. Etiologija je najčešće autoimune prirode. Najčešće se hipotireoza javlja u obliku Hashimotove bolesti. Kod hipotireoze u većine oboljelih prvo se u štitnoj žlijezdi razvija autoimunski tireoiditis zbog čega tkivo propada sve više i na poslijetku fibrozira što dovodi do smanjenja ili obustave lučenja hormona. U drugim pak oblicima hipotireoze dolazi do povećanja štitnjače, što se naziva gušom. Kao primjer guše često susrećemo endemsku koloidnu gušu uzrokovanu manjkom joda. Pri nedostatku joda onemogućeno je stvaranje tiroksina i trijodtironina te nema kočenja lučenja TSH. Iz adenohipofize se luče velike količine TSH što vodi povećanom stvaranju tireoglobulina i posljedičnom rastu tkiva štitnjače. Neka od obilježja hipotireoze su umor i krajnja pospanost, smanjena srčana frekvencija, smanjen srčani minutni volumen, mišićna slabost, opstipacija, u nekim slučajevima povećanje tjelesne težine, pojačano ljuštenje kože i gubitak dlaka, piskutav i kreketav glas. U najtežih slučajeva hipotireoze često se pojavljuje generalizirani edem cijelog tijela, poznat kao miksedem. Najjednostavniji način dijagnosticiranja hipotireoze je mala koncentracija slobodnog tiroksina u krvi. Liječenje se provodi nadomjesnim davanjem tiroksina u tabletama. Kao posebno težak oblik hipotireoze u tijeku fetalnog života i ranog djetinjstva javlja se kretinizam. Kretinizam se očituje zaostajanjem u tjelesnom rastu i mentalnom retardacijom. Neki od uzroka kretinizma mogu biti smanjeno stvaranje hormona štitnjače zbog genetskih pogrešaka u štitnoj žlijezdi, prirođeni nedostatak štitne žlijezde ili manjak joda u hrani (2) .

1.3. Karcinom štitnjače

Karcinomi štitnjače u današnje vrijeme čine oko 1% malignih novotvorina, od toga u muškaraca 0,5% otpada na karcinome štitnjače, dok je u žena taj postotak nešto malo veći, otprilike 1,5%. Najveći broj (95%) tih karcinoma su dobro diferencirani, u njih

spadaju papilarni i folikularni karcinomi, dok ostalih 5% čine medularni, anaplastični i neuroendokrini tumori. Sveukupno preživljenje, korigirano s obzirom na dob i spol, u SAD-u iznosi 98% za papilarni, 92% za folikularni, 80% za medularni i 13% za anaplastični karcinom. (3) U SAD-u je zabilježen vrlo malen porast stope mortaliteta od 1997. godine, kada je iznosio 0,40 na 100 000 stanovnika, do 2013., kada je taj broj porastao na 0,46 na 100 000 stanovnika, s postotkom relativnog godišnjeg porasta mortaliteta od 1,1% (4). Danas u svijetu incidencija karcinoma štitnjače raste, što zbog uznapredovalih dijagnostičkih metoda, što zbog povećanih kontrola pacijenata. Tako je karcinom štitnjače peti po redu učestalosti od svih karcinoma u SAD-u (5), a u Republici Hrvatskoj 2018. godine stopa incidencije raka štitnjače na 100 000 stanovnika bila je 19,1 što je porast u odnosu na 2013. godinu kada je stopa incidencije bila 13,1 (6). Karcinomi štitnjače su novotvorine podrijetla od folikularnog epitela ili parafolikularnih C-stanica. U žena zauzimaju 8. mjesto učestalosti, dok su u muškaraca 2-3 puta rjeđi nego u žena. Etiologija karcinoma štitnjače djelomično je poznata. Neki od poznatih etioloških čimbenika su ionizirajuće zračenje i radioaktivne tvari, genski čimbenici i manjak joda. Ionizirajuće zračenje i radioaktivne tvari su se pokazali kao bitan etiološki čimbenik u nastanku karcinoma štitnjače nakon atomske bombe u Japanu kada je nakon par godina latencije broj novodijagnosticiranih pacijenata s karcinomom štitnjače znatno porastao. Također, pacijenti koji su izloženi radiološkom zračenju imaju povećanu učestalost pojave karcinoma štitnjače. U dijelovima svijeta gdje je zabilježen manjak ili čak nedostatak joda u vodi i zemlji, zamjećena je povećana učestalost karcinoma štitnjače. Zamjećeno je da se neki karcinomi štitnjače češće pojavljuju u sklopu nekih sindroma i u nekim obiteljima što navodi i genetske čimbenike kao jedan od etioloških faktora nastanka. Neki karcinomi se povezuju s mutacijama nekih gena. Tako je kod karcinoma podrijetla od folikularnog epitela otkriveno kako su zahvaćena 2 onkogeni; 1. sustav mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAP-kinaza), 2. fosfatidilinozitol-3-kinaze i AKT (PI-3K/AKT). Kod papilarnih karcinoma zamjećena je povezanost s MAPK sustavom i genima tog sustava; RET gen i BRAF gen. U jedne trećine folikularnih karcinoma nalazi se mutacija PI-3K/AKT sustava. Ponekad se pri dijagnozi folikularni karcinom teže razlikuje od adenoma, no spojeni gen PAX8-PPAR α može pomoći. Genski čimbenici se ubrajaju u etiološki faktor u sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije tip 2 (MEN-2), pri čemu nastaje mutacija

RET protoonkogena. U pacijenata, u kojih se karcinom štitnjače javlja nakon izlaganja radijacijskom zračenju također je zamjećena mutacija protoonkogena RET (7).

1.4. Patohistološka klasifikacija tumora štitnjače

Tumori štitnjače mogu se očitovati na različite načine, no najčešće se javljaju povećanje štitnjače ili čvorići koje pacijent sam zamijeti ili se pronađu na kontrolnom pregledu. Po svom biološkom ponašanju razlikujemo benigne i maligne tumore štitnjače. Tumori štitnjače nastaju transformacijom folikularnog epitela te ih se stoga dijeli na adenome ili karcinome. Osim transformacijom folikularnog epitela, neki karcinomi mogu nastati i malignom transformacijom parafolikularnih C-stanica. Pojava solitarnih čvorova uvijek budi sumnju da je riječ o malignoj tvorbi, za razliku od pojave multiplih čvorova koja se češće pripisuje benignim tvorbama. Novotvorine se u mladih ljudi puno češće očituju naglim i asimetričnim povećanjem štitnjače, za razliku od starijih ljudi u kojih je to rijetkost. Pojavnost benignih tumora u odnosu na maligne iznosi 10:1.

U benigne tumore svrstavamo folikularni adenom. **Folikularni adenom** spada u benigne novotvorine štitne žlijezde. Na njih otpada 3-7% novotvorina u odrasloj dobi i 7 puta su češći u žena, nego u muškaraca. Folikularni adenomi najčešće se javljaju kao solitarne, dobro ograničene i očajurene mase veličine oko 2-3 cm. Mikroskopski izgled folikularnog adenoma istovjetan je onome kod folikularnog karcinoma, no ipak ih je moguće razlikovati jer se kod folikularnog karcinoma javlja invazija kroz čahuru te urastanje tumorskog tkiva u okolne krvne žile, vezivna tkiva ili mišiće.

U zloćudne karcinome štitnjače se ubrajaju papilarni, folikularni, medularni i anaplastični karcinom. **Papilarni karcinom** se smatra najčešćim od svijeta. Njegova pojava je karakteristična za bilo koju životnu dob, ali ipak se najčešće viđa između 25. i 45. godine i 3 puta češće u žena. Mikroskopski izgled papilarnog karcinoma je specifičan te se njegove jezgre uspoređuju s „mliječnim staklom“, dok se klinički javlja kao bezbolni palpabilni čvor u štitnjači. Rano metastaziranje u vratne limfne čvorove odlika je

papilarnog karcinoma, no to ne mijenja bitno dijagnozu. Za razliku od papilarnog karcinoma štitnjače, **folikularni karcinom** se javlja u pacijenata starijih od 40. godina, u području endemske strume, 3 puta češće u žena te čini 15% svih karcinoma štitnjače. Mikroskopski je folikularni karcinom građen od stanica koje nalikuju na stanice štitnjače i formiraju folikule bez koloida ili tračke koji probijaju vezivnu čahuru tumora i šire se u krvne žile ili okolno tkivo. Za razliku od papilarnog karcinoma, folikularni karcinom češće metastazira hematogeno i to najčešće u kosti, jetru i pluća. U rijetke i neizlječive karcinome štitnjače ubraja se **anaplastični karcinom**. On je građen od anaplastičnih stanica, čini manje od 2% karcinoma štitnjače i javlja se u više od 50% pacijenata koji u anamnezi imaju dugotrajnu gušu. Prepoznatljiv je po velikoj tumorskoj masi koja je jako čvrsta i sivkastobijela na prerezu, prognoza je jako loša, većina pacijenata umre u prvih 6 mjeseci nakon postavljene dijagnoze. Posljednja vrsta karcinoma je **medularni karcinom** štitnjače koji je podrijetlom od C-stanica štitnjače koje luče kalcitonin. Ovaj karcinom se pojavljuje u dva oblika: 1. sporadični i 2. obiteljski. Sporadični oblik se javlja u 80% slučajeva i očituje se kao solitarni čvor dok nasljedni oblik se javlja u obliku multiplih, bilateralnih čvorova (7). Osim tumora epitelnog podrijetla, u štitnjači možemo pronaći i one neepitelnog podrijetla. U tumore neepitelnog podrijetla spadaju sarkomi, limfomi i plazmocitomi (8). Kod određivanja stadija u kojem se karcinom štitnjače nalazi, danas se na svjetskoj razini koristi TNM (tumor, limfni čvor, metastaze prema eng. tumor, lymph node, metastasis) klasifikacija (Tablica 1., Tablica 2.). Tnm klasifikacija se koristi već više od desetljeća (9).

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma štitnjače (21).

PRIMARNI TUMOR (T)
T_x primarni tumor se ne može opisati
T₀ nema primarnog tumora
T₁ tumor <2cm, ograničen na štitnjaču
T_{1a} tumor <1 cm, ograničen na štitnjaču
T_{1b} tumor >1cm i <2cm, ograničen na štitnjaču
T₂ tumor >2cm i <4cm, ograničen na štitnjaču
T₃ tumor >4cm ili bilo koji tumor s minimalnim širenjem izvan štitnjače
T_{4a} umjereno uznapredovala bolest, tumor prodire kroz kapsulu štitnjače i zahvaća potkožno meko tkivo, grkljan, dušnik, jednjak ili rekurentni faringealni živac
T_{4b} jako uznapredovala bolest, tumor zahvaća prevertebralnu fasciju, Karotidnu arteriju ili medijastinalne krvne žile
LIMFNI ČVOROVI (N)
N_x zahvaćanje regionalnih limfnih čvorova se ne može opisati
N₀ nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N₁ metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
N_{1a} metastaze u VI. skupinu limfnih čvorova
N_{1b} metastaze u istostranim, obostranim i nasuprotnim limfnim čvorovima (skupine I., II., III., IV. ili V.) ili u retrofaringealnim ili gornjim Medijastinalnim limfnim čvorovima
UDALJENE METASTAZE (M)
M₀ nema udaljenih metastaza
M₁ postoje udaljene metastaze

Tablica 2. Klinički stadij diferenciranih karcinoma štitnjače (21).

	Bolesnik < 45 godina	Bolesnik > 45 godina
Stadij 1	Bilo koji T, N, M0	T1, N0, M0
Stadij 2	Bilo koji T, N, M1	T2, N0, M0
Stadij 3		T3, N0, M0
		T1-3, N1a, M0
Stadij 4A		T4a, N0, M0
		T4a, N1a, M0
		T1, N1b, M0
		T2, N1b, M0
		T3, N1b, M0
		T4a, N1b, M0
Stadij 4B		T4, bilo koji N, M0
Stadij 4C		Bilo koji T, N, M1

1.5. Folikularni karcinom štitnjače

Folikularni karcinom štitnjače drugi je po učestalosti od svih karcinoma štitnjače, na njega otpada 10-15% karcinoma štitnjače. Prema WHO-u folikularni karcinom štitnjače se definira kao minimalno invazivan folikularni karcinom (MIFC) ili kao široko invazivan folikularni karcinom (WIFC) (10). Minimalno invazivni karcinom štitnjače se povezuje samo uz mikroskopsku invaziju čahure štitne žlijezde i/ili vaskularnu invaziju. Za razliku od minimalno invazivnog karcinoma štitnjače, široko invazivan karcinom štitnjače karakterizira velika invazivnost u štitnoj žlijezdi najčešće sa širenjem u okolna meka tkiva, krvne žile, a vrlo često i s distalnim metastazama (11). U folikularni karcinom štitnjače ubraja se karcinom Hurthleovih stanica, tzv. onkocitni tumor. Karcinom Hurthleovih stanica je rijedak, karakteriziran je povećanim stanicama s izobiljem eozinofilne granularne citoplazme. Većinom se širi izvan tiroidne kapsule, smanjenog je radiojodidnog aviditeta od običnog folikularnog karcinoma štitnjače. Karcinom Hurthleovih stanica najčešće se pojavljuje lokalno, no nije isključeno metastaziranje te se stoga, liječi totalnom tireoidektomijom (12). Incidencija folikularnog tiroidnog karcinoma bilježi rast u geografskim područjima deficijencije joda. Većina pacijenata dijagnosticiranih s folikularnim karcinomom štitnjače su žene (omjer žene:muškarci = 2.5:1) s najčešćom pojavnosti u dobi između 50 i 60 godina. Minimalno invazivni folikularni karcinom javlja se u ranijoj životnoj dobi i u mlađih pacijenata, dok široko invazivan zahvaća starije pacijente. Metastaziranje folikularnog karcinoma većinom je hematogeno u pluća i kosti, dok se metastaziranje u limfne čvore katkad povezuje sa široko invazivnim folikularnim karcinomom u kombinaciji s hematogenim metastazama. Histološki, folikularni karcinom je definiran kao maligni epitelijalni tumor štitne žlijezde s folikularno diferenciranim stanicama, bez značajki nuklearnih jezgara kao kod papilarnog karcinoma. 2016. godine Američki registar patologije (ARP) objavio je podjelu folikularnog karcinoma na 2 glavna tipa; MIFC i WIFC. Također, zabilježili su da 2/3 folikularnog karcinoma čine MIFC. 2017. godine klasifikacija tumora endokrinih organa po načelu Svjetske zdravstvene organizacije, podijelila je folikularni karcinom u 3 histološka podtipa; 1. Minimalno invazivan folikularni karcinom štitnjače s invazijom kapsule, 2. Inkapsuliran angioinvazivan folikularni karcinom štitnjače (a) s limitirajućom vaskularnom invazijom,

< 4 krvne žile; b) sa proširenom vaskularnom nvazijom, ≥ 4 krvne žile), 3. Široko invazivan folikularni karcinom štitnjače (13). Folikularni karcinom u etiologiji ima i neke genetske čimbenike, neki od njih su mutacija RAS gena koja čini 30-40%, PPARG mutacija čini 30-35%, PIK3CA i PTEN mutacije zauzimaju <10% te TERT mutacija koja čini 10-20% svih mutacija (11). Većina pacijenata s folikularnim karcinomom se prezentira pojavom solitarne mase, veće od 2 cm, koja je ili slučajno otkrivena na ultrazvuku u asimptomatskog pacijenta ili je već toliko narasla da je postala palpabilna pa ju pacijent sam osjeća. Pacijenti u kojih povećani čvor pritišće okolne strukture mogu se javiti s otežanim disanjem, kašljem, osjećajem gušenja, otežanim gutanjem ili nemogućnošću ležanja na ravnome. Rijetko se neki od pacijenata mogu prezentirati hipertireoidizmom. Osnovna metoda postavljanja dijagnoze folikularnog karcinoma štitnjače citološka punkcija čvora koja se provodi tankom iglom. Prije citološke punkcije napravi se ultrazvuk vrata kako bi se otkrila veličina čvora, odnos s okolnim strukrutama te postoji li još koji suspekti čvor. Ukoliko je nalaz punkcije u nekoliko navrata neodređen, pacijenta se upućuje na CT ili MR. Također, postoje i markeri koji se koriste za razlikovanje adenoma od karcinoma, no najvrijednija tehnika je i dalje citološka punkcija. Folikularni karcinom štitnjače liječi se totalnom tireoidektomijom i ishektomijom s naknadnom ablacijom pomoću radiojoda. Nakon zahvata daju se TSH-supresivne doze L-tiroksina i prati se serumski tireoglobulin. Metastaze folikularnog karcinoma odgovaraju bolje na ^{131}I od papilarnog karcinoma (10). Minimalno invazivni folikularni karcinom ima desetogodišnje preživljenje 85%, dok široko invazivni ima jedva 45%.

2. DIJAGNOSTIKA

Dijagnozu folikularnog karcinoma štitnjače postavljamo detaljnim anamnestičkim podacima i fizikalnim pregledom, a potvrđujemo ju ultrazvukom i citološkom punkcijom promijenjenog tkiva. Anamnestički podaci koji nam govore u prilog folikularnom karcinomu su: stanište u području s deficijencijom joda, ženski spol, dijagnoza karcinoma štitnjače ranije kod člana obitelji, kašljanje, gušenje, disfonija, disfagija i dispneja. Ako je promjena palpabilna, detaljni fizikalni pregled nam može dati puno informacija; veličinu, pomičnost s obzirom na kožu/ podlogu, konzistenciju, bolnost/ nebolnost. Također, korisno je ispalpirati cijeli vrat kako bismo provjerili postoje li metastaze u druge limfne čvorove vrata ili okolna tkiva štitine žlijezde (10).

2.1. Ultrazvuk

U današnje vrijeme, broj postavljenih dijagnoza karcinoma štitnjače je u stalnom porastu. Većina karcinoma se otkrije sasvim slučajno na ultrazvuku. Tehnologija današnje medicine svakim danom sve više napreduje te time i broj postavljenih dijagnoza. Većina karcinoma je otkriveno u ranim stadijima, u kojima ih se fizikalnim pregledom nebi otkrilo. Ultrazvuk se smatra idealnom pretragom za otkrivanje promjena u morfologiji štitnjače, a ujedno je i najpristupačnija. Prednost ultrazvuka nad drugim pretragama je sposobnost prikazivanja tkiva u realnom vremenu, u multiplim ravninama koje pokazuju i okolne anatomske strukture. Poboljšana tehnologija UZV-a s visoko frekventnim probama omogućava prikaz struktura s rezolucijom manjom od 1 mm. Ultrazvučni pregled otkriva da čvorovi u štitnjači rastu linearno s dobi; 10% 25-godišnjaka ih ima, dok stopa eskalira u dobi od 70 godina i raste na 55%. U današnje vrijeme je preporučljivo da svaka osoba sa suspektnim limfnim čvorovima ide na ultrazvuk, gdje se pregledom lateralnih područja vrata može otkriti i lateralna limfadenopatija (14). Prisutstvo bilo kojeg oblika kalcifikata otkrivenih na ultrazvuku povećava 2- 3 puta šansu da je riječ o malignoj novotvorini (15). Povećan protok krvi kroz suspektni čvor ide u prilog malignom čvoru, kao i nepravilni i invadirani rubovi čvora. Druga, novija metoda značajna u otkrivanju maligniteta čvora je ultrazvučna elastografija. Ova tehnika pruža mjerenje krutosti tkiva primjenom

standardizirane vanjske sile i izračunavanjem stupnja izobličenja ultrazvučnih zraka. Smatra se da što je čvor čvršći, veća je vjerojatnost malignosti. Ultrazvučna elastografija se ne može koristiti kod cistično promijenjenih čvorova, onih manjih od 8 mm i sraslih čvorova (16). Kroz prošlost se smatralo kako samo 5% čvorova je maligno, no uz napredak tehnologije i citološku punkciju taj broj je trostruko veći (14,9%) (17). Za razliku od papilarnih karcinoma, folikularni se na ultrazvuku prikazuju izoehogeno prema hiperehogematnom, s tankom i nepravilnom ovojnicom. Mikrokalcfikati mogu, a i ne moraju biti prisutni, oni su specifičniji kod papilarnog karcinoma. U usporedbi s ultrazvučnim prikazom folikularnog adenoma, folikularni karcinomi su čvrste tekture, s ili bez mikrokalcfikata, izoehoične ili hipoehoične ehogenosti (10).

2.2. Aspiracijska biopsija tankom iglom

Aspiracijska biopsija tankom iglom je najšire i najčešće korišten dijagnostički test za citološku analizu čvora štitnjače. On se uvelike primjenjuje, no nedostatak je taj što njime možemo previdjeti novotvorinu ako je metastazirala ili ako smo uzeli uzorak s pogrešnog mjesta. Također, njome ne možemo prikazati kapsularno-vaskularnu invaziju. Nedavne smjernice preporučaju da samo čvorovi veći od 1 cm idu na aspiracijsku biopsiju tankom iglom. U visoko rizičnih pacijenata, u kojih je veličina čvora manja od 1 cm, ali u obiteljskoj anamnezi imaju karcinom štitnjače, u osobnoj anamnezi podatak o izloženosti ionizirajućem zračenju u djetinjstvu ili otkriven karcinom nakon hemitireoidetomije vrši se aspiracija tankom iglom. ATA (American Thyroid Association) definirala je sumnjive nalaze u čvorovima kao što su: mikrokalcfikacije, povećana vaskularizacija čvora, hipoehogenost, nepravilni i/ili infiltrativni rubovi. Isto tako, dokazano je kako u pacijenata s multiplim čvorovima postoji ista šansa za pronalazak malignih čvorova, kao u onih pacijenata s jednim solitarnim čvorom. Preporučuje se da se uzme biopsija na najmanje četiri čvora, po mogućnosti onih koji sadrže suspektne promjene definirane od strane ATA (14). Citološke značajke koje vode do postavljanja sumnje na folikularni karcinom štitnjače uključuju prisutnost obilnih mikrofolikula i odsutnost koloida (10).

2.3. Kirurška biopsija

Zamrznuto tkivo štitnjače dobiveno tijekom operacije može nam biti od veće koristi, nego aspiracijska biopsija tankom iglom jer nam daje više tkiva za analizu i više stanica za diferencijelanu dijagnozu. U većini slučajeva, kada je riječ o široko invazivnom folikularnom karcinomu, zamrznuta sekcija samo potvrdi prethodno postavljenu dijagnozu. Kod nekih minimalno invazivnih, tzv. atipičnih adenoma i dalje postoji problem pri postavljanju dijagnoze. S više uzetih zamrznutih dijelova, obično 5 do 12, ovisno o veličini tumora, dijagnostička točnost ovog postupka je otprilike 98% (18).

2.4. Scintigrafija

Kod pacijenata s vrlo niskim ili gotovo nemjerljivim TSH-om, multinodularnom strumom ili ektopičnim tkivom štitnjače koristi se scintigrafija štitnjače. Rutinska primjena scintigrafije za procjenu čvorova se ne koristi. Scintigrafija se može izvoditi uz primjenu Tc-99m pertehnetata ili I-123. „Topli „ ili „vrući“ čvorovi (funkcionalni) vrlo rijetko se pokažu malignima na scintigrafiji i ne zahtijevaju citološku funkciju, dok „hladni“ čvorovi (nefunkcionalni) imaju 3-15% rizik od zloćudnosti (19).

2.5. Magnetna rezonanca i višeslojna kompjutorizirana tomografija

MR i MSCT se koriste za procjenu stadija bolesti, kod invazivnih tumora koji su razvili udaljene metastaze po tijelu. Rutinski se MR i MSCT ne koriste za procjenu čvorova (19).

Preoperativnu dijagnozu folikularnog karcinoma štitnjače teško je sa sigurnošću postaviti slikovnim pretragama i/ili finom aspiracijom tankom iglom, budući da je stanice folikularnog karcinoma teško morfološki razlikovati od onih od folikularnog adenoma.

Dijagnoza folikularnog karcinoma štitnjače potvrđena je postoperativnim patološkim pregledom tkiva na temelju kapsularne i/ili vaskularne invazije (20).

3. PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI FOLIKULARNOG KARCINOMA ŠTITNJAČE

Prognoštički čimbenici folikularnog karcinoma štitnjače u mnogome se razlikuju od onih kod drugih diferenciranih karcinoma štitnjače, oni nam služe kao pokazatelji ukupnog preživljenja i vjerojatnosti pojave recidiva. Folikularni karcinom štitnjače ima nekoliko karakteristika; veća sklonost hematogenom metastaziranju u distalne organe (pluća, kosti). Budući da se dijagnoza folikularnog karcinoma štitnjače potvrđuje postoperativnim patološkim pregledom tkiva, također se tek tada može postaviti i prognoza. Prognoštički faktori koji se gledaju pri postavljanju cjelovite prognoze folikularnog karcinoma štitnjače su: veličina tumora, presadnice karcinoma, dob pacijenta u kojoj je dijagnoza postavljena, spol, lokalni recidivi i vaskularna invazija. Neki autori također pod prognoštičke čimbenike ubrajaju i Hurthle tip stanica. Isto tako, postoji nekoliko prognoštičkih klasifikacija koje se koriste u današnje vrijeme za određivanje prognoze; TNM (tumor, limfni čvorovi, udaljene metastaze), EORTIC (Europska organizacija za istraživanje i liječenje tumora), AGES (dob, stadij, opseg, veličina), AMES (dob, metastaze, opseg, veličina) i MACIS (metastaze, dob, opseg resekcije, invazija, veličina) (21). Stopa specifičnog preživljenja folikularnog karcinoma štitnjače iznosi od 43%- 80%, što je rezultat lošiji od onog kod papilarnog karcinoma, zbog hematogenih distalnih metastaza (20). U Japanu je dobiven rezultat desetogodišnje specifične stope preživljenja za folikularni karcinom štitnjače od 90%, što je više od onog u zapadnim europskim zemljama. Razlog tomu je nepoznat, no povezuje se s većim uzimanjem joda kroz prehranu u Japanu (22).

Veličina čvora u štitnjači, tj. tumora jedan je od prognoštičkih faktora za postavljanje prognoze i koristi se u većini klasifikacijskih sustava. Veličina tumora se u većini slučajeva odredi već preoperativno, radiološkim snimanjima. U TNM klasifikacijskom sustavu postoje dvije granične vrijednosti, 2 cm i 4 cm (T1 su manji od 2 cm, T2 od 2-4 cm, T3 veći od 4 cm) (23). Što je folikularni karcinom veće veličine, veća je vjerojatnost povratka bolesti (24).

Za dob pacijenta ≥ 60 godina smatra se kako doprinosi lošijoj prognozi zbog rizika od pojave distalnih metastaza te multifokalnih tumora (25). U istraživanju Verbunga i suradnika dokazano je kako pacijenti starosti ≥ 45 godina pokazuju veći rizik da s

veličinom tumora raste i vjerojatnost razvoja multifokalnih karcinoma kao i veći rizik udaljenih metastaza (26).

Smatra se kako pacijentice ženskog spola imaju viši rizik i kumulativnu incidenciju smrti od folikularnog karcinoma štitnjače (25).

Prisutnost presadnica karcinoma u folikularnog karcinoma štitnjače isključivo je vezan uz negativnu prognozu preživljenja i ponovnog povratka bolesti (25).

Stopa specifičnog preživljenja je značajnije lošija u pacijenata sa široko rasprostranjenim folikularnim karcinomom štitnjače, nego u minimalno invazivnog folikularnog karcinoma bez vaskularne invazije (23).

Tablica 3. Usporedba prognostičkih čimbenika korištenih u tri klasifikacijska sustava (21).

	TNM	MACIS	AMES
HISTOLOŠKI TIP TUMORA	papilarni folikularni medularni anaplastični	papilarni	papilarni folikularni
DOB	<45 godina >45 godina	kontinuirana	<40 godina/ >40 godina žene <50 godina/ >50 godina muškarci
SPOL	ne	ne	da
VELIČINA TUMORA	<1 cm 1-4 cm >4 cm	kontinuirana	ne
LOKALNO ŠIRENJE	da	da	da
KOMPLETNOST RESEKCIJE	ne	da	ne
METASTAZE U LIMFNIM ČVOROVIMA	da	ne	ne
UDALJENE METASTAZE	da	da	da

4. LIJEČENJE

U pacijenata sa karcinomom štitnjače koriste se 4 vrste liječenja: kirurško, radijacijsko, hormonsko i kemoterapija. Operacijsko liječenje je najčešće od svih i ono može uključivati: lobektomiju, djelomičnu tireoidektomiju, totalnu tireoidektomiju i disekciju limfnih čvorova. Kod lobektomije se uklanja lobulus u kojem je tumor pronađen, limfni čvorovi mogu biti uzeti za biopsiju da se vidi je li se tumor proširio. U djelomičnoj tireoidektomiji uklanja se većina štitne žlijeze i ostaje mali dio. Pri totalnoj tireoidektomiji uklanja se cijela štitna žlijezda. U proširenim stadijima, kada je tumor već zahvatio limfne čvorove vrata, izvodi se disekcija limfnih čvorova.

Radioterapija koristi visokoenergijske x-zrake koje smanjuju veličinu tumora ili ga potpuno uništavaju. Ona se može provoditi vanjskim putem, kada je izvor x-zraka smješten izvan ljudskog tijela ili unutaranim putem, kada pacijent popije tekućinu koja u sebi sadrži radioaktivni jod koji se nakuplja u tkivu štitnjače i ubija stanice raka.

Hormonsko liječenje se koristi za zaustavljanje rasta tumora i sprječavanje njegova širenja. Cilj djelovanja hormonskog liječenja je sprječavanje lučenja hormona za koje se smatra da imaju utjecaj na poticanje rasta stanica tumora. Također, hormonska terapija se koristi u pacijenata u kojih je odstranjena štitna žlijezda kao nadomjesna terapija hormona koji se više ne luče jer su stanice koje ih luče odstranjene.

Kemoterapija se koristi u pacijenata s visokim stadijem bolesti, kada je tumor metastazirao po ostalim dijelovima tijela (27), (28).

Liječenje tumora štitnjače ovisi o vrsti i stadiju te pacijentovoj dobi i generalnom zdravlju.

Stadij I folikularnog karcinoma štitnjače može se liječiti na neki od sljedećih načina: 1. Operacijsko uklanjanje štitne žlijezde (totalna tireoidektomija) ili 2. Operacijsko uklanjanje lobulusa praćeno hormonskom terapijom. Tu se može koristiti i radioaktivni jod nakon operacijskog liječenja.

Kod stadija II koriste se: 1. Operacijsko uklanjanje štitne žlijezde (totalna tireoidektomija) ili 2. Operacijsko uklanjanje lobulusa i limfnih čvorova u kojima je potvrđena prisutnost

tumorskih stanica praćeno hormosnkom terapijom. Radioaktivni jod takoađer dolazi u obzir.

U lijećenju stadija III u obzir dolazi: 1. Operacijsko uklanjanje štitne žlijezde (totalna tireoidektomija) i limfnih ćvorova i/ili zahvaćenog okolnog tkiva u kojem su pronađene tumorske stanice ili 2. Totalna tireoidektomija praćena zraćenjem radioaktivnim jodom ili vanjskim zraćenjem.

Terapijske opcije stadija IV su: 1. Radioaktivni jod, 2. Vanjsko zraćenje, 3. Hormonska terapija ili 4. Kemoterapija (29).

5. ZAKLJUČAK

Folikularni karcinom štitnjače pripada skupini malignih diferenciranih tumora štitnjače. Drugi je po učestalosti od svih tumora štitnjače, na njega otpada 10-15%. Zamijećena je povećana incidencija folikularnog karcinoma štitnjače u geografskim područjima deficijencije joda. Većina pacijenata dijagnosticiranih s folikularnim karcinomom su žene, s najčešćom pojavnosti u dobi između 50 i 60 godina. Prema WHO-u postoje dvije vrste folikularnog karcinoma; minimalno invazivni (MIFC) i široko invazivni (WIFC). Minimalno invazivni folikularni karcinom javlja se pretežno u mlađih bolesnika, a široko invazivni u starijih. Histološki, folikularni karcinom se definira kao maligni epitelijalni tumor štitne žlijezde s folikularno diferenciranim stanicama, bez značajki nuklearnih jezgara kao kod papilarnog karcinoma. U etiologiji folikularnog karcinoma otkriveno je nekoliko genetskih čimbenika; mutacija RAS gena, PPARF mutacija, PIK3CA i PTEN mutacije. Klinički se većina pacijenata s folikularnim karcinomom prezentira pojavom solitarne mase veće od 2 cm, slučajno otkrivene na ultrazvuku. Metastaziranje folikularnog karcinoma većinom je hematogeno u jetra i pluća. U nekih pacijenata prisutno je otežano disanje, kašalj, osjećaj gušenja ili otežano gutanje. Nakon što se ultrazvukom postavi sumnja na folikularni karcinom, glavna dijagnostička metoda za postavljanje dijagnoze je citološka punkcija čvora tankom iglom. Pri određivanju proširenosti bolesti još se mogu koristiti MR, MSCT i scintigrafija. Postoji nekoliko metoda liječenja koje se primjenjuju kod folikularnog karcinoma. Osnovna metoda je kirurško odstranjivanje lobulusa ili cijele štitnjače, dok se poslije ovisno o stadiju tumora mogu dodatno koristiti zračenje radioaktivnim jodom ili x-zrakama, hormonska terapija ili kemoterapija. Pri postavljanju prognoze folikularnog karcinoma bitni su: veličina tumora, presadnice karcinoma, dob pacijenta, spol, lokalni recidivi i vaskularna invazija. Isto tako, u današnje vrijeme koristimo se s nekoliko prognostičkih klasifikacija pri postavljanju prognoze; TNM (tumor, limfni čvorovi, udaljene metastaze), EORTIC (Europska organizacija za istraživanje i liječenje tumora), AGES (dob, stadij, opseg, veličina), AMES (dob, metastaze, opseg, veličina) i MACIS (metastaze, dob, opseg resekcije, invazija, veličina). Tumori manji od 2 cm imaju povoljniju prognozu, a oni veći od 4 cm lošiju jer je veća vjerojatnost širenja u okolna tkiva i

metastaziranja. Preživljenje kod folikularnog karcinoma štitnjače iznosi 43%- 80%, što je lošije nego od papilarnog karcinoma, zbog hematogenih distalnih metastaza.

6. ZAHVALA

Zahvaljujem se svome mentoru prof. dr. sc. Milanu Vrkljanu na želji i trudu za dijeljenjem znanja, pruženoj pomoći i brizi pri pisanju ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem se dr. sc. Kristini Blaslov koja mi je pomogla savjetima, razumijevanjem, prenesenim znanjem, strpljenjem i uložnim trudom tijekom pisanja rada.

Posebnu zahvalu dugujem svojim roditeljima, Maji i Damiru, bratu Matku, sestri Emi i teti Ani koji su u svakom teškom trenutku bili uz mene kao bezuvjetna podrška, oslonac i glas razuma.

Veliko hvala dugujem i svojim prijateljicama Matei, Eleni, Katarini, Petri i Nevi koje su me bodrile za vrijeme svakog mog neuspjeha i nikada nisu odustale od mene. S njima sam prošla kroz svaki uspjeh, neuspjeh i sve ostalo. One su te koje su me nasmijavale, plakale sa mnom i nikad nisu izgubile vjeru u mene.

Na kraju ovog velikog životnog putovanja beskrajno sam zahvalna na svim tim divnim ljudima bez kojih ovaj uspjeh nebi imao isto značenje.

7. LITERATURA

1. doc. dr. sc. Jalšovec Dubravko. (n.d.). *Susravna i topografska anatomija čovjeka*.
2. Guyton Arthur C. i Hall John E. (n.d.). *Medicinska fiziologija*.
3. Sherman, S. I. (2003). Thyroid carcinoma. *Lancet*, 361(9356), 501–511. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12488-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12488-9)
4. Roman, B. R., Morris, L. G., & Davies, L. (2017). The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. In *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* (Vol. 24, Issue 5, pp. 332–336). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000359>
5. Cabanillas, M. E., McFadden, D. G., & Durante, C. (2016). Thyroid cancer. In *The Lancet* (Vol. 388, Issue 10061, pp. 2783–2795). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6)
6. *registar za rak | Hrvatski zavod za javno zdravstvo*. (n.d.). Retrieved January 29, 2021, from <https://www.hzjz.hr/tag/registar-za-rak/>
7. Damjanov Ivan, Seiwerth Sven, Jukić Stanko, N. M. (n.d.). *Patologija*.
8. Kato H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M. *Annals of clinical pathology classification and general considerations of thyroid cancer. Ann Clin Pathol.* 2015;3(1):1–9. (n.d.). Retrieved January 30, 2021, from <https://www.jscimedcentral.com/Pathology/pathology-3-1045.pdf>
9. Loh, K. C., Greenspan, F. S., Gee, L., Miller, T. R., & Yeo, P. P. B. (1997). Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: A retrospective analysis of 700 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(11), 3553–3562. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.11.4373>
10. Mathur, A., Olson, M. T., & Zeiger, M. A. (2014). Follicular Lesions of the Thyroid. In *Surgical Clinics of North America* (Vol. 94, Issue 3, pp. 499–513). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.02.005>
11. Dralle, H., MacHens, A., Basa, J., Fatourechi, V., Franceschi, S., Hay, I. D., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Pasiëka, J. L., & Sherman, S. I. (2015). Follicular cell-derived thyroid cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 1. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.77>
12. Acquaviva, G., Visani, M., Repaci, A., Rhoden, K. J., de Biase, D., Pession, A., & Giovanni, T. (2018). Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. In *Histopathology* (Vol. 72, Issue 1, pp. 6–31). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/his.13380>

13. Staubitz, J. I., Musholt, P. B., & Musholt, T. J. (2019). The surgical dilemma of primary surgery for follicular thyroid neoplasms. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 33(4), 101292. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101292>
14. 2009 *Thyroid Nodule Guidelines | Thyroid | Cancer*. (n.d.). Retrieved March 10, 2021, from <https://www.scribd.com/document/364076058/2009-Thyroid-Nodule-Guidelines>
15. Popowicz, B., Klencki, M., Lewiński, A., & Slowinska-Klencka, D. (2009). The usefulness of sonographic features in selection of thyroid nodules for biopsy in relation to the nodule's size. *European Journal of Endocrinology*, 161(1), 103–111. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0022>
16. Sipos, J. A. (2009). Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer. In *Thyroid* (Vol. 19, Issue 12, pp. 1363–1372). Thyroid. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.1608>
17. Yassa, L., Cibas, E. S., Benson, C. B., Frates, M. C., Doubilet, P. M., Gawande, A. A., Moore, F. D., Kim, B. W., Nosé, V., Marqusee, E., Larsen, P. R., & Alexander, E. K. (2007). Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*, 111(6), 508–516. <https://doi.org/10.1002/cncr.23116>
18. Lin, J. Der, & Chao, T. C. (2006). Follicular thyroid carcinoma: From diagnosis to treatment. In *Endocrine Journal* (Vol. 53, Issue 4, pp. 441–448). Endocr J. <https://doi.org/10.1507/endocrj.KR-77>
19. Gharib, H., Papini, E., Paschke, R., Duick, D. S., Valcavi, R., Hegedüs, L., & Vitti, P. (2010). American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive summary of recommendations. In *Endocrine Practice* (Vol. 16, Issue 3, pp. 468–475). American Association of Clinical Endocrinologists. <https://doi.org/10.4158/EP.16.3.468>
20. Ito, Y., & Miyauchi, A. (2009). Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. In *Endocrine Journal* (Vol. 56, Issue 2, pp. 177–192). <https://doi.org/10.1507/endocrj.K08E-166>
21. D'Avanzo, A., Ituarte, P., Treseler, P., Kebebew, E., Wu, J., Wong, M., Duh, Q. Y., Siperstein, A. E., & Clark, O. H. (2004). Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: A comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid*, 14(6), 453–458. <https://doi.org/10.1089/105072504323150778>

22. Ito, Y., Hirokawa, M., Higashiyama, T., Takamura, Y., Miya, A., Kobayashi, K., Matsuzuka, F., Kuma, K., & Miyauchi, A. (2007). Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan: Importance of postoperative pathological examination. *World Journal of Surgery*, 31(7), 1417–1424. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9095-2>
23. Ito, Y., Miyauchi, A., Hirokawa, M., Yamamoto, M., Oda, H., Masuoka, H., Sasai, H., Fukushima, M., Higashiyama, T., Kihara, M., & Miya, A. (2018). Prognostic value of the 8th tumor-node-metastasis classification for follicular carcinoma and poorly differentiated carcinoma of the thyroid in Japan. *Endocrine Journal*, 65(6), 621–627. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0524>
24. Zhang, T. T., Li, C. F., Wen, S. S., Huang, D. Z., Sun, G. H., Zhu, Y. X., Wang, Y., Ji, Q. H., Qu, N., & Shi, R. L. (2019). Effects of tumor size on prognosis in differentiated thyroid carcinoma smaller than 2 cm. *Oncology Letters*, 17(5), 4229–4236. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10088>
25. Su, D. H., Chang, T. C., & Chang, S. H. (2019). Prognostic factors on outcomes of follicular thyroid cancer. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118(7), 1144–1153. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.11.010>
26. Verburg, F. A., Mäder, U., Luster, M., & Reiners, C. (2009). Primary tumour diameter as a risk factor for advanced disease features of differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*, 71(2), 291–297. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03482.x>
27. *Treatment of Thyroid Cancer, by Type and Stage*. (n.d.)
28. *Follicular Thyroid Cancer Overview - The Second Most Common Type of Thyroid Cancer*. (n.d.). Retrieved May 17, 2021, from <https://www.endocrineweb.com/conditions/thyroid-cancer/thyroid-cancer-follicular-cancer>
29. *Thyroid Cancer Types, Stages and Treatment Overview | ThyCa: Thyroid Cancer Survivors' Association, Inc.* (n.d.). Retrieved May 17, 2021, from <https://www.thyca.org/about/types/#med>

8. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: Vika Jantolek

Datum rođenja: 07. 02. 1996.

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

Mjesto prebivališta: Zagreb, Hrvatska

Obrazovanje:

2014. – 2021. Medicinski fakultet Zagreb

2010. – 2014. XV. gimnazija, Zagreb

2005. – 2011. Glazbena škola Elly Bašić

Vještine:

Strani jezici: engleski jezik, aktivno u govoru i pisanju

njemački jezik, aktivno u govoru i pisanju

Rad na računalu: rad u MS Office paketu

Hobi i interesi:

Trčanje, plivanje, planinarenje, čitanje, glazba