

# Kliničko-patološke osobitosti papilarnog mikrokarcinoma štitnjače

---

**Džepina, Davor**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2010**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:271512>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-03**



*Repository / Repozitorij:*

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





## **Središnja medicinska knjižnica**

**Džepina, Davor (2010) *Kliničko-patološke osobitosti papilarnog mikrokarcinoma štitnjače [Clinical and pathological characteristics of papillary microcarcinoma of the thyroid gland]. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.***

<http://medlib.mef.hr/754>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Davor Džepina**

**Kliničko-patološke osobitosti  
papilarnog mikrokarcinoma štitnjače**

**DISERTACIJA**



**ZAGREB, 2010.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Davor Džepina**

**Kliničko-patološke osobitosti  
papilarnog mikrokarcinoma štitnjače**

**DISERTACIJA**



**ZAGREB, 2010.**

**Ovaj rad izrađen je na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata i  
Zavodu za kliničku patologiju „Ljudevit Jurak“ Kliničke bolnice „Sestre  
milosrdnice“ u Zagrebu**

**Mentor rada je prof. dr. Vladimir Bedeković**

**Redni broj rada \_\_\_\_\_**

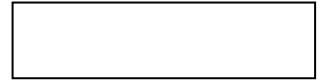
## Zahvala

U izradi ovog rada pomogli su mi prof. dr. Vladimir Bedeković, prof. dr. Vlado Petric s Klinike za ORL i kirurgiju glave i vrata te doc. dr. Hrvoje Čupić s Kliničkog zavoda za patologiju Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“.

Zahvaljujem im na izdašnoj pomoći, praktičnim savjetima, idejnim naputcima te konstruktivnim primjedbama tijekom prikupljanja opsežnih podataka pri pisanju moje disertacije.

**Davor Džepina**

**DISERTACIJA 2010.**



# Sadržaj

<b>1. Uvod</b> .....	1
1.1. Karcinom štitnjače.....	1
1.2. Papilarni karcinom štitnjače.....	1
1.2.1. Definicija.....	1
1.2.2. Epidemiologija.....	1
1.2.3. Patohistološka klasifikacija.....	2
1.2.4. Kliničke osobitosti.....	4
1.2.5. Pregled najvažnijih klasifikacijskih i staging sustava.....	8
1.2.6. Terapijski pristup papilarnom karcinomu.....	12
1.3. Papilarni mikrokarcinom.....	16
1.3.1. Terminologija.....	16
1.3.2. Patohistološke osobitosti.....	17
1.3.3. Terapijski pristup papilarnom mikrokarcinomu.....	18
<b>2. Hipoteza</b> .....	22
<b>3. Cilj istraživanja</b> .....	23
<b>4. Materijal i metode</b> .....	24
<b>5. Rezultati</b> .....	26
<b>6. Rasprava</b> .....	53
<b>7. Zaključak</b> .....	64
<b>8. Kratki sažetak na hrvatskom jeziku</b> .....	66
<b>9. Kratki sažetak na engleskom jeziku (abstract)</b> .....	67
<b>10. Popis literature</b> .....	68
<b>11. Kratki životopis</b> .....	81



## **Popis oznaka i kratica**

TNM = Tumor, Node, Metastasis (tumor, limfni čvor, metastaza)  
klasifikacijski sustav stadija karcinoma

CNS = središnji živčani sustav

UZV = ultrazvuk

RET/PTC = naziv za onkogen

WHO = World Health Organization (Svjetska zdravstvena organizacija)

UICC/AJCC = Union Internationale Contre le Cancer/American Joint  
Committee on Cancer; međunarodna udruženja protiv raka

pTNM = patološka TNM klasifikacija

TT = totalna tireoidektomija

NT = near-total tireoidektomija

AGES = Age, Grade, Extrathyroid spread, Size (dob, stupanj diferencijacije,  
širenje izvan štitnjače, veličina)

MACIS = Metastases, Age, Completeness of Resection, Invasion, Size  
(metastaze, dob, kompletnost resekcije, invazija, veličina)

EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer  
(Europsko udruženje za istraživanje i liječenje karcinoma)

AMES = Age, Metastases, Extent, Size (dob, metastaze, proširenost, veličina)

GAMES = Grade, Age, Metastases, Extent, Size (stupanj diferencijacije, dob,  
metastaze, proširenost, veličina)

ATA = American Thyroid Association (Američko udruženje za štitnjaču)

BTA = British Thyroid Association (Britansko udruženje za štitnjaču)

# 1. Uvod

## 1.1. Karcinom štitnjače

Karcinom štitnjače ubraja se u rjeđe tumore, brojeći približno 1% svih malignih bolesti, a najčešći je maligni tumor humanog endokrinog sustava. Preko 90% karcinoma štitnjače spada u skupinu dobro diferenciranih karcinoma, porijekla folikularnih epitelnih stanica koji uključuju papilarni i folikularni karcinom<sup>1</sup>. Ostale maligne tumore štitnjače čine medularni karcinom, porijekla neuroendokrinih stanica te anaplastični karcinom koji nastaje dediferencijacijom diferenciranih tipova tumora.

## 1.2. Papilarni karcinom štitnjače

### 1.2.1. Definicija

Papilarni karcinom štitnjače najčešća je maligna novotvorina štitnjače i zajedno s folikularnim karcinomom čini veliku većinu (90%) svih malignih tumora štitnjače. U patohistološkom smislu ovaj tumor karakteriziran je stvaranjem papila, tipičnih promjena jezgara tipa brušenog stakla te pojavom citoplazmatskih invaginacija u obliku pseudoinkluzija. Mitotičke figure su rijetke ili nedostaju. Psamomska tjelešca također su čest nalaz (u ≈50% slučajeva) i predstavljaju strukture koje se sastoje od koncentričnih kalcificiranih slojeva. Ove karakteristike imaju veliku dijagnostičku značajnost i s velikom sigurnošću omogućuju postavljanje točne dijagnoze već na osnovi citološke analize<sup>2</sup>.

### 1.2.2. Epidemiologija

U skupini dobro diferenciranih tumora štitnjače, papilarni karcinom je najčešći te čini približno 65%-85% svih karcinoma štitnjače<sup>2</sup>. Većina dijagnosticiranih papilarnih karcinoma pojavljuje se u dobi od 30 do 50 godina, a vrlo je rijedak

u dobi mlađoj od 15 godina, kad je i najagresivniji, s visokom učestalošću diseminirane bolesti već kod kliničke prezentacije<sup>3</sup>.

U predispozicijske etiološke čimbenike papilarnog karcinoma ubrajaju se različite kombinacije interakcija egzogenih i endogenih utjecaja, među kojima se naročito ističe izlaganje ionizirajućem zračenju u području glave i vrata tijekom rane životne dobi, poremećaji metabolizma joda te autoimune bolesti poput Gravesove bolesti i Hashimotova tireoiditisa.

### **1.2.3. Patohistološka klasifikacija**

Tipična morfologija papilarnog karcinoma dobro je poznata. Makroskopski se radi o tvrdoj i elastičnoj, relativno neoštro ograničenoj, invazivnoj tvorbi, bjelkaste boje, granulirane, hrapave površine. Mogu biti prisutne zone ovapnjenja i cistične degeneracije. Kalcifikacije su često prisutne, a nekroza tumora je rijetka. Papilarni karcinom štitnjače prema histopatološkoj slici dijelimo na uobičajeni tip i nekoliko podtipova.

#### **Uobičajeni tip**

Taj je tip najčešći, a karakterizira ga stvaranje predominantnih papilarnih struktura unutar tumora te prisutnost neoplastičnih folikula sa sličnim izgledom jezgara poput brušenog stakla. Stroma je fibrovaskularna i obložena neoplastičnim epitelom koji čini građu papila. Jezgre su svijetle zbog hipodenznog heterokromatina koncentriranog bliže nuklearnoj membrani, zbog čega središnji dio jezgre izgleda prazan, blijed (ground glass). Daljnje su karakteristike prisutnost morfoloških ureza i intranuklearnih inkluzija uz pojavu preklapanja jezgara. Psamomska tjelešca mogu se naći u cca 50% slučajeva. Taj nalaz nije tipičan samo za papilarni karcinom, budući da su tjelešca prisutna i u nekim drugim malignim bolestima, poput papilarnog seroznog karcinoma ovarija. Ako se nađu u normalnom tkivu štitnjače, limfnim čvorovima ili mekim tkivima oko štitnjače, treba posumnjati na dijagnozu papilarnog karcinoma. Fibroza je čest nalaz u uobičajenom tipu papilarnog karcinoma, uz limfocitnu infiltraciju, kao rezultat imunološkog odgovora domaćina na tumor. Limfocitna infiltracija također može biti i posljedica

konkomitantnog autoimunog tireoiditisa<sup>4</sup>. Mitotične figure su rijetke ili nedostaju.

### **Folikularni podtip**

To je drugi najčešći tip nakon konvencionalnog, a pokazuje slično ponašanje<sup>5</sup>. Opisane su tri varijante folikularnog podtipa. Difuzna varijanta (1) dovodi do totalne infiltracije štitnjače tumorskim tkivom, uz česte metastaze u limfne čvorove i udaljene metastaze u pluća. Inkapsulirana varijanta (2) pokazuje dobro ponašanje. Makrofolikularna varijanta (3) sastoji se od velikih, koloidom ispunjenih folikula i slični adenomatoidnom čvoru. Pokazuje izdužene folikule, za razliku od normalnih folikula štitnjače koji su okrugli do ovalni. Jasno formirana kapsula tumora pojavljuje se u ≈10% papilarnih karcinoma i ima izrazito povoljan prognostički značaj, dok folikularna varijanta papilarnog karcinoma sa sobom ne nosi lošiju prognozu od uobičajenog papilarnog karcinoma<sup>6</sup>.

### **Solidni ili trabekularni podtip**

U solidnom podtipu folikuli ili papile su rijetke, a mogu i potpuno nedostajati. U pacijenata srednje i starije dobi solidni podtip može pokazivati agresivno ponašanje.

### **Difuzno sklerozirajući podtip**

Ovaj podtip papilarnog karcinoma zahvaća sve limfatičko tkivo jednog režnja ili cijele štitnjače i obično je praćen limfocitnim tireoiditisom i fibrozom, uz brojna psamomska tjelešca. Pojavljuje se nešto češće u djece, gotovo uvijek metastazira u limfne čvorove vrata, a često i u pluća. Unatoč agresivnim osobinama, smrtnost nije povećana<sup>7,8</sup>.

### **Visokostanični podtip**

To je podtip tumora sa stanicama koje su dvostruko veće duljine od širine, s atipičnim papilama i prisutnom eozinofilnom citoplazmom te mitozama. Sklon je inicijalno lošem tijeku s ranom diseminacijom, uz udaljene metastaze, premda ponekad pokazuje nepredvidljivo ponašanje<sup>9,10</sup>.

### **Onkocitni podtip**

Taj tumor građen je od predominantno poligonalnih stanica s obilnom eozinofilnom citoplazmom i sklon je invazivnim karakteristikama<sup>11</sup>.

### **Warthin-like podtip**

U ovom podtipu nalazi se atipični epitel s eozinofilnom citoplazmom, uz tipičnu prisutnost limfocitne infiltracije s germinativnim centrima<sup>12</sup>.

Treba istaknuti da ovakva subklasifikacija prema podtipovima nudi ograničenu prognostičku vrijednost zbog poteškoća u pravilnom razvrstavanju pacijenata s prisutnošću više tipova staničnih promjena ili arhitekture te nekompletnosti i konzistentnosti kriterija za definiranje pojedinačnih skupina u istraživanjima. Nasuprot tome, *histološki grading* (koji se definira kao stupanj histološke sličnosti tumora zdravom tkivu ili organu u kojem je nastao) pokazuje vrlo veliku prognostičku korelaciju s mortalitetom<sup>13</sup>. Histološki grading papilarnog karcinoma najčešće obuhvaća čimbenike nuklearne atipije, nekroze tumora i vaskularnu invaziju, predstavljajući osobine agresivnog ponašanja tumora sa značajnim utjecajem na prognozu bolesti. Uspoređujući *histološku subklasifikaciju i grading* u multivarijantnim analizama preživljenja, pokazana je superiornost histološkog grading sustava.

### **1.2.4. Kliničke osobitosti**

Neke kliničke osobine papilarnog karcinoma odvajaju ga od ostalih tumora štitnjače, među kojima se ističu odlično specifično preživljenje, utjecaj dobi pacijenta na različito kliničko ponašanje, sklonost lokoregionalnom širenju, učestalost pojave multicentričnih fokusa tumora te postojanje specifičnog podtipa tumora, tzv. papilarnog mikrokarcinoma (tumor  $\leq 1$  cm).

### **Specifično preživljenje**

U skupini dobro diferenciranih karcinoma, papilarni karcinom štitnjače karakterizira najbolje specifično preživljenje, dok tek u manjini slučajeva tumor pokazuje agresivnije osobine, uz češće pojavljivanje lokoregionalnih recidiva i

udaljenih metastaza, značajno povećavajući na taj način 20-godišnji specifični mortalitet<sup>14-16</sup>. Uz primjereno i pravodobno liječenje, specifično 10-godišnje preživljenje iznosi ≈96%, te 20-godišnje ≈95%<sup>17,18</sup>.

Neki od najvažnijih čimbenika lošije prognoze papilarnog karcinoma su nekompletnost kirurške resekcije (uz posljedično postojanje rezidualnog tumora) te prisutnost lokalne invazije u okolne strukture na vratu (traheja, jednjak). Pokazano je da su recidivi do dva puta češći u slučaju lokalno invazivnih tumora, s povećanim 10-godišnjim mortalitetom do 33%<sup>19</sup>.

Nešto lošije karakteristike povezuju se s nekim histološkim podtipovima: visokostanični (tall-cell) podtip tumora sa sklonošću širenja izvan štitnjače i udaljenim metastaziranjem (10-godišnji mortalitet ≈25%), brzorastući cilindrični podtip tumora te difuzni sklerozirajući podtip sa sklonošću infiltracije cijelog parenhima štitnjače, češće prisutan u dječjoj dobi<sup>7,8,15</sup>. Općenito se podjednaka prognostička značajnost pridaje stadiju bolesti, histološkim karakteristikama tumora te dobi pacijenta, dok muški spol nosi i nešto lošiju prognozu<sup>19</sup>.

### **Utjecaj dobi na kliničko ponašanje**

Dob pacijenta pri postavljanju dijagnoze papilarnog karcinoma vrlo je značajan neovisni čimbenik prognoze, što je pokazano u nekoliko opsežnih retrospektivnih studija diferenciranih karcinoma štitnjače<sup>18,19</sup>. U kliničkoj upotrebi najčešće korišteni TNM sustav klasificira tumore u pacijenata mlađih od 45 godina, bez obzira na T i N kategoriju u samo dva stadija, I i II, čak i kod udaljenih metastaza, za razliku od starijih od 45 godina, gdje se bolest proteže kroz 4 stadija (I-IV)<sup>20</sup>.

Pacijenti stariji od 40 godina pokazuju veću sklonost agresivnijem ponašanju tumora, a dob iznad 60. izrazito je povezana s povećanim mortalitetom<sup>21</sup>. U djece i adolescenata papilarni karcinom često je prezentiran u uznapredovalom stadiju, uključujući i pojavu udaljenih metastaza, a pokazuje i sklonost recidiviranju, međutim takvo ponašanje može biti udruženo s odličnom prognozom<sup>22,23</sup>. Ipak, djeca mlađa od 10 godina života pokazuju

nešto veći rizik mortaliteta (5%-14%). Recidiviranje tumora najizrazitije je u pacijenata < 20 i > 60 godina<sup>7,19,24</sup>.

Različito biološko ponašanje bolesti prema dobi pacijenta jedan je od važnijih razloga postojanja kontradiktornih stavova oko optimalnog pristupa liječenju diferenciranih tumora štitnjače. Suprotstavljeni stavovi odnose se najčešće na različitu procjenu značaja recidiviranja bolesti, prije svega u mlađih pacijenata.

### **Lokoregionalno širenje i udaljene metastaze**

Papilarni karcinom štitnjače sklon je lokoregionalnom širenju i udaljenom metastaziranju<sup>15,25,26</sup>. Metastaze u limfne čvorove vrata pojavljuju se u 15%-60%, a preciznijim dijagnostičkim tehnikama detektiraju se čak i do 90% slučajeva<sup>27</sup>. Kliničko-patološkim studijama dokazano je da do limfatičke diseminacije tumora dolazi predvidljivim sekvencijalnim tijekom, šireći se od štitnjače u limfne čvorove centralne vratne regije (VI), a nakon toga u ipsilateralne čvorove lateralnih vratnih regija (II-V)<sup>28</sup>. Kao sljedeći ešalon bivaju zahvaćeni kontralateralni limfni čvorovi te rijetko medijastinum<sup>26</sup>. Ponekad dolazi i do odstupanja od navedene tipične distribucije, kada metastaze budu prisutne u nepredvidljivim regijama (tzv „skip“ metastaze). Njihova učestalost kreće se do 20% u pacijenata s dokazanim metastatski zahvaćenim limfnim čvorovima vrata<sup>29,30</sup>. Ponekad se papilarni karcinom inicijalno prezentira i kao metastatski čvor na vratu bez jasnih kliničkih znakova zahvaćenosti štitnjače<sup>31</sup>.

Prognostički značaj metastatskog papilarnog karcinoma je dvojbena. Neke studije pokazuju da prisutnost metastatski uvećanih limfnih čvorova na vratu nema utjecaj na recidiviranje ili mortalitet<sup>25,32-34</sup>. Međutim, postoje i suprotni stavovi koji su suglasni da regionalne metastaze ipak impliciraju povećani rizik lokalnog recidiva, kao i postojanje korelacije s pojavom udaljenih metastaza, naročito kod obostranih metastaza na vratu ili zahvaćenosti medijastinuma te proboja kapsule limfnih čvorova<sup>19,24,35</sup>. U studiji Sellersa i suradnika pokazan je 15%-tni mortalitet u pacijenata koji su imali regionalne metastaze na vratu

(N+), u usporedbi sa 100%-tnim preživljenjem pacijenata bez metastaza (N0)<sup>36</sup>.

Udaljene metastaze papilarnog karcinoma pojavljuju se u 1%-25% pacijenata, i osnovni su uzrok smrtnog ishoda<sup>19</sup>. U 50% slučajeva, dijagnoza udaljenih metastaza (M+ stadija) bude prisutna već kod inicijalne prezentacije bolesti<sup>15</sup>. Najčešće zahvaćeni organi su pluća, a rjeđe kosti, CNS, jetra i drugi organi. Pokazano je da pacijenti s udaljenim metastatskim papilarnim karcinomom (M+) imaju do 80% slučajeva zahvaćenost limfnih čvorova medijastinuma<sup>19,37</sup>. Značajnost tih izvještaja vidi se u tome da pacijenti sa zahvaćenim regionalnim i medijastinalnim limfonodima pokazuju znatno veći 30-godišnji mortalitet od pacijenata s N0 stadijem (10% vs. 6%), neovisno o udaljenim metastazama<sup>19</sup>. Međutim, i kad postoje udaljene metastaze, postoji šansa dugotrajnog preživljenja bolesti, naročito u mlađih pacijenata<sup>38</sup>. Ipak, sveukupno petogodišnje preživljenje je manje od 50%<sup>15</sup>.

### **Multicentričnost**

Jedna od značajnih karakteristika papilarnog karcinoma jest sklonost pojavi multiplih sinkronih žarišta tumora, tzv. multicentričnosti, nalaz koji se UZV-om i savršenijim patološkim tehnikama sve češće i preciznije registrira, s učestalošću 18%-46%<sup>2</sup>. Žarišta multicentričnih tumora mogu biti unilateralna, u istom režnju štitnjače kao i primarni tumor, ili u kontralateralnom režnju. Pojava multicentričnih fokusa već dulje vrijeme predmet je kontroverzija koje suprotstavljaju dva moguća mehanizma nastanka:

(1) mogućnost intratiroidnog perilimfatičkog širenja tumorskih stanica istog klonalnog podrijetla (intraglandularno metastaziranje) te s druge strane,

(2) istovremena multicentrična transformacija folikularnog epitela (*sinkroni koegzistirajući primarni mikrokarcinomi*), kao što je pokazano na analizama ekspresije RET/PTC onkogen<sup>39-41</sup>.

Stavovi o etiologiji i kliničkom značaju multicentričnosti nisu jednoznačni. Prema nekim studijama, multifokalni papilarni karcinom pokazuje veću



korelaciju s metastaziranjem, regionalnim, ali i sistemskim<sup>42,43</sup>. S druge strane, 20-godišnja studija Grigsbyja i suradnika na 150 slučajeva papilarnog karcinoma, izvještavajući o 41% slučajeva multicentričnosti u kontralateralnom režnju, sugerira da taj nalaz nema utjecaja na recidiviranje ili preživljenje, nakon totalne tireoidektomije i postoperativne aplikacije radiojoda<sup>44</sup>.

### **Papilarni mikrokarcinom štitnjače**

Papilarni mikrokarcinom štitnjače ubraja se u podtip papilarnog karcinoma, veličine  $\leq 1$  cm, prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO). U posljednje vrijeme očit je dobro dokumentirani trend povećanja učestalosti karcinoma štitnjače, osobito papilarnog karcinoma<sup>45</sup>. To se povećanje najviše odnosi na papilarni mikrokarcinom, koji je sve češće dijagnosticiran stadij bolesti. Moguća objašnjenja ovog trenda obuhvaćaju razvoj sve preciznijih dijagnostičkih metoda, prije svega visokofrekventnog ultrazvuka uz nadopunu ciljane citološke punkcije te stalno usavršavanje patoloških tehnika i postavljanja rigoroznijih kriterija za operativni tretman<sup>46</sup>. Međutim, unatoč toj činjenici, već dulje vrijeme mikrokarcinom je predmet kontroverzija, kako u procjeni rizičnosti kliničkog ponašanja, tako i u terapijskom pristupu i u praćenju bolesnika<sup>42,47,48</sup>. Iako u većini slučajeva prognostički povoljan, s mortalitetom od 0,25%-4%, prirodni tijek tog „okultnog“ karcinoma je nepredvidljiv, uz učestalost lokoregionalnog recidiviranja na vratu čak i do 20%<sup>35,49,50</sup>.

### **1.2.5. Pregled najvažnijih klasifikacijskih i staging sustava**

Premda je prognoza papilarnog karcinoma općenito dobra, u određenog dijela pacijenata u konačnici dolazi do smrtnog ishoda, a još veći udio pokazuje morbiditet recidiva. Lokalni i regionalni recidiv pojavljuje se u 5%-20% pacijenata s papilarnim karcinomom<sup>16</sup>. Premda se ne smatra da pojava regionalnog recidiva dodatno nepovoljno utječe na preživljenje, razvoj lokalnog recidiva značajno povećava rizik mortaliteta, čak do 50%<sup>51</sup>. Upravo zbog navedenih činjenica, brojne istraživačke grupe nastoje identificirati kliničko-patološke čimbenike agresivnijeg ponašanja papilarnog karcinoma

kako bi se provela stratifikacija pacijenata u skupine prema rizičnosti. Cilj većine takvih kliničkih studija usmjeren je prema definiranju prognostičkih varijabli te identifikaciji pacijenata prema stupnju rizika na niskorizične i visokorizične grupe, prije svega pojave smrtnosti, a također i recidiva bolesti. Najčešće istraživane varijable su dob, spol, veličina primarnog tumora, multicentričnost tumora (intraglandularna diseminacija), histološki tip i gradus, agresivnost, metastatsko širenje te utjecaj opsežnosti provedenog operativnog zahvata na daljnji tijek bolesti<sup>13,52-55</sup>. Iz takvih istraživanja proizlaze različiti staging sustavi, od kojih su neki u upotrebi u svakodnevnom radu kliničara. Najznačajnije klasifikacije rezultat su rada nekoliko multidisciplinarnih kliničkih grupa, a UICC/AJCC pTNM klasifikacijski sistem najčešće je upotrebljavan u prognostičke svrhe, kako bi se izbjegla heterogenost ostalih klasifikacija (*tablica 1*)<sup>55,56</sup>.

U *tablici 2* navedeni su ostali najvažniji klasifikacijski sustavi najčešće korišteni u kliničkom i istraživačkom radu.

**Tablica 1. TNM klasifikacijski sustav za diferencirani karcinom štitnjače**

<b>Definicija</b>		
T1	Primarni tumor ≤ 2 cm	
T2	2 cm < primarni tumor ≤ 4 cm	
T3	Primarni tumor > 4 cm, ograničen na štitnjaču ili s minimalnom ekstratiroidnom ekstenzijom	
T4a	Tumor bilo koje veličine, sa širenjem izvan kapsule štitnjače, invazijom supkutanih mekih tkiva, larinksa, traheje, jednjaka ili povratnog živca	
T4b	Tumor se širi na prevertebralnu fasciju, karotidnu arteriju ili medijastinalne krvne žile	
Tx	Nepoznata veličina primarnog tumora, ali bez ekstratiroidne ekstenzije	
<hr/>		
N0	Bez metastatskih čvorova	
N1a	Metastaze u regiju VI (pretrahealni, paratrahealni, prelaringealni limfni čvorovi)	
N1b	Metastaze u unilateralne, bilateralne, kontralateralne čvorove vrata ili u gornje medijastinalne čvorove	
Nx	Bez procjene limfnih čvorova na operaciji	
<hr/>		
M0	Bez udaljenih metastaza	
M1	Udaljene metastaze	
Mx	Bez procjene udaljenih metastaza	
<hr/>		
<b>Staging</b>		
	Pacijenti < 45 godina	Pacijenti ≥ 45 godina
Stage I	Bilo koji T, N, M0	T1, N0, M0
Stage II	Bilo koji T, N, M1	T2, N0, M0
Stage III		T3, N0, M0
Stage IVA		T1-3, N1a, M0
		T4a, N0, M0
		T4a, N1a, M0
		T1, N1b, M0
		T2, N1b, M0
Stage IVB		T3, N1b, M0
		T4a, N1b, M0
		T4b, bilo koji N, M0
Stage IVC	Bilo koji T, N, M1	

**Tablica 2.** Neki važniji sustavi karcinoma štitnjače prema stadijima bolesti i metode klasificiranja

<b>Staging sistem</b>	<b>Parametri rizičnosti</b>	<b>Primjena i grupiranje po skupinama rizičnosti</b>
Mayo Clinic (AGES), Hay i sur., 1987.	Dob, tumorski grade, proširenost tumora, veličina	Papilarni karcinom štitnjače; Grupiranje po skorovima (4 skupine rizičnosti)
Mayo Clinic (MACIS), Hay i sur., 1993.	Dob (40 g.), veličina tumora, kompletnost operacije, ekstratiroidna invazija, udaljene metastaze	Papilarni karcinom štitnjače; Grupiranje po skorovima (4 skupine rizičnosti)
European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Byar i sur., 1979.	Dob, spol, invazija kapsule štitnjače, diferenciranost tumora, udaljene metastaze	Svi histološki tipovi karcinoma štitnjače, uključujući i medularni i anaplastični; (5 skupina rizičnosti)
Lahey Clinic (AMES), Cady & Rossi, 1988.	Dob (<40 g. muškarci, <50 g. žene), udaljene metastaze, ekstratiroidna invazija	Diferencirani karcinom štitnjače; (niska i visoka rizičnost)
University of Chicago, DeGroot, 1990.	Anatomska proširenost primarnog tumora (štitnjača, ekstratiroidna proširenost, lokoregionalne, udaljene metastaze)	Papilarni karcinom štitnjače; (4 skupine rizičnosti)
Ohio State University, Mazzaferi & Jhiang, 1994.	Veličina tumora, multicentričnost, lokalna invazija, lokoregionalne i udaljene metastaze	Diferencirani karcinom štitnjače; (4 skupine rizičnosti)
Noguchi Thyroid Clinic, Noguchi, 1994.	Dob, spol, veličina tumora, ekstratiroidna invazija, metastaze	Papilarni karcinom štitnjače; (odlična, intermedijarna i loša skupina)
National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study (NTCTCS), Sherman i sur., 1986.	Dob, veličina, ekstratiroidna invazija, metastaze (za papilarni karcinom)	Svi histološki tipovi karcinoma štitnjače; (4 skupine rizičnosti)
University of Alabama & MD Anderson (UAB&MDA), Beeken i sur., 2000.	Dob (>50 g.), udaljene metastaze	Papilarni karcinom štitnjače; (niska, srednja i visoka rizičnost)
Memorial Sloan Kettering (GAMES), Shaha i sur., 1994.	Dob (>45 g.), veličina tm-a (4 cm)	Diferencirani karcinom štitnjače; (niska, srednja i visoka rizičnost)

Svi navedeni klasifikacijski sustavi veliki značaj pridaju potrebi identifikacije rizičnog pacijenta već u trenutku postavljanja dijagnoze kako bi odabrali optimalno liječenje, najčešće uključujući kirurški zahvat i postoperativnu terapiju radiojodom te na taj način spriječili pogoršanje bolesti, tj. recidiv ili letalni ishod. Osnovna zamjerka većine takvih klasifikacijskih sustava jest rigidnost svrstavanja pacijenata u svega dvije ili tri grupe pacijenata po rizičnosti (mali, umjereni, visok rizik), koji uz to nemaju međusobno jasno definirane granice, niti su međusobno isključive u potpunosti<sup>57</sup>. Trenutno niti jedan od klasifikacijskih sustava ne uzima u obzir utjecaj varijanti papilarnog karcinoma na ishod bolesti<sup>20</sup>. Dvije važne studije pokazale su lošu prediktivnu vrijednost klasifikacijskih sustava, uključujući TNM klasifikaciju<sup>52,58</sup>.

#### **1.2.6. Terapijski pristup papilarnom karcinomu**

Optimalni terapijski pristup papilarnom karcinomu štitnjače još je uvijek predmet kontroverzija, ponajprije iz objektivnih razloga nedostatka kvalitetnih prospektivnih randomiziranih kliničkih studija. Većina kliničkih smjernica izvodi se iz opsežnih retrospektivnih serija, uz različite kriterije interpretacije dobivenih rezultata. Promatrano s aspekta niske incidencije te dobre prognoze preživljenja, prospektivne randomizirane studije koje bi uspoređivale različite protokole liječenja teže su ostvarive. Vodeće poteškoće izvođenja takvih studija su vrlo dobra dugoročna prognoza pacijenata te dugi follow-up period, kao i potreba za velikim brojem pacijenata uključenih u studiju, u svrhu postizanja validnih statističkih zaključaka<sup>59</sup>.

Još od 50-ih godina prošlog stoljeća glavne se kontroverzije kreću oko pitanja odgovarajuće opsežnosti kirurškog zahvata primarnog tumora<sup>2</sup>. Postojeće neslaganje kliničara oko optimalnog modaliteta liječenja u velikoj mjeri odnosi se na prisutnu razliku između specifičnog mortaliteta i učestalosti recidiviranja. Ta različitost, naročito prisutna u ekstremima dobi pacijenta, vodeća je tema različitih sučeljavanja unutar struka koje su fokusirane na ovu problematiku. K tome, kontroverzije uglavnom odražavaju postojeća ograničenja prognostičkih scoring sustava kao i neujednačenosti studija rađenih u brojnim manjim

centrima, po pitanju morbiditeta operativnog zahvata totalne tireoidektomije te različitosti inkluzijskih kriterija.

Postoje dva glavna, u osnovi različita pristupa operativnom liječenju papilarnog karcinoma: (1) agresivniji pristup koji zagovara totalnu ili subtotalnu tireoidektomiju kao optimalni izbor terapije, te s druge strane (2) parcijalni zahvat (lobektomija) za niskorizične pacijente. Pri tome valja istaći da iz ovakve grube terapijske podjele proizlaze očite nejasnoće, zbog nijansi u opsežnosti i terminologiji zahvata. Pritom konceptualno govoreći, pošteniji tj. parcijalni kirurški zahvat sugerira potrebu prijeoperativnog diferenciranja pacijenata sa smanjenim rizikom za pojavu recidiva i smrtni ishod od onih visokorizičnih, a za niskorizične pacijente predlaže se lobektomija.

Većina kliničkih smjernica slaže se da je optimalna terapija izbora papilarnog karcinoma totalna tireoidektomija (TT), ili nešto rjeđe, near-total tireoidektomija (NT) za sve pacijente s papilarnim karcinomima štitnjače koji su dijagnosticirani prijeoperativno<sup>2,27,51</sup>. U studijama rađenim na visoko- i niskorizičnim grupama zaključuje se da opsežnija operacija (TT) u pravilu dovodi do značajno manjeg broja recidiva (lokalnih i regionalnih), čak i u skupini niskorizičnih<sup>24,60,61</sup>.

Najčešći razlozi za izbor totalne tireoidektomije svode se na nekoliko sljedećih: mogućnost postojanja mikrožarišta tumora u oba režnja štitnjače, efikasnija upotreba te smanjena količina postoperativnog radiojoda potrebnog za ablativnu terapiju, olakšano otkrivanje recidiva bolesti „body scanom“ i serumskim tireoglobulinom, poboljšanje preživljenja visokorizičnih pacijenata, sniženje incidencije recidiva i udaljenih metastaza te smanjenje rizika za dediferencijaciju papilarnog karcinoma u nediferencirani tumor<sup>62</sup>. U velikoj retrospektivnoj studiji Tsanga i suradnika na uzorku 1685 pacijenata, 20-godišnjim praćenjem učestalost recidiva bila je 22% kod učinjenih lobektomija u usporedbi s 8% nakon TT<sup>24</sup>. Učestalost plućnih metastaza nakon pojave recidiva znatno je povećana kod učinjenih lobektomija (11%)<sup>37</sup>.

S druge strane, zagovornici poštenijeg zahvata (lobektomija) argumentiraju lobektomiju kao kriterij adekvatne operacije, spominjući zanemariv značaj eventualne mikroskopske multifokalne bolesti na daljnji tijek bolesti, učestalost recidiva i mortalitet, dok takav manje obuhvatan zahvat nosi i nešto manji rizik kirurških komplikacija, postoperativnog hipoparatiroidizma te ozljede povratnog živca (n. recurrensa)<sup>61,63</sup>. Tome u prilog govore studije koje negiraju utjecaj regionalnih recidiva (metastaze u vratnim limfnim čvorovima) na specifično preživljenje bolesti<sup>64</sup>. Slične preporuke odnose se najviše na populaciju niskorizičnih pacijenata<sup>18,55,65</sup>. U studiji Shaha i suradnika (276 ispitanika u skupini lobektomija, 90 u grupi totalnih tireoidektomija učinjenih u niskorizičnih pacijenata prema kriterijima autorove ustanove Memorial Sloan Kettering) nije bilo razlike u lokalnom recidiviranju između obiju grupa, a neke starije retrospektivne studije spominju slične ishode preživljenja lobektomija kao i kod učinjenih ekstenzivnijih operacija<sup>55,66-68</sup>. Upravo zbog dobre prognoze i niskog specifičnog mortaliteta proizlaze i preporuke poštenije operacije (ipsilateralna lobektomija uz poštedu preostalog zdravog reznja) kao optimalne terapije, imajući u vidu indeks kvalitetnijeg života kao prioritet.

Pitanje indikacije disekcije vrata, posebno elektivnih, vrlo je aktualno<sup>50,69</sup>. Premda prisutnost mikroskopskih metastaza u regionalnim limfnim čvorovima doseže i 80%, samo oko 35% ih se makroskopski registrira intraoperativno. Meta-analiza 9 studija nije pokazala povezanost statusa limfnih čvorova kod postavljanja inicijalne dijagnoze i preživljenja, premda neke studije pokazuju povećani rizik recidiva<sup>51</sup>. S druge strane, pojava recidiva regionalnog metastatskog papilarnog karcinoma izrazito je povezana sa povećanim rizikom smrtnog ishoda<sup>70</sup>. U retrospektivnoj studiji Simona i autora, 51% pacijenata kojima je učinjena totalna tireoidektomija ali bez disekcije vrata doživjelo je recidiv, nasuprot 18% recidiva u skupini s paratrahealnom i nekom vrstom lateralne disekcije uz TT, ukazujući na važnost disekcije u smanjenju učestalosti regionalnog recidiviranja<sup>71</sup>. Leboulleux i suradnici navode sličnu frekvenciju pojave recidiva u pacijenata s inicijalnim centralnim (8%) ili lateralnim metastazama u limfne čvorove (8%), no kao jedini neovisni rizični faktor pokazao se proboj kapsule limfnog čvora<sup>72</sup>. Disekcija vrata preporučuje se uglavnom u višim stadijima bolesti (pTNM stadij III), i to

najčešće prednje vratne regije (VI), gdje se 50%-80% metastaza inicijalno pojavljuje<sup>26</sup>.



## 1.3. Papilarni mikrokarcinom

### 1.3.1. Terminologija

Papilarni mikrokarcinom štitnjače je karcinom manji od 1 cm ili veličine 1 cm u najvećem promjeru, građen od papila ili folikula s tipičnim jezgrama. Definiciju je 1960. godine postavio Hazard, a danas je to definicija koju je prihvatila Svjetska zdravstvena organizacija<sup>73,74</sup>. Pojačani interes za papilarne karcinome male veličine pojavio se prije gotovo 70 godina, 1942., kada je naveden opis „lateralne aberantne štitnjače“, koji je bio upotrebljavan za nalaz tkiva štitnjače u limfnim čvorovima na vratu<sup>75</sup>. Za ta žarišta u limfnim čvorovima kasnije je objašnjeno da se radi o metastazama papilarnog karcinoma manjeg od 1,5 cm, teško pristupačnom prijeoperativnoj dijagnostici, a nakon toga je i opisani termin zamijenjen novim – „okultni papilarni karcinom“<sup>76,77</sup>. Kasnije opisani sinonimi, koji su u upotrebi još i danas su latentni papilarni karcinom, okultni sklerozirajući karcinom, mikrokarcinom, mali papilarni karcinom, mikro-papilarni karcinom, incidentalom<sup>74</sup>. Vrlo često korišteni termin „incidentalom“ rezultat je opažanja da se često nađe kao incidentalni (slučajan) klinički ili obdukcijski nalaz. Ovakvi brojni korišteni nazivi za ovaj entitet bili su izraz kombinacije kliničke prezentacije te patohistoloških karakteristika tumora. Terminologija malih papilarnih karcinoma s vremenom je evoluirala do današnjeg prihvaćenog i najčešće upotrebljavanog naziva *papilarnog mikrokarcinoma* za tumore manje ili jednake veličini od 10 mm.

U proteklom desetljeću zamjetan je trend porasta učestalosti papilarnog mikrokarcinoma, najviše zahvaljujući usavršavanju slikovno-morfoloških dijagnostičkih modaliteta, prije svega dijagnostičkog ultrazvuka s nadopunom ciljane citološke punkcije, ali i češćih screeninga pacijenata u sklopu drugih nevezanih problema ili sistematskih pregleda<sup>78</sup>. Vrlo rijetko papilarni mikrokarcinom prezentira se tek nakon evaluacije povećanog limfnog čvora na vratu palpacijom ili ultrazvukom, koji se na kraju pokaže kao metastatska manifestacija. Tada se dijagnoza sigurno postavlja patohistološkom analizom

štitnjače nakon tireoidektomije, a ponekad je teško dokazati primarni tumor u štitnjači.

### **1.3.2. Patohistološke osobitosti**

Visoka učestalost papilarnog mikrokarcinoma pronađena u studijama autopsija, navela je na formuliranje stava da je papilarni karcinom indolentna tvorba benignog kliničkog značaja koja rijetko progredira u klinički značajan tumor tijekom života, rijetko utječući na životni tijek<sup>79,80</sup>. Najveća opisana prevalencija papilarnog mikrokarcinoma bila je 36%, u studiji autora Haracha i suradnika iz Finske, rađenoj na 101 autopsiji<sup>81</sup>. Ostale veće studije na autopsijama izvještavaju o prevalenciji od 3% do 5%<sup>74</sup>.

Papilarni mikrokarcinom većinom je dobro diferenciran tumor. Patohistološke osobitosti papilarnog mikrokarcinoma ne razlikuju se bitno od osobitosti svih ostalih papilarnih tumora<sup>82</sup>. Iznimka je nešto češća pojava agresivnijih karakteristika mikrokarcinoma u vidu dezmozoplazije te subkapsularnog smještaja primarnog tumora, koji ponekad zahvaća kapsulu štitnjače<sup>83</sup>.

Papilarni mikrokarcinom, kao i ostali papilarni karcinomi, pokazuju izrazitu sklonost pojavi multicentričnih žarišta tumora. Učestalost se kreće od 20% do 46%, s tendencijom javljanja u oba režnja štitnjače. Navodi se da multicentričnost implicira i veću agresivnost lokalno širećeg tumora. Autor ističe da, slično kao i neriješena dilema kod svih papilarnih karcinoma, još uvijek nema definitivne potvrde klonalnih studija o prirodi intratiroidnog širenja, tj. multicentričnosti tumora.

U većini slučajeva bivaju zahvaćeni limfni čvorovi na istoj strani gdje se nalazi i primarni tumor, ali u nekim slučajevima ima i bilateralnih ili kontralateralnih žarišta. Lokoregionalno metastaziranje najčešće je povezano s prisutnošću multifokalnih žarišta tumora, vaskularnom invazijom te zahvaćenosti kapsule štitnjače<sup>49,84</sup>.

Lokoregionalno metastaziranje papilarnog mikrokarcinoma opisano je u 0%-11% slučajeva, a još rjeđe su opisani slučajevi udaljenih metastaza, ponajprije u plućima i skeletu. Pojava regionalnog metastatskog mikrokarcinoma uz opsežnost učinjene operacije dva su rizična čimbenika za pojavu recidiva. U istoj referenci preporučuje se bilateralna resekcija (totalna tireoidektomija) kao terapijski izbor kako bi se održala odlična prognoza papilarnog mikrokarcinoma. Udaljene metastaze mikrokarcinoma vrlo su rijetke i opisane su u svega 0,37% slučajeva<sup>47</sup>.

Papilarni mikrokarcinom često je udružen s drugim benignim patološkim stanjima štitnjače, od kojih su najčešće prisutni struma nodosa te limfocitni tireoiditis (Mb. Hashimoto), a pokazana je relativno česta koegzistencija multicentričnih tumora s limfocitnim tireoiditisom<sup>85,86</sup>. U nekim slučajevima, mikrokarcinom biva dijagnosticiran nakon operacije nekih navedenih benignih stanja, kao incidentalom. Kliničke i histološke karakteristike incidentaloma su povoljnije nego ne-incidentaloma, prijeoperativno dijagnosticiranih tumora. Neincidentalni mikrokarcinomi pokazuju veću učestalost metastaza kod dijagnoze, veća je prevalencija multifokalnosti i ekstrakapsularne invazije<sup>87</sup>.

### **1.3.3. Terapijski pristup papilarnom mikrokarcinomu**

Veličina tumora jedan je od osnovnih čimbenika koji se uzimaju u obzir kod stratifikacije pacijenata prema rizičnosti kliničkog ponašanja. U tom smislu, glavno područje interesa svakako se tiče problematike pristupa niskorizičnim pacijentima (< 45 godina, T<sub>1</sub> tumori, niski histološki gradus, odsutnost udaljenih metastaza), koji čine najveću skupinu oboljelih, nastojeći još više poboljšati prognozu odabirom poštenije operacije te selektivnijeg izbora adjuvantne terapije<sup>84</sup>. Neke osobine definiranih niskorizičnih skupina tema su brojnih istraživanja, prije svega pristup mikrokarcinomima, kao i problematika multicentričnosti te značaja lokoregionalnog širenja. Treba reći da su sva tri navedena entiteta usko povezana, prije svega u terapijskom, ali i prognostičkom smislu te trebaju biti obuhvaćena radi potpune cjelovitosti zaključivanja.

Nedvojbeno je da primarna terapija papilarnog karcinoma, prije svega kirurška ali i adjuvantna nosi još niz nejasnoća, kako za sve tipove tog tumora tako i za podgrupu mikrokarcinoma. Dok je u visokorizičnim skupinama pacijenata nesumnjivo dokazana efikasnost TT, stavovi oko opsežnosti operacije u niskorizičnih pacijenata uključujući i mikrokarcinome nisu tako jasni<sup>19,24,47</sup>. Međutim, kao i za operativni opseg kod primarnog tumora, nema jedinstvenog stava o indikacijama za vrstu disekcije vrata kod mikrokarcinoma<sup>55,84</sup>.

Neke skupine autora podržavaju stav o mikrokarcinomu kao manje agresivnom podtipu, te predlažu minimalni terapijski pristup pa čak i samo periodičko praćenje pacijenta te terapijsku intervenciju kada se procijeni da je tumor poprimio agresivnije karakteristike. Ito i autori izvještavaju da 70% od 162 mikrokarcinoma opserviranih i prezentiranih u studiji, ne mijenjaju veličinu ili se smanjuju<sup>88</sup>. Iz navedenih rezultata proizlaze i preporuke poštjednijeg terapijskog pristupa (unilateralne lobektomije) za papilarni mikrokarcinom<sup>84</sup>.

S druge strane, postoje značajne kliničke studije koje govore o agresivnijim karakteristikama papilarnog mikrokarcinoma. Neke kliničke grupe izvještaju o visokoj incidenciji metastaza i preporučuju agresivniju terapiju upotpunjenu s postoperativnom ablacijom. Retrospektivna studija na 299 pacijenata pokazala je visoku incidenciju multicentričnih bilateralnih fokusa tumora u štitnjači, uz preporuku autora za near-total tireoidektomiju kao operaciju izbora<sup>89,90</sup>.

Sve kontroverzije navedene oko terapijskog izbora za papilarni karcinom, postoje i u slučaju mikrokarcinoma. Unatoč utvrđenom rizičnom ponašanju mikrokarcinoma, većina studija ne donosi jasan zaključak o pristupu mikrokarcinomima, stavljajući u prvi plan odličnu prognozu pacijenata sa 100%-tnim preživljenjem i niskom incidencijom recidiva, uz zaključak da je papilarni mikrokarcinom sličnog biološkog ponašanja kao i ostali papilarni karcinomi iz niskorizičnih skupina. Nizak mortalitet još više otežava donošenje nekog univerzalnog terapijskog protokola.

S tim u vezi treba istaknuti da se kao osnovni parametar uspješnosti bilo koje metode liječenja karcinoma štitnjače najčešće ističe specifični mortalitet, a tek u manjini analiziraju posljedice eventualnog *recidiva* bolesti te popratnog morbiditeta vezanog za ponovni dijagnostičko-terapijski postupak. Takav pristup uglavnom zanemaruje višestruke probleme recidiviranja (reoperativne komplikacije poput oštećenja n. laryngeusa recurrensa, hipoparatiroidizam, psihološki te ekonomski faktori). Prema nekim podacima čak do 35% papilarnih karcinoma recidivira, u oko 2/3 slučajeva lokoregionalno, i to obično u mlađim ili starijim dobnim grupama<sup>91</sup>. Prema istim istraživanjima, vodeći čimbenici rizika za pojavu recidiva papilarnog mikrokarcinoma su inicijalna prisutnost metastaza u limfne čvorove vrata, tip i opseg učinjene operacije, te broj multicentričnih žarišta tumora u štitnjači<sup>49,85</sup>. Ovi autori prema tome predlažu totalnu tireoidektomiju kao operaciju izbora te paratrahealnu disekciju vrata, uz argumentaciju da su limfni čvorovi vrata najčešće sijelo recidiva, a zahvaćenost limfnih čvorova u direktnoj korelaciji s multifokalnošću tumora.

Do sada je u svjetskoj literaturi prisutno malo radova koji nastoje usporediti veličinu tumora te patološke pokazatelje agresivnosti s pojavom multicentričnosti, odnosno lokoregionalnog širenja te analizirati ostale relevantne kliničke parametre (izbor terapije i utjecaj na recidiviranje), dok posebno za niskorizične pacijente postoje brojna neslaganja o praktički svim navedenim kriterijima<sup>92,93</sup>. Pitanje tog kliničko-patološkog koncepta je važno, budući da je u nekim patološkim studijama pokazano da agresivnost primarnog tumora (nuklearna atipija, nekroza, te vaskularna invazija), neovisno o njegovoj veličini korelira s pojavom regionalnog metastaziranja, stavljajući u prvi plan biološko ponašanje tumora<sup>93</sup>. Histološki gradus prema istim autorima trebao bi biti sastavni dio klasifikacije papilarnog karcinoma jer je kao prognostički pokazatelj vrlo značajan<sup>13</sup>. Također, u nešto rjeđe provedenim retrospektivnim analizama, pokazana je pozitivna korelacija multicentričnosti s lokoregionalnim metastaziranjem te pojavom recidiva, a autori sugeriraju da se multicentrični tumori tretiraju kao visokorizični<sup>72</sup>.

Sva ova opažanja postavljaju pitanja stvarnog značaja i različitosti malih papilarnih karcinoma, specifično mikrokarcinoma, a naročito podgrupu mlađe populacije s mikrokarcinomom. Imajući u vidu visok stupanj specifičnog preživljenja, cilj istraživanja treba biti usmjeren na prepoznavanje skupina rizičnih za pojavu recidiva, s obzirom na to da je pokazano da lokoregionalni recidiv u konačnici može dovesti čak i do 50% smrtnih ishoda, što do sada nije razjašnjeno u skupini niskorizičnih pacijenata<sup>94</sup>. Neki podaci pokazuju da čak i u slučajevima niskorizičnih, u 30% pacijenata s recidivom bolesti dolazi da letalnog ishoda<sup>62</sup>.

Razjašnjenje suprotstavljenih stavova oko procjene rizičnosti ponašanja papilarnog mikrokarcinoma nužno je za bolje shvaćanje patofiziologije ovog najčešćeg malignog tumora štitnjače. S obzirom na povezanost patoloških i kliničkih osobina s ponašanjem bolesti (prije svega recidiviranjem, ali i specifičnim preživljenjem) te moguću prevenciju nepovoljnih ishoda odabirom optimalne terapije, postoji velik interes kliničke medicine za istraživanja uzroka i mehanizama te povezanosti, u sklopu nerazjašnjenih dilema papilarnog karcinoma, ali i drugih tumora štitnjače.

## 2. Hipoteza

Papilarni mikrokarcinom pokazuje sklonost intraglandularnoj diseminaciji (odnosno pojavi multicentričnosti) te regionalnom metastaziranju slično kao i papilarni karcinom ostalih veličina (> 1 cm). Multicentričnost papilarnog karcinoma nije povezana s veličinom niti agresivnošću tumora. Agresivno ponašanje primarnog tumora te regionalno metastaziranje ovisi o dobi i spolu (mlađi pacijenti i muški spol pokazuju agresivnije ponašanje).

### 3. Cilj istraživanja

Cilj je ovog istraživanja:

1. utvrditi povezanost parametara od interesa (dob, spol, veličina tumora, histopatološke osobine agresivnosti, intraglandularna diseminacija, odnosno multicentričnost te regionalno metastaziranje) i procijeniti ulogu u rizičnom ponašanju tumora.
2. posebno analizirati skupinu mikrokarcinoma s obzirom na navedene kriterije, čime bi se utvrdio odnos patohistoloških osobina prema kliničkom ponašanju u toj grupi tumora.
3. analizirati odnos veličine tumora prema agresivnom ponašanju (ograničenost tumora, proboj kapsule, perivaskularna i perilimfatička invazija), sklonost intraglandularnoj diseminaciji te učestalost i opsežnost metastaziranja prema vratnim regijama. Time bi se utvrdio odnos patohistoloških, odnosno kliničkih parametara u skupini papilarnog mikrokarcinoma ( $\leq 1$  cm) prema papilarnim karcinomima koji ne spadaju u skupinu mikrokarcinoma ( $> 1$  cm), te procijenio međusobni utjecaj pojedinih navedenih čimbenika i njihov značaj u odabranoj podskupini niskorizičnih pacijenata.



## 4. Materijal i metode

Istraživanje je provedeno retrospektivnom analizom podataka 714 pacijenata obaju spolova dobi od 10 do 86 godina, s dijagnozom papilarnog karcinoma štitnjače. U skupinu mikrokarcinoma svrstan je 321 pacijent. Svi pacijenti podvrgnuti su operativnoj terapiji na Klinici za ORL i kirurgiju glave i vrata Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ u razdoblju od 1980. do 2008. godine. Svakom ispitaniku bila je učinjena totalna tireoidektomija (TT) s disekcijom vrata ili bez nje (paratrahealna ili neka vrsta lateralne disekcije). U radu su korišteni podaci iz povijesti bolesti (opis operacije, nalaz citološke punkcije, podatak o eventualnom recidivu, dodatne dijagnoze štitnjače) te patohistoloških nalaza, kao i podaci iz Bolničkog registra za bolesti štitnjače Zavoda za kliničku patologiju „Ljudevit Jurak“ Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu.

*Inkluzijski kriteriji* bili su: pacijenti obaju spolova s dijagnozom papilarnog karcinoma štitnjače uključujući njegove patološke podvarijante, kojima je učinjen operativni zahvat totalna tireoidektomija s disekcijom vrata ili bez nje. *Ekskluzijski kriteriji* bili su: pacijenti s drugim patološkim tipom tumora štitnjače (folikularni, medularni, anaplastični, metastaze drugih primarnih tumora), te pacijenti kojima je učinjena manje opsežna operacija od totalne tireodektomije (lobektomija, near-total tireoidektomija). Svi pacijenti razvrstani su u skupine prema dobi, spolu, veličini tumora, patološke agresivnosti, multicentričnosti, učinjenoj disekciji vrata i tipu disekcije, te prisutnosti metastaziranja u limfne čvorove glave i vrata po regijama.

Utjecaj *dobi* bio je analiziran kao kontinuirana varijabla te prema skupinama  $< 45$  godina (zaključno s 44. godinom života) i  $\geq 45$  godina.

*Veličina tumora* analizirana je kao kontinuirana varijabla, a posebno su analizirane skupine s papilarnim mikrokarcinomom (tumori  $\leq 1$  cm) te odnos prema karcinomima drugih veličina (svi karcinomi veći od 1 cm, te skupine tumora 1-2 cm i 1-3 cm), s obzirom na navedene parametre.

*Patološka agresivnost* mjerena je u tri stupnja prema patohistološkom nalazu: (1) oštro ograničeni, inkapsulirani tumor, (2) neoštro ograničeni tumor; proboj kapsule tumora, te (3) perivaskularna, perineuralna infiltracija; prodor u okolna tkiva, invazija masnog tkiva, mišića, hrskavice.

Prema *intraglandularnom širenju* pacijenti su razvrstani u tri skupine: (1) bez intraglandularnog širenja, (2) multicentričnost u ipsilateralanom režnju, te (3) multicentričnost u kontralateralanom režnju.

Prema *disekciji vrata* pacijenti su razvrstani u tri skupine: (1) disekcija nije učinjena, (2) učinjena je paratrahealna disekcija (regija VI), i (3) uz paratrahealnu, učinjen je neki oblik lateralne disekcije vrata (regije I-VII).

Prema *metastaziranju* pacijenti su razvrstani u tri skupine: (1) bez metastaza, (2) paratrahealne metastaze (regija VI), (3) metastaze u neku od ostalih vratnih regija (regije I-VII).

Provedena je usporedba prema *spolu* pacijenata, za sve parametre papilarnog karcinoma i mikrokarcinoma.

Također, analizirana je i prisutnost drugih *udruženih patoloških dijagnoza štitnjače*, osim onih navedenih u ekskluzijskim kriterijima.

Obrada podataka učinjena je deskriptivnom i analitičkom statističkom analizom. Rezultati su prikazani grafički i tablično. Testiranje dobivenih razlika svih kvalitativnih varijabli ispitivana je  $\chi^2$  testom povezanosti između pojedinih parametara (veličina tumora, agresivnost, intraglandularna diseminacija, metastaziranje, udružene dijagnoze štitnjače). Za procjenu rizičnosti metastaziranja primijenjen je model logističke regresije. Razina  $p \leq 0,05$  smatrana je statistički značajnim.

## 5. Rezultati

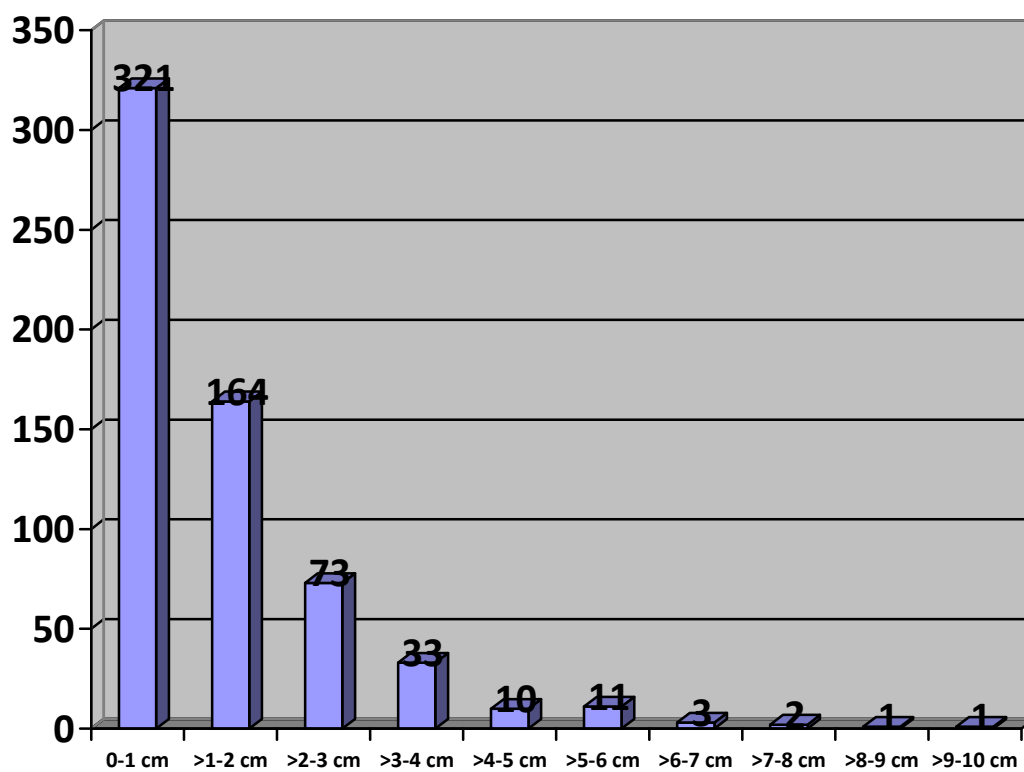
U razdoblju od 1980. do 2008. godine, na Klinici za ORL i kirurgiju glave i vrata Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ obrađeno je 714 pacijenata s postavljenom dijagnozom *papilarnog karcinoma* štitnjače (*tablica 3*). Žena je bilo 571 (79,97%), a muškaraca 143 (20,03%). Svim pacijentima izvedena je totalna tireoidektomija, s disekcijom vrata ili bez nje. U studiju su uključeni i pacijenti kojima je nakon inicijalne lobektomije učinjena totalna (kompletna) tireoidektomija unutar mjesec dana, nakon pristiglog pozitivnog patohistološkog (PHD) nalaza.

Veličina primarnog tumora štitnjače bila je dostupna u 619 pacijenata, a kretala se u rasponu od 0 do 10 centimetara (*slika 1*). Srednja veličina primarnog tumora štitnjače bila je 1,55 cm. U 3 pacijenta nije pronađen primarni tumor nakon TT, a dijagnoza je postavljena nakon patohistološke analize disektata vrata. Ti pacijenti su isključeni iz studije.

Bilo je 321 *mikrokarcinoma* (tumora  $\leq 1$  cm) što čini 51,85% svih operiranih tumora.

**Tablica 3.** Prikaz bolesnika s dijagnozom papilarnog karcinoma štitnjače, operiranih na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ tijekom razdoblja 1980.-2008. godine (učinjena operacija totalna tireoidektomija s disekcijom vratnih limfnih čvorova ili bez nje)

Karakteristika	
Dob	n=699
Raspon dobi	10-87 g.
Srednja dob	48,2 g.
< 45 g.	282 (40,3%)
≥ 45 g.	417 (59,7%)
Spol	n=714
Ženski	571 (79,97%)
Muški	143 (20,03%)
Veličina	n=619
Raspon veličine tumora	0–10 cm
Srednja veličina tumora	1,55 cm
Mikrokarcinomi (≤ 1 cm)	321 (51,9%)
Ostale veličine (> 1 cm)	298 (48,1%)



**Slika 1.** Distribucija papilarnog karcinoma prema veličini tumora, n=619.

U *tablici 4* prikazani su pacijenti s papilarnim karcinomom, razvrstani prema karakteristikama patološke agresivnosti, multicentričnosti, disekcijama vrata te metastaziranju.

Prema *agresivnosti* papilarnog karcinoma štitnjače, pacijenti su svrstani u tri skupine. U *skupini I* prema agresivnosti (bez agresije) bilo je 360 (53,1%) pacijenata. U 318 pacijenata (46,9%) papilarni karcinom pokazao je agresivno ponašanje prema ranije definiranim kriterijima navedenim u poglavlju Materijal i metode (*skupina II i III*). U *skupini II* prema agresivnosti bilo je 204 (30,1%) ispitanika. U *skupini III* prema agresivnosti bilo je 114 (16,8%) ispitanika.

Prema *multicentričnosti*, odnosno intraglandularnoj diseminaciji pacijenti su svrstani u tri skupine. U *skupini I* (bez multicentričnih žarišta) bilo je 437 pacijenata (65,3%). Multicentričnost je bila prisutna u 232 pacijenta (34,7%). Ipsilateralnu multicentričnost (*skupina II*) je pokazalo 84 (12,6%) pacijenata, a kontralateralnu (*skupina III*) 148 (22,1%) pacijenata.

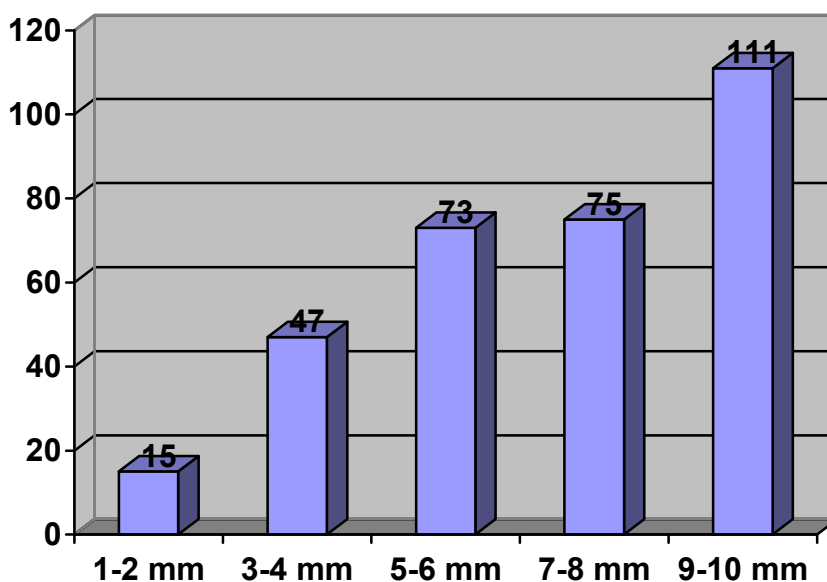
Prema *disekciji vrata* pacijenti su razvrstani u tri skupine. Disekcija vrata nije učinjena (*skupina I*) u 383 (54,6%) pacijenata. Disekcija vrata bila je učinjena u 318 pacijenata (45,4%). Od toga je paratrahealnih disekcija vrata (*skupina II*) bilo 207 (29,6%), a lateralnih disekcija vrata (*skupina III*) 111 (15,8%).

Prema *metastaziranju* pacijenti su podijeljeni u tri skupine. Bilo je 505 (72,1%) papilarnih karcinoma koji nisu metastazirali (*skupina I*). Metastatskih tumora bilo je 195 (27,9%). Paratrahealnih metastaza (*skupina II* prema definiranim kriterijima) pronađeno je u 99 pacijenata (14,2%), a metastaziranje u lateralne regije vrata, s paratrahealnim metastazama ili bez njih (*skupina III*), dokazano je u 96 pacijenata (13,7%).

**Tablica 4.** Prikaz pacijenata s **papilarnim karcinomom** prema karakteristikama patološke agresivnosti, multicentričnosti, disekcijama vrata te lokoregionalnom metastaziranju

Karakteristika	n (%)
Patološka agresivnost	318/678 (46,9%)
Proboj kapsule tumora	204 (30,1%)
Šira agresija	114 (16,8%)
Multicentričnost	232/669 (34,7%)
Ipsilateralno	84 (12,6%)
Kontralateralno	148 (22,1%)
Disekcija vrata	318/701 (45,4%)
Paratrahealna	207 (29,6%)
Lateralna i paratrahealna	111 (15,8%)
Metastaziranje	195/700 (27,8%)
Paratrahealno	99 (14,2%)
Lateralno i paratrahealno	96 (13,7%)

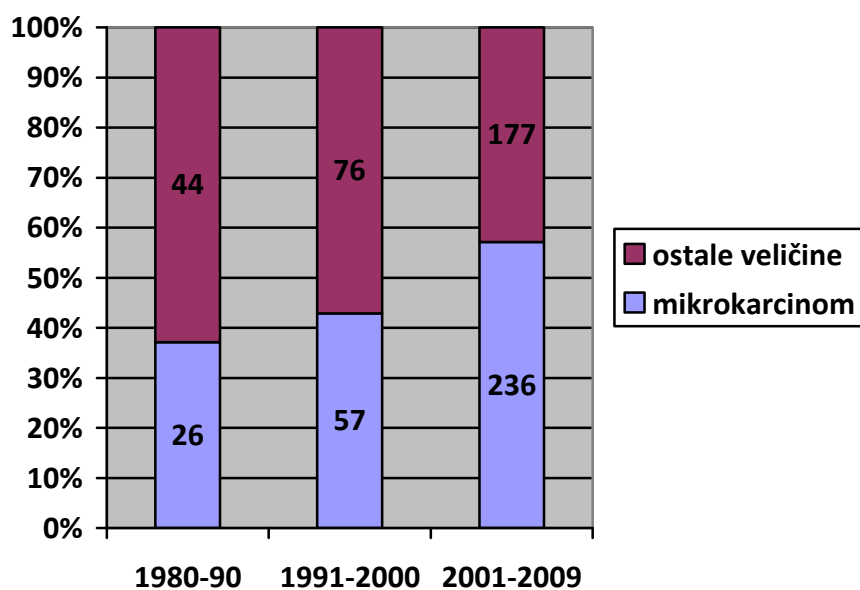
Iz ukupnog broja papilarnih karcinoma izdvojili smo skupinu *papilarnih mikrokarcinoma*. Ukupno je bilo 321 papilarnih mikrokarcinoma (51,9% svih operiranih karcinoma). Na *slici 2.* prikazani su ispitanici s papilarnim mikrokarcinomom, razvrstani u skupine od po 2 mm razlike. Distribucija mikrokarcinoma prema veličini bila je sljedeća: od 0 do 2 mm, 15 pacijenata; 3-4 mm, 47 pacijenata; 5-6 mm, 73 pacijenta; 7-8 mm, 75 pacijenata; 9-10 mm, 111 pacijenata.



**Slika 2.** Distribucija papilarnog mikrokarcinoma prema veličini tumora, n=321.



Na slici 3 prikazana je tendencija pojavnosti novodijagnosticiranih mikrokarcinoma prema desetljećima 1980.-1990., 1990.-2000., te 2000.-2008. Pokazano je da je u desetljeću 1980.-1990. papilarnih mikrokarcinoma bilo 37,1%, u desetljeću 1991.-2000. 42,9%, a u desetljeću od 2001. do kraja 2008. godine 57,1%.



**Slika 3.** 100% složeni stupčasti grafikon pokazuje distribuciju udjela pojavnosti papilarnog mikrokarcinoma u ukupnom broju papilarnih karcinoma štitnjače prema desetljećima 1980.-1990., 1990.-2000. te 2000.-2008.

U *tablici 5* navedeni su pacijenti s *papilarnim mikrokarcinomom*, razvrstani prema odabranim karakteristikama patološke agresivnosti, multicentričnosti, disekcijama vrata, te lokoregionalnom metastaziranju.

Od ukupnog broja papilarnih karcinoma, mikrokarcinoma je bilo 321. Unutar 1 cm, najviše tumora je bilo veličine 9-10 mm (34,6%).

Prema *agresivnosti* papilarnog mikrokarcinoma pacijenti su svrstani u 3 skupine, prema kriterijima definiranim u poglavlju Materijal i metode. Papilarni mikrokarcinom nije pokazao agresivno ponašanje u 207 pacijenata (64,9% slučajeva) te su svrstani u *skupinu I* prema patološkoj agresivnosti. U 112 slučajeva (35,1%) papilarnog mikrokarcinoma, pokazana je patološka agresivnost. Neoštro ograničenih tumora ili uz proboj kapsule tumora (*skupina II*) bilo je 88 (27,6%), a širu agresiju (*skupina III*) pokazalo je 24 (7,5%) papilarnih mikrokarcinoma.

Prema *multicentričnosti* odnosno intraglandularnoj diseminaciji pacijenti sa papilarnim mikrokarcinomom svrstani su u 3 skupine, prema kriterijima definiranim u poglavlju Materijal i metode. Papilarni mikrokarcinom nije pokazao postojanje multicentričnosti u 237 pacijenata (74,8% slučajeva) te su svrstani u *skupinu I*. Intraglandularna diseminacija papilarnog mikrokarcinoma pronađena je u 80 pacijenata (25,2%). Ipsilateralnih žarišta (*skupina II*) bilo je u 29 (9,1%) slučajeva, a kontralateralnih (*skupina III*) u 51 slučajeva (16,1%).

Prema *disekcijama vrata* pacijenti su podijeljeni u 3 skupine, prema kriterijima definiranim u poglavlju Materijal i metode. U 198 pacijenata sa papilarnim mikrokarcinomom učinjena je samo totalna tireoidektomija, bez disekcije vrata (*skupina I*, 62,1% slučajeva). Disekcija vrata učinjena je u 121 pacijenta (37,9% slučajeva). Paratrahealna disekcija vrata bila je učinjena u 88 slučajeva (*skupina II*, 27,6%), a lateralna disekcija u 33 pacijenta (*skupina III*, 10,3% slučajeva).

Prema *metastaziranju* pacijenti su podijeljeni u 3 skupine, prema kriterijima definiranim u poglavlju Materijal i metode. U 260 (81,8%) slučajeva nije bilo

metastaza (*skupina I*). 58 papilarnih mikrokarcinoma pokazalo je metastaze (18,2%). Paratrahealnih metastaza (*skupina II*) bilo je u 31 slučaja (9,8%), a lateralnih (*skupina III*) u 27 slučajeva (8,4%).

**Tablica 5.** Prikaz pacijenata s papilarnim mikrokarcinomom prema karakteristikama patološke agresivnosti, multicentričnosti, disekcijama vrata te lokoregionalnom mestastaziranju

Karakteristika	n (%)
Veličina	n=321
1-2 mm	15 (4,7%)
3-4 mm	47 (14,6%)
5-6 mm	73 (22,7%)
7-8 mm	75 (23,4%)
9-10 mm	111 (34,6%)
Patološka agresivnost	112/319 (35,1%)
Proboj kapsule tumora	88 (27,6%)
Šira agresija	24 (7,5%)
Multicentričnost	80/317 (25,2%)
Ipsilateralno	29 (9,1%)
Kontralateralno	51 (16,1%)
Disekcija vrata	121/319 (37,9%)
Paratrahealno	88 (27,6%)
Lateralno	33 (10,3%)
Metastaziranje	58/318 (18,2%)
Paratrahealno	31 (9,8%)
Lateralno	27 (8,4%)

Učinjena je usporedba *mikrokarcinoma s papilarnim karcinomima svih ostalih veličina ( $\geq 1$  cm), prema svim odabranim karakteristikama (tablica 6).*

Bilo je 298 tumora ostalih veličina, većih od 1 cm, (48,1% svih slučajeva).

Pronađeno je da papilarni karcinomi veći od mikrokarcinoma pokazuju statistički značajno veću agresivnost ( $p=0,0000$ ). Ta razlika se naročito ističe u učestalosti šire agresije, prema kriterijima navedenim u poglavlju Materijal i metode (24% vs 7,5%).

Tumori veći od 1 cm pokazali su i značajno veći broj multicentričnih žarišta i to u ipsilateralni, kao i kontralateralni režanj ( $p=0,0000$ ).

Također, kod većih tumora učinjeno je značajno više disekcija vrata (i paratrahealnih i lateralnih) ( $p=0,01$ ), a veći tumori su pokazali u značajno većem broju metastaze (paratrahealne i lateralne) ( $p=0,001$ ).

**Tablica 6.** Usporedba patoloških karakteristika mikrokarcinoma s ostalim veličinama tumora (1-10 cm)

Karakteristika	Veličina		p
	Mikrokarcinomi, n=321	Sve ostale veličine (1-10 cm), n=298	
Patološka agresivnost	112/319 (35,1%)	172/293 (58,7%)	<b>p=0,0000</b>
Proboj kapsule tumora	88 (27,6%)	100 (34%)	
Šira agresija	24 (7,5%)	72 (24%)	
Multicentričnost	80/317 (25,2%)	125/290 (43,1%)	<b>p=0,0000</b>
Ipsilateralno	29 (9,1%)	43 (14,8%)	
Kontralateralno	51 (16,1%)	82 (28,3%)	
Disekcija vrata	121/319 (37,9%)	145/296 (49%)	<b>p=0,01</b>
Paratrahealna	88 (27,6%)	96 (32,4%)	
Lateralna	33 (10,3%)	49 (16,6%)	
Metastaziranje	58/318 (18,2%)	92/296 (31%)	<b>P=0,001</b>
Paratrahealno	31 (9,8%)	46 (15,5%)	
Lateralno	27 (8,4%)	46 (15,5%)	

Nakon usporedbe papilarnih mikrokarcinoma s tumorima ostalih veličina (1-10 cm), učinjena je *usporedba sa skupinom tumora veličine 1-3 i 1-2 cm*, koji, poslije mikrokarcinoma, čine drugu i treću najčešće prezentiranu veličinu tumora (*tablica 7*).

Uspoređene su pojedine patološke karakteristike mikrokarcinoma s drugom najčešćom skupinom tumora (1-3 cm, n=237), koji čine 38,3% ukupnog broja papilarnih karcinoma. Pronađeno je da su papilarni karcinomi veličine 1-3 cm statistički značajno patološki agresivniji tumori od mikrokarcinoma ( $p=0,0000$ ), a također pokazuju i više sklonosti multicentričnosti ( $p=0,0001$ ). U toj skupini izvedeno je više disekcija vrata ( $p=0,016$ ), a pronađeno je i više metastaza na vratu ( $p=0,005$ ).

Uspoređene su i patološke karakteristike mikrokarcinoma s trećom najčešćom skupinom tumora po veličini (1-2 cm, n=164), koji čine 26,5% ukupnog broja papilarnih karcinoma. Pronađeno je da su papilarni karcinomi veličine 1-2 cm statistički značajno patološki agresivniji tumori od skupine mikrokarcinoma ( $p=0,0007$ ), a također pokazuju i više sklonosti multicentričnosti ( $p=0,003$ ). Međutim, nema statistički značajne razlike između dviju skupina u izvođenju disekcije vrata ( $p=0,096$ ). Nadalje, razlika u metastaziranju između skupine mikrokarcinoma i skupine 1-2 cm je tek granično značajna ( $p=0,02$ ).

**Tablica 7. Usporedba patoloških karakteristika mikrokarcinoma s tumorima veličine 1–2 i 1–3 cm**

Karakteristika	Veličina		
	Mikrokarcinom n=321	Tm 1-2 cm n=164	Tm 1-3 cm n=237
Patološka			
agresivnost	112/319 (35,1%)	86/163 (52,7%)	<b>p=0,0007</b> 130/234 (55,5%) <b>p=0,0000</b>
Proboj kapsule	88 (27,6%)	64 (39,2%)	84 (35,9%)
Šira agresija	24 (7,5%)	22 (13,5%)	46 (19,6%)
Multicentričnost	80/317 (25,2%)	65/162 (40,1%)	<b>p=0,003</b> 99/235 (42,1%) <b>p=0,0001</b>
Ipsilateralno	29 (9,1%)	25 (15,4%)	35 (14,9%)
Kontralateralno	51 (16,1%)	40 (24,7%)	64 (27,2%)
Disekcija vrata	121/319 (37,9%)	79/164 (48,2%)	p=0,096 118/236 (50%) <b>p=0,016</b>
Paratrahealna	88 (27,6%)	58 (35,4%)	83 (35,2%)
Lateralna	33 (10,3%)	21 (12,8%)	35 (14,8%)
Metastaziranje	58/318 (18,2%)	47/163 (28,8%)	<b>p=0,02</b> 71/236 (30,1%) <b>p=0,005</b>
Paratrahealno	31 (9,8%)	28 (17,1%)	38 (16,1%)
Lateralno	27 (8,4%)	19 (11,7%)	33 (14%)

Učinjena je usporedba svih kliničkopatoloških karakteristika papilarnog karcinoma prema *dobnim skupinama* pacijenata. Skupine su određene prema dobi do 45 godina i preko, uključujući i 45. godinu života (*tablica 8*).

Pacijenata do 44 godine bilo je 282 (40,3%), a 45 godina i više, 417 (49,7%).

Gledajući ukupnu *patološku agresivnost*, nije pronađena razlika među dobnim skupinama ( $p=0,66$ ), premda skupina do 45 godina pokazuje veći broj proboja kapsule tumora, dok stariji bolesnici imaju veći broj slučajeva šire agresije.

Nadalje, ne postoji značajna razlika u *multicentričnosti* tumora u obje skupine ( $p=0,13$ ), premda stariji bolesnici pokazuju znatno veći broj žarišta tumora u kontralateralni režanj, a mlađi u ipsilateralni. Ipak, ukupno gledajući prema dobi, nije pokazana statistički značajna razlika prema parametru multicentričnosti.

Značajno više disekcija vrata učinjeno je u skupini < 45 godina ( $p=0,025$ ), a u toj skupini pokazano je i češće metastaziranje ( $p=0,001$ ).

**Tablica 8. Usporedba pojedinih karakteristika prema dobi pacijenta, svi papilarni karcinomi**

Karakteristika	Dob < 45 g. n=282 (40,3%)	Dob ≥ 45 g. n=417 (49,7%)	p
Patološka agresivnost	121/265 (45,6%)	190/401 (47,4%)	p=0,66
Proboj kapsule tumora	89 (33,5%)	113 (28,2%)	
Šira agresija	32 (12,1%)	77 (19,2%)	
Multicentričnost	85/267 (31,8%)	138/393 (35,1%)	p=0,13
Ipsilateralno	37 (13,8%)	46 (11,7%)	
Kontralateralno	48 (18%)	97 (24,7%)	
Disekcija vrata	141/278 (50,7%)	172/412 (41,7%)	<b>p=0,025</b>
Paratrahealna	87 (31,3%)	119 (28,9%)	
Lateralna	54 (19,4%)	53 (12,8%)	
Metastaziranje	98/278 (35,3%)	93/411 (22,6%)	<b>p=0,001</b>
Paratrahealno	50 (18%)	46 (11,2%)	
Lateralno	48 (17,3%)	47 (11,4%)	



Nadalje, ista usporedba *prema dobi pacijenta* učinjena je i za skupinu *mikrokarcinoma* (tablica 9) .

Mikrokarcinoma je bilo znatno više u grupi od 45 godina i više (63,3%).

Nisu pokazane razlike u ponašanju mikrokarcinoma u mlađoj dobi u odnosu prema starijoj životnoj dobi za parametre patološke agresivnosti ( $p=0,48$ ), multicentričnosti ( $p=0,24$ ), učinjenih disekcija vrata (0,49), dok je razlika u metastaziranju na granici statističke značajnosti ( $p=0,09$ ). Gledajući prema regijama metastaziranja, mlađe skupine pokazuju znatno češće paratrahealne metastaze (15,2 vs 7,5%), a stariji lateralne (9,1 vs 7,7%).

**Tablica 9.** Usporedba pojedinih karakteristika **prema dobi pacijenta, mikrokarcinomi**

Karakteristika	Dob < 45 g. n=117 (36,7%)	Dob ≥ 45 g. n=202 (63,3%)	p
Patološka agresivnost	44/117 (37,6%)	67/202 (33,2%)	p=0,48
Proboj kapsule tumora	33 (28,2%)	55 (27,2%)	
Šira agresija	11 (9,4%)	12 (5,9%)	
Multicentričnost	29/117 (24,8%)	51/200 (25,5%)	p=0,24
Ipsilateralno	14 (12%)	15 (7,5%)	
Kontralateralno	15 (12,8%)	36 (18%)	
Disekcija vrata	49/117 (41,9%)	72/200 (36%)	p=0,49
Paratrahealna	37 (31,6%)	51 (25,5%)	
Lateralna	12 (10,3%)	21 (10,5%)	
Metastaziranje	26/117 (22,2%)	32/199 (16,1%)	p=0,09
Paratrahealno	17 (14,5%)	14 (7%)	
Lateralno	9 (7,7%)	18 (9,1%)	

Izvršena je i usporedba ponašanja *papilarnog karcinoma prema spolu pacijenta (tablica 10)*.

Pokazano je da papilarni karcinom u muškom spolu pokazuje značajno češću patološku agresivnost ( $p=0,0008$ ) te multicentričnost ( $p=0,015$ ). Muškarci su imali izrazito više multicentričnosti u kontralateralni režanj (muški 31,5% vs. žene 19,9%).

Nije bilo razlika u učestalosti izvođenja disekcija vrata u oba spola ( $p=0,13$ ). Međutim, postoji razlika gledajući tip učinjene disekcije vrata. U muških pacijenata izvedeno je znatno više lateralnih disekcija vrata, a u žena znatno više paratrahealnih.

Što se tiče metastaziranja papilarnog karcinoma, muški spol je pokazao ukupno veći broj pojava metastaza ( $p=0,0001$ ). Gledajući regije pojavljivanja metastaza, približno je jednaka učestalost metastaziranja u paratrahealnu regiju za oba spola, dok je izrazito veća razlika u metastaziranju u lateralne regije (muški 25,3%, žene 10,9%).

U pacijenata ženskog spola s papilarnim karcinomom, statistički je značajno viša prisutnost dijagnoze Hashimotova tireoiditisa ( $p=0,008$ ). Dijagnoza struma nodosa također je bila češće prisutna u ženskom spolu, premda nije bila statistički značajno različita od muškog spola ( $p=0,22$ ).

**Tablica 10.** Usporedba karakteristika svih papilarnih karcinoma prema spolu

Karakteristika	Muški n=143	Ženski n=571	p
Patološka agresivnost	83/143 (58%)	235/544 (43,2%)	<b>p=0,0008</b>
Proboj kapsule tumora	46 (32,2%)	158 (29%)	
Šira agresija	37 (25,8%)	77 (14,2%)	
Multicentričnost	56/130 (43,1%)	176/539 (32,7%)	<b>p=0,015</b>
Ipsilateralno	15 (11,6%)	69 (12,8%)	
Kontralateralno	41 (31,5%)	107 (19,9%)	
Disekcija vrata	71/138 (51,5%)	247/563 (43,9%)	p=0,13
Paratrahealna	31 (22,5%)	176 (31,3%)	
Lateralna	40 (29%)	71 (12,6%)	
Metastaziranje	54/138 (39,1%)	141/562 (25,1%)	<b>p=0,001</b>
Paratrahealno	19 (13,8%)	80 (14,2%)	
Lateralno	35 (25,3%)	61 (10,9%)	
Dodatne dijagnoze			
Hashimotov tireoiditis	16/137 (11,7%)	122/560 (21,8%)	<b>p=0,008</b>
Struma nodosa	29/137 (21,2%)	147/560 (26,3%)	p=0,22

Učinjena je i usporedba ponašanja *papilarnog mikrokarcinoma prema spolu* pacijenta (*tablica 11*).

Pokazano je da papilarni mikrokarcinom u muškom spolu pokazuje značajno višu patološku agresivnost ( $p=0,03$ ) dok multicentričnost mikrokarcinoma nije pokazala razliku među spolovima ( $p=0,79$ ).

Nije pokazana razlika u izvođenju disekcija vrata ( $p=0,50$ ). Gledajući pojedinačno tip učinjene disekcije vrata, u muških pacijenata rađeno je znatno više lateralnih disekcija vrata (15,2% vs. 9,5%), dok je paratrahealnih disekcija učinjeno nešto više u žena (26,1% vs. 27,8%).

Što se tiče metastaziranja papilarnog mikrokarcinoma, muški spol je također pokazao ukupno veći broj pojava metastaza ( $p=0,05$ ). Gledajući regije pojavljivanja metastaza, muški spol je imao veću učestalost metastaziranja u sve vratne regije.

Prisutnost dijagnoze Hashimotova tireoiditisa bila je češća u ženskog spola, premda razlika nije dosegla značajnost ( $p=0,18$ ). Prisutnost dijagnoze struma nodosa bila je također nešto češće prisutna u ženskom spolu, no bez statistički značajne pokazane različitosti ( $p=0,71$ ).

**Tablica 11.** Usporedba karakteristika **papilarnog mikrokarcinoma** prema spolu

Karakteristika	<b>Muški</b> n=47	<b>Ženski</b> n=274	p
Patološka agresivnost	23/47 (48,9%)	89/272 (32,7%)	<b>p=0,03</b>
Proboj kapsule tumora	18 (38,3%)	70 (25,7%)	
Šira agresija	5 (10,6%)	19 (7%)	
Multicentričnost	11/46 (23,9%)	69/271 (25,5%)	p=0,79
Ipsilateralno	3 (6,5%)	26 (9,6%)	
Kontralateralno	8 (17,4%)	43 (15,9%)	
Disekcija vrata	19/46 (41,3%)	102/273 (37,4%)	p=0,50
Paratrahealna	12 (26,1%)	76 (27,8%)	
Lateralna	7 (15,2%)	26 (9,5%)	
Metastaziranje	13/46 (28,3%)	45/272 (16,5%)	<b>p=0,05</b>
Paratrahealno	8 (17,4%)	23 (8,5%)	
Lateralno	5 (10,9%)	22 (8%)	
Dodatne dijagnoze			
Hashimotov tireoiditis	7/47 (14,9%)	65/274 (23,7%)	p=0,18
Struma nodosa	15/47 (31,9%)	95/274 (34,7%)	p=0,71

U tablici 12 pokazana je distribucija udruženih dijagnoza štitnjače, prisutnih uz papilarni karcinom.

Osim dijagnoze papilarnog karcinoma, dodatnu udruženu bolest štitnjače imalo je 359 pacijenata (54%).

Dijagnoza struma nodosa bila je prisutna u 179 slučajeva (25,7%), Hashimotov tireoiditis u 139 slučajeva (20%), udružena dijagnoza folikularnog adenoma u 33 slučaja (4,7%), dok je svih ostalih udruženih dijagnoza bilo 18 (3,6%) (medularni karcinom 2 slučaja, anaplastični karcinom 3 slučaja, Huerthle cell adenom 4 slučaja, hipertireoza 6 slučajeva, adenom paratireoidne žlijezde 2 slučaja i folikularni karcinom u 1 slučaju). Dvije ili više udruženih dijagnoza bilo je prisutno u 17 slučajeva.

**Tablica 12.** Udružene dijagnoze štitnjače s papilarnim karcinomom

Dijagnoza	n=697
Struma nodosa	179 (25,7 %)
Hashimotov thyreoiditis	139 (20 %)
Folikularni adenom	33 (4,7 %)
Ostalo	25 (3,6 %)
medularni karcinom, anaplastični karcinom, Huerthle cell adenoma, hipertireoza, adenoma gl. parathyreoideae, folikularni karcinom	

Papilarnih karcinoma koji su bili udruženi s dijagnozom Hashimotova tireoiditisa bilo je 139, što čini 20% ukupnog broja pacijenata. Učinjena je usporedba papilarnih karcinoma s udruženom dijagnozom *Hashimotova tireoiditisa prema svim ostalim papilarnim karcinomima (tablica 13)*.

Pokazano je da skupina papilarnih karcinoma udruženih s Hashimotovim tireoiditisom ima manju sklonost agresivnom ponašanju. To se ponajprije očituje u manjoj sklonosti široj agresiji (9,8% vs 18,4%), dok je proboj kapsule tumora slična karakteristika u obje skupine (29,5% vs. 30,4%). Značajnost razlike u agresivnosti doseže statističku važnost ( $p=0,05$ ).

Nije pokazana značajna razlika među skupinama prema multicentričnosti tumora ( $p=0,87$ ).

Disekcija vrata izvedena je u značajno većem broju u skupini papilarnih karcinoma udruženih sa Hashimotovim tireoiditisom ( $p=0,0001$ ), međutim ta skupina pokazuje manju sklonost metastaziranju ( $p=0,029$ ).

**Tablica 13.** Usporedba papilarnih karcinoma s udruženom dijagnozom Hashimotova tireoiditisa prema svim ostalim papilarnim karcinomima

Karakteristika			p
	<b>Papilarni karcinom + Hashimotov tireoiditis</b> n=124	<b>Ostali tumori</b> n=520	
Patološka agresivnost	48/122 (39,3%)	241/494 (48,8%)	<b>p=0,05</b>
Proboj kapsule tumora	36 (29,5%)	150 (30,4%)	
Šira agresija	12 (9,8%)	91 (18,4%)	
Multicentričnost	42/122 (34,4%)	179/490 (36,5%)	p=0,87
Ipsilateralno	15 (12,3%)	68 (13,9%)	
Kontralateralno	27 (22,1%)	111 (22,6%)	
Disekcija vrata	65/123 (52,9%)	213/516 (41,3%)	<b>p=0,0001</b>
Paratrahealna	53 (43,1%)	126 (24,4%)	
Lateralna	12 (9,8%)	87 (16,9%)	
Metastaziranje	24/122 (19,7%)	152/516 (29,5%)	<b>p=0,029</b>
Paratrahealno	14 (11,5%)	77 (14,9%)	
Lateralno	10 (8,2%)	75 (14,6%)	



Učinjena je multivarijantna regresijska analiza rizičnih faktora za pojavu metastaza kod *papilarnog karcinoma* (tablica 14). Odabrane su varijable spola, a dob je analizirana kao kontinuirana varijabla te kao bivarijantna varijabla, podijeljena prema grupama do 45 i  $\geq 45$  godina. Veličina tumora odabrana je prema grupama veličine do 1 cm (mikrokarcinom) i skupina 1-3 cm (druga najčešće prezentirana skupina). Varijable agresivnosti te multicentričnosti podijeljene su na skupine prema kriterijima navedenim u poglavlju Materijal i metode (skupina I, II i III).

Pokazano je da je najznačajniji rizični faktor za pojavu metastaza kod papilarnog karcinoma postojanje multicentričnih žarišta u kontralateralnom režnju (OR 3,119), te veća agresivnost tumora (skupina III prema odabranim kriterijima - proboj kapsule štitnjače, perivaskularno, perineuralno širenje tumora, invazija okolnog masnog tkiva) (OR 2,591).

Muški spol se također pokazao kao dodatni rizični faktor (OR 1,919).

Životna dob iznad 45. godine života sa sobom nosi i nešto niži rizik pojave metastaza (OR 0,537).

Prisutnost dodatne dijagnoze Hashimotova tireoiditisa, a naročito strume nodoze, smanjuje rizik pojave metastaza (OR 0,633, odn. 0,492).

**Tablica 14.** Rizični faktori za pojavu metastaza kod **papilarnog karcinoma** (sve veličine), model logističke regresije

Karakteristika	OR	95% granice pouzdanosti		p
		Donja	Gornja	
<b>Spol</b>				
Muški	<b>1,919</b>	1,30	2,84	0,012
Ženski	0,591	0,35	0,77	0,012
<b>Dob (godine)</b>				
Stariji (45 godina i više)	<b>0,977</b>	0,97	0,99	0,0001
	<b>0,537</b>	0,38	0,75	0,0003
<b>Veličina tumora</b>				
≤ 1 cm (vs. 1-3 cm)	0,518	0,35	0,77	0,0013
1-3 cm (vs. ≤ 1 cm)	<b>1,929</b>	1,29	2,87	0,0013
<b>Multicentričnost</b>				
Bez multicentričnosti	0,388	0,27	0,55	0,0000
Ipsilateralno	1,062	0,63	1,78	0,8187
Kontralateralno	<b>3,119</b>	2,12	4,59	0,0000
<b>Ekspanzivni rast</b>				
Oštro ograničen	0,540	0,38	0,77	0,0007
Proboj kapsule tumora	1,022	0,71	1,47	0,9056
Šira agresija	<b>2,591</b>	1,69	3,97	0,0000
<b>Dodatna dijagnoza</b>				
Mb Hashimoto	0,633	0,40	1,00	0,0485
Struma nodosa	<b>0,492</b>	0,32	0,76	0,0013

Učinjena je i multivarijantna regresijska analiza rizičnih faktora za pojavu metastaza kod *papilarnog mikrokarcinoma*. (tablica 15). Odabrane su varijable spola, a dob je odabrana kao kontinuirana varijabla te kao bivarijantna varijabla, podijeljena prema grupama do 45 i  $\geq$  45 godina. Varijable agresivnosti te multicentričnosti podijeljene su na skupine prema kriterijima navedenim u poglavlju Materijal i metode (skupina I, II i III). Kao dodatne varijable unesene su i udružene dijagnoze limfocitnog tireoiditisa te strume nodoze.

Kao jedini značajni rizični faktori za pojavu metastaza kod papilarnog mikrokarcinoma pokazala se prisutnost multicentričnih žarišta tumora u oba režnja štitnjače (OR 2,427), a kao faktor smanjenog rizika struma nodosa (OR 0,453). Agresivnost tumora nije se pokazala kao značajan čimbenik za pojavu metastaza.

**Tablica 15.** Rizični faktori za pojavu metastaza kod **papilarnog mikrokarcinoma**, model logističke regresije

	OR	95% granice pouzdanosti		p
		Donja	Gornja	
<b>Spol</b>				
Muški	<b>1,987</b>	0,97	4,08	0,0614
Ženski	0,503	0,24	1,03	0,0614
<b>Dob (godine)</b>				
Stariji (45 godina i više)	0,671	0,38	1,20	0,1758
<b>IG rasap</b>				
Bez IG diseminacije	0,636	0,34	1,18	0,1523
Ipsilateralno	0,487	0,14	1,67	0,2524
Kontralateralno	<b>2,427</b>	1,23	4,79	0,0107
<b>Ekspanzivni rast</b>				
Oštro ograničen	0,801	0,45	1,44	0,4591
Proboj kapsule tumora	1,209	0,65	2,25	0,5500
Šira agresija	1,187	0,42	3,33	0,7446
<b>Dodatna dijagnoza</b>				
Mb. Hashimoto	1,295	0,67	2,51	0,4434
Struma nodosa	<b>0,453</b>	0,23	0,90	0,0240

Učinjena je još usporedba ponašanja *mikrokarcinom vs. tumori veličine 1-3 cm, prema spolu, posebno u muškaraca, posebno u žena (tablica 16 i 17).*

U muškom spolu nije pokazana statistički značajna razlika po parametrima patološke agresivnosti ( $p=0,07$ ), disekcija vrata ( $p=0,30$ ) niti metastaziranja ( $p=0,25$ ) između mikrokarcinoma i tumora veličine 1-3 cm. Jedina razlika postojala je u multicentričnosti, gdje su mikrokarcinomi pokazali manju učestalost multicentričnih žarišta ( $p=0,004$ ).

U ženskom spolu pokazana je značajna razlika u ponašanju mikrokarcinoma prema skupini 1-3 cm po svim parametrima.

**Tablica 16.** Usporedba karakteristika papilarnog mikrokarcinoma i tumora veličine 1-3 cm u muškom spolu

Karakteristika	Mikrokarcinom n=48	Tm 1-3 cm n=48	p
Patološka agresivnost	23/48 (48%)	31/47 (66%)	p=0,07
Proboj kapsule tumora	18	16	
Šira agresija	5	15	
Multicentričnost	11/47 (23,4%)	24/46 (52,2%)	<b>p=0,004</b>
Ipsilateralno	3	7	
Kontralateralno	8	17	
Disekcija vrata	20/47 (42,5%)	25/47 (53,2%)	p=0,30
Paratrahealna	13	10	
Lateralna	7	15	
Metastaziranje	14/47 (29,8%)	20/49 (40,8%)	p=0,25
Paratrahealno	9	6	
Lateralno	5	14	

**Tablica 17.** Usporedba karakteristika papilarnog mikrokarcinoma i tumora veličine 1-3 cm u ženskom spolu

Karakteristika	Mikrokarcinom n=275	Tm 1-3 cm n=189	p
Patološka agresivnost	90/273 (33%)	99/187 (53%)	<b>p=0,0000</b>
Proboj kapsule tumora	71	68	
Šira agresija	19	31	
Multicentričnost	69/272 (25,3%)	75/189 (39,7%)	<b>p=0,001</b>
Ipsilateralno	26	28	
Kontralateralno	43	47	
Disekcija vrata	104/275 (37,8%)	93/189 (49,2%)	<b>p=0,0147</b>
Paratrahealna	77	73	
Lateralna	27	20	
Metastaziranje	45/272 (16,5%)	52/188 (27,6%)	<b>p=0,004</b>
Paratrahealno	23	33	
Lateralno	22	19	

## 6. Rasprava

U ovoj studiji provedena je retrospektivna analiza 714 pacijenata s papilarnim karcinomom štitnjače, liječenih na ORL klinici Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“, u razdoblju od 1980. do 2008. godine. Papilarnih mikrokarcinoma u tom materijalu je bilo 321.

Papilarni mikrokarcinom posljednjih je godina u žarištu kliničkog interesa svih medicinskih struka koje se bave bolestima štitnjače budući da je zamjetan rast njegove pojavnosti. Najveće zanimanje pridaje se kliničkim i patološkim osobitostima ovog entiteta i rizičnosti njegova ponašanja, ponajprije po pitanju stvarnih onkoloških karakteristika agresivnosti, metastatskog potencijala te sklonosti recidiviranju. Adekvatan terapijski protokol koji proizlazi iz takvih istraživanja mikrokarcinoma imao bi velik utjecaj na klinički pristup ovom najčešće prezentiranom entitetu papilarnog karcinoma, po pitanju adekvatnog opsega operativnog zahvata, postoperativnog liječenja i daljnjeg praćenja. U ovom istraživanju detaljno su analizirani odabrana klinička i patološka obilježja papilarnog mikrokarcinoma te postojanje eventualnih sličnosti i razlika s papilarnim karcinomima koji prema veličini primarnog tumora ne spadaju u skupinu mikrokarcinoma.

Papilarni mikrokarcinom definiran je veličinom  $\leq 10$  mm i čini, prema statistikama provedenim na autopsijskom materijalu, 1-35,6% svih dijagnosticiranih papilarnih karcinoma, ovisno o detaljnosti patohistoloških pretraga te dijagnostičkim kriterijima<sup>81,95-97</sup>. Terminologija mikrokarcinoma evoluirala je tijekom vremena veličinom primarnog tumora do 1,5 cm, s kojom je i uveden termin „okultni papilarni karcinom“, a korišteni termin „lateralne aberantne štitnjače“ smatran za nalaz tkiva štitnjače u limfnom čvoru uz klinički normalnu štitnjaču<sup>76</sup>.

Većina papilarnih karcinoma štitnjače na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“, prezentiranih u ovoj seriji, ubraja se prema veličini primarnog tumora u skupinu mikrokarcinoma (51,9%), a posebno se ističe povećana incidencija

novodijagnosticiranih mikrokarcinoma u zadnjem promatranom desetljeću (2000.-2008.). Tijekom desetljeća 1980.-1990. učestalost papilarnog karcinoma štitnjače u materijalu ORL klinike K. B. „Sestre milosrdnice“ bila je 37,1%, a u sljedećem desetljeću (1991.-2000.) porasla je na 42,9%. Najupadljivije povećanje pojavnosti papilarnog mikrokarcinoma zamijećeno je u desetljeću pisanja ovog rada (2001.-2008.), čak na 57,1%, te je time papilarni mikrokarcinom postao najčešće prezentirana veličina tumora na ORL klinici. Porast učestalosti inicijalno dijagnosticiranih papilarnih mikrokarcinoma ponajprije imamo zahvaliti sve većem broju pacijenata koji su podvrgnuti dijagnostičkom ultrazvuku, uz nadopunu ciljane citološke punkcije u slučaju suspektne lezije, kao i povećanoj učestalosti dijagnostičkih pretraga štitnjače u sklopu sistematskih pregleda. Ovakav epidemiološki trend povećane incidencije uklapa se u slične podatke iz velikih recentnih serija u svjetskoj literaturi<sup>47,74</sup>. Prijeoperativna citopunkcija sumnjivog čvora u štitnjači pokazala je osjetljivost od 80%. Visoka osjetljivost citopunkcije te dobro definirani ultrazvučni kriteriji sumnjive lezije potvrđeni su i u ovoj studiji<sup>98-100</sup>.

Tri su najčešća modaliteta dijagnosticiranja mikrokarcinoma: (1) nakon operacije čvora u štitnjači sa suspektnim prijeoperativnim nalazom citološke aspiracijske biopsije, (2) nakon operacije štitnjače zbog benigne bolesti, te (3) otkrivanjem metastatskog čvora na vratu koji citopunkcijom upućuje na papilarni metastatski karcinom. Iz navedene epidemiološke slike pojavnosti ovog tumora proizlazi često upotrebljavana podjela mikrokarcinoma na „incidentalni“ i „neincidentalni“, s različitim prognostičkim implikacijama<sup>84</sup>. U ovoj studiji većina papilarnih mikrokarcinoma ubraja se u skupinu „neincidentalnih“, dijagnosticiranih nakon postavljene sumnje na malignitet analizom citološke aspiracije suspektnog čvora u štitnjači. U tri slučaja razlog za operaciju štitnjače bio je nalaz metastaze papilarnog karcinoma štitnjače, no patohistološkom analizom kompletno odstranjene štitnjače nije nađen primarni tumor u štitnjači, i ti su pacijenti isključeni iz dalje analize.

Za papilarni mikrokarcinom općenito se smatra da spada u manje agresivnu grupu papilarnih karcinoma, s tendencijom benignog kliničkog ponašanja i značaja, zahtijevajući i manje agresivan terapijski pristup. Cheema i suradnici

izvještavaju o odličnoj prognozi pacijenata s mikrokarcinomom uz nizak stupanj recidiviranja (8%) i 100% specifično preživljenje<sup>89</sup>. Tako dobre rezultate autori objašnjavaju inicijalnim agresivnim terapijskim pristupom koji primjenjuju u svojoj ustanovi (u materijalu od 74 pacijenta izbor operacije u 80% slučajeva je totalna tireoidektomija te disekcija vrata u klinički značajnoj regionalnoj metastatskoj bolesti). Upravo takvi izvještaji temelji su odvajanja mikrokarcinoma kao posebne skupine papilarnih karcinoma, koji imaju bitno povoljnije kliničke i patološke karakteristike od ostalih papilarnih karcinoma.

Histološki grading papilarnog karcinoma pokazan je kao prognostički superioran tumorskoj subklasifikaciji papilarnog karcinoma<sup>13</sup>. Karakteristike papilarnog karcinoma, poput nuklearne atipije, nekroze tumora i limfovaskularne invazije, pokazane su kao vrlo važan čimbenik agresivnosti papilarnog karcinoma, s rizičnošću pojave recidiva i diseminacije bolesti. Upravo zato u ovoj seriji kao najvažniji kliničko-patološki čimbenici ponašanja papilarnog karcinoma odabrani su agresivnost tumora, postojanje multicentričnosti te metastaziranje na vratu.

U ovom kliničkom materijalu mikrokarcinom je pokazao agresivnost u 35,1% slučajeva. U najvećem broju slučajeva tumorska agresivnost odnosila se na neoštru ograničenost tumora te proboj kapsule tumora (27,6%), a u nešto manjem broju slučajeva (7,5%) i širu agresiju, koja je uključivala perivaskularno, perineuralno i perilimfatičko širenje te proboj kapsule štitnjače, zahvaćenost okolnih mekih tkiva i struktura. Mikrokarcinom je pokazao statistički značajno manju agresivnost prema papilarnim karcinomima veličina većih od 1 cm, te nešto manju razliku prema grupama veličina 1-3 i 1-2 cm, koji su pokazali agresivnost u preko polovice slučajeva. Ipak, može se reći da je agresivnost mikrokarcinoma dokazana u više od trećine slučajeva značajan podatak koji govori u prilog sličnosti patohistoloških karakteristika agresivnosti papilarnog karcinoma promatrajući kroz spektar svih veličina primarnog tumora.

Značajno je naglasiti bitnu razliku ove studije prema dostupnim radovima u svjetskoj literaturi. Ta razlika učinjena je u stupnjevanju agresivnosti



primarnog tumora, gdje je uključen parametar proboja kapsule *tumora* kao posebna skupina, za razliku od postojanja invazije kapsule *štitnjače*, kako bi još više naglasili gradaciju biološkog značaja mikroskopskog izgleda tumora.

Gledajući prema dobnim skupinama pacijenta (mlađih i starijih od 45 godina), nije pokazana značajna razlika u agresivnosti tumora, premda je vidljivo da mlađa podskupina pokazuje i nešto veću agresivnost (37,6 vs 33,2%,  $p=0,48$ ). Razlika postaje evidentna kada se uspoređi metastatski potencijal tumora, gdje je mlađa skupina pokazala veću učestalost metastaziranja, premda razlika nije dosegla statističku značajnost. Ovakav rezultat dobiven kod mikrokarcinoma bio je sličan i u skupini ostalih veličina, i nije u skladu sa većinom radova koji izvještavaju o većoj agresivnosti starije populacije pacijenata<sup>20</sup>. S druge strane, patološka agresivnost je pokazana kao statistički značajno češća pojava u muškom spolu (muškarci 48,9% vs žene 32,7%,  $p=0,03$ ). Velika razlika u agresivnosti prema spolu pokazana je i na materijalu ostalih papilarnih karcinoma. Ovakva distribucija agresivnih karakteristika, promatrajući prema dobi i spolu slažu se sa većinom objavljenih izvještaja iz literature, premda je znatno manji broj radova koji nalaze ovako izraženu razliku prema spolu.

Multifokalnost papilarnog karcinoma dobro je poznata karakteristika. Općenito se smatra da je učestalost pojavnosti multifokalnosti papilarnih mikrokarcinoma od 24% do 30%<sup>89,90</sup>. Ova studija pokazala je učestalost od 25,2% multicentričnih žarišta tumora, što se uklapa u prosjek izvještaja navedenih važnih studija. Prisutnost multicentričnih žarišta ukazuje na veću sklonost regionalnom širenju bolesti i veću šansu za pojavu recidiva, što je već pokazano<sup>42</sup>. Pritom pojava multiplih žarišta papilarnog karcinoma značajno ovisi o sistematičnosti patološkog pregleda uzorka tkiva štitnjače.

Postoje veće nesuglasice oko značaja problema multicentričnosti papilarnog karcinoma, kao i mikrokarcinoma. Svjesni velike učestalosti intraglandularne diseminacije tumora u oba režnja štitnjače, mnogi autori savjetuju totalnu tireoidektomiju kao operaciju izbora, tvrdeći da opsežniji operativni zahvat smanjuje šanse pojave recidiva<sup>101</sup>. S druge strane, nekoliko većih

retrospektivnih multivarijantnih analiza nije identificiralo multicentričnost kao faktor rizika za recidiv. Ipak, nedvojbeno je pokazana povezanost multicentričnosti s pojavnošću mestastaza na vratu. Za skupinu mikrokarcinoma ne postoje studije koje nedvojbeno upućuju na značaj multicentričnosti, a razlike u stavovima potječu od neujednačenosti prezentiranog kliničkog materijala, različitog inicijalnog terapijskog pristupa te kvalitete i detaljnosti patoloških pregleda štitnjače. Baudin i autori multivarijantnom analizom navode dva parametra koji značajno utječu na pojavu recidiva bolesti: broj histoloških fokusa bolesti i opseg inicijalnog operativnog zahvata<sup>84</sup>. Preporuka je autora da se odluka o opsegu operacije donosi na osnovi pojave multifokalnosti bolesti, tj. lobektomija kod solitarnog žarišta tumora, odnosno totalna tireoidektomija s centralnom disekcijom vrata kod multifokalnih žarišta.

U prezentiranoj studiji većina multicentričnih žarišta (25,2% ukupnog materijala papilarnog mikrokarcinoma) pojavljuje se u kontralateralnom režnju (16,1%), prema tome multifokalni mikrokarcinom je bilateralan u više od 60% slučajeva. Tu činjenicu svakako treba promatrati u svjetlu nekih ranijih radova koji izvještavaju da se pojava recidiva bolesti smanjuje sa 20% (kod lobektomije) na 5% kod totalne tireoidektomije<sup>84</sup>.

Metodom logističke regresije, multicentričnost papilarnog mikrokarcinoma pokazana je kao najvažniji pojedinačni rizični čimbenik povezan s pojavom metastatske bolesti (OR 2,427). Još značajnija povezanost pokazana je za papilarni karcinom ostalih veličina (OR 3,119). U oba slučaja rizični čimbenik odnosio se na pojavu jednog ili više multicentričnih žarišta u kontralateralni režanj. Interpretacija ovog nalaza ukazuje na potrebu za agresivnijom operacijom primarnog tumora koja uključuje i odstranjenje kontralateralnog režnja, u slučaju mikrokarcinoma kao i svih ostalih veličina.

Treba naglasiti da je ovakav stav bio uključen u terapijski pristup ORL klinike K. B. „Sestre milosrdnice“ tijekom cijelog promatranog razdoblja, i kao takav je značajno pridonio kvalitetnoj analizi multicentričnosti u materijalu prezentiranom u ovoj studiji.

Nedavnom meta analizom 17 većih studija papilarnog mikrokarcinoma nije pokazana povezanost statusa limfnih čvorova kod inicijalnog postavljanja dijagnoze i preživljenja, premda je pokazan povećan rizik recidiva tumora, kao i kod multicentričnosti<sup>102</sup>. Kod papilarnog karcinoma, zahvaljujući opsežnijim studijama sa duljim periodom praćenja, pokazano je da metastatsko recidiviranje papilarnog karcinoma dovodi da izrazito povećanog rizika smrtnog ishoda bolesti. K tome, lokoregionalno metastaziranje jedan je od sigurno dokazanih čimbenika rizika za pojavu udaljenih metastaza.

U većini važnih studija rađenih na materijalu papilarnog mikrokarcinoma, učestalost metastaziranja kreće se od 3,1 do 18,2<sup>81,97</sup>. U ovoj studiji papilarni mikrokarcinom pokazao je sklonost metastaziranju, uz učestalost pojava metastaza na vratu od 18,2%. Nešto češće bile su prisutne paratrahealne metastaze, u odnosu na lateralne regije vrata. U 53% slučajeva metastaza, paratrahealna regija bila je jedina zahvaćena regija, a lateralne regije u preostalih 47%. U papilarnih karcinoma većih veličina, distribucija metastaza bila je ujednačenija prema regijama (50% vs 50%). Ovako pokazana distribucija regionalno diseminirane bolesti slična je već dobro poznatim drenažnim putevima na vratu, uz najčešće inicijalno zahvaćene limfne čvorove u regiji VI. Premda je pokazana statistički značajno manja pojavnost metastaza mikrokarcinoma prema papilarnim karcinomima većih veličina, jasno je pokazano da regionalna diseminacije bolesti biva direktno ovisna o veličini tumora, i to bez jasno definirane granice prema veličini. Osnovni zaključak ovakve pravilnosti distribucije metastaza na vratu, koja pokazuje dobru korelaciju s veličinom tumora, u osnovi se slaže sa studijom Haya i suradnika, koji zaključuju da kod inicijalnog nalaza lokalno metastazirajućeg mikrokarcinoma dolazi do većeg relativnog rizika za pojavu recidiva, ponajprije regionalnog<sup>49</sup>. Taj nalaz još jednom upućuje na veliku značajnost temeljite prijeoperativne dijagnostike vrata i pažljive intraoperativne eksploracije vrata, prije svega paratrahealne regije.

Učinjenom regresijskom analizom rizičnosti čimbenika za pojavnost metastaza, u našoj studiji pokazano je da multicentričnost papilarnog mikrokarcinoma značajno povećava šansu za pojavu metastaza, i to više od

dva puta. Do sličnog zaključka dolaze Baudin i suradnici, koji su također identificirali dva rizična faktora - multifokalnost i opseg inicijalnog operativnog zahvata, uz zaključak da se u slučaju multicentričnosti zauzme agresivniji terapijski stav.

Diferencirani karcinom štitnjače, uključujući i papilarni karcinom, pojavljuje se većinom u mlađoj životnoj dobi, s najvećom incidencijom u dobi od 25. do 54. godine. Dob je dobro pokazana prognostička varijabla, te je papilarni karcinom štitnjače jedini karcinom gdje je životna dob uključena u TNM klasifikacijski sustav, označavajući dob do 45 godina kao niskorizičnu, a dob preko 45 godina kao visokorizičnu skupinu<sup>1</sup>. Također, i brojni drugi klasifikacijski sustavi uključuju dob pacijenta kao značajan i neovisan prognostički prediktor.

U ovoj studiji nije pronađena razlika između dobnih skupina pacijenata prema agresivnim karakteristikama tumora, multicentričnosti, izvedenim disekcijama vrata i metastaziranju. Ipak, relativno gledajući, životna dob mlađa od 45 godina pokazala je nešto lošije karakteristike kroz sve promatrane parametre. Dobna razlika u ponašanju papilarnog karcinoma dobro je poznata činjenica. Nešto veća agresivnost tumora, pokazana u mlađoj životnoj dobi, sa sobom ne nosi nužno veću šansu fatalnijeg ishoda, češćeg u starije populacije<sup>22</sup>. Takav nalaz pokazan je i u ovoj studiji, premda razlika nije dosegla statističku značajnost.

Postoji vrlo malo studija koje izvještavaju o rizičnosti spola kao neovisnog faktora za pojavu recidiva<sup>21,103</sup>. U nekim multivarijantnim regresijskim analizama na papilarnim karcinomima pokazano je da je muški spol rizičniji od ženskog, ali i da sa sobom nosi povećani rizik neuspjeha reoperacije i ponovne pojave recidiva.

Pacijenti muškog spola na materijalu ORL klinike pokazali su značajno agresivnije karakteristike tumora nego ženski spol (48,9% vs. 32,7%), dok je multicentričnost bila podjednako često prisutna u oba spola. Muški spol je

također pokazao veću učestalost metastaziranja po svim promatranim regijama (paratrahealna, lateralna).

S obzirom na veličinu tumora, mikrokarcinom nije pokazao razliku u agresivnosti ( $p=0,07$ ) i metastaziranju ( $p=0,25$ ) prema papilarnim karcinomima veličine 1-3 cm, u muškom spolu. Nasuprot tome, pokazana je velika razlika u intraglandularnoj diseminaciji ( $p=0,004$ ), gdje veći karcinomi imaju veću učestalost rasapa u štitnoj žlijezdi.

Što se tiče ženskog spola, različitost ponašanja mikrokarcinoma prema većim tumorima bila je izraženija, gdje je mikrokarcinom pokazao izrazito bolje ponašanje nego skupina 1-3 cm prema svim odabranim parametrima.

Već je pokazano da pacijenti s autoimunim tireoiditisom i papilarnim karcinomom općenito imaju smanjen rizik recidiva i bolju prognozu preživljenja<sup>85</sup>. U ovom kliničkom materijalu udruženu dijagnozu limfocitnog tireoiditisa imalo je 20% pacijenata, a struma nodosa bila je prisutna u 25,7% pacijenata. Hashimotov tireoiditis pokazan je kao značajan neovisni čimbenik boljeg kliničko-patološkog ponašanja papilarnog mikrokarcinoma. Udružena dijagnoza limfocitnog tireoiditisa manifestirala se značajno manjom učestalošću agresivnih karakteristika tumora i manjim brojem metastaza. Mikrokarcinom s udruženom dijagnozom limfocitnog tireoiditisa bio je u nešto manjem broju slučajeva multicentričan (34,4% vs. 36,5%). Ta razlika još je izraženija u mlađih pacijenata. Ovi rezultati koji impliciraju „protektivni“ učinak limfocitnog tireoiditisa na ponašanje papilarnog mikrokarcinoma sukladni su izvještajima koji navode da udruženost tih dvaju entiteta čini značajno manji rizik od recidiva, obrazlažući značajni utjecaj imunološkog odgovora prisutnošću CD4+, CD8+, ili CD19+ limfocita<sup>86</sup>. Struma nodosa pokazala se analizom regresije kao neovisni čimbenik smanjenog rizika pojave metastaza.

Kliničko-patološke osobitosti papilarnog karcinoma štitnjače dobro su opisane u stručnoj literaturi budući da se radi o najčešćem dobro diferenciranom tumoru štitnjače. Posljednjih godina objavljene su brojne multivarijantne analize potencijalnih prognostičkih faktora pacijenata s papilarnim

karcinomom. Najčešći izdiferencirani čimbenici su životna dob, tumorske karakteristike (grade), proširenost tumora (ekstratiroidna invazija, udaljene metastaze te, u nešto rjeđim slučajevima, regionalne metastaze). S obzirom na te faktore, razvijeni su različiti scoring sustavi sa svrhom razlikovanja niskorizičnih pacijenata koji imaju dobru prognozu, od visokorizičnih s lošijim prognostičkim ishodom.

Premda sve češće dijagnosticiran entitet, brojne su kontroverze oko standardnog pristupa liječenja mikrokarcinoma, koje se zapravo i ne razlikuju od pitanja vezanih za papilarne karcinome ostalih veličina. Dok s jedne strane većina dostupnih studija daje preporuke o terapiji izbora za papilarne karcinome, nedovoljan broj randomiziranih studija, promjene u kliničkim modalitetima prezentacije ove bolesti, kao i različiti podaci o ulozi adjuvantne terapije, zajedno su uzroci nejasno definiranih kriterija optimalnog pristupa terapiji papilarnog mikrokarcinoma.

Operativna terapija izbora kod papilarnih mikrokarcinoma je šarolika, i obuhvaća totalnu tireoidektomiju, near-totalnu tireoidektomiju, subtotalnu tireoidektomiju i lobektomiju sa istmektomijom. Najmanji opisani agresivni pristup uključuje kliničko promatranje i periodičke kontrole pacijenata s mikrokarcinomom, a liječenje se preporučuje tek kada tumor počne pokazivati agresivnije karakteristike<sup>104</sup>. Američko udruženje za štitnjaču (American Thyroid Association, ATA) daje preporuku lobektomije za male niskorizične karcinome bez prisutnih metastaza, dok za multifokalne ili mestastazirajuće tumore predlaže totalnu tireoidektomiju kao optimalnu operaciju izbora, a vrlo slične preporuke sažete su i u pristupu Britanskog udruženja za štitnjaču (BTA)<sup>105-107</sup>. S druge strane, drugi autori favoriziraju agresivniji pristup liječenju papilarnog mikrokarcinoma koji se ne razlikuje od ostalih (većih) papilarnih karcinoma, i uključuje totalnu tireoidektomiju, nadopunjenu ablativnom terapijom. U sredini pristupa je prevladavajuća skupina autora koji preporučuju parcijalni operativni zahvat (subtotalna tireoidektomija).

Kako bismo razjasnili neke nedoumice oko navedenih stavova, ovim radom nastojali smo odgovoriti na postavljene hipoteze, koristeći se retrospektivnim

materijalom papilarnog mikrokarcinoma u razdoblju od 1980. do 2008. godine. Za procjenu kliničkih i patoloških osobitosti papilarnog mikrokarcinoma odabrali smo parametre agresivnosti, multicentričnosti, lokoregionalnog metastaziranja te prisutnost i utjecaj drugih udruženih dijagnoza štitnjače. Navedeni parametri najčešće su korišteni kriteriji u kliničkom istraživačkom radu te su bili uključeni u osnovne metode rada ove studije, a odabrani materijal totalnih tireoidektomija bio je optimalan za procjenu kliničke proširenosti tumora.

U ovoj studiji papilarni mikrokarcinom pokazao je u velikoj mjeri agresivno ponašanje (35%), intraglandularnu diseminaciju tumora (25%) i lokoregionalno metastaziranje (19%). U odnosu na ostale veličine (tumori veći od 1 cm), papilarni mikrokarcinom pokazao je statistički značajno manje agresivno ponašanje, manju učestalost intraglandularne diseminacije te lokoregionalnog metastaziranja prema papilarnim karcinomima ostalih veličina. Međutim, usporedbom sa drugom najčešće prezentiranom veličinom tumora (1-2 cm) ta je razlika bila znatno manja, uz još uvijek prisutnu razliku u agresivnosti i multicentričnosti, no tek na granici značajnosti u pojavnosti metastaza.

Ipak, uzimajući dobivene rezultate, i njihov međusobni odnos u obzir, može se reći da papilarni mikrokarcinom u značajnom broju slučajeva pokazuje kliničko-patološke osobitosti koje ga ne odvajaju od ostalih papilarnih karcinoma<sup>108</sup>. Neki istraživači čak predlažu odvajanje pacijenata s neobičnim mikroskopskim karakteristikama, invazije kapsule štitnjače, limfovaskularne invazije ili visokostanični podtip, s pretpostavkom biološki agresivnijeg potencijala. Promatrajući odabrane parametre patološke agresivnosti, intraglandularne diseminacije tumora, metastaziranja, te distribuciju kroz različito odabrane skupine, također je pokazano da papilarni mikrokarcinom pokazuje agresivnije ponašanje u mlađoj životnoj dobi i u muškom spolu. Muški spol i dob mlađa od 45 godina značajan su čimbenik agresivnih karakteristika mikrokarcinoma, što je također bilo prisutno i u papilarnim karcinomima ostalih veličina.

Često spominjan argument za pošteniju operaciju, tj. lobektomiju (minimalni morbiditet) u ovom materijalu nije našao uporište, budući da je pokazan vrlo nizak perioperativni morbiditet u cijelom materijalu, dok podatak da je preko 60% multicentričnih fokusa prisutno u kontralateralnom režnju upućuje na to da je totalna tireoidektomija optimalan izbor operacije, budući da se tom operacijom uklanja i najčešće sjelo eventualnog budućeg recidiva. Nadalje, imajući u vidu manjkavosti prijeoperativnih dijagnostičkih modaliteta, ponajprije slikovnih metoda, u prepoznavanju pacijenata s potencijalno rizičnim čimbenicima identificiranim u ovoj studiji (agresivnost, multicentričnost te mikroskopske metastaze), čini se razumna preporuka što opsežnije operacije, totalne tireoidektomije kao operacije izbora mikrokarcinoma u slučaju jasne prijeoperativne sumnje na malignitet.

S obzirom na pokazanu visoku incidenciju paratrahealnih metastaza te u značajnom broju slučajeva i lateralnih, nužno je učiniti pažljivu intraoperativnu procjenu prisutnosti metastatski promijenjenih čvorova. U slučaju sumnje na prisutnost metastaza obavezno je učiniti disekciju vrata, paratrahealnu ili modificiranu radikalnu, u istom aktu s totalnom tireoidektomijom, imajući na umu da su limfni čvorovi vrata najčešće mjesto pojave lokoregionalnog recidiva. Mišljenja smo da će u bliskoj budućnosti daljnjim razvojem saznanja o temeljnim biološkim i patohistološkim osobitostima papilarnog mikrokarcinoma kao najčešće dijagnosticirane podskupine tumora doći i do spoznaje o stvarnom značaju i preciznijem definiranju terapijskih smjernica.



## 7. Zaključak

1. Papilarni mikrokarcinom pokazao je značajno manju agresivnost primarnog tumora, manju sklonost multicentričnoj diseminaciji i rjeđe metastaziranje od papilarnih karcinoma većih od 1 cm. Papilarni karcinomi veličine >1-2 cm i >1-3 cm, kao druge najčešće skupine prema veličini, pokazale su također agresivnije ponašanje od mikrokarcinoma. Razlika u metastaziranju mikrokarcinoma prema tumorima veličine 1-3 cm tek je granično statistički značajna.
2. Multivarijantnom regresijskom analizom pokazano je da su jedini značajni rizični faktori za pojavu metastaza papilarnog mikrokarcinoma multicentrična žarišta tumora u oba režnja štitnjače i muški spol, a kao faktor smanjenog rizika udružena dijagnoza struma nodosa. Agresivnost tumora nije se pokazala kao značajan čimbenik za pojavu metastaza.
3. U odnosu na skupine prema *dobi*, mikrokarcinom nije pokazao statistički značajno različito agresivno ponašanje niti multicentričnost, kao niti razliku u učinjenim disekcijama vrata. Mlađa skupina pokazala je češće metastaziranje, premda ne i statistički značajnu razliku prema starijoj životnoj dobi. U odnosu na skupine prema *spolu*, papilarni mikrokarcinom pokazao je statistički značajno veću agresivnost i veći broj metastaza u muških pacijenata. Nadalje, u muškom spolu nije pokazana značajna razlika između mikrokarcinoma i tumora 1-3 cm veličine prema karakteristikama patološke agresivnosti i metastaziranja. U ženskom spolu mikrokarcinom je pokazao bolje ponašanje prema svim odabranim parametrima, u odnosu na skupinu tumora veličine 1-3 cm.
4. Dijagnoza Hashimotova tireoiditisa češće je prisutna u ženskom spolu, premda razlika nije dosegla značajnost, dok prisutnost ostalih udruženih dijagnoza nije pokazala različitu distribuciju prema spolu.

Mikrokarcinom s udruženom dijagnozom limfocitnog tireoiditisa pokazao je manju agresivnost i manju sklonost metastaziranju prema mikrokarcinomima bez udružene dijagnoze. Multicentričnost nije pokazala značajnu različitost prema istim skupinama.

5. U ovoj studiji, rađenoj na 28-godišnjem retrospektivnom materijalu papilarnog karcinoma, prosječna veličina primarnog tumora pokazivala je tijekom desetljeća sve veću tendenciju smanjivanja veličine inicijalno dijagnosticiranog tumora. U posljednjem desetljeću, počevši od 2000. godine, papilarni mikrokarcinom je najčešće operirani tumor među papilarnim karcinomima na ORL klinici, prisutan u više od polovice svih papilarnih karcinoma.

## 8. Kratki sažetak

U ovom radu retrospektivno je analiziran kliničko-patološki materijal 714 pacijenata s papilarnim karcinomom operiranih na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu u razdoblju od 1980. do 2008. godine. U skupini mikrokarcinoma svrstan je 321 pacijent. U usporedbi s papilarnim karcinomima većih veličina te skupinama >1-2 cm i >1-3 cm koje čine druge najčešće veličine, mikrokarcinom je pokazao statistički značajno manju agresivnost prema definiranim kriterijima, značajno manje multicentričnih žarišta tumora, kao i manju sklonost regionalnom metastaziranju. Muški spol i životna dob mlađa od 45 godina pokazani su kao značajni čimbenik nepovoljnih karakteristika papilarnog mikrokarcinoma. U muškog spola mikrokarcinom je pokazao slične karakteristike kao i papilarni karcinomi ostalih veličina. Pacijenti s udruženom dijagnozom mikrokarcinoma i limfocitnog tireoiditisa imali su povoljnije kliničko-patološke karakteristike u usporedbi s mikrokarcinomima bez udružene dijagnoze. Multivarijantnom analizom kao vodeći čimbenik rizika za pojavu metastaziranja pokazan je intraglandularni rasap u kontralateralni režanj te muški spol, a kao protektivni čimbenik pokazana je udružena dijagnoza multinodularna struma.

Premda statistički značajno povoljniji od papilarnih karcinoma ostalih veličina, mikrokarcinom se u velikom broju slučajeva ponašao agresivno, pokazao žarišta multicentričnosti te pojave metastaza na vratu. Iz navedenih razloga mikrokarcinom možemo smatrati tumorom sličnih bioloških karakteristika te kliničko-patološkog ponašanja kao i bilo koji drugi papilarni karcinom.

## **10. Kratki sažetak i naslov rada na engleskom jeziku / Abstract**

### **Clinical and pathological characteristics of papillary microcarcinoma of the thyroid gland**

In this study, we made retrospective analysis of clinical and pathological data from 714 patients with papillary thyroid cancer, presented and operated at the Department of ENT/Head and Neck Surgery, Sisters of Charity University Hospital, Zagreb, during the period from 1980 to 2008. All patients were operated with total thyroidectomy with or without some type of lymph node neck dissection (paratracheal or lateral). There were 321 cases of papillary microcarcinoma (tumors less than or equal to 1 centimeter). We investigated the clinical and pathological characteristics of papillary microcarcinoma and compared this group with tumors larger than 1 centimeter. In comparison with their larger counterparts, groups >1-2 cm and >1-3 cm, microcarcinomas showed statistically less frequent aggressive behaviour, multicentric focuses, and less affinity for regional metastatic dissemination. Male gender and age less than 45 years were identified as unfavorable parameters of papillary microcarcinoma. In males, microcarcinoma had similar characteristics as larger tumours. Patients with coexisting Hashimoto thyroiditis showed better behaviour according to our chosen clinical and pathological parameters. Multivariate analysis revealed intraglandular dissemination in contralateral lobe, male gender as an independent risk factor for developing metastasis. Nodular goiter has been identified as a protective parameter for metastasis.

Even though our study identified microcarcinoma as tumour with better clinical and pathological characteristics than larger tumours, we can conclude that papillary thyroid microcarcinoma behaves in many ways similar to its larger counterparts and therefore recommend a similar clinical approach to them consequently.

## 10. Popis literature

1. Sherman S: Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501-11.
2. Powell GJ, Hay, ID. Papillary Carcinoma of the Thyroid. U: Randolph GW, editors: *Surgery of Thyroid and Parathyroid glands*. Philadelphia: WB Saunders; 2003. 188-211.
3. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, i sur. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up od 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 1988;104:1157-66.
4. Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2002;10:141-6.
5. Zidan J, Karen D, Stein M, i sur. Pure versus Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. Clinical Features, Prognostic factors, Treatment, and Survival. *Cancer* 2003;97:1181-85.
6. Passler C, Prager G, Scheuba C, i sur. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a long-term follow-up. *Arch Surg* 2003;138:1362-6.
7. Chow SM, Chan JK, Law SC, i sur. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma – clinical features and outcome. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:446-9.
8. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:1041-9.
9. Michels JJ, Jacques MJ, Henry-Amar M, i sur. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:212-9.

10. Ostrowski ML, Merino MJ. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a reassessment and immunohistochemical study with comparison to the usual type of papillary carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:964-74.
11. Berho M, Suster S. The oncocytic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases. *Hum Pathol* 1997;28:47-53.
12. Urano M, Abe M, Kuroda M, et al. Warthin-like tumor variant of papillary thyroid carcinoma: Case report and literature review. *Pathol Int* 2001;51:707-712.
13. Akslen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000;88:1902-8.
14. Palme CE, Waseem Z, Raza N, et al. Management and outcome of recurrent well differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:819-824.
15. Dinneen SF, Valimaki VJ, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2041-5.
16. Stojadinovic A, Shoup M, Nissan A, et al. Recurrent differentiated thyroid carcinoma: biological implications of age, method of detection, and site and extent of recurrence. *Ann Surg Oncol* 2002;9:789-98.
17. Yamashita H, Noguchi S, Yamashita H, et al. Changing trends and prognoses for patients with papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 1998;133:1058-65.

18. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, i sur. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in U.S. 1985-1995. *Cancer* 1998;83:2638-48.
19. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-428.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Thyroid cancer clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the comprehensive cancer network* 2007; <http://www.nccn.org>
21. Vini L, Hyer SL, Marshall J, i sur. Long-term results in elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2736-42.
22. Newman KD, Black T, Heller G, i sur. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21years of age at diagnosis. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann Surg* 1998;227:533-41.
23. Landau D, Vini L, A'Hern R, i sur. Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Cancer* 2000;36:214-20.
24. Tsang RW, Brierley JD, Simpson EJ, i sur. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;83:1012-21.
25. Wang TS, Dubner S, Szynter LA, i sur. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:110-13.
26. Mirralie E, Visset J, Sagan C, i sur. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1999;23:970-3.

27. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
28. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid I: developing pattern of metastases. *Cancer* 1970;26:1053-60.
29. Machens A, Holzhausen H-J, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg* 2004;139:43-5.
30. Pingpank JF, Jr., Sasson AR, Hanlon AL, et al. Tumor above the spinal accessory nerve in papillary thyroid cancer that involves lateral neck nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1275-8.
31. Monchik JM, De Petris G, De Crea C. Occult papillary carcinoma of the thyroid presenting as a cervical cyst. *Surgery* 2001;129:429-32.
32. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-8.
33. Cady B. Staging in thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;83:844-7.
34. Sato N, Oyamatsu M, Koyama Y, et al. Do the level of nodal disease according to TNM classification and the number of involved cervical nodes reflect prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland? *J Surg Oncol* 1998;69:151-5.
35. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999;86:842-9.



36. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, i sur. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1992;164:578-581.
37. Massin JP, Savoie JC, Garnier H, i sur. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer* 1984;53:982-92.
38. Casara D, Rubello D, Saladini G, i sur. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993;34:1626-31.
39. McCarthy RP, Wang M, Jones TD, i sur. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006;15;12:2414-8.
40. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, i sur. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005;352:2406-12.
41. Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, i sur. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4116-22.
42. Chow SM, Law SCK, Chan JKC, i sur. Papillary microcarcinoma of the thyroid – prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98:31-40.
43. Clark RL Jr, White EC, Russel WO. Total thyroidectomy for cancer of the thyroid: significance of intraglandular dissemination. *Ann Surg* 1959;149:858-66.

44. Grigsby PW, Reddy RM, Moley JF, i sur. Contralateral papillary thyroid cancer at completion thyroidectomy has no impact on recurrence or survival after radioiodine treatment. *Surgery* 2006;140:1043-9.
45. Grodski S, Brown T, Sidhu S, i sur. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery* 2008;144:1038-43.
46. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-7.
47. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, i sur. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1144-8.
48. Appetechia M, Scarcello G, Pucci E, i sur. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21:159-64.
49. Hay ID, Grant CS, Van Heerden JA, i sur. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992;112:1139-47.
50. Beasley NJP, Lee J, Eski S, i sur. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:825-8.
51. Grant CS, Hay ID, Gough IR, i sur. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery* 1988;104:954-62.
52. Sherman SI i sur. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. *Cancer* 1998;83:1012-21.

53. Sebastian SO, Rodriguez Gonzalez JM, Paricio PP, i sur. Papillary thyroid carcinoma; prognostic index for survival including the histological variety. Arch Surg 2000;135:272-7.
54. Lang BH, Lo CY, Chan WF, i sur. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. Ann Surg 2007;245:366-78.
55. Shaha AR, Shah JP, Loree TR: Low-risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. Ann Surg Oncol 1997;4:328-33.
56. Loh K-C, Greenspan FS, Gee L, i sur. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3553-62.
57. Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. Surgery 2004;135:237-9.
58. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, i sur. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome: Thyroid carcinoma as an example. Cancer 1997;79:2414-23.
59. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. World J Surg 1996;20:88-93.
60. Hay ID i sur. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patient with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? Surgery 1998;124:958-66.
61. Cady B. 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.

62. Tyler DS, Shaha AR, Udelsman RA, i sur. Thyroid cancer: 1999 Update. *Ann Surg Oncol* 2000;7:376-98.
63. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am* 1996;5:43-63.
64. Gemenjäger E, Heitz PU, Martina B. Selective treatment of thyroid carcinoma. *World J Surg* 1997;21:546-52.
65. Sanders LE, Cady B: Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment, *Arch Surg* 1998;133:419-25.
66. Farrar WB, Cooperman M, James AG. Surgical management of papillary and follicular carcinoma of thyroid. *Ann Surg* 1980;192:701-4.
67. Wanebo HJ, Andrews W, Kaiser DL. Thyroid cancer: some basic considerations. *Am J Surg* 1981;142:472-9.
68. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981;70:511-8.
69. Shindo M, Wu JC, Park EE, Tanzella F. The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:650-4.
70. Vassilopoulou-Selin R, Schultz PN, Haynie TP. Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy. *Cancer* 1996;78:439-501.
71. Simon D, Goretzki PE, Witte J, i sur. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 1996;20:860-6.

72. Leboullex S, Rubino C, Baudin E, i sur. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5723-9.

73. Hazard JB. Small papillary carcinoma of the thyroid. A study with special reference to so-called nonencapsulated sclerosing tumor. *Lab Invest* 1960;9:86-97.

74. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: A surgical perspective. *Cancer Treat Rev* 2005;31:423-38.

75. Frantz VK. Lateral aberrant thyroids. *Ann Surg* 1942;115:183-7.

76. Black BM. Papillary adenocarcinoma of the thyroid gland, so called lateral aberrant thyroid. *World J Surg* 1948;56:134-44.

77. Wozencraft P, Foote FW, Frazell EL. Occult carcinomas of the thyroid: their bearing on the concept of lateral aberrant thyroid cancer. *Cancer* 2003;1:574-83.

78. Frates MC i sur. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2005;237:794-800.

79. Piersanti M, Ezzat S, Asa SL. Controversies in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocrine Pathol* 2003;14:183-91.

80. Ito Y, Uruno T, Nakano K, i sur. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-7.

81. Harach HR, Fransilla KO, Wasenius V. Occult papillary carcinoma of the thyroid; a „normal“ finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56:531-8.
82. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: Porto proposal. *Int J Surg Pathol* 2003;11:249-51.
83. Salvadori B, Del Bo R, Pilotti S, i sur. „Occult“ papillary carcinoma of the thyroid entity: a questionable entity. *Eur J Cancer* 1993;29:1817-20.
84. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, i sur. Microcarcinoma of the thyroid gland. The Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer* 1998;83:553-9.
85. Gupta S, Patel A, Folstad A, i sur. Infiltration of differentiated thyroid carcinoma by proliferating lymphocytes is associated with improved disease-free survival for children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1346-54.
86. Matesa-Anic D, Matesa N, Dabelic N, i sur. Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin Croat* 2009;48:9-12.
87. Modi J, Patel A, Terrell R, i sur. Papillary thyroid carcinomas from young adults and children contain a mixture of lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4418-25.
88. Ito Y, Kobayashi S, Tomoda C, i sur. Ill-defined edge on ultrasonographic examination can be a marker of aggressive characteristic of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2005;29:1007-11.
89. Cheema Y, Olson S, Elson D, i sur. What is the Biology and Optimal Treatment for Papillary Microcarcinoma of the Thyroid? *J Surg Res* 2006;134:160-2.

90. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, i sur. Clinical Behaviour and Outcome of Papillary Thyroid Cancers Smaller than 1,5 cm in Diameter: Study of 299 Cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3713-20.
91. Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, i sur. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1214-6.
92. Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, i sur. Optimal treatment strategies in patients with papillary thyroid cancer: A decision analysis. *Surgery* 2001;130:921-30.
93. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, i sur. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:309-12.
94. Lo CY, Chan WF, Lam KY, i sur. Optimizing the treatment of AMES high-risk papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004;28,1103-9.
95. Bisi H, Fernandes VS, de Camargo RY, i sur. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. *Cancer* 1989;64:1888–93.
96. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, i sur. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer* 1990;65:1173–9.
97. Bramley MD, Harrison BJ. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 1996;83:1674–83.
98. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, i sur. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg* 2001;136:334-7.

99. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, i sur. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol* 2004;60:21-8.
100. Yuan WH, Chiou HJ, Chou YH, i sur. Gray-scale and color Doppler ultrasonographic manifestations of papillary thyroid carcinoma: analysis of 51 cases. *Clinical Imaging* 2006;30:394-401.
101. Lion JD, Chao TC, Hsueh C, i sur. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2609-16.
102. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, i sur. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159:659-73.
103. Kim TY, Hong SY, Kim JM, i sur. Prognostic parameters for recurrence of papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Cancer* 2008;8:296.
104. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, i sur. Papillary microcarcinoma of the thyroid: How should it be treated? *World J Surg* 2004;28:1115-21.
105. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, i sur. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:1–33.
106. Grodski S, Delbridge L. An update on papillary microcarcinoma. *Curr Opin Oncol* 2009;21:1-4.
107. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. The American Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Cancer. *Thyroid* 2006;109-42.



108. Furlan JC, Bedard Y, Rosen IB. Biologic basis for the treatment of microscopic, occult well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2001;130:1050-4.

## 11. Kratki životopis

Rođen sam 1966. godine u Banja Luci, Bosna i Hercegovina. Osnovu školu sam započeo u rodnom gradu, a završio u Zagrebu. Srednjoškolsko obrazovanje stekao sam u Matematičko-informatičkom obrazovnom centru (MIOC) u Zagrebu. Nakon završene srednje škole upisao sam i diplomirao medicinu na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Nakon završenog Medicinskog fakulteta završio sam i obavezni liječnički staž u Zagrebu te položio stručni ispit.

Nakon fakulteta završio sam specijalizaciju iz otorinolaringologije na Klinici za ORL i kirurgiju glave i vrata Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“, a specijalistički ispit položio 2000. Od završetka specijalizacije stalno sam zaposlen na ORL klinici kao liječnik specijalist, subspecijalist plastične kirurgije glave i vrata.

Kao autor i koautor objavio sam više stručnih i znanstvenih radova u domaćim i inozemnim časopisima i publikacijama. Aktivno sudjelujem kao predavač u nastavi različitih kolegija poslijediplomske nastave na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, a povremeno i u dodiplomskoj nastavi studenata medicine. Tijekom specijalizacije kao i nakon nje, redovno sam sudionik brojnih domaćih i međunarodnih stručnoznanstvenih skupova.

Član sam Hrvatskog društva za otorinolaringologiju, Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za štitnjaču, Američke akademije za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju lica, Europske akademije za plastičnu kirurgiju lica, Europskog rinološkog društva te Europske federacije društava za ultrazvuk u medicini i biologiji.