

Osobitosti metastaza papilarnog karcinoma štitnjače u lateralnim regijama vrata

Prstačić, Ratko

Doctoral thesis / Disertacija

2014

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:105:002357>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

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





Središnja medicinska knjižnica

Prstačić, Ratko (2014) *Osobitosti metastaza papilarnog karcinoma štitnjače u lateralnim regijama vrata [Characteristics of papillary thyroid carcinoma metastases in lateral neck levels]*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/2067>

University of Zagreb Medical School Repository

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

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ratko Prstačić

**Osobitosti metastaza papilarnog
karcinoma štitnjače u lateralnim
regijama vrata**

DISERTACIJA



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ratko Prstačić

**Osobitosti metastaza papilarnog
karcinoma štitnjače u lateralnim
regijama vrata**

DISERTACIJA

Zagreb, 2014.

Ova disertacija je izrađena u Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC Zagreb, u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb i u Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju KBC Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Drago Prgomet

Ovaj rad posvećujem svojoj supruzi i djeci bez kojih ništa drugo ne bi bilo vrijedno.

Sadržaj

1.	Uvod i svrha rada.....	1
1.1.	Anatomija i fiziologija štitne žlijezde.....	1
1.2.	Klasifikacija limfnih čvorova vrata i disekcija vrata.....	4
1.2.1.	Klasifikacija limfnih čvorova vrata.....	4
1.2.2.	Klasifikacija disekcija vrata.....	6
1.3.	Papilarni karcinom štitnjače.....	8
1.3.1.	Epidemiologija.....	8
1.3.2.	Patohistološka klasifikacija.....	8
1.3.3.	Klasifikacijski sustavi.....	11
1.3.4.	Kliničke osobitosti.....	14
1.3.5.	Putovi metastaziranja.....	14
1.3.6.	Terapijski pristup.....	15
1.4.	Svrha rada.....	17
2.	Hipoteza.....	18
3.	Ciljevi istraživanja.....	19
4.	Ispitanici i metode.....	20
5.	Rezultati.....	23
6.	Rasprava.....	53
7.	Zaključak.....	59
8.	Sažetak.....	61
9.	Abstract.....	62
10.	Popis literature.....	63
11.	Životopis autora.....	69

Popis oznaka i kratica

DNK = deoksiribonukleinska kiselina

TSH = tireotropni hormon (tireotropin)

TRH = hormon koji oslobađa tireotropin

SCM = sternokleidomastoidni mišić

AAO-HNS = American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery

ASHNS = American Society for Head and Neck Surgery

RND = radikalna disekcija vrata

MRND = modificirana radikalna disekcija vrata

SND = selektivna disekcija vrata

TTF-1 = thyroid transcription factor-1

TNM = Tumor, Node, Metastasis; klasifikacijski sustav stadija karcinoma

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

UZV = ultrazvuk

KBC = Klinički bolnički centar

MSCT = „*multislice*“ kompjutorizirana tomografija

SD = standardna devijacija

GAMES = Grade, Age, Metastases, Extent, Size; jedan od klasifikacijskih sustava za diferencirani karcinom štitnjače

1. Uvod i svrha rada

1.1. Anatomija i fiziologija štitne žlijezde

Štitnjača je neparna endokrina žlijezda smještena u donjoj trećini vrata ispred i lateralno od dušnika. Teži oko 20-30 grama. Sastoji se od dva režnja koje povezuje središnji suženi dio, istmus što daje žlijezdi oblik slova H. Režnjevi su često veličinom asimetrični, a njihova površina neravna i izbrazdana brojnim arterijskim i venskim sulkusima. Štitnu žlijezdu omataju dvije ovojnice, unutarnja i vanjska. Vanjska je ovojnica dio srednjeg lista vratne fascije, dok je unutarnja građena od gustog veziva i šalje vezivne pregrade duboko u žljezdano tkivo. Tijekom embriogeneze štitnjača se razvija na dnu entodermalnog divertikla na ventralnoj strani probavne cijevi između prednje i stražnje osnove jezika u visini drugog škrgnog luka. Osnova žlijezde se spušta kaudalnije kao izduženi šuplji tračak, *ductus thyroglossus*. Iz ostataka tog tračka se ponekad razvije uzak režnjić žljezdanog parenhima koji se kranijalno nastavlja na istmus, *lobus pyramidalis* [1].

Štitna žlijezda prima arterijsku krv od dvije gornje tiroidne arterije (*a.a. thyreoideae superiores*) i dvije donje tiroidne arterije (*a.a. thyreoideae inferiores*). Iznimno se može naći i peta arterija, *a. thyreoidea ima*, koja polazi od zajedničke karotidne arterije. Gornja tiroidna arterija je grana vanjske karotidne arterije (*a. carotis externa*) i opskrbljuje pretežno kranijalni i površni dio žlijezde, no njezin stražnji ogranak dolazi na stražnju površinu žlijezde i spaja se s ograncima donje tiroidne arterije, kao i s ograncima gornje tiroidne arterije suprotne strane. Donja tiroidna arterija je ogranak arterije subklavije (*a. subclavia*) i opskrbljuje pretežno kaudalni i posteriorni dio žlijezde, kao i sve paratiroidne žlijezde. Topografski je izuzetno važan odnos završnog segmenta donje tiroidne arterije i povratnog laringealnog živca (*n. laryngeus recurrens*) kojeg arterija križa neposredno pred ulaz u parenhim žlijezde. Odnos arterije i živca u tom segmentu je vrlo varjabilan tako da tok živca može biti iznad arterije, ispod arterije ili između njenih grana.

Venska krv se odvodi putem gornjih, srednjih i donjih tiroidnih vena. Gornje tiroidne vene se ulijevaju u venu facijalis ili unutarnju jugularnu venu, srednje tiroidne vene se direktno ulijevaju u unutarnju jugularnu venu, dok donja tiroidna vena počinje na kaudalnom dijelu štitnjače kao venski splet, *plexus thyreoideus impar*, a ulijeva se u lijevu brahiocefaličnu venu [1].

Inervacija štitne žlijezde ide preko simpatičkih i parasimpatičkih vlakana što ih donose gornji laringealni živac (*n. laryngeus superior*) i povratni laringealni živac (*n. laryngeus recurrens*). Postganglionarna simpatička vlakna polaze iz srednjih i gornjih vratnih ganglija. Sva ta vlakna su isključivo vazomotorna s obzirom da sekretorna inervacija žlijezde do danas nije dokazana [1].

Histološki, temeljna jedinica građe parenhima žlijezde jest folikul. Folikul se sastoji od jednog sloja stanica (tireocita), a ispunjava ga homogena viskozna masa, koliod. Količina koloida, a i oblik stanica ovisi o funkcionalnom stanju štitne žlijezde. Stimulacija štitnjače tireotropinom dovodi do resorpcije kolioda, a stanice se izdužuju i učestalo mitotički dijele. Ukoliko stimulacija štitnjače izostane, raste količina gustog koloida a stanice postaju spljoštene. Pri normalnoj aktivnosti štitne žlijezde stanice su kuboidnog izgleda uz umjerenu količinu koloida u folikulima [2].

Osnovna funkcija štitnjače je lučenje dvaju hormona, tiroksina (T4) i trijod-tironina (T3). Oba hormona svojim djelovanjem znatno pospješuju metaboličke funkcije čitavog organizma uz direktan utjecaj na rast u djece i mlađih ljudi. Od ukupne količine hormona što se luče iz štitnjače otprilike 90% je tiroksin i 10% trijod-tironin. Međutim, u krvi i perifernim tkivima se znatan dio tiroksina pretvara u trijod-tironin, tako da su u funkcionalnom pogledu oba hormona podjednako važna. Mehanizam djelovanja tiroidnih hormona na staničnom nivou još uvijek nije do kraja razjašnjen, no vjeruje se da do poboljšanja metaboličkih funkcija dolazi zbog njihove sposobnosti aktivacije procesa transkripcije DNK u staničnoj jezgri uslijed čega se potiče sinteza mnogih novih proteina. Da bi se razina metaboličkih procesa u organizmu održala normalnom, lučenje hormona štitnjače mora biti adekvatno regulirano. To omogućuje poseban mehanizam povratne sprege koji funkcionira preko hipotalamusa i adenohipofize i nadzire količinu

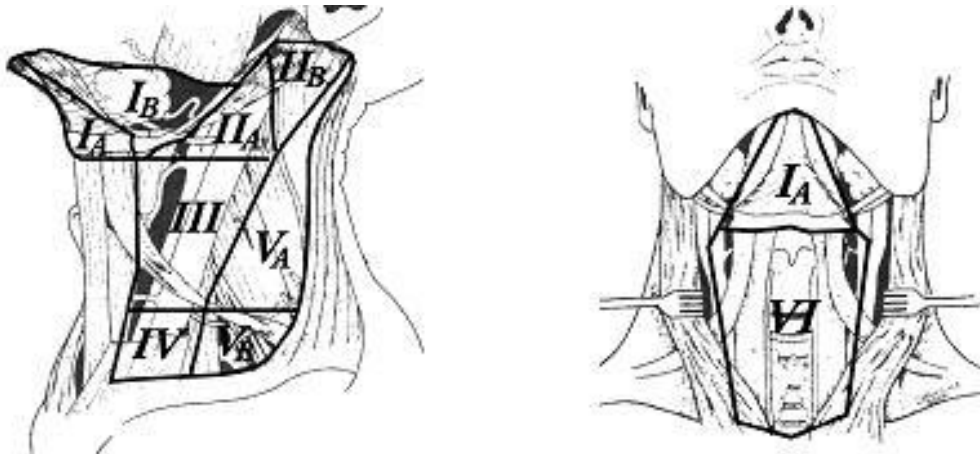
sekrecije hormona štitnjače. Hormon adenohipofize, tireotropin (TSH), povećava lučenje tiroksina i trijod-tironina iz štitnjače, dok je njegova sekrecija pod direktnim nadzorom hipotalamusa preko hormona koji oslobađa tireotropin (TRH). Mehanizmom povratne sprege, visoka razina hormona štitnjače u tjelesnim tekućinama koči daljnje lučenje TSH iz adenohipofize čime se regulacijski krug zatvara [3].

1.2. Klasifikacija limfnih čvorova vrata i disekcija vrata

1.2.1. Klasifikacija limfnih čvorova vrata

Od svih dijelova tijela područje vrata ima najrazgranatiju limfatičku mrežu. Procijenjuje se da se na vratu nalazi oko 300 limfnih čvorova [4]. Prvu značajniju klasifikaciju limfnih čvorova vrata osmislio je francuski anatom Henri Rouviere još davne 1938. godine [5]. Od tada su predložene brojne klasifikacije koje zbog svoje složenosti i određenih manjkavosti nisu bile široko prihvaćene u stručnoj javnosti sve do unatrag desetak godina kada se ustalila podjela limfnih čvorova vrata na šest regija [6].

Limfni čvorovi vrata su razvrstani u šest dobro definiranih regija uz dodatnu podjelu I., II. i V. regije na po dvije podregije. Sve regije i podregije imaju jasno određene granice. Od velikog je značenja to što je njihova procjena kliničaru lako dostupna prilikom standardnog ORL pregleda (npr. donji rub hioda ili krikoida, stražnji rub SCM-a, prednji rub trapezijusa itd.). Regije i podregije vrata prikazane su na *slici 1.*, a njihova precizna omeđenja u *tablici 1.*



Slika 1. Slikovni prikaz omeđenja regija i podregija vrata (preuzeto i adaptirano sa www.springerimages.com)

Tablica 1. Anatomska omeđenja regija i podregija vrata

Regije	Omeđenja			
	Kranijalno	Kaudalno	Anteromedijalno	Posterolateralno
I.a	Kaudalni rub simfize mandibule	Korpus hioda	Prednji trbuh kontralateralnog digastrikusa	Prednji trbuh ipsilateralnog digastrikusa
I.b	Kaudalni rub korpusa mandibule	Veliki rog hioda	Prednji trbuh digastrikusa	Stilohiodni mišić
II.a	Baza lubanje	Horizontalna linija definirana donjim rubom hioda	Stilohiodni mišić	Vertikalna linija definirana tokom akcesorijusa
II.b	Baza lubanje	Horizontalna linija definirana donjim rubom hioda	Vertikalna linija definirana tokom akcesorijusa	Stražnji rub SCM
III.	Horizontalna linija definirana donjim rubom hioda	Horizontalna linija definirana donjim rubom krikoida	Lateralni rub sternohiodnog mišića	Stražnji rub SCM
IV.	Horizontalna linija definirana donjim rubom krikoida	Kranijalni rub klavikule	Lateralni rub sternohiodnog mišića	Stražnji rub SCM
V.a	Konvergentna točka SCM-a i trapezijusa	Horizontalna linija definirana donjim rubom krikoida	Stražnji rub SCM	Prednji rub trapezijusa
V.b	Horizontalna linija definirana donjim rubom krikoida	Kranijalni rub klavikule	Stražnji rub SCM	Prednji rub trapezijusa
VI.	Donji rub hioda	Kranijalni rub sternuma	/	Arterija karotis komunis

1.2.2. Klasifikacija disekcija vrata

Od prvog opisa radikalne disekcije vrata prošlo je više od jednog stoljeća [7]. U međuvremenu su se razvile brojne modifikacije originalne tehnike i velika zbrka u nomenklaturi koja je znatno otežavala usporedbu rezultata različitih istraživanja. Iz tog razloga postojala je prijemka potreba standardiziranja terminologije različitih tipova disekcija vrata. Radna grupa Američke akademije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (AAO-HNS) te Američkog društva za kirurgiju glave i vrata (ASHNS) predložila je 1991. godine klasifikaciju disekcija vrata [8] koja je zbog svoje jednostavnosti i primjenjivosti brzo postala opće prihvaćena u stručnoj i znanstvenoj literaturi te koja je doživjela tek minimalne promjene prilikom revizije klasifikacije 11 godina kasnije [6].

Prema toj klasifikaciji disekcije vrata dijelimo na radikalnu disekciju, modificiranu radikalnu disekciju, selektivnu disekciju i proširenu disekciju.

Radikalna disekcija vrata

Kod radikalne disekcije vrata (RND) odstranjuju se limfni čvorovi regija I.-V., a od nelimfatičkih struktura sternokleidomastoidni mišić (SCM), unutarnja jugularna vena i akcesorni živac (n. XI.). Disekcija ne uključuje subokcipitalne, parotidne, facijalne ili retrofaringealne limfne čvorove.

Modificirana radikalna disekcija vrata

Kod modificirane radikalne disekcije vrata (MRND) odstranjuju se sve limfatičke strukture kao i kod radikalne disekcije (regije I.-V.) uz poštedu jedne ili više nelimfatičkih struktura koje se kod radikalne disekcije rutinski odstranjuju (SCM, v. jugularis interna, n. XI.). Prilikom označavanja tipa disekcije strukture koje su sačuvane potrebno je poimence navesti (npr. MRND s poštedom n. XI.).

Selektivna disekcija vrata

Kod selektivne disekcije vrata (SND) ne odstranjuju se limfni čvorovi barem jedne regije vrata koji se kod radikalne disekcije rutinski odstranjuju (regije

I.-V.). U tom slučaju se prilikom označavanja tipa disekcije u zagradi navode regije koje su odstranjene (npr. SND(II.-IV.)).

Proširena disekcija vrata

Kod proširene disekcije vrata dodatno se odstranjuje barem jedna skupina limfnih čvorova i/ili barem jedna nelimfatička struktura vrata koja se rutinski ne odstranjuje kod radikalne disekcije vrata. Od limfatičkih struktura u obzir dolaze subokcipitalni, parotidni, facijalni, retrofaringealni ili paratrahealni limfni čvorovi te limfni čvorovi gornjeg medijstinuma, a od nelimfatičkih struktura karotida, vagus, hipoglosus, duboka muskulatura vrata, znatno rjeđe i druge strukture poput brahijalnog plexusa. Prilikom označavanja tipa disekcije strukture koje su dodatno odstranjene potrebno je poimence navesti.

1.3. Papilarni karcinom štitnjače

Papilarni karcinom je najčešći oblik karcinoma štitnjače te čini oko 80% svih malignih tumora štitne žlijezde [9]. Zajedno s folikularnim karcinomom spada u skupinu dobro diferenciranih karcinoma štitnjače. Iako se radi o najčešćoj neoplazmi humanog endokrinog sustava, predstavlja samo oko 3% malignih tumora u žena i 1% u muškaraca [10].

1.3.1. Epidemiologija

Isključujući rano djetinjstvo papilarni karcinom se može javiti u svakoj životnoj dobi s vrhom incidencije između 30. i 50. godine života. Znatno je češći u žena, s omjerom $\text{Ž:M}=2,5\text{-}3:1$ i incidencijom od oko 8,7/100 000 [11]. U posljednjih dvadesetak godina bilježi se znatan porast incidencije papilarnog karcinoma svugdje u svijetu [11, 12]. Kako u međuvremenu nije došlo do porasta incidencije drugih rjeđih malignih tumora štitnjače, poput folikularnog, medularnog ili anaplastičnog karcinoma, većina autora smatra da se porast incidencije može objasniti isključivo poboljšanom dijagnostikom i posljedičnim otkrivanjem i liječenjem malih, asimptomatskih papilarnih karcinoma koji prije dvadesetak i više godina nisu mogli biti dijagnosticirani u toj fazi bolesti.

Od predispozicijskih etioloških čimbenika za papilarni karcinom na prvom mjestu treba spomenuti izlaganje ionizirajućem zračenju područja glave i vrata, pogotovo u dječjoj dobi, potom poremećaje metabolizma joda te autoimune bolesti štitnjače poput Gravesove bolesti i Hashimoto tireoiditisa [12].

1.3.2. Patohistološka klasifikacija

Papilarni karcinom ima tipičnu morfološku sliku. Makroskopski u većini slučajeva to su solidni, neoštro ograničeni čvorovi nepravilnih rubova. Kapsula im je uglavnom odsutna. Neki tumori, a osobito folikularna i enkapsulirana varijanta, mogu biti oštro ograničeni. Veličina tumora varira od mikroskopske do goleme.

Rezna ploha je sivkaste boje te mogu biti prisutna žarišna cistična područja i ovapnjenja. Područja nekroze su rijetka.

Najznačajnija i u kliničkoj praksi najčešće korištena podjela papilarnog karcinoma prema patohistološkoj slici je podjela prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji [13]. Prema toj podjeli papilarni karcinom štitnjače dijelimo na klasični tip i nekoliko podvrsta.

Klasični tip

Klasični tip je najčešći te je pretežito obilježen stvaranjem brojnih kompleksnih, razgranatih resica. Resice imaju središnju fibrovaskularnu stromu i obložene su jednorednim ili stratificiranim cilindričnim stanicama. Uz resice često se nalaze i folikularne strukture obložene istim tipom stanica. Papilarni karcinom ima karakteristične oblike jezgre te se prepoznaju sljedeće dijagnostičke značajke:

1. povećanje jezgre
2. izgled jezgre poput mliječnog stakla (*ground glass*)
3. jezgrine pseudoinkluzije
4. jezgrino brazdanje
5. jezgrini mikrofilamenti.

Mitoze su rijetke ili nedostaju. Psamomska tjelešca vide se u oko polovice slučajeva te njihova prisutnost u normalnom tkivu štitnjače, limfnom čvoru i mekom tkivu oko štitnjače upućuje na dijagnozu papilarnog karcinoma [14]. Unutar tumora često se nalazi dezmoplastična reakcija strome te limfocitna infiltracija koja može biti rezultat imunog odgovora domaćina na tumor ili posljedica prethodno postojećeg tireoiditisa.

Folikularni podtip

Folikularni oblik je druga najčešća podvrsta nakon klasičnog tipa. Njegovi dijagnostički kriteriji su potpun manjak dobro formiranih papila, predominantno folikularni način rasta (> 50%) i prisutnost karakterističnih nuklearnih značajki za papilarni karcinom [13]. Njegovo biološko ponašanje jednako je klasičnom tipu

karcinoma [14]. Često metastazira u limfne čvorove u kojima obično pokazuje bolje razvijene papilarne oblike. Opisane su tri varijante folikularnog oblika. Makrofolikularna varijanta (1) sastoji se od velikih, koloidom ispunjenih folikula i sliči hiperplastičnom čvoru. Difuzna varijanta (2) u kojoj su oba ili jedan režanj štitnjače prožeti tumorom. Očahurena varijanta (3) kod koje dijagnoza počiva na nalazu karakterističnih nuklearnih značajki koje mogu biti prisutne difuzno ili žarišno.

Difuzno sklerozirajući podtip

Ovaj oblik tumora obično se javlja u mlađoj životnoj dobi i karakteriziran je difuznim zahvaćanjem jednog ili obaju režnjeva štitnjače, stromalnom fibrozom, limfocitnom infiltracijom, pločastom metaplazijom te obiljem psamomskih tjelešaca. Često metastazira u limfne čvorove vrata i pluća. Ekstratiroidno širenje je uobičajeno.

Solidni podtip

U njemu prevladavaju solidne nakupine tumorskih stanica, dok su papile i folikuli rijetki. Češće se javljaju u djece koja su bila podvrgnuta ionizirajućem zračenju. Prognoza za ovaj tip tumora u odraslih je nešto nepovoljnija [15].

Visokostanični (tall cell) podtip

Ovaj rijetki oblik građen je od stanica koje su dvostruko veće duljine od širine te imaju obilne eozinofilne citoplazme. Česte su mitoze, nekroza i ekstratiroidno širenje. Uglavnom se javlja kod starijih osoba i klinički se agresivnije ponaša.

Onkocitni podtip

Makroskopski rezna ploha je tamnosmeđe boje, dok se mikroskopski nalaze papile ili folikuli obloženi poligonalnim stanicama s obilnim eozinofilnim citoplazmama. Jezgre su klasične za papilarni karcinom. Sklon je široko invazivnom načinu rasta.

Warthinu sličan podtip

Histološka slika u ovom obliku nalik je na Warthinov tumor žlijezda slinovnica. Obilježava ga papilarna građa tumora, onkocitne citoplazme i tipične jezgre te jaka limfocitna infiltracija strome resica.

Svijetlostanični podtip

Klasični i folikularni oblik papilarnog karcinoma mogu biti sastavljeni od svijetlih stanica. Njihovo prepoznavanje je bitno kod metastatskih oblika u kojima nam pomažu imunohistokemijska bojanja na tireoglobulin i TTF-1.

1.3.3. Klasifikacijski sustavi

Iako se u kliničkoj praksi koriste brojni klasifikacijski sustavi i sustavi za određivanje stadija bolesti, najznačajniji i najčešće primjenjivan je TNM klasifikacijski sustav UICC/AJCC - međunarodnih udruženja za borbu protiv raka [16] (*tablica 2.*).

Kod TNM klasifikacijskog sustava slovo T se odnosi na status primarnog tumora, slovo N na status regionalnih limfnih čvorova, a slovo M na postojanje ili nepostojanje udaljenih metastaza. Dobre strane ovoga klasifikacijskog sustava su to što je jednostavan, lako pamtljiv i vrlo sličan s TNM klasifikacijama malignih tumora drugih sijela, dok se najveća zamjerka odnosi na određivanje granice od 2 cm za tumor T1. Brojni kliničari drže da je ta vrijednost neprimjerena i smatraju da bi se granica trebala spustiti barem na 1 cm, što predstavlja granicu za papilarni mikrokarcinom, zasebni entitet koji ima određene kliničko-patološke osobitosti [17-19].

Tablica 2. TNM klasifikacijski sustav za diferencirani karcinom štitnjače

Definicija		
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	
N0	Bez metastatskih čvorova	
N1a	Metastaze u regiju VI	
N1b	Metastaze u unilateralne, bilateralne, kontralateralne čvorove vrata ili u gornje medijastinalne čvorove	
Nx	Bez procjene limfnih čvorova	
M0	Bez udaljenih metastaza	
M1	Udaljene metastaze	
Mx	Bez procjene udaljenih metastaza	
Stadij bolesti		
	Bolesnici < 45 godina	Bolesnici ≥ 45 godina
Stadij I.	Bilo koji T, N, M0	T1N0M0
Stadij II.	Bilo koji T, N, M1	T2N0M0
Stadij III.		T3N0M0, T1-3N1aM0
Stadij IV.A		T4aN0M0, T4aN1aM0, T1-3N1bM0, T4aN1bM0
Stadij IV.B		T4b, bilo koji N, M0
Stadij IV.C		Bilo koji T, N, M1

Kako je među kliničarima postojala stvarna potreba za klasifikacijom kojom bi se prijeoperacijski prepoznali bolesnici povećanog rizika za lokoregionalni recidiv i smrtni ishod bolesti, a TNM klasifikacija nije mogla odgovoriti na te zahtjeve, u kliničkoj praksi su se pojavili klasifikacijski sustavi kod kojih se na temelju određenih parametara (dob, spol, veličina primarnog tumora, ekstratiroidno širenje...) bolesnici svrstavaju u skupine po rizičnosti. Pregled najznačajnijih klasifikacijskih sustava po rizičnosti prikazan je u *tablici 3*.

Tablica 3. Pregled najznačajnijih klasifikacijskih sustava za diferencirani karcinom štitnjače po rizičnosti

Klasifikacijski sustav	Rizični čimbenici	Primjena i raspodjela po skupinama rizičnosti
Mayo Clinic (AGES), Hay i sur., 1987.	Dob, histološki „grade“, proširenost tumora, veličina tumora	Papilarni karcinom štitnjače (4 skupine 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)
Mayo Clinic (MACIS), Hay i sur., 1993.	Dob (40g.), veličina tumora, kompletnost operacije, ekstratiroidna invazija, udaljene metastaze	Papilarni karcinom štitnjače (4 skupine rizičnosti)
Memorial Sloan Kettering (GAMES), Shaha i sur., 1994.	Dob (>45 g.), veličina tumora (4 cm), histološki „grade“, ekstratiroidna invazija, udaljene metastaze	Diferencirani karcinom štitnjače (niska, srednja i visoka rizičnost)
Ohio State University, Mazzaferi & Jhiang, 1994.	Veličina tumora, multicentričnost, lokalna invazija, lokoregionalne i udaljene metastaze	Diferencijani 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)
University of Alabama & MD Anderson, Beeken i sur., 2000.	Dob (>50 g.), udaljene metastaze	Papilarni karcinom štitnjače (niska, srednja i visoka rizičnost)

1.3.4. Kliničke osobitosti

Neke kliničke osobitosti uvelike razlikuju papilarni karcinom štitnjače od drugih malignih bolesti. Izuzmemo li neke tipove karcinoma kože, papilarni karcinom je maligna bolest s najboljom prognozom u ljudskom tijelu [9]. Uz primjereno i pravodobno liječenje specifično desetgodišnje preživljenje iznosi oko 96% [20, 21]. Upravo je ta činjenica zaslužna za brojna proturječja koja se pojavljuju u stručnoj i znanstvenoj literaturi vezano uz odabir optimalnog načina liječenja te bolesti. Druga osobitost papilarnog karcinoma je izrazit utjecaj dobi bolesnika na različito kliničko ponašanje tumora. Brojne studije su pokazale da je dob bolesnika pri postavljanju dijagnoze vrlo značajan neovisni čimbenik prognoze [21, 22]. Iz tog razloga je u TNM klasifikaciju diferenciranih tumora štitnjače kao bitan parametar ušla i dob bolesnika, pa se tako u bolesnika mlađih od 45 godina tumor klasificira u samo dva stadija, bez obzira na T, N i M kategoriju, za razliku od onih starijih od 45 godina, gdje se bolest proteže na četiri stadija. Dodatna posebnost papilarnog karcinoma očituje se u pojavi multiplih sinkronih žarišta tumora unutar žljezdanog parenhima, bilo u ipsilateralnom ili kontralateralnom režnju, s učestalošću od 18-46% [9]. Tako visoka učestalost multicentričnosti primarnog tumora pokušava se objasniti dvjema različitim teorijama. Jedna se zasniva na pretpostavci intraglandularnog perilimfatičnog širenja tumorskih stanica, tzv. teorija intraglandularnog metastaziranja, te druga teorija istovremene multicentrične tumorske transformacije koja u posljednje vrijeme ima sve više zagovaratelja [23, 24].

1.3.5. Putovi metastaziranja

Papilarni karcinom štitnjače metastazira predvidljivim sekvencijskim tokom prvo u zonu primarne limfatičke drenaže koju čine limfni čvorovi prednje regije vrata (regija VI.), a potom u zonu sekundarne limfatičke drenaže koju čine limfni čvorovi lateralnih regija vrata (regije II.-V.). Ponekad tumor metastazira u

nepredvidljivom obrascu te takve metastaze nazivamo preskačućim ili „*skip*“ metastazama. U grupi bolesnika s dokazanim metastazama u limfnim čvorovima vrata učestalost „*skip*“ metastaza je i do 20% [25-27]. Udaljene metastaze pojavljuju se većinom u poodmaklom stadiju bolesti i rijetko su prisutne u vrijeme postavljanja dijagnoze. Najčešće zahvaćeni organi su pluća, a zatim kosti, mozak, jetra i iznimno drugi organi [14, 15].

1.3.6. Terapijski pristup

Suvremena terapija papilarnog karcinoma štitnjače sastoji se od primarnog kirurškog liječenja, poslijeoperacijske radiojodne terapije i TSH supresijske hormonske terapije. Međutim, opseg samog kirurškog zahvata i dalje je predmet brojnih proturječja, kako za liječenje primarnog tumora tako i metastatske bolesti.

Za liječenje primarnog tumora u osnovi postoje dva različita pristupa. Prvi podrazumijeva totalnu tireoidektomiju u svih bolesnika bez obzira na veličinu tumora i dob bolesnika, dok drugi pristup zagovara manje radikalni zahvat – lobektomiju u bolesnika koji se prijeoperacijski procijene kao niskorizični. Zagovaratelji lobektomije kao značajnu prednost navode manji rizik kirurških komplikacija poput lezije povratnog laringealnog živca i trajnog hipoparatiroidizma [28, 29], no onkološki gledano je prilično teško prihvatiti lobektomiju kao dostatan zahvat imajući u vidu izrazitu sklonost multicentričnom rastu tumora. S druge strane, time je onemogućena poslijeoperacijska radiojodna ablacija, kao i primjena „*body scan*“ i serumskog tireoglobulina u ranom otkrivanju recidiva bolesti. Shodno tim činjenicama, većina kliničkih smjernica navodi da je optimalna terapija kod papilarnog karcinoma totalna tireoidektomija za sve bolesnike kojima je bolest dijagnosticirana prijeoperacijski [9, 30, 31].

Pitanje optimalnog liječenja metastatske bolesti također je otvoreno. Iako postoje radovi pa čak i meta analize koji pokazuju da status limfnih čvorova vrata prilikom postavljanja početne dijagnoze nema utjecaj na preživljenje [32], zaključak je posve drugačiji ako se kao parametar neuspjeha liječenja uzme i lokoregionalni recidiv bolesti. Tako su Beasley i suradnici [33] u svom radu našli

šest puta veći rizik regionalnog recidiva kod bolesnika koji su se primarno prezentirali s lateralnim metastazama vrata. Također, utjecaj regionalnih metastaza na konačan ishod bolesti uvelike ovisi i o nekim drugim čimbenicima poput spola i dobi bolesnika. Tako je, naprimjer, utjecaj regionalnih metastaza na vratu na nepovoljan ishod neusporedivo veći kod starijeg muškarca nego što bi bio kod mlađe ženske osobe. Iako se u literaturi mogu naći i drugi, potpuno proturječni stavovi [34, 35], većina autora smatra da je elektivna (profilaktična) disekcija prednje regije vrata potrebna tek u višim stadijima bolesti (stadiji III. i IV.), dok se elektivna disekcija lateralnih regija vrata ne preporučuje [33, 36]. Poseban prijedor odnosi se na opseg kirurškog zahvata kod metastaza u lateralnim regijama vrata, pa se u literaturi može naći široka lepeza preporučenih zahvata od radikalnijih rješenja poput modificirane radikalne disekcije vrata, preko raznih oblika selektivnih disekcija vrata, do vrlo pošteditnih odstranjenja isključivo uvećanih limfnih čvorova pojedinih regija (tzv. "*berry picking*" metoda). Dok Ito i suradnici [37], te Roh i suradnici [38] zagovaraju modificiranu radikalnu disekciju vrata kao optimalno rješenje kod svih bolesnika s klinički pozitivnim nalazom na vratu, drugi autori smatraju da je selektivna disekcija vrata regija II.-V. dovoljna za uspješno kirurško liječenje ove bolesti [27, 39-42]. Tzv. "*berry picking*" metoda kod koje se odstranjuju samo pojedini uvećani limfni čvorovi pojedinih regija i danas se primjenjuje u nekim ustanovama usprkos činjenici da postoje podaci u literaturi koji govore o velikoj učestalosti recidiva tumora nakon primjene ove metode [43].

1.4. Svrha rada

U Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC Zagreb u pravilu primjenjujemo selektivnu disekciju vrata regija II.-V. za liječenje metastaza papilarnog karcinoma štitnjače u lateralnim regijama vrata. Naše zapažanje da je metastaza u podregiji II.b vrlo rijetka pojava navelo nas je na promišljanje je li potrebna rutinska disekcija ove podregije u svakog bolesnika, pogotovo u svjetlu činjenice da disekcija ove podregije sa sobom nosi značajan komorbiditet u vidu lezije akcesornog živca i posljedičnih tegoba s funkcijom ramenog obruča [44, 45]. Iako većina autora zastupa tezu o opravdanosti rutinske disekcije podregije II.b [13, 27, 31, 37-39, 42, 43], u literaturi se 2007. i 2008. godine pojavljuju prve studije koje propituju ispravnost takvog stava [40, 41]. Iz tog razloga osmišljeno je prospektivno istraživanje koje bi uključilo bolesnike s papilarnim karcinomom štitnjače i dokazanim metastazama u lateralnim regijama vrata, a s ciljem utvrđivanja optimalnog opsega kirurškog zahvata za lateralne metastaze vrata, kao i uspostavljanja jasnih prijeoperacijskih kriterija o potrebi disekcije podregije II.b kod pojedinog bolesnika.

2. Hipoteza

1. Selektivna disekcija vrata regija II.-V. je optimalna kirurška metoda liječenja metastaza papilarnog karcinoma štitnjače u lateralnim regijama vrata.
2. Nije potrebna rutinska disekcija podregije vrata II.b kod svakog bolesnika s lateralnim metastazama vrata papilarnog karcinoma štitnjače s obzirom na učestalost metastaza u toj podregiji i poslijeoperacijskih komplikacija koje mogu nastati kao rezultat disekcije ove podregije.

3. Ciljevi istraživanja

Opći cilj:

1. Istražiti putove i učestalost metastaziranja papilarnog karcinoma štitnjače u lateralnim regijama vrata s posebnim osvrtom na podregiju II.b.

Specifični ciljevi:

1. Utvrditi incidenciju recidiva tumora u lateralnim regijama vrata u petogodišnjem praćenju nakon učinjene selektivne disekcije vrata regija II.-V.
2. Utvrditi potencijalne prediktivne čimbenike za pojavu metastaza u podregiji II.b.
3. Utvrditi pouzdanost prijeoperacijskog ultrazvuka (UZV) vrata i ciljane citološke punkcije kao metode otkrivanja pozitivnih limfnih čvorova u regiji II. u usporedbi s definitivnom patohistološkom analizom.
4. Postaviti jasne prijeoperacijske kriterije kod kojih bolesnika je potrebno podregiju II.b uključiti u disekciju.

4. Ispitanici i metode

Ovo istraživanje je provedeno na 53 bolesnika s metastazama papilarnog karcinoma štitnjače u lateralnim regijama vrata u vrijeme postavljanja inicijalne dijagnoze, koji su kirurški liječeni u Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC Zagreb u razdoblju od travnja 2004. godine do listopada 2008. godine. Prijeoperacijska dijagnostika, poslijeoperacijska radiojodna ablacija i daljnje redovito praćenje bolesnika provedeno je u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb, a potpuna patohistološka obrada materijala učinjena je u Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju KBC Zagreb.

Bolesnici su uključeni u istraživanje nakon što je svaki od njih na temelju potpune obaviještenosti svojevrijem pristao sudjelovati u istom te pristanak potvrdio vlastitim potpisom.

Kriterij za uključivanje u istraživanje bio je pozitivan nalaz za papilarni karcinom citološke punkcije pod kontrolom UZV-a primarnog tumora u štitnjači i barem jednog limfnog čvora u bilo kojoj od lateralnih regija vrata (II.-V.). Prema tome, u obzir su uzeti samo oni bolesnici kod kojih su metastaze u lateralnim regijama vrata bile prisutne u vrijeme postavljanja inicijalne dijagnoze.

Kriterij za isključenje iz istraživanja bila je naknadna pojava metastaza u lateralnim regijama vrata, nakon operacije primarnog tumora, potom anamneza nekog drugog kirurškog zahvata na vratu ili ozračivanja vrata. Razlog isključivanja tih bolesnika bio je potencijalni utjecaj prethodnog kirurškog zahvata na vratu ili ozračivanja vrata na fiziološku limfnu drenažu. Dodatni kriterij za isključenje bila je neprovedena poslijeoperacijska radiojodna terapija, a za utvrđivanje incidencije recidiva bolesti u petogodišnjem praćenju i gubitak iz protokola praćenja bolesnika.

Prijeoperacijska obrada uključivala je UZV vrata s ciljanom citološkom punkcijom limfnih čvorova vrata uz posebno izjašnjavanje o statusu limfnih čvorova regije II. Ultrazvučnu dijagnostiku provodili su specijalisti nuklearne

medicine s višegodišnjim iskustvom u UZV dijagnostici i ciljanoj citološkoj punkciji pod kontrolom UZV-a. MSCT vrata nije bio predviđen kao dio rutinske prijeoperacijske obrade, već je bio primijenjen kao dodatna obrada kod onih bolesnika kod kojih se sumnjalo na tumorsku infiltraciju i nekih nelimfatičkih struktura u lateralnom vratu.

Kod svih ispitanika kirurški zahvat je obavio isti operater. Svim ispitanicima je učinjena totalna tireoidektomija, disekcija prednje regije vrata (regija VI.) te selektivna disekcija vrata regija II.-V. Radi što veće objektivnosti i smanjenja mogućnosti pogreške, sam operater je na kraju operacije podijelio disektat na regije i podregije te već razvrstani materijal slao patologu.

Nakon fiksacije tkiva u 4% neutralnom formalinu iz masnog tkiva pojedine regije su izolirani limfni čvorovi, računao se njihov broj i mjerio njihov promjer. Potom se tkivo uklopilo u parafin i rezalo na rezove debljine 4 μm te bojalo standardnom metodom hematoksilin-eozinom. Histološki se analiziralo je li limfni čvor zahvaćen tumorom, te ako je zahvaćen postoji li infiltracija ili proboj čahure limfnog čvora.

Parametri koji su analizirani kao potencijalni prediktivni čimbenici metastaziranja u podregiju II.b jesu: dob (skupine), spol, najveći promjer primarnog tumora (skupine), strana primarnog tumora, multicentričnost, histološki podtip primarnog tumora, ekstratiroidno širenje primarnog tumora, broj pozitivnih čvorova u disektatu (skupine), ekstrakapsularni proboj metastatskog tumora, obostrane metastaze, pozitivna podregija II.a, pozitivna regija III., pozitivna regija IV., pozitivna regija V. te pozitivne sve resecirane regije (II.-V.).

Svim ispitanicima je poslijeoperacijski aplicirana aktivnost radioaktivnog joda-131 između 1,85 i 5,55 GBq u svrhu ablacije ostatnog tkiva štitnjače.

Prema prethodno dogovorenom protokolu praćenja ispitanika učinjen je kontrolni UZV vrata te je mjerena razina serumskog tireoglobulina svaka tri mjeseca u prvoj godini praćenja, a potom svakih šest mjeseci kroz najmanje pet godina. Tijekom čitavog razdoblja praćenja ispitanici su uzimali L-tiroksin kao supstitucijsku terapiju uz suprimirani TSH.

Obrada podataka učinjena je deskriptivnom i analitičkom statističkom metodom. Rezultati istraživanja prikazani su tablično i grafički. Prediktivni čimbenici za pojavu metastaza u podregiji II.b utvrđeni su logističkom regresijom u kojoj je zavisna varijabla bila pojavnost metastaza. Razlike u kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina analizirane su hi kvadrat testom. Potom je učinjena *stepwise* binarna logistička regresija u kojoj su se kao potencijalni prediktori pozitivnog nalaza u regiji II.b uključile bivarijatno značajne varijable. Osjetljivost i specifičnost testa kao i pozitivna i negativna prediktivna vrijednost korištene su za utvrđivanje pouzdanosti prijeoperacijskog UZV vrata i ciljane citološke punkcije kao metode otkrivanja pozitivnih limfnih čvorova u regiji II. u usporedbi s nalazom definitivne patohistološke analize.

Dobiveni rezultati su interpretirani na 5%-tnoj razini značajnosti ($p < 0,05$), a statistička analiza je provedena uporabom programske potpore StatsDirect, verzija 3.0.86.

5. Rezultati

Kriterije za ulazak u istraživanje ispunila su 53 ispitanika. Obostrane metastaze imalo je 8 ispitanika, tako da je ukupan broj analiziranih disektata bio 61. Opisni prikaz ispitivanog uzorka nalazi se u *tablici 4*.

Bilo je 13 muškaraca i 40 žena, što gotovo točno odgovara omjeru 3:1 u korist ženskog spola.

Najmlađi ispitanik imao je 11 godina, a najstariji 74. Medijan dobi iznosi 37 godina, a interkvartilni raspon (25.-75. percentila) je 23,5-52,5 godina.

Prema dobi ispitanici su svrstani u dvije skupine. U prvoj skupini su ispitanici mlađi od 45 godina, a u drugoj ispitanici u dobi od 45 godina i više. Granica među skupinama postavljena je na 45 godina, jer je upravo ta dob uzeta kao granica među stupnjevima proširenosti bolesti u TNM klasifikacijskom sustavu, kao i u nekim drugim klasifikacijskim sustavima (npr. GAMES) [32]. U skupini do 45 godina bila su 32 ispitanika (60,4%), a u skupini od 45 godina i više 21 ispitanik (39,6%).

Veličina primarnog tumora štitnjače kretala se u rasponu od 0,4 cm do 6 cm. Srednja veličina primarnog tumora ($\pm$ SD) bila je $2,27 \pm 1,7$ cm.

Prema najvećem promjeru primarnog tumora ispitanici su svrstani u dvije skupine. U prvoj skupini su ispitanici s primarnim tumorom manjim od 1 cm ili jednakim 1 cm, a u drugoj ispitanici s primarnim tumorom većim od 1 cm. Granica među skupinama postavljena je na 1 cm, jer je tom veličinom određena granica za papilarni mikrokarcinom, zasebni entitet s nekim kliničko-patološkim osobitostima [17-19, 46]. U skupini mikrokarcinoma bilo je 13 ispitanika (24,5%), a u skupini primarnih tumora većih od 1 cm 40 ispitanika (75,5%).

Tablica 4. Opisni prikaz ispitivanog uzorka

		N	%
Dob:skupine	<45 godina	32	60,4%
	≥45 godina	21	39,6%
Spol	Muški	13	24,5%
	Ženski	40	75,5%
Najveći promjer tumora: skupine	≤1 cm	13	24,5%
	>1 cm	40	75,5%
Lokalizacija primarnog tumora	Lijevo	13	24,5%
	Desno	23	43,4%
	Obostrano	17	32,1%
Multicentričnost	Ne	13	24,5%
	Da	40	75,5%
Ekstratiroidno širenje	Ne	24	45,3%
	Da	29	54,7%
Histološki podtip	Klasični papilarni Ca	43	81,1%
	Difuzno sklerozirajući Ca	7	13,2%
	Folikularna varijanta papilarnog Ca	3	5,7%
Ekstrakapsularno širenje*	Ne	30	49,2%
	Da	31	50,8%
Broj pozitivnih limfnih čvorova: skupine*	<5	32	52,5%
	≥5	29	47,5%
Obostrane metastaze	Ne	45	84,9%
	Da	8	15,1%
II.a*	Negativno	30	49,2%
	Pozitivno	31	50,8%
II.b*	Negativno	56	91,8%
	Pozitivno	5	8,2%
III.*	Negativno	17	27,9%
	Pozitivno	44	72,1%
IV.*	Negativno	20	32,8%
	Pozitivno	41	67,2%
V.*	Negativno	42	68,9%
	Pozitivno	19	31,1%
Pozitivne sve regije*	Ne	53	86,9%
	Da	8	13,1%

*Odnosi se na ukupan broj disektata (N=61)

S obzirom na lokalizaciju primarnog tumora 13 ispitanika je imalo tumor u lijevom režnju (24,5%), 23 ispitanika u desnom režnju (43,4%), a 17 ispitanika obostrano (32,1%).

Multicentričnost primarnog tumora nađena je u 40 ispitanika (75,5%), dok je samo 13 ispitanika (24,5%) imalo unilokularni tumor.

Ekstratiroidno širenje nađeno je u 29 ispitanika (54,7%), a 24 ispitanika bilo je bez ekstratiroidnog širenja (45,3%).

S obzirom na histološki podtip tumora 43 ispitanika je imalo klasični oblik papilarnog karcinoma (81,1%), 7 ispitanika je imao difuzno sklerozirajući podtip tumora (13,2%), a 3 su imala folikularnu varijantu papilarnog karcinoma (5,7%).

Od ukupno 61 analiziranog disektata u njih 31 (50,8%) je nađeno ekstrakapsularno širenje tumora (proboj tumora kroz kapsulu zahvaćenog limfnog čvora), dok u 30 disektata ekstrakapsularno širenje nije dokazano (49,2%).

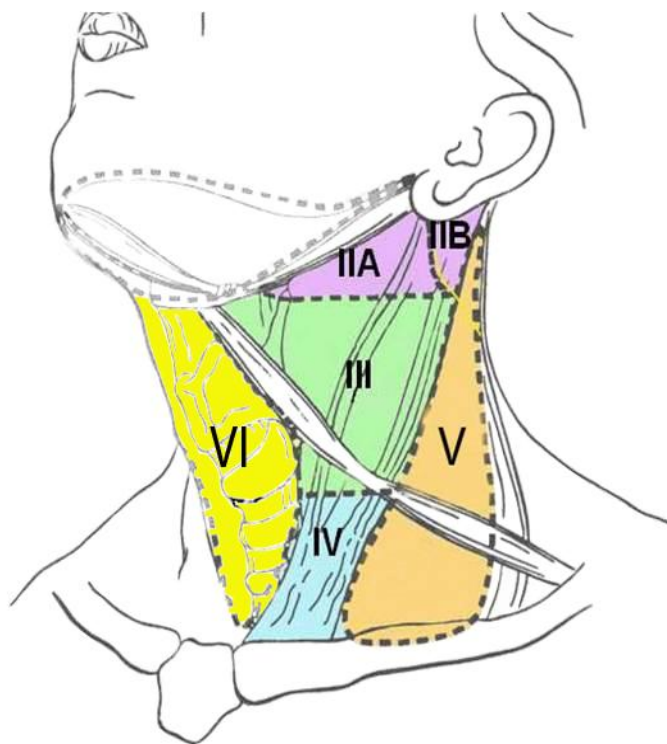
Najmanji broj izoliranih limfnih čvorova u disektatu bio je 10, a najveći 60. Prosječan broj izoliranih limfnih čvorova u disektatu ($\pm$ SD) iznosio je $29,87 \pm 11,6$.

Najmanji broj pozitivnih limfnih čvorova u disektatu iznosio je 1, a najveći 19. Prosječan broj pozitivnih limfnih čvorova u disektatu ($\pm$ SD) iznosio je $5,05 \pm 4$.

Prema broju pozitivnih limfnih čvorova disektati su svrstani u dvije skupine. U prvoj skupini su disektati s manje od 5 pozitivnih čvorova, a u drugoj disektati s 5 i više pozitivnih čvorova. Broj od 5 pozitivnih čvorova je određen kao granica između ove dvije skupine, jer je to prosječan broj pozitivnih čvorova svih disektata. U skupini do 5 pozitivnih čvorova bila su 32 disektata (52,5%), a u skupini od 5 i više pozitivnih čvorova 29 disektata (47,5%).

Obostrane metastaze u lateralnim regijama vrata dokazane su u 8 ispitanika (15,1%), dok je u 45 ispitanika (84,9%) metastaziranje bilo jednostrano.

U 9 ispitanika (17%) dokazane su metastaze u lateralnim regijama vrata bez zahvaćanja limfnih čvorova prednje vratne regije (regija VI.). Takve metastaze nazivamo preskačuće ili „skip“ metastaze.



VI	83%	44/53
IIa	50,8%	31/61
IIb	8,2%	5/61
III	72,1%	44/61
IV	67,2%	41/61
V	31,1%	19/61

Slika 2. Slikovni prikaz učestalosti metastaziranja u pojedine regije i podregije vrata (preuzeto i adaptirano sa www.springerimages.com)

Metastaze u svim lateralnim regijama vrata dokazane su u 8 disektata (13,1%), a u 53 disektata (86,9%) od metastaza je bila pošteđena barem jedna lateralna regija.

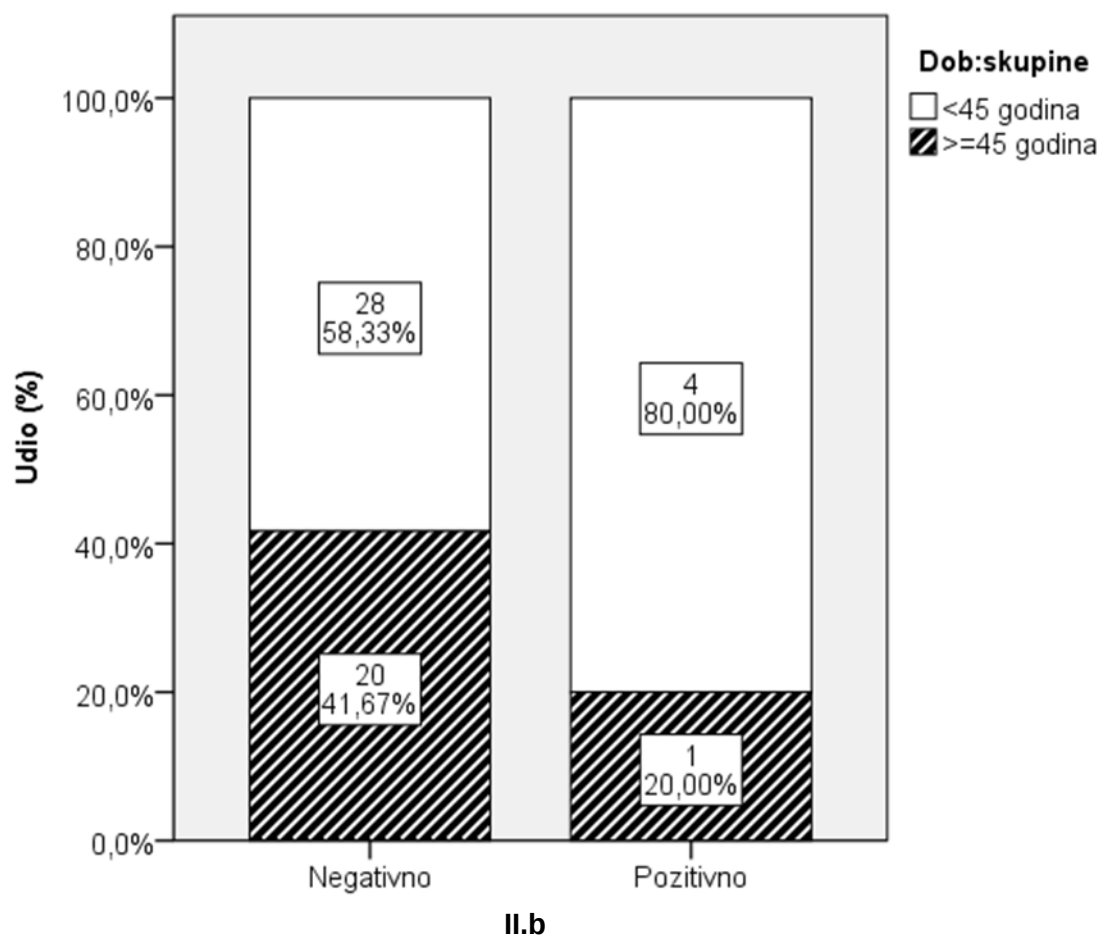
Od lateralnih regija vrata najčešće zahvaćena metastatskim procesom bila je regija III. i bila je pozitivna u 44 disektata (72,1%). Nakon nje po učestalosti slijedi regija IV. koja je bila pozitivna u 41 disektatu (67,2%), potom podregija II.a s pozitivnim nalazom u 31 disektatu (50,8%) i regija V. s pozitivnim nalazom u 19 disektata (31,1%). Od svih lateralnih regija i podregija vrata podregija II.b je bila najrjeđe zahvaćena te je bila pozitivna u samo 5 disektata (8,2%). Slikovni prikaz zahvaćenosti pojedinih regija i podregija vrata nalazi se na *slici 2*.

U *tablici 5.* i na *slici 3.* prikazana je pojavnost metastaza u podregiju II.b u odnosu na dobne skupine. Od 5 ispitanika koji su imali pozitivnu podregiju II.b, 4 su bili iz skupine mlađih od 45 godina, a samo jedan iz skupine starijih od 45 godina. Analizom rezultata, međutim, nije nađena statistički značajna povezanost između dobi ispitanika i metastaziranja u podregiju II.b ($p=0,346$).

Tablica 5. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na dobne skupine

			Dob:skupine		Ukupno
			<45 godina	≥45 godina	
II.b	Negativno	N	28	20	48
		%	58,3%	41,7%	100,0%
	Pozitivno	N	4	1	5
		%	80,0%	20,0%	100,0%
Ukupno	N	32	21	53	
	%	60,4%	39,6%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	0,889	1	0,346
Ukupno	53		



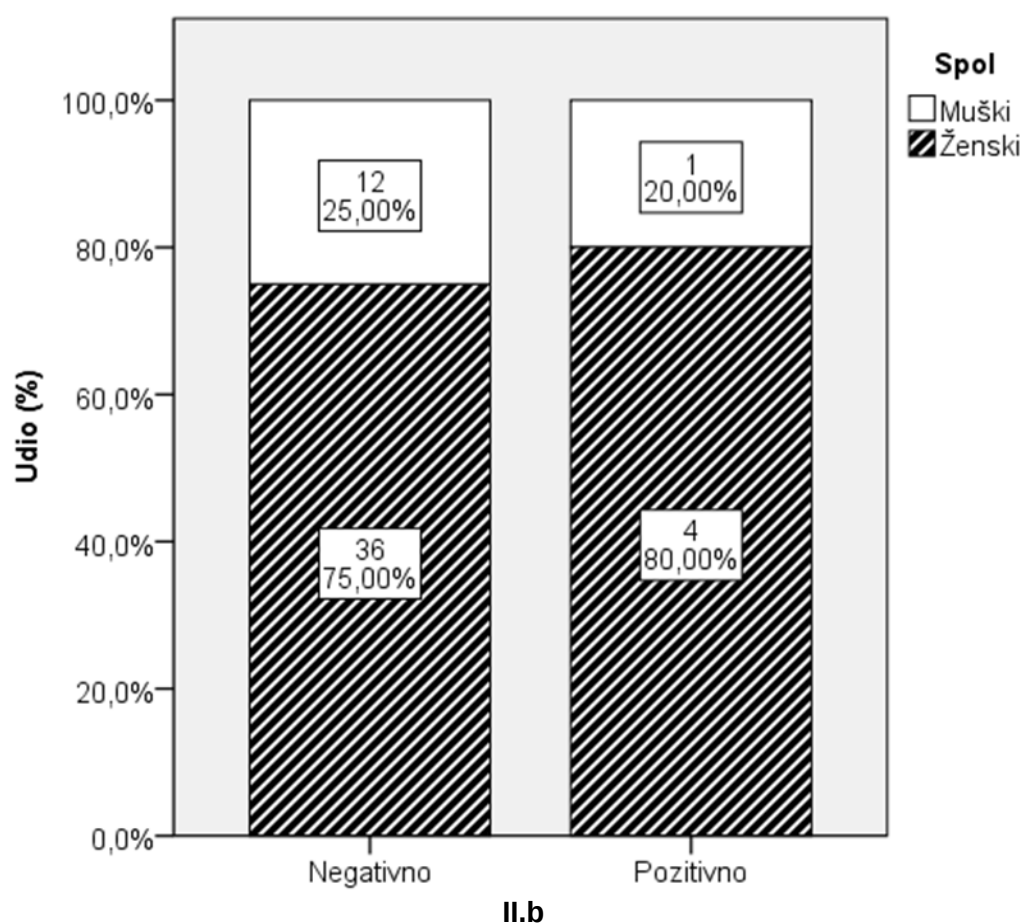
Slika 3. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na dobne skupine

U *tablici 6.* i na *slici 4.* prikazana je pojava metastaza u podregiji II.b u odnosu na spol ispitanika. Od 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b, 4 ispitanika su bile žene, a samo jedan muškarac. Nije, međutim, dokazana statistički značajna povezanost između spola ispitanika i metastaziranja u podregiju II.b ($p=0,805$).

Tablica 6. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na spol

			Spol		Ukupno
			Muški	Ženski	
II.b	Negativno	N	12	36	48
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	Pozitivno	N	1	4	5
		%	20,0%	80,0%	100,0%
Ukupno	N		13	40	53
	%		24,5%	75,5%	100,0%

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	0,061	1	0,805
Ukupno	53		



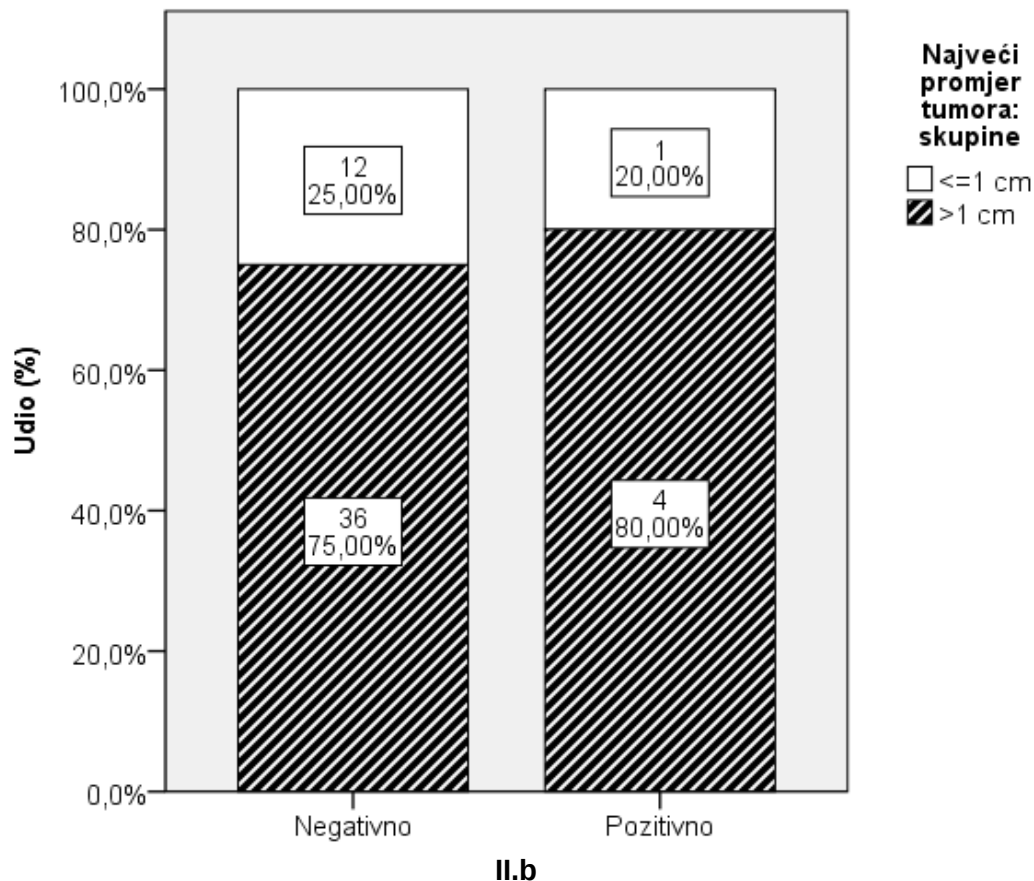
Slika 4. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na spol

U *tablici 7.* i na *slici 5.* prikazana je pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na najveći promjer primarnog tumora. Od 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b, kod jednog ispitanika je tumor bio manji od 1 cm (skupina mikrokarcinoma), a kod 4 ispitanika veći od 1 cm. Nije nađena statistički značajna povezanost između najvećeg promjera primarnog tumora i metastaziranja u podregiju II.b ($p=0,805$).

Tablica 7. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na najveći promjer primarnog tumora

			Najveći promjer tumora: skupine		Ukupno
			≤1 cm	>1 cm	
II.b	Negativno	N	12	36	48
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	Pozitivno	N	1	4	5
		%	20,0%	80,0%	100,0%
Ukupno		N	13	40	53
		%	24,5%	75,5%	100,0%

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	0,061	1	0,805
Ukupno	53		



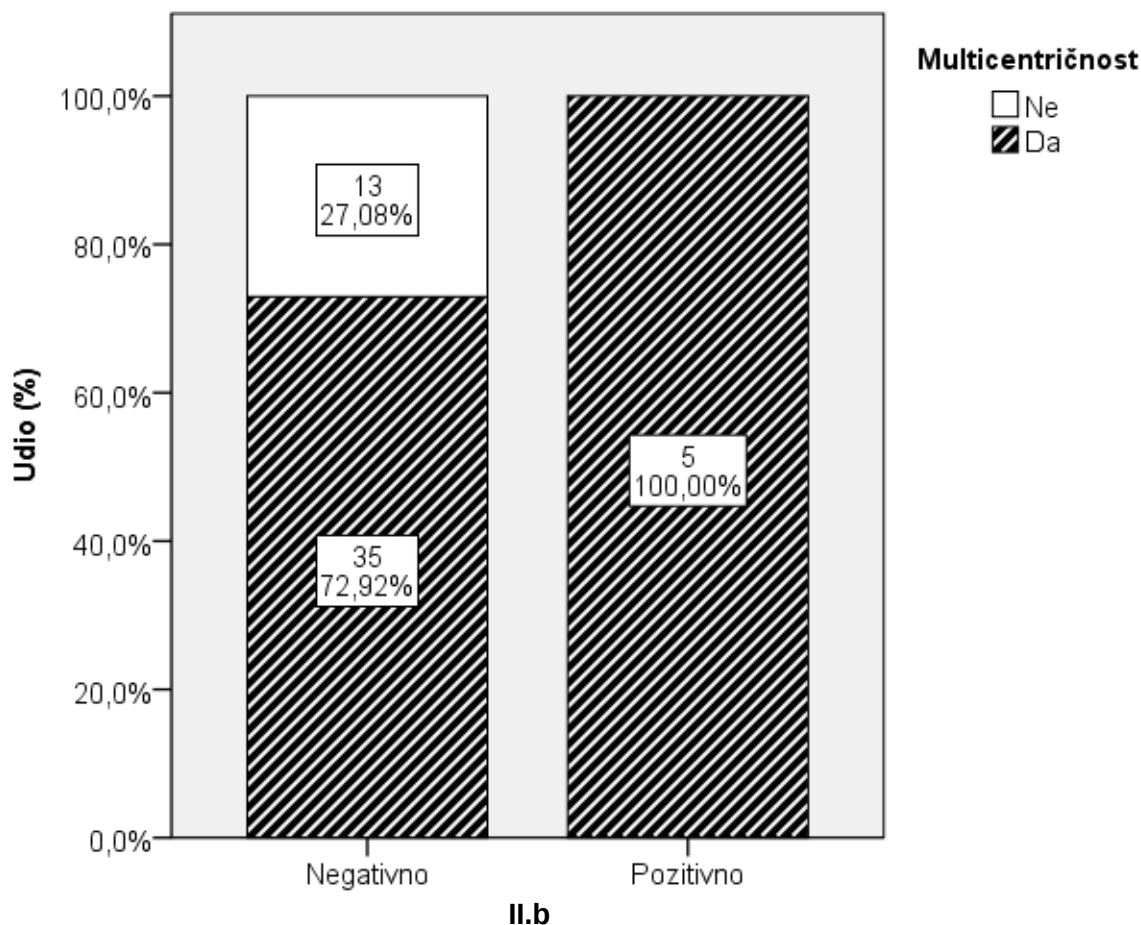
Slika 5. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na najveći promjer primarnog tumora

U *tablici 8.* i na *slici 6.* prikazana je pojava metastaza u podregiji II.b u odnosu na multicentričnost primarnog tumora. Iako je svih 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b ujedno imalo i multicentričan primarni tumor, nije nađena statistički značajna povezanost između multicentričnosti primarnog tumora i metastaziranja u podregiju II.b ($p=0,18$).

Tablica 8. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na multicentričnost primarnog tumora

			Multicentričnost		Ukupno
			Ne	Da	
II.b	Negativno	N	13	35	48
		%	27,1%	72,9%	100,0%
	Pozitivno	N	0	5	5
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	13	40	53
		%	24,5%	75,5%	100,0%

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	1,794	1	0,180
Ukupno	53		



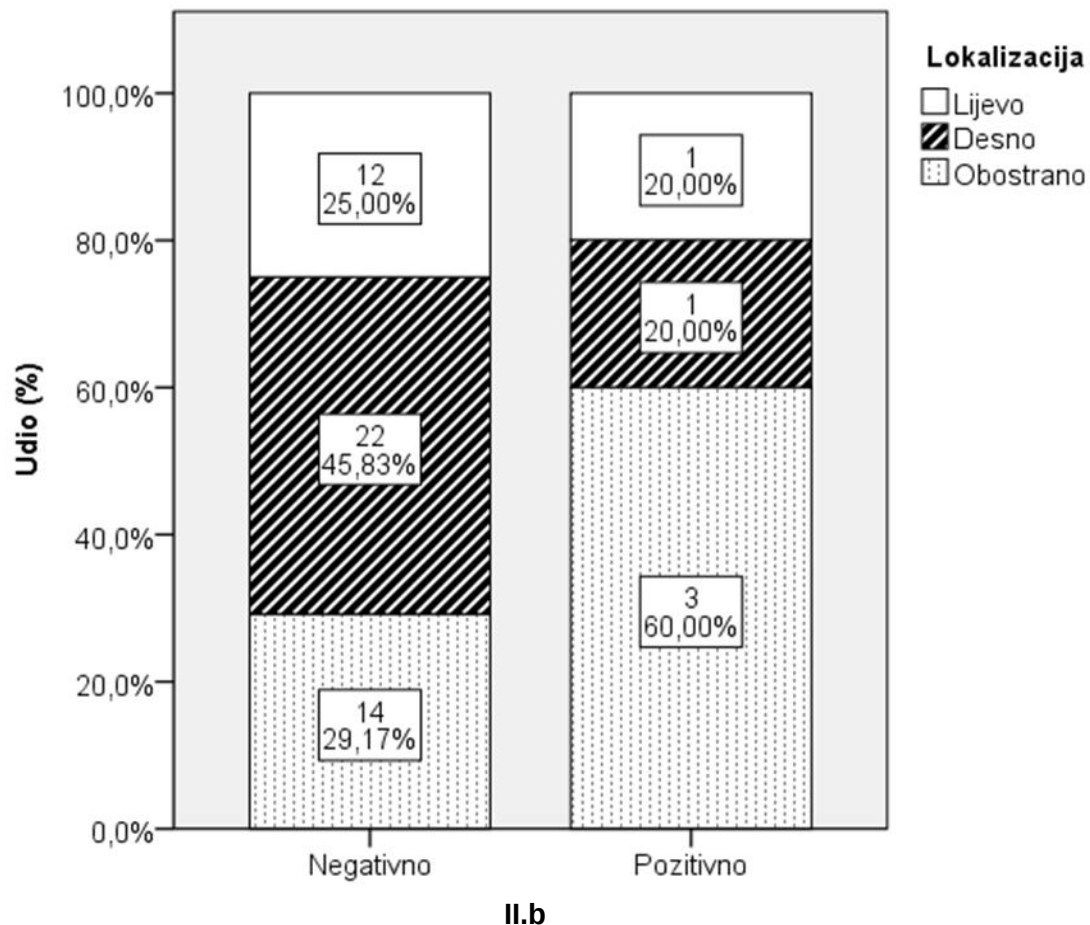
Slika 6. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na multicentričnost primarnog tumora

U *tablici 9.* i na *slici 7.* prikazana je pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na lokalizaciju primarnog tumora. Od 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b, kod 3 ispitanika je primarni tumor nađen u oba režnja štitnjače, dok je jedan ispitanik imao primarni tumor u lijevom, te jedan u desnom režnju. Nije nađena statistički značajna povezanost između lokalizacije primarnog tumora i metastaziranja u podregiju II.b ($p=0,353$).

Tablica 9. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na lokalizaciju primarnog tumora

			Lokalizacija			Ukupno
			Lijevo	Desno	Obostrano	
II.b	Negativno	N	12	22	14	48
		%	25,0%	45,8%	29,2%	100,0%
	Pozitivno	N	1	1	3	5
		%	20,0%	20,0%	60,0%	100,0%
Ukupno	N	13	23	17	53	
	%	24,5%	43,4%	32,1%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	2,085	2	0,353
Ukupno	53		



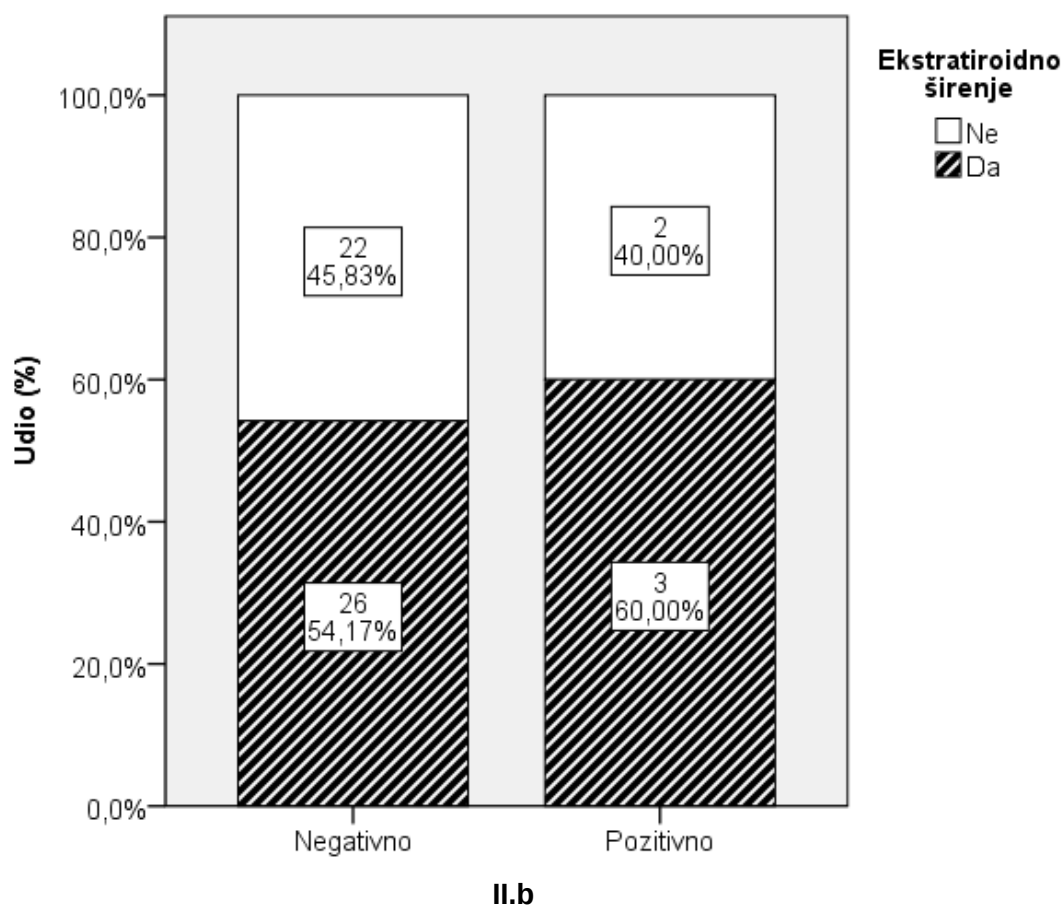
Slika 7. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na lokalizaciju primarnog tumora

U *tablici 10.* i na *slici 8.* prikazana je pojava metastaza u podregiji II.b u odnosu na ekstratiroidno širenje primarnog tumora. Od 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b, kod 3 ispitanika je dokazano ekstratiroidno širenje primarnog tumora, dok kod 2 ispitanika nije bilo ekstratiroidnog širenja. Nije nađena statistički značajna povezanost između ekstratiroidnog širenja primarnog tumora i metastaziranja u podregiju II.b ($p=0,803$).

Tablica 10. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na ekstratiroidno širenje primarnog tumora

			Ekstratiroidno širenje		Ukupno
			Ne	Da	
II.b	Negativno	N	22	26	48
		%	45,8%	54,2%	100,0%
	Pozitivno	N	2	3	5
		%	40,0%	60,0%	100,0%
Ukupno	N	24	29	53	
	%	45,3%	54,7%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	0,062	1	0,803
Ukupno	53		



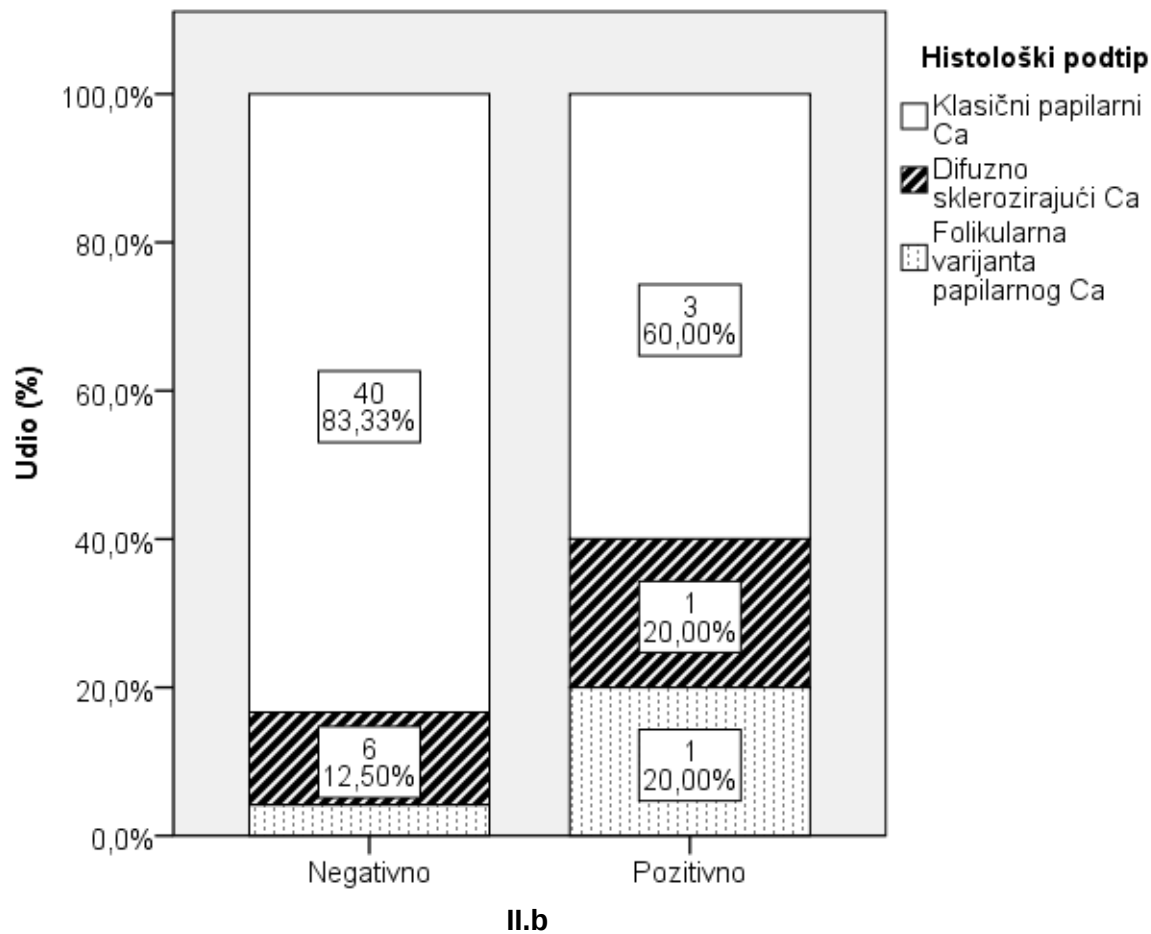
Slika 8. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na ekstratiroidno širenje primarnog tumora

U *tablici 11.* i na *slici 9.* prikazana je pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na histološki podtip primarnog tumora. Od 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b, kod 3 ispitanika je nađen klasični oblik papilarnog karcinoma, kod jednog difuzno sklerozirajući podtip, te kod jednog folikularna varijanta papilarnog karcinoma. Nije nađena statistički značajna povezanost između histološkog podtipa primarnog tumora i metastaziranja u podregiju II.b ($p=0,286$).

Tablica 11. Pojavnost metastaza u podregiji IIb u odnosu na histološki podtip primarnog tumora

			Histološki podtip			Ukupno
			Klasični papilarni Ca	Difuzno sklerozirajući Ca	Folikularna varijanta papilarnog Ca	
II.b	Negativno	N	40	6	2	48
		%	83,3%	12,5%	4,2%	100,0%
	Pozitivno	N	3	1	1	5
		%	60,0%	20,0%	20,0%	100,0%
Ukupno	N	43	7	3	53	
	%	81,1%	13,2%	5,7%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	2,502	2	0,286
Ukupno	53		



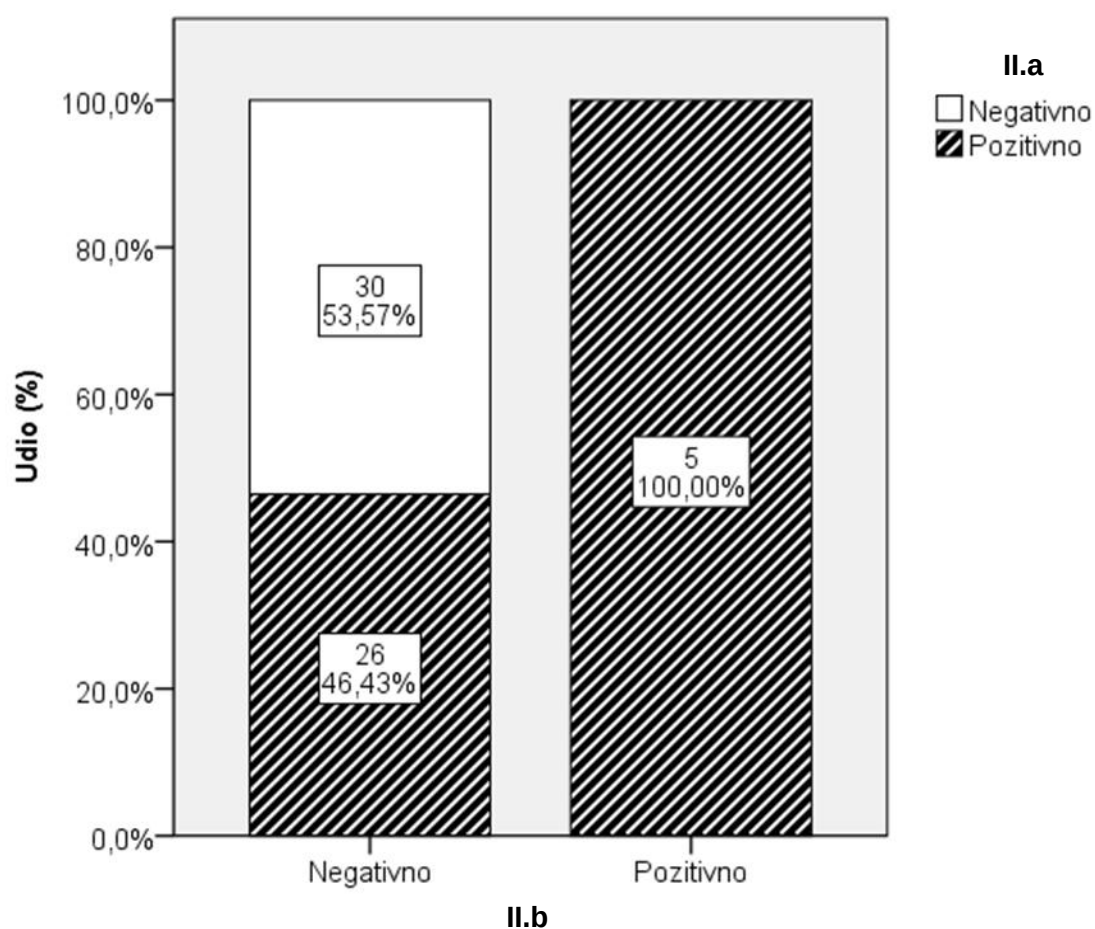
Slika 9. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na histološki podtip primarnog tumora

U *tablici 12.* i na *slici 10.* prikazana je pojava metastaza u podregiji II.b u odnosu na podregiju II.a. Svih 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b bilo je ujedno pozitivno i u podregiji II.a, a povezanost između pozitivnog nalaza u podregiji II.b i II.a je statistički značajna ($p=0,022$).

Tablica 12. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na podregiju II.a

			II.a		Ukupno
			Negativno	Pozitivno	
II.b	Negativno	N	30	26	56
		%	53,6%	46,4%	100,0%
	Pozitivno	N	0	5	5
		%	,0%	100,0%	100,0%
Ukupno	N	30	31	61	
	%	49,2%	50,8%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	5,271	1	0,022
Ukupno	61		



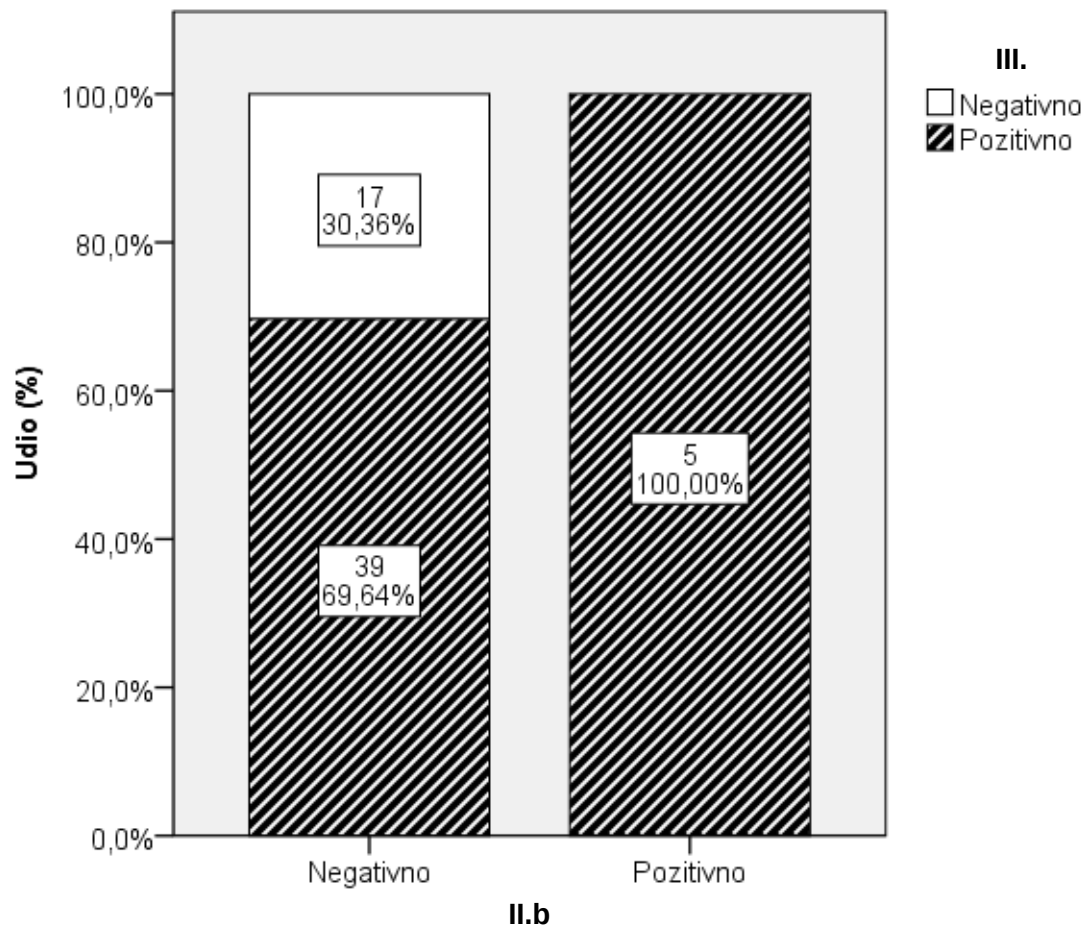
Slika 10. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na podregiju II.a

U *tablici 13.* i na *slici 11.* prikazana je pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na regiju III. Iako je svih 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b bilo ujedno pozitivno i u regiji III., nije dokazana statistički značajna povezanost između pozitivnog nalaza u podregiji II.b i regiji III. ($p=0,147$).

Tablica 13. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na regiju III.

			III.		Ukupno
			Negativno	Pozitivno	
II.b	Negativno	N	17	39	56
		%	30,4%	69,6%	100,0%
	Pozitivno	N	0	5	5
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Ukupno	N	17	44	61	
	%	27,9%	72,1%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	2,104	1	0,147
Ukupno	61		



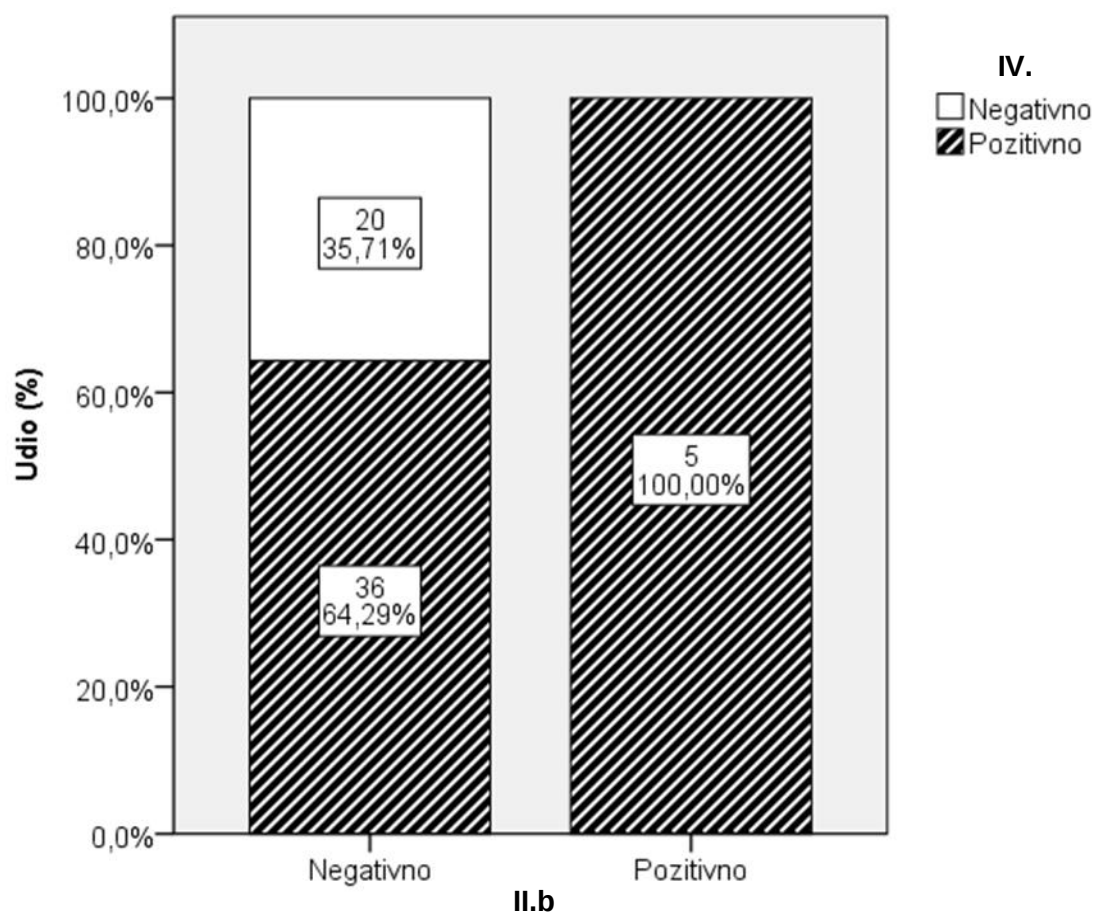
Slika 11. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na regiju III.

U *tablici 14.* i na *slici 12.* prikazana je pojava metastaza u podregiji II.b u odnosu na regiju IV. Svih 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b bilo je ujedno pozitivno i u regiji IV. Međutim, nije dokazana statistički značajna povezanost između pozitivnog nalaza u podregiji II.b i regiji IV. ($p=0,103$).

Tablica 14. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na regiju IV.

			IV.		Ukupno
			Negativno	Pozitivno	
II.b	Negativno	N	20	36	56
		%	35,7%	64,3%	100,0%
	Pozitivno	N	0	5	5
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Ukupno	N		20	41	61
	%		32,8%	67,2%	100,0%

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	2,657	1	0,103
Ukupno	61		



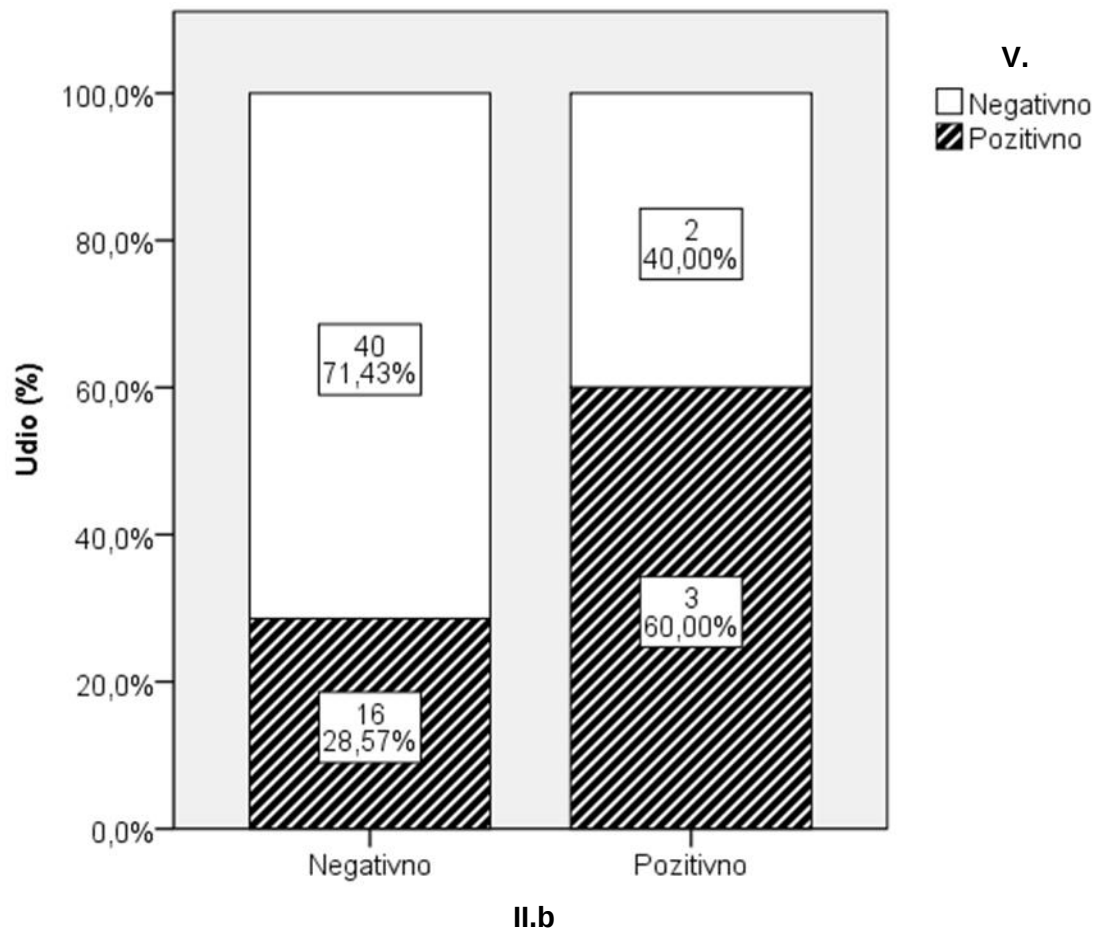
Slika 12. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na regiju IV.

U *tablici 15.* i na *slici 13.* prikazana je pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na regiju V. Od 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b, 3 su bila pozitivna i u regiji V., dok je kod 2 ispitanika regija V. bila negativna. Nije dokazana statistički značajna povezanost između pozitivnog nalaza u podregiji II.b i regiji V. ($p=0,146$).

Tablica 15. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na regiju V.

			V.		Ukupno
			Negativno	Pozitivno	
II.b	Negativno	N	40	16	56
		%	71,4%	28,6%	100,0%
	Pozitivno	N	2	3	5
		%	40,0%	60,0%	100,0%
Ukupno	N	42	19	61	
	%	68,9%	31,1%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	2,114	1	0,146
Ukupno	61		



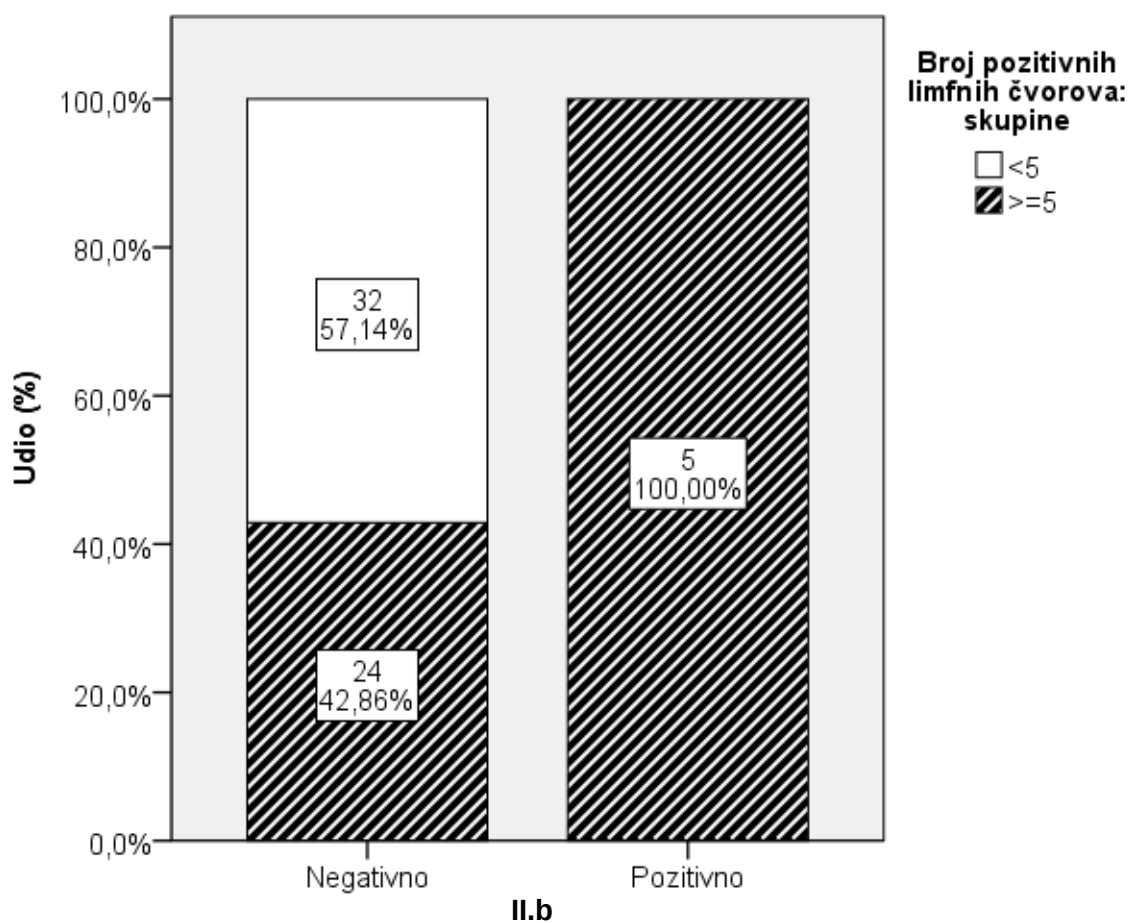
Slika 13. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na regiju V.

U *tablici 16.* i na *slici 14.* prikazana je pojava metastaza u podregiji II.b u odnosu na broj pozitivnih limfnih čvorova u disektatu. Svih 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b imali su 5 ili više pozitivnih limfnih čvorova u disektatu, a povezanost između pozitivnog nalaza u podregiji II.b i broja pozitivnih limfnih čvorova u disektatu je statistički značajna ($p=0,014$).

Tablica 16. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na broj pozitivnih limfnih čvorova u disektatu

			Broj pozitivnih limfnih čvorova: skupine		Ukupno
			<5	≥5	
II.b	Negativno	N	32	24	56
		%	57,1%	42,9%	100,0%
	Pozitivno	N	0	5	5
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Ukupno	N	32	29	61	
	%	52,5%	47,5%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	6,01	1	0,014
Ukupno	61		



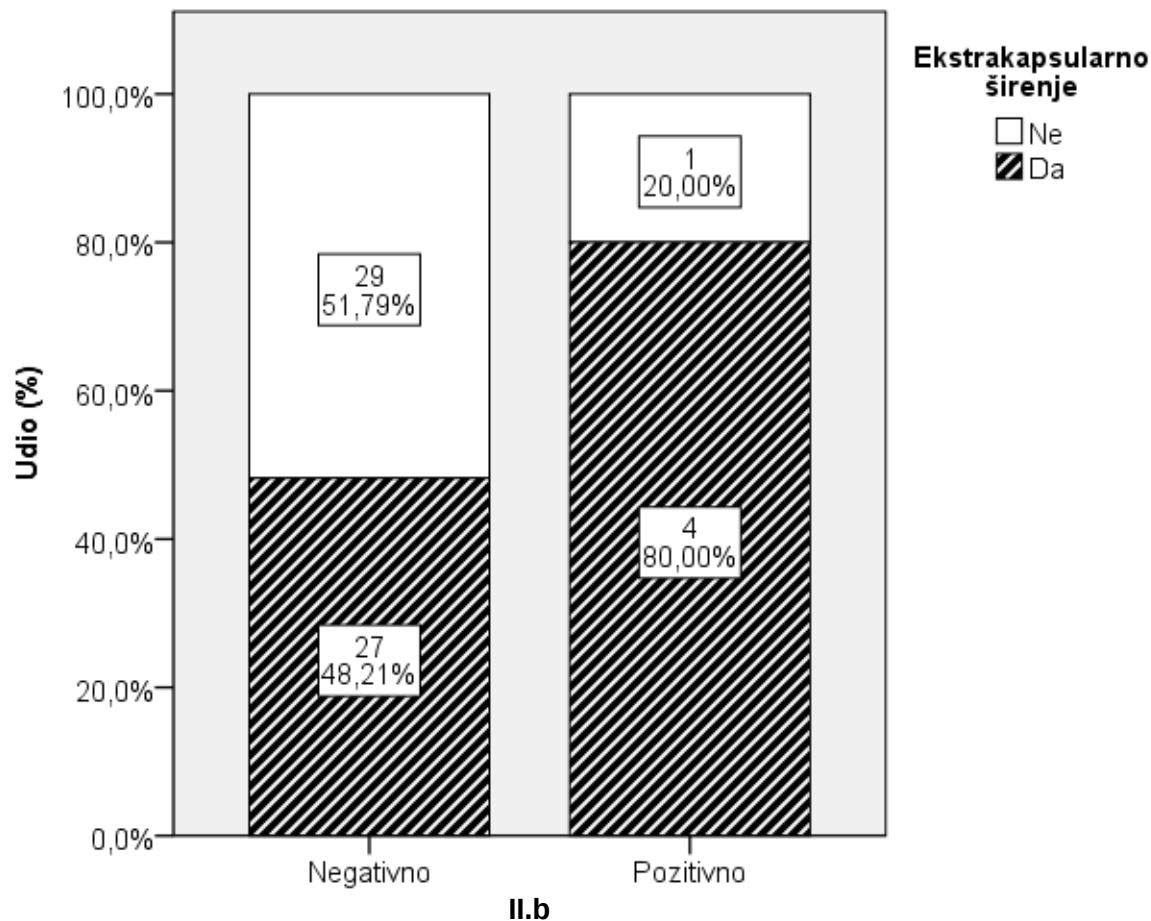
Slika 14. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na broj pozitivnih limfnih čvorova u disektatu

U *tablici 17.* i na *slici 15.* prikazana je pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na ekstrakapsularno širenje metastatskog tumora. Od 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b, kod 4 je dokazano ekstrakapsularno širenje, a kod jednog ispitanika ekstrakapsularnog širenja nije bilo. Nije nađena statistički značajna povezanost između pozitivnog nalaza u podregiji II.b i ekstrakapsularnog širenja metastatskog tumora ($p=0,173$).

Tablica 17. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na ekstrakapsularno širenje metastatskog tumora

			Ekstrakapsularno širenje		Ukupno
			Ne	Da	
II.b	Negativno	N	29	27	56
		%	51,8%	48,2%	100,0%
	Pozitivno	N	1	4	5
		%	20,0%	80,0%	100,0%
Ukupno	N	30	31	61	
	%	49,2%	50,8%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	1,856	1	0,173
Ukupno	61		



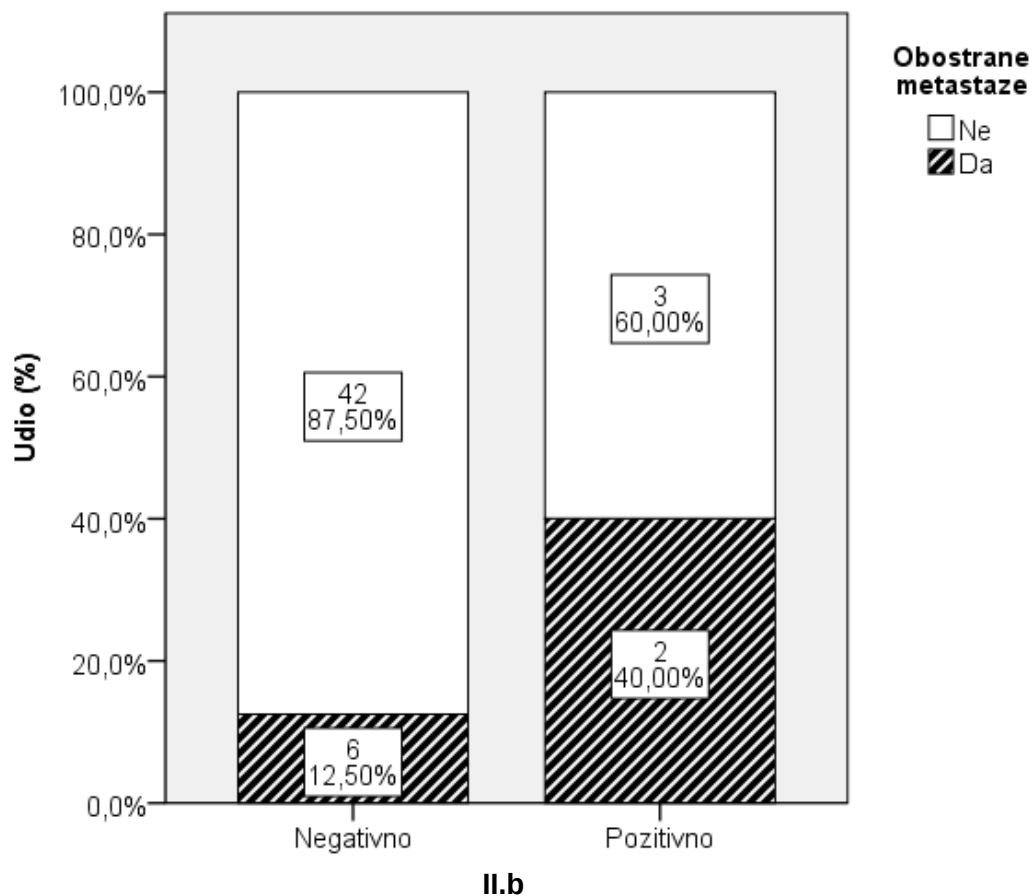
Slika 15. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na ekstrakapsularno širenje metastatskog tumora

U *tablici 18.* i na *slici 16.* prikazana je pojava metastaza u podregiji II.b u odnosu na obostrano metastaziranje u lateralne regije vrata. Od 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b, 3 ispitanika nisu imali obostrane metastaze, a 2 jesu. Nije dokazana statistički značajna povezanost između pozitivnog nalaza u podregiji II.b i obostranih metastaza u lateralnim regijama vrata ($p=0,102$).

Tablica 18. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na obostrano metastaziranje u lateralne regije vrata

			Obostrane metastaze		Ukupno
			Ne	Da	
II.b	Negativno	N	42	6	48
		%	87,5%	12,5%	100,0%
	Pozitivno	N	3	2	5
		%	60,0%	40,0%	100,0%
Ukupno	N	45	8	53	
	%	84,9%	15,1%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	2,672	1	0,102
Ukupno	53		



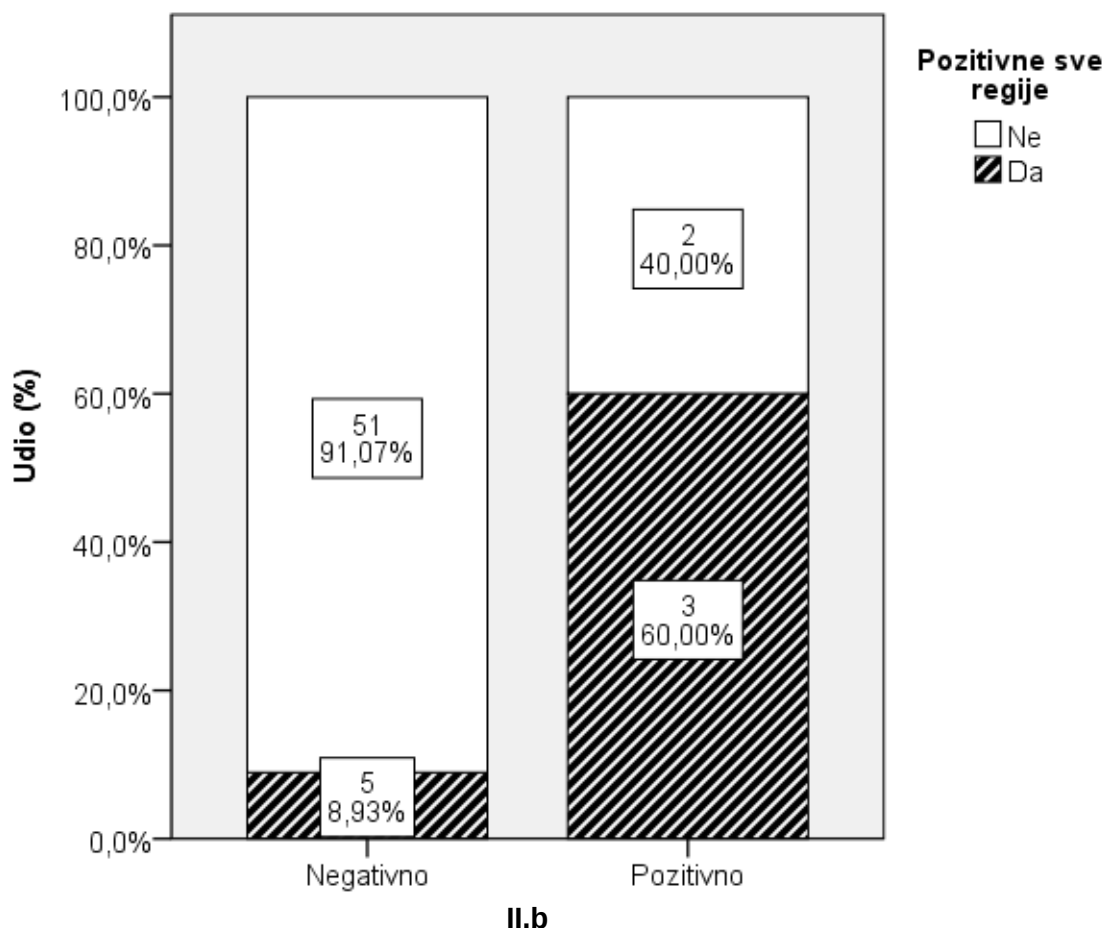
Slika 16. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na obostrano metastaziranje u lateralne regije vrata

U *tablici 19.* i na *slici 17.* prikazana je pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na pozitivan nalaz svih reseciranih regija. Od 5 ispitanika s pozitivnim nalazom u podregiji II.b, 3 ispitanika su imali pozitivan nalaz u svim reseciranim regijama vrata, a 2 nisu. Povezanost između pozitivnog nalaza u podregiji II.b i pozitivnog nalaza svih reseciranih regija vrata je statistički značajna ($p=0,001$).

Tablica 19. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na pozitivan nalaz svih reseciranih regija

			Pozitivne sve regije		Ukupno
			Ne	Da	
II.b	Negativno	N	51	5	56
		%	91,1%	8,9%	100,0%
	Pozitivno	N	2	3	5
		%	40,0%	60,0%	100,0%
Ukupno	N	45	8	53	
	%	86,9%	13,1%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
Hi kvadrat test	10,51	1	0,001
Ukupno	61		



Slika 17. Pojavnost metastaza u podregiji II.b u odnosu na pozitivan nalaz svih reseciranih regija

U *tablici 20.* prikazani su rezultati *stepwise* binarne logističke regresije u kojoj su se kao potencijalni prediktori pozitivnog nalaza u podregiji II.b uključile bivarijatno značajne varijable (pozitivna podregija IIa, pozitivne sve regije, te broj pozitivnih limfnih čvorova). Model je kao jedinu značajnu varijablu prepoznao pozitivnost svih reseciranih regija (OR=15,3 , 95%CI:2,1-114.3). Omjer izgleda upućuje na to da pozitivnost svih reseciranih regija povećava izgleda za pozitivnost podregije II.b 15,3 puta. Regresijski model je statistički značajan (P=0,008) te objašnjava 25% varijance.

Tablica 20. Stepwise binarna logistička regresija predikcije pripadnosti skupini s pozitivnim nalazom u podregiji II.b

Značajne varijable nakon prvog koraka (Step 1)

	B	S.E.	Wald	df	P	OR	95% CI	
							Lower	Upper
Pozitivne sve regije	2,73	1,03	7,07	1,00	0,008	15,30	2,05	114,32
Konstanta	-3,24	0,72	20,19	1,00	<0,001	0,04		

Varijable isključene nakon prvog koraka (Step 1)

		Score	df	P
Varijable	Pozitivna podregija IIa	2,711	1	0,100
	Broj pozitivnih limfnih čvorova	3,167	1	0,075
Ukupna statistika		4,519	2	0,104

Za utvrđivanje pouzdanosti prijeoperacijskog UZV vrata i ciljane citološke punkcije kao metode otkrivanja pozitivnih limfnih čvorova u regiji II. u usporedbi s nalazom definitivne patohistološke analize korištena je osjetljivost i specifičnost testa kao i pozitivna i negativna prediktivna vrijednost. U *tablici 21.* prikazana je usporedba nalaza citološke punkcije pod kontrolom UZV-a i definitivne patohistološke analize regije II. Od ukupno 61 analiziranog disektata, 31 disektat je bio pozitivan u regiji II. na definitivnoj patohistološkoj analizi (50,8%). Od toga, stvarno pozitivnih (pozitivni koji su ispravno prepoznati kao pozitivni) je bilo 80,65% (25/31), stvarno negativnih (negativni koji su ispravno prepoznati kao negativni) 93,3% (28/30), lažno pozitivnih (negativni koji su krivo prepoznati kao pozitivni) 6,67% (2/30) te lažno negativnih (pozitivni koji su krivo prepoznati kao negativni) 19,35% (6/31). Podudarnost nalaza citološke punkcije pod kontrolom UZV-a i definitivne patohistološke analize regije II. je vrlo visoka i statistički značajna ($p < 0,001$).

Tablica 21. Usporedba nalaza citološke punkcije pod kontrolom UZV-a i definitivne patohistološke analize regije II.

			PHD REGIJA II.		Ukupno
			Negativno	Pozitivno	
CITOLOGIJA REGIJA II.	Negativno	N	28	6	34
		%	82,4%	17,6%	100,0%
	Pozitivno	N	2	25	27
		%	7,4%	92,6%	100,0%
Ukupno		N	30	31	61
		%	49,2%	50,8%	100,0%

		Vrijednost	Standardna greška	Aproks. T	p
Mjera podudarnosti	Kappa	0,738	0,086	5,080	<0,001
Ukupno		61			

Tablica 22. Osjetljivost i specifičnost testa, pozitivna i negativna prediktivna vrijednost te dijagnostički omjer izgleda

Prediktivna vrijednost pozitivnog testa (95% CI)	92,59% (75,71% - 99,09%)
Prediktivna vrijednost negativnog testa (95% CI)	82,35% (65,47% - 93,24%)
Osjetljivost (95% CI)	80,65% (62,53% - 92,55%)
Specifičnost (95% CI)	93,33% (77,93% - 99,18%)
Likelihood Ratio - pozitivni test (95% CI)	12,09 (3,72 - 44,02)
Likelihood Ratio - negativni test (95% CI)	0,21 (0,10 - 0,39)
Dijagnostički omjer izgleda (95% CI)	58,33 (9,41 - 572,82)

Podaci u *tablici 22.* prikazuju koja je pozitivna i negativna prediktivna vrijednost citološke punkcije pod kontrolom UZV-a, te osjetljivost i specifičnost u odnosu na patohistološke nalaze. U svemu su izrazito visoke vrijednosti, tako da se može zaključiti kako citologija ima visoku prediktivnu vrijednost za patohistološki nalaz.

Od 53 ispitanika koji su ušli u istraživanje i čiji su disektati analizirani kriterij minimalnog petogodišnjeg praćenja ispitanika prema prije definiranom protokolu ispunilo je njih 44. Prema tome, 9 ispitanika koji su izgubljeni iz protokola praćenja isključeno je iz dijela istraživanja koji se odnosio na incidenciju recidiva tumora u lateralnim regijama vrata tijekom razdoblja praćenja. Najčešći razlog isključivanja bio je neredovit dolazak ili potpun prestanak dolaska na kontrolne preglede.

Tablica 23. Pojavnost recidiviranja papilarnog karcinoma nakon minimalnog petogodišnjeg poslijeoperacijskog praćenja

Ispitanici N	Recidiv u lateralnim regijama N	Recidiv u regiji VI. N (%)
44	0	3 (6,8%)

Kod 44 ispitanika koji su ispunili kriterije praćenja, srednje vrijeme praćenja iznosilo je 6 godina i 3 mjeseca. U tom periodu niti kod jednog ispitanika nije bio zabilježen recidiv u lateralnim regijama vrata, a kod 3 ispitanika (6,8%) pojavio se recidiv u prednjoj vratnoj regiji (regija VI.) koji je zahtijevao ponovnu kiruršku intervenciju. U dva slučaja radilo se o ipsilateralnom paratrahealnom recidivu, a u jednom o kontralateralnom paratrahealnom recidivu (vidi *tablicu 23.*).

6. Rasprava

Papilarni karcinom posljednjih je dvadesetak godina u žarištu kliničkog interesa svih medicinskih struka koje se bave bolestima štitnjače budući da je zamjetan znatan rast njegove pojavnosti [11, 12], prvenstveno kao posljedica poboljšane dijagnostike. Uz pojačan klinički interes, međutim, raslo je i nesuglasje vezano uz optimalan opseg kirurškog liječenja primarnog tumora, ali i metastatske bolesti. Jedno od proturječnih pitanja je svakako i optimalan opseg kirurškog zahvata kod metastaza u lateralnim regijama vrata, a pogotovo pitanje potrebe rutinske disekcije podregije II.b. Kako bismo pokušali naći odgovore na ta i neka druga pitanja osmislili smo prospektivno istraživanje koje je uključilo 53 bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače i metastazama u lateralnim regijama vrata u vrijeme postavljanja inicijalne dijagnoze, a koji su kirurški liječeni u Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC Zagreb. Svim bolesnicima je učinjena totalna tireoidektomija, disekcija prednje regije vrata (regija VI.) te selektivna disekcija vrata regija II.-V. Analiziran je obrazac metastaziranja u lateralne regije vrata uz poseban osvrt na podregiju II.b te pojavnost recidiva bolesti nakon minimalnog petogodišnjeg praćenja bolesnika.

U literaturi se mogu naći brojni, po opsegu resekcije vrlo različiti zahvati preporučeni za liječenje metastaza u lateralnim regijama vrata. Modificiranu radikalnu disekciju vrata zagovaraju Ito i suradnici [37], te Roh i suradnici [38]. Kao argument za kirurški agresivniji pristup autori najčešće navode povećan rizik kirurških komplikacija u slučaju potrebe za reoperacijom vrata, a japanski autori i činjenicu limitiranosti u primjeni poslijeoperacijske radiojodne terapije zbog restriktivnih lokalnih zakona. Ipak, većina autora zagovara selektivnu disekciju regija II.-V. kao optimalnu metodu liječenja metastaza u lateralnim regijama vrata [27, 39-42]. Tzv. „*berry picking*“ metodu kod koje se odstranjuju samo uvećani limfni čvorovi pojedinih regija primjenjuje sve manje autora [47] s obzirom na literaturne podatke o velikoj učestalosti recidiva tumora nakon primjene ove metode [43].

Rezultati ovog istraživanja govore u prilog selektivnoj disekciji vrata regija II.-V. kao optimalnoj metodi kirurškog liječenja metastaza papilarnog karcinoma u lateralnim regijama vrata. Od 44 ispitanika koji su zadovoljili kriterij minimalnog petogodišnjeg poslijeoperacijskog praćenja nije zabilježen niti jedan recidiv u lateralnim regijama (*tablica 23.*). Prema tome, modificiranu radikalnu ili radikalnu disekciju vrata nema potrebe rutinski primjenjivati kod svih bolesnika s metastazama papilarnog karcinoma u lateralnim regijama vrata, već samo u slučajevima prijeoperacijski dokazane metastaze i u regiji I., ili infiltracije neke od nelimfatičkih struktura vrata.

Rezultati učestalosti metastaziranja u pojedine regije i podregije lateralnog vrata pokazuju da je najčešće bila zahvaćena regija III. (72,1%), potom slijedi regija IV. (67,2%), podregija II.a (50,8%) i regija V. (31,1%). Najrjeđe zahvaćena bila je podregija II.b (8,2%). Identičan redoslijed lateralnih regija i podregija vrata po učestalosti metastaziranja može se naći kod većine autora [27, 39-41, 48-53]. Za razliku od rezultata ovoga istraživanja i većine drugih autora, Roh i suradnici [38], te Ducci i suradnici [54] navode regiju IV. kao najčešće zahvaćenu metastatskim procesom.

Kod 9 ispitanika (17%) dokazane su metastaze u lateralnim regijama vrata bez zahvaćanja prednje vratne regije (tzv. preskačuće ili „*skip*“ metastaze). Literaturni podaci o učestalosti „*skip*“ metastaza kod papilarnog karcinoma ne razlikuju se bitno od rezultata ovog istraživanja, pa tako Machens i suradnici [26] navode učestalost od 19,7%, a Klišeska i suradnici [25] 19,5%.

Sve relevantne studije o obrascu i učestalosti metastaziranja papilarnog karcinoma u lateralne regije vrata navode podregiju II.b kao najrjeđe zahvaćenu metastatskim procesom. Učestalost pozitivnog nalaza kreće se u literaturi od 6,8-22%. U *tablici 24.* prikazana je učestalost pozitivnog nalaza podregije II.b u nekim značajnijim studijama.

Tablica 24. Učestalost pozitivnog nalaza podregije II.b u nekim značajnijim studijama

	Pingpank 2002.	Lee BJ 2007.	Yanir 2008.	Roh 2008.	Lee J 2008.	Koo 2009.	Farrag 2009.
II.b(%)	21	22	7	16,7	6,8	11	8,5

Osim što u podregiju II.b papilarni karcinom najrjeđe metastazira ta podregija ima i nekih dodatnih posebnosti koje je potrebno naglasiti. Radi se o podregiji koja je smještena visoko na vratu, posterosuperiorno od toka akcesornog živca. Kranijalno je omeđuje baza lubanje, kaudalno horizontalna linija koja prolazi donjim rubom hioida, anteromedijalna granica je tok akcesorijusa, a posterolateralna stražnji rub SCM-a. Disekcija te podregije sa sobom nosi realan rizik od lezije akcesornog živca, a koja je znatno češća nego se općenito smatra, čak i kod vrlo poštudnih selektivnih disekcija. Tako se u literaturi može naći podatak da se čak 29-39% bolesnika nakon selektivne disekcije vrata žali na tegobe s ramenom. Taj postotak raste kod modificirane radikalne disekcije na 36-77% i očekivano doseže gotovo 100% kod klasične radikalne disekcije [44, 45]. Mehanizam kako dolazi do lezije živca je trakcija i parcijalna devaskularizacija koju je teško u potpunosti izbjeći pri disekciji te podregije. Klinička manifestacija lezije živca je parcijalna ili potpuna denervacija mišića trapezijusa zbog čega dolazi do atrofije mišića i razvoja tzv. „sindroma spuštenog ramena“. Funkcija ramenog obruča u tom sindromu je izrazito narušena, uza znatno smanjenu elevaciju ramena, te fleksiju i abdukciju nadlaktice. Velik broj bolesnika tuži se i na jaku bolnost i nelagodu u ramenom zglobu, u početku kao posljedica preopterećenja ostalih mišićnih skupina ramenog obruča, a kasnije zbog razvoja adhezivnog kapsulitisa [55].

Upravo te dvije činjenice, da su metastaze u podregiju II.b relativno rijetke te da je disekcija te podregije vezana uz realan rizik lezije akcesornog živca navela nas je na postavljanje hipoteze o nepotrebnosti rutinske disekcije te podregije kod svakog bolesnika s papilarnim karcinomom i metastazama u lateralnim

regijama vrata. Kako bi se potvrdila ta hipoteza bilo je potrebno analizirati potencijalne prediktivne čimbenike za metastaziranje u podregiju II.b da bi se na temelju toga mogli postaviti objektivni prijeoperacijski kriteriji o potrebi disekcije podregije II.b kod pojedinog bolesnika.

Od potencijalnih prediktivnih čimbenika analizirani su: dob (skupine), spol, najveći promjer primarnog tumora (skupine), strana primarnog tumora, multicentričnost, histološki podtip primarnog tumora, ekstratiroidno širenje primarnog tumora, broj pozitivnih čvorova u disektatu (skupine), ekstrakapsularni proboj metastatskog tumora, obostrane metastaze, pozitivna podregija II.a, pozitivna regija III., pozitivna regija IV., pozitivna regija V. te pozitivne sve resecirane regije (II.-V.). Na bivarijatnoj razini, statistički značajnu povezanost s metastaziranjem u podregiju II.b dosegle su samo tri varijable: (1) pozitivan nalaz u podregiji II.a ($p=0,022$), (2) broj pozitivnih limfnih čvorova: skupine ($p=0,014$), te (3) pozitivan nalaz svih reseciranih regija ($p=0,001$). Nakon učinjene *stepwise* binarne logističke regresije u kojoj su se kao potencijalni prediktori pozitivnog nalaza u podregiji II.b uključile bivarijatno značajne varijable, model je prepoznao pozitivnost svih reseciranih regija kao jedini nezavisni prediktor metastaziranja u podregiju II.b ($OR=15,3$, $95\%CI:2,1-114,3$). Drugim riječima, pozitivnost svih reseciranih regija povećava izgleda pozitivnosti podregije II.b 15,3 puta.

Iako su multicentričnost primarnog tumora i ekstratiroidno širenje dobro definirani rizični čimbenici metastaziranja papilarnog karcinoma, a ekstrakapsularni proboj metastatskog tumora rizični čimbenik regionalnog recidiva, u ovom istraživanju niti jedna od ove tri varijable nije dosegla statistički značajnu povezanost s metastaziranjem u podregiju II.b.

Od sve tri značajne varijable na bivarijatnoj razini, najveće kliničko značenje ima pozitivnost podregije II.a, jer je na prijeoperacijskoj dijagnostičkoj obradi (UZV i citološka punkcija) znatno lakše dokazati metastazu u jednoj podregiji nego u svim lateralnim regijama, a broj pozitivnih limfnih čvorova i nije moguće prijeoperacijski odrediti, već samo nakon definitivne patohistološke analize.

Pregledom literature nađene su samo dvije slično osmišljene studije o potencijalnim prediktivnim čimbenicima metastaziranja u podregiju II.b. Koo i

suradnici [49] retrospektivno su analizirali podatke o 76 bolesnika s papilarnim karcinomom i metastazama u lateralnim regijama vrata te su dobili rezultate vrlo slične kao u ovom istraživanju. Kao značajne varijable na univarijatnoj razini također su dobili pozitivnu podregiju II.a te pozitivne regije II.a+III.+IV., no za razliku od rezultata ovog istraživanja broj pozitivnih limfnih čvorova im nije bio statistički značajna varijabla. Lee J. i suradnici [41] proveli su prospektivno istraživanje na 167 bolesnika s metastazama papilarnog karcinoma u lateralnim regijama vrata. Od potencijalnih prediktivnih čimbenika metastaziranja u podregiju II.b, statistički značajni su bili pozitivna podregija II.a te broj pozitivnih limfnih čvorova u disektatu. Varijablu „pozitivne sve lateralne regije“ ovi autori nisu analizirali.

Prema tome, na temelju rezultata ovog istraživanja i gore prikazanih literaturnih podataka može se predložiti algoritam postupanja za bolesnike s papilarnim karcinomom štitnjače koji je metastazirao u lateralne regije vrata. Prijeoperacijski (ili intraoperacijski) je potrebno dokazati ili isključiti metastazu u podregiji II.a. U slučaju da metastaza nije dokazana tada se podregija II.b ne uključuje u disekciju te se provodi selektivna disekcija vrata regija II.a-V. U slučaju pozitivnog nalaza u podregiji II.a, regija II.b se uključuje u disektat i provodi se selektivna disekcija regija II.-V.

Apsolutno najsigurniji dokaz metastaziranja u podregiju II.a je intraoperacijska patohistološka analiza resecirane podregije. Međutim, nemaju sve ustanove koje se bave kirurgijom štitnjače jednake tehničke mogućnosti i mnogima intraoperacijska patohistološka analiza u kirurški prihvatljivom vremenu (30-45 min) nije dostupna. Iz tog razloga smo u ovom istraživanju analizirali pouzdanost prijeoperacijske dijagnostike metastaza u podregiju II.a i usporedili rezultate ciljane citološke punkcije pod kontrolom UZV-a s rezultatima definitivne patohistološke analize. Iako su u literaturi dobro definirani ultrazvučni kriteriji za metastatski promijenjen limfni čvor (jasan hipoehogeni ili nehomogeni uzorak, nepravilna cistična građa, prisustvo mikrokalcifikacija i okruglasti oblik limfnog čvora s povećanjem anteroposteriornog dijametra) [56-58], pozitivan ultrazvučni kriterij bez pozitivnog nalaza citološke punkcije smatrao se negativnim nalazom.

Na temelju dobivenih rezultata (vidi *tablicu 21.* i *22.*) može se zaključiti da prijeoperacijska citološka punkcija pod kontrolom UZV-a regije II. ima visoku prediktivnu vrijednost za definitivni patohistološki nalaz. Od 61 analiziranog disektata sveukupno su bila 2 lažno pozitivna rezultata i 6 lažno negativnih. Kada su dodatno analizirani lažno negativni nalazi uvidjelo se da se u svih 6 slučajeva radilo o mikroskopskim metastazama u limfne čvorove podregije II.a koji nisu bili veći od 5 mm, a što predstavlja granicu ispod koje citološka punkcija više ne daje zadovoljavajuće rezultate. Zanimljivo je naglasiti da regija II.b nije bila pozitivna niti u jednom od 6 slučajeva citološki neprepoznate mikrometastaze u podregiji II.a.

7. Zaključak

Selektivna disekcija vrata regija II.-V. optimalna je kirurška metoda liječenja metastaza papilarnog karcinoma štitnjače u lateralnim regijama vrata. Modificirana radikalna ili radikalna disekcija vrata trebala bi se primijeniti isključivo u slučajevima prijeoperacijski dokazane metastaze i u regiji I. ili infiltracije neke od nelimfatičkih struktura vrata.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na nepotrebnost rutinske disekcije podregije II.b kod svakog bolesnika s metastazama papilarnog karcinoma u lateralnim regijama vrata s obzirom na učestalost metastaza u toj podregiji i poslijeoperacijskih komplikacija koje mogu nastati kao rezultat disekcije ove podregije.

Papilarni karcinom se širi prvo u zonu primarne limfatičke drenaže (regija VI.), a potom u zonu sekundarne limfatičke drenaže (regije II.-V.). U 17% ispitanika zona primarne limfatičke drenaže je preskočena te su se javile metastaze u lateralnim regijama bez zahvaćanja prednje vratne regije („skip“ metastaze). Od lateralnih regija vrata najčešće zahvaćena metastatskim procesom bila je regija III. (72,1%), potom redom regija IV. (67,2%), podregija II.a (50,8%), regija V. (31,1%) i podregija II.b (8,2%).

Prediktivni čimbenici za pojavu metastaza u podregiji II.b koji su dosegli statističku značajnost jesu: pozitivna podregija II.a, broj pozitivnih limfnih čvorova (skupine), te pozitivne sve resecirane regije, a varijabla „pozitivne sve resecirane regije“ se pokazala i kao jedini nezavisni prediktor metastaziranja u podregiju II.b ($p=0,008$, $OR=15,3$).

Prediktivni čimbenici za pojavu metastaza u podregiji II.b koji nisu dosegli statističku značajnost jesu: dob (skupine), spol, najveći promjer primarnog tumora (skupine), strana primarnog tumora, multicentričnost, histološki podtip primarnog tumora, ekstratiroidno širenje primarnog tumora, ekstrakapsularni proboj metastatskog tumora, obostrane metastaze, pozitivna regija III., pozitivna regija IV. te pozitivna regija V.

Prijeoperacijski UZV vrata i ciljana citološka punkcija pouzdana je metoda otkrivanja pozitivnih limfnih čvorova u regiji II. u usporedbi s definitivnom patohistološkom analizom.

Najznačajniji prijeoperacijski (ili intraoperacijski) kriterij za uključivanje podregije II.b u disekciju je pozitivan nalaz u podregiji II.a.

Na temelju prikazanih rezultata može se zaključiti da su obje hipoteze postavljene na početku ovog istraživanja potvrđene, a opći cilj, kao i specifični ciljevi u potpunosti ispunjeni.

8. Sažetak

Suvremena terapija papilarnog karcinoma štitnjače sastoji se od primarnog kirurškog liječenja, poslijeoperacijske radiojodne terapije i TSH supresijske hormonske terapije. Dok su kirurški protokoli za liječenje primarnog tumora i metastaza u prednju regiju vrata relativno dobro usuglašeni u stručnoj i znanstvenoj literaturi, pitanje indikacija i opsega kirurškog zahvata kod lateralnih metastaza na vratu (regije II.-V.) vrlo je proturječno te se u literaturi može naći široka lepeza po opsegu resekcije vrlo različitih zahvata preporučenih za tu indikaciju. Poseban prijemor odnosi se na potrebu rutinske disekcije podregije vrata II.b.

Iz tog razloga provedeno je prospektivno istraživanje na 53 ispitanika s papilarnim karcinomom štitnjače i dokazanim metastazama u lateralnim regijama vrata, a s ciljem utvrđivanja optimalnog opsega kirurškog zahvata za lateralne metastaze vrata, kao i uspostavljanja jasnih prijeoperacijskih kriterija o potrebi disekcije podregije II.b kod pojedinog bolesnika.

Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da je selektivna disekcija vrata regija II.-V. optimalna kirurška metoda liječenja metastaza papilarnog karcinoma štitnjače u lateralnim regijama vrata te da nije potrebna rutinska disekcija podregije II.b kod svakog bolesnika s tom dijagnozom. Najznačajniji prijeoperacijski (ili intraoperacijski) kriterij za uključivanje podregije II.b u disekciju je pozitivan nalaz u podregiji II.a.

9. Abstract

Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma Metastases in Lateral Neck Levels, Ratko Prstačić, 2014

Actual treatment of papillary thyroid carcinoma consists of primary surgical treatment, postoperative radioiodine therapy and TSH-suppressive hormonal therapy. While surgical protocols for the treatment of a primary tumor and central compartment metastases are relatively well agreed in professional and scientific literature, the indications and extent of surgery for lateral neck metastases (neck levels II-V) are still controversial and one can find a variety of procedures recommended for this indication. Particular controversy concerns the need for routine neck dissection of sublevel IIb.

For these reasons, a prospective study was designed that included 53 patients with proven lateral neck metastases from papillary thyroid carcinoma, with the aim to determine the optimal surgical procedure for lateral neck metastases and to establish distinct individual criteria for the need of sublevel IIb dissection.

According to the results of this study, selective neck dissection of levels II-V is the optimal surgical procedure in the treatment of papillary thyroid carcinoma metastases in lateral neck levels, and there is no need for routine dissection of sublevel IIb. The most important preoperative (or intraoperative) criterion for sublevel IIb dissection is positive finding in sublevel IIa.

10. Popis literature

1. Kostović I. Štitna žlijezda. U: Krmpotić-Nemanić J, ur. Anatomija čovjeka. Zagreb: JUMENA; 1990, str. 876-9.
2. Posinovec J. Štitna žlijezda. U: Duančić V, ur. Osnove histologije čovjeka. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1990, str. 296-9.
3. Guyton AC. Metabolički hormoni štitnjače, U: Guyton AC, ur. Medicinska fiziologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1990, str. 1275-90.
4. Krmpotić-Nemanić J. Limfni čvorovi glave i vrata. U: Krmpotić-Nemanić J, ur. Anatomija čovjeka. Zagreb: JUMENA; 1990, str. 624-31.
5. Rouviere H. Lymphatic system of the head and neck. Ann Arbor: Edwards Brothers; 1938.
6. Robbins KT, Clayman G, Levine PA i sur. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:751-8.
7. Crile G. III. On the Technique of Operations upon the Head and Neck. Ann Surg 1906;44:842-50.
8. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:601-5.
9. Powell GJ, Hay ID. Papillary Carcinoma of the Thyroid. U: Randolph GW, ur. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Philadelphia: WB Saunders; 2003, str. 188-211.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E i sur. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106-30.
11. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006;295:2164-7.

12. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? *Hormones (Athens)* 2010;9:103-8.
13. LiVolsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL i sur. Papillary carcinoma. U: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, ur. *WHO Classification of Tumours: Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: IARC Press; 2004, str. 57-66.
14. Šarčević B. Papilarni karcinom. U: Belicza M, ur. *Kirurška patologija*. Zagreb: Školska knjiga; 2010, str. 532-41.
15. Nikiforov YE, Ohori NP. Papillary carcinoma. U: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR, ur. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009, str. 160-214.
16. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer staging manual*, 7 th edition. New York: Springer; 2010.
17. Pedrazzini L, Baroli A, Marzoli L, Guglielmi R, Papini E. Cancer recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a multivariate analysis on 231 patients with a 12-year follow-up. *Minerva Endocrinol* 2013;38:269-79.
18. Kuo SF, Chao TC, Chang HY, Hsueh C, Yang CH, Lin JD. Prognostic evaluation of patients with multicentric papillary thyroid microcarcinoma. *J Formos Med Assoc* 2011;110:511-7.
19. 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.
20. Yamashita H, Noguchi S, Yamashita H i sur. Changing trends and prognoses for patients with papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 1998;133:1058-65.
21. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer* 1998;83:2638-48.

22. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
23. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005;352:2406-12.
24. Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4116-22.
25. Kliseska E, Makovac I. Skip metastases in papillary thyroid cancer. *Coll Antropol* 2012;36 Suppl 2:59-62.
26. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg* 2004;139:43-5.
27. Pingpank JF Jr, Sasson AR, Hanlon AL, Friedman CD, Ridge JA. Tumor above the spinal accessory nerve in papillary thyroid cancer that involves lateral neck nodes: a common occurrence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1275-8.
28. Cady B. Hayes Martin Lecture. 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.
29. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5:43-63.
30. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR i sur. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
31. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery* 1988;104:954-62.
32. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. *Ann Surg Oncol* 1996;3:534-8.

33. Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:825-8.
34. Sakorafas GH, Sampanis D, Safioleas M. Cervical lymph node dissection in papillary thyroid cancer: current trends, persisting controversies, and unclarified uncertainties. *Surg Oncol* 2010;19:e57-70.
35. Patron V, Bedfert C, Le Clech G, Aubry K, Jegoux F. Pattern of lateral neck metastases in N0 papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer* 2011;11:8.
36. 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.
37. Ito Y, Miyauchi A. Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefits, and risks. *World J Surg* 2007;31:905-15.
38. Roh JL, Kim JM, Park CI. Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: pattern of nodal metastases and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1177-82.
39. Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:857-60.
40. Lee BJ, Wang SG, Lee JC, Son SM, Kim IJ, Kim YK. Level IIb lymph node metastasis in neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1028-30.
41. Lee J, Sung TY, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Is level IIb lymph node dissection always necessary in N1b papillary thyroid carcinoma patients?. *World J Surg* 2008;32:716-21.
42. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Lymph node dissection in the lateral neck for completion in central node-positive papillary thyroid cancer. *Surgery* 2009;145:176-81.

43. Davidson HC, Park BJ, Johnson JT. Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope* 2008;118:2161-5.
44. Dijkstra PU, van Wilgen PC, Buijs RP i sur. Incidence of shoulder pain after neck dissection: a clinical explorative study for risk factors. *Head Neck* 2001;23:947-53.
45. Cheng PT, Hao SP, Lin YH, Yeh AR. Objective comparison of shoulder dysfunction after three neck dissection techniques. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:761-6.
46. Džepina D. Kliničko-patološke osobitosti papilarnog mikrokarcinoma štitnjače (disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2010, str. 64-5.
47. Bhattacharyya N. Surgical treatment of cervical nodal metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1101-4.
48. Yanir Y, Doweck I. Regional metastases in well-differentiated thyroid carcinoma: pattern of spread. *Laryngoscope* 2008;118:433-6.
49. Koo BS, Yoon YH, Kim JM, Choi EC, Lim YC. Predictive factors of level IIb lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1344-7.
50. Yüce I, Çağlı S, Bayram A, Karasu F, Güney E. Regional metastatic pattern of papillary thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:437-41.
51. Farrag T, Lin F, Brownlee N, Kim M, Sheth S, Tufano RP. Is routine dissection of level II-B and V-A necessary in patients with papillary thyroid cancer undergoing lateral neck dissection for FNA-confirmed metastases in other levels. *World J Surg* 2009;33:1680-3.
52. Sivanandan R, Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 2001;88:1241-4.

53. Keum HS, Ji YB, Kim JM i sur. Optimal surgical extent of lateral and central neck dissection for papillary thyroid carcinoma located in one lobe with clinical lateral lymph node metastasis. *World J Surg Oncol* 2012;10:221.
54. Ducci M, Appetecchia M, Marzetti M. Neck dissection for surgical treatment of lymphnode metastasis in papillary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1997;16:333-5.
55. Tsuji T, Tanuma A, Onitsuka T i sur. Electromyographic findings after different selective neck dissections. *Laryngoscope* 2007;117:319-22.
56. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, Yamamoto N. Prospective outcomes of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography. *World J Surg* 2008;32:2494-502.
57. Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M i sur. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid* 1995;5:25-8.
58. Leboulleux S, Girard E, Rose M i sur. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3590-4.

11. Životopis autora

Ratko Prstačić rođen je 31. siječnja 1972. godine u Zagrebu kao četvrto dijete u obitelji, od oca Ivana i majke Ankice. Oženjen je, otac triju kćeri.

Nakon završene osnovne i srednje škole u rodnom gradu, 1990. godine je upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu kao prva generacija šestgodišnjih studenata. Diplomirao je 1996. godine s prosječnom ocjenom svih ispita 4,76.

Nakon završenog pripravničkog staža u KBC Zagreb i položenog državnog ispita, 1998. godine započinje specijalizaciju iz otorinolaringologije u Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, KBC Zagreb, koju uspješno završava 2003. godine. Godine 2008. položio je i subspecijalistički ispit iz fonijatrije.

Od školske godine 2009./10. izvoditelj je nastave iz predmeta Fonijatrija na Edukacijsko-rehabilitacijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Godine 2011. izabran je u suradničko zvanje asistenta na Katedri za otorinolaringologiju s audiologijom i fonijatrijom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Dosad je objavio 8 stručno-znanstvenih radova u časopisima indeksiranim u Current Contents (CC) te 49 kongresnih priopćenja na domaćim i međunarodnim kongresima. Autor je poglavlja u tri sveučilišna udžbenika.

Od stranih jezika aktivno se služi engleskim jezikom te pasivno francuskim i njemačkim.

Njegova trenutna pozicija je v.d. voditelja odjela za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju glave i vrata u Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, KBC Zagreb.