



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Владимир Д. Пантелић

**Клиничке и хистопатолошке  
карактеристике обољења штитасте  
жлезде које захтевају хируршко лечење  
код деце и адолесцената**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2023. године



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Vladimir D. Pantelić

**Kliničke i histopatološke karakteristike  
oboljenja štitaste žlezde koje zahtevaju  
hirurško lečenje kod dece i adolescenata**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2023. godine



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Vladimir D. Pantelic

**Clinical and histopathological  
characteristics of thyroid gland diseases  
requiring surgical treatment in children  
and adolescents**

Doctoral dissertation

Kragujevac, 2023.

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b><i>Аутор</i></b>
Име и презиме: Владимир Пантелић
Датум и место рођења: 26.10.1980. године, Причевић (Ваљево), Република Србија
Садашње запослење: Општа болница Ваљево
<b><i>Докторска дисертација</i></b>
Наслов: Клиничке и хистопатолошке карактеристике обољења штитасте жлезде које захтевају хируршко лечење код деце и адолесцената
Број страница: 74
Број слика: 2 схеме, 13 табела, 5 графика
Број библиографских података: 202
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац
Научна област (УДК): медицина
Ментор: Доц. др Иван Радосављевић
<b><i>Оцена и одбрана</i></b>
Датум пријаве теме: 30.07.2021.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске/уметничке дисертације: бр. IV-03-57/9 од 04.02.2022.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Доц. др Марко Спасић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;</li><li>2. Доц. др Бојан Милошевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;</li><li>3. Проф. др Владан Живаљевић, ванредни професор Медицинског факултету Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан;</li></ol>
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Доц. др Бојан Милошевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;</li><li>2. Доц. др Бојан Стојановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;</li><li>3. Проф. др Владан Живаљевић, ванредни професор Медицинског факултету Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан;</li></ol>
Датум одбране дисертације:

## IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

<i>Autor</i>
Ime i prezime: Vladimir Pantelić
Datum i mesto rođenja: 26.10.1980. godine, Pričević (Valjevo), Republika Srbija
Sadašnje zaposlenje: Opšta bolnica Valjevo
<i>Doktorska disertacija</i>
Naslov: Kliničke i histopatološke karakteristike oboljenja štitaste žlezde koje zahtevaju hirurško lečenje kod dece i adolescenata
Broj stranica: 74
Broj slika: sheme, 13 tabela, 5 grafika
Broj bibliografskih podataka: 202
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac
Naučna oblast (UDK): medicina
Mentor: Doc. dr Ivan Radosavljević
<i>Ocena i odbrana</i>
Datum prijave teme: 30.07.2021.
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske/umetničke disertacije: бр. IV-03-57/9 од 04.02.2022.
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Doc. dr Marko Spasić, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Hirurgija, predsednik;</li><li>2. Doc. dr Bojan Milošević, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Hirurgija, član;</li><li>3. Prof. dr Vladan Živaljević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u Beogradu za užu naučnu oblast Hirurgija, član;</li></ol>
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Doc. dr Bojan Milošević, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Hirurgija, predsednik;</li><li>2. Doc. dr Bojan Stojanović, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Hirurgija, član;</li><li>3. Prof. dr Vladan Živaljević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Hirurgija, član;</li></ol>
Datum odbrane disertacije:

## DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE

<i>Author</i>
Name and surname: Vladimir Pantelic
Date and place of birth: 26.10.1980., Pricevic (Valjevo), Republic of Serbia
Current employment: General hospital Valjevo
<i>Doctoral Dissertation</i>
Title: Clinical and histopathological characteristics of thyroid gland diseases requiring surgical treatment in children and adolescents
No. of pages: 74
No. of images: 2 schemes, 13 tables, 5 graphs
No. of bibliographic data: 202
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac
Scientific area (UDK): medicine
Mentor: Assis. prof. Ivan Radosavljevic
<i>Grade and Dissertation Defense</i>
Topic Application Date: 30.07.2021.
Decision number and date of acceptance of the doctoral/artistic dissertation topic: no IV-03-57/9 from 04.02.2022.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Assis. prof. Marko Spasic, Assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field of Surgery, president;</li> <li>2. Assis. prof. Bojan Milosevic, Assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field of Surgery, member;</li> <li>3. Assist. prof. Vladan Zivaljevic, Associate professor of Medical Faculty, University of Belgrade for the narrow scientific field of Surgery, member;</li> </ul>
Commission for evaluation and defense of the doctoral dissertation: <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Assis. prof. Bojan Milosevic, Assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field of Surgery, president;</li> <li>2. Assis. prof. Bojan Stojanovic, Assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field of Surgery, member;</li> <li>3. Assist. prof. Vladan Zivaljevic, Associate professor of Medical Faculty, University of Belgrade for the narrow scientific field of Surgery, member;</li> </ul>
Date of Dissertation Defense:

## **ЗАХВАЛНИЦА**

*Велику захвалност дујугем проф. др Владану Живаљевићу на указаном поверењу и на неизмерној помоћи и подршци у свим сегментима израде ове дисертације.*

*Веома се захваљујем и проф. др Ивану Пауновићу на стручној помоћи и прилици да радим и учим од њега, као и целој Клиници за Ендокрину хирургију КЦ Србије.*

*Посебно се захваљујем свом ментору доц. др Ивану Радосављевићу који ми је све време израде дисертације био неопходна подршка и чије су сугестије значајно унапредиле мој истраживачки рад.*

*Овом приликом се захваљујем породици, пријатељима, духовницима и колегама који су увек били ту за мене.*

*Докторску дисертацију посвећујем свом сину Виктору.*

*У нади да племенитост нема цену, у служби Богу, пацијентима и својим суграђанима, у духу православља нека ова дисертација нађе своје место на путу добра.*

**САЖЕТАК**

Операције добродиферентованих карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената су ретке у пракси и оскудно документоване у литератури. Циљ овог истраживања био је да се утврде клиничке и патохистолошке карактеристике обољења штитасте жлезде код деце и адолесцената који су претходно били хируршки лечени у Центру за ендокрину хирургију Универзитетског клиничког центра Србије од 01.01.2001. до 01.01.2011. Студијом је обухваћено 170 пацијената оба пола из популације деце и адолесцената (узраста од 16 до 20 година) са различитим малигним и бенигним обољењима штитасте жлезде. Подаци за ову студију су добијени из историја болести и електронске базе података Центра за ендокрину хирургију. Детаљна анализа података обухватила је дијагнозу, симптоматологију, врсту хируршке интервенције и стадијум болести. Из преоперативних података анализирани су следећи параметри тиреоидног статуса: Т4 (тироксин), FT4 (слободна фракција тирокина), Т3 (тријодтиронин), FT3 (слободна фракција тријодтиронина) и TSH (тиреостимулишући хормон). Осим тога, утврђене су и патохистолошке карактеристике дијагностикованих болести штитасте жлезде, са посебним освртом на присуство добро диферентованих карцинома. Папиларни карциноми су били најчешћи од добро диферентованих карцинома код деце и адолесцената током десетогодишњег периода праћења. На основу испитиваних података, тотална тироидектомија је била најчешће коришћени вид хируршке интервенције код ових пацијената. Спроведено истраживање пружа суштинске информације које се односе како на биолошке карактеристике и дијагностику ових карцинома, тако и на њихово хируршко лечење у овој осетљивој популацији. Штавише, истраживањем је показано да је клиничка слика канцера штитасте жлезде код деце и адолесцената скоро идентична оној код одраслих.

**Кључне речи:** штитаста жлезда, хируршко лечење, патохистологија, деца, адолесценти



**ABSTRACT**

Operations for well-differentiated thyroid cancer in children and adolescents are rare in practice and there is insufficient data on this topic in the literature. The present research aimed to determine the clinical and pathohistological characteristics of thyroid gland diseases in children and adolescents who were previously surgically treated at the Endocrine Surgery Center of the University Medical Center of Serbia from 01/01/2001 to 01/01/2011. The study covered 170 patients of both sexes from the population of children and adolescents (aged 16 to 20 years) with various malignant and benign thyroid gland diseases. The data for this study were extracted from the medical histories and the electronic database of the Center for Endocrine Surgery. Detailed data analysis included diagnosis, symptomatology, surgical intervention type, and disease stage. The following thyroid status parameters were analyzed from preoperative data: T4 (thyroxine), FT4 (thyroxine free fraction), T3 (triiodothyronine), FT3 (triiodothyronine free fraction), and TSH (thyroid stimulating hormone). In addition, the pathohistological features of diagnosed thyroid diseases were also determined, with a special focus on the presence of well-differentiated cancers. Papillary carcinomas were the most common of well-differentiated cancers in adolescents over the ten-year follow-up period. Based on the assessed data, total thyroidectomy was the most commonly used type of surgical intervention in these patients. The conducted research provides essential information related to both the biological characteristics and diagnostics of these cancers and their surgical treatment in such a sensitive population. Moreover, research showed that the clinical presentation of thyroid cancer in children and adolescents is almost identical to that in adults.

**Key words:** thyroid gland, surgical treatment, pathohistology, children, adolescents

## САДРЖАЈ

I	УВОД .....	1
1.1.	Физиологија штитасте жлезде.....	2
1.1.1.	Морфологија штитасте жлезде.....	2
1.1.2.	Стварање и секреција хормона штитасте жлезде.....	3
1.1.3.	Физиолошке функције хормона штитасте жлезде .....	5
1.2.	Тумори штитасте жлезде .....	5
1.2.1.	Бенигни тумори штитасте жлезде.....	7
1.2.2.	Малигни тумори штитасте жлезде.....	7
1.2.3.	Добро диферентовани тумори штитасте жлезде .....	9
1.3.	Особености карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената .....	13
1.4.	Хистопатолошке карактеристике малигнух тумора штитасте жлезде код деце и адолесцената.....	14
1.5.	Хирушко лечење добро диферентованих тумора штитасте жлезде код деце и адолесцената.....	16
1.5.1.	Индикације за хирушко лечење добро диферентованих тумора штитасте .....	16
1.5.2.	Технике хирушког лечења добро диферентованих тумора штитасте жлезде .....	17
1.5.3.	Приступы хирушких техника код лечења добро диферентованих тумора штитасте жлезде.....	20
1.5.4.	Постоперативна терапија тумора штитасте жлезде код деце и адолесцената.....	22
II	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА .....	24
2.1.	Циљеви студије .....	25
2.2.	Хипотезе студије .....	25
III	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	26
3.1.	Врста студије .....	27
3.2.	Популација која се истражује.....	27
3.3.	Узорковање .....	27
3.4.	Варијабле које се мере у студији .....	28
3.5.	Снага студије и величина узорка.....	28
3.6.	Статистичка анализа резултата.....	29
IV	РЕЗУЛТАТИ.....	30

---

4.1. Демографске карактеристике пацијената, дијагноза, трајање болести, симптоми .....	31
4.1.1. Демографске карактеристике пацијената.....	31
4.1.2. Упутна дијагноза .....	32
4.1.3. Временско трајање болести.....	33
4.1.4. Симптоми болести.....	34
4.2. Дијагностичке процедуре .....	37
4.2.1. Ултразвучни налаз.....	37
4.2.2. Ехотомографски промер нодуса .....	37
4.2.3. Компјутеризована томографија .....	38
4.2.4. Рендгенски снимак .....	38
4.2.5. Сцинтиграфија.....	38
4.3. Лабораторијска дијагностика пацијената.....	39
4.4. Цитолошки налаз испитиваних пацијената .....	40
4.5. Карактеристике хируршког лечења испитиваних пацијената .....	41
4.5.1. Тип операције .....	41
4.5.2. Стадијум болести .....	41
4.5.3. Дефинитивни патохистолошки налаз.....	42
4.5.4. Степен агресивности и биолошко понашање карцинома.....	43
V ДИСКУСИЈА .....	44
VI ЗАКЉУЧЦИ .....	60
VII ЛИТЕРАТУРА.....	62

# **I**

## **УВОД**

## 1. 1. ФИЗИОЛОГИЈА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

Штитаста жлезда представља једну од највећих ендокриних жлезда, где је анатомски локализована испод гркљана а испред и са стране душника. Примарна улога ове жлезде је производња тиреоидних хормона, тетрајодтиронина (тироксин (Т4)), тријодтиронина (Т3) и калцитонина који регулишу велики број метаболичких процеса у људском организму. Такође, претходно наведени хормони стимулишу потрошњу кисеоника у многим ћелијама, учествују у регулацији масти и угљених хидрата, где на тај начин утичу на укупну телесну масу, метаболизам односно раст и развој организма. Ц ћелије штитасте жлезде секретују хормон калцитонин, који игра важну улогу у метаболизму калцијума, а поседује и антагонистичко дејство паратхормону, кога луче параштитасте жлезде (1).

У случају изостајања нормалне функције, а у зависности од типа поремећаја, класификација обољења штитасте жлезде је извршена на болести које карактерише еутироидизам, туморе, болести које карактерише хипертироидизам и хипотироидизам, офталмопатије повезане са тироидном жлездом и абнормални параметри тироидне жлезде без обољења исте (2).

### 1. 1. 1. Морфологија штитасте жлезде

Реч је о највећој ендокриној жлезди, тежине 15-20 грама у зависности од пола и узраста. Код млађих особа мушког пола жлезда је лакша, док је код старијих особа женског пола жлезда тежа (3). Облика је лептира или штита. Састоји се од два режња (*lobusa*) међусобно спојена ткивним сужењем (*thyroidnim istmusom*), а понекад може постојати и пирамидни режањ (*lobus pyramidalis*) који израста из истмуса на предњем делу гркљана и представља ембрионални заостатак (4).

Штитаста жлезда је добро васкуларизована и поседује једну од највећих брзина протока крви на грам ткива у односу на било који други орган у човечијем организму (4 – 6 ml/kg ткива у минути), и који се многоструко повећава код хипертироидизма. Сваки режањ штитасте жлезде васкуларизован је од стране горње тироидне артерије (*a.thyroidea superior*), њених завршних грана (предња, задња, спољна) и доње тироидне артерије (*a.thyroidea inferior*), њених завршних грана (предња и задња). Венска дренажа је веома добро развијена, омогућавају је горња и средња тироидна вена (*v. thyroidea superior et vv. thyroideae mediae*) које се уливају у унутрашњу југуларну вену (*v. jugularis interna*) и доње тироидне вене (*v. thyroidea inferior*) које се уливају у брахицефалично стабло (*truncus brachiocephalicus*) (5).

Интрагландуларне комуникације лимфних судова су изразито добро повезане преко истмуса, што представља фундамент за објашњење интергландуларне дисеминације, обостране дисеминације, мултицентричности и билатералности тумора штитасте жлезде. Горњи лимфни судови поседују могућност дренирања у горњу југулодигастричну групу лимфонодуса, доњи се дренирају у доњу југулодигастричну групу лимфонодуса, док се у лимфне чворове централне регије врата директно дренира сама жлезда што појашњава значај централне дисекције лимфонодуса код одређених

карцинома штитасте жлезде. Инервација штитасте жлезде потиче од n.vagus-a, преко његових бочних грана (n. laryngeus superior и n. laryngeus recurrens) и од вратног дела симпатикуса (4, 6, 7).

Штитаста жлезда је саграђена од сферичних фоликула чији је лумен испуњен колоидом. Фоликул представља основну морфолошку и функционалну јединицу штитасте жлезде, при чему су димензије фоликула обрнуто пропорционалне са активношћу жлезде, тј. са количином колоида у фоликулу. Главни састојак колоида је тиреоглобулин који представља велики гликопротеин, који у свом молекулу поседује депо тиреоидних хормона, који се мобилишу према потреби организма. Већи број фоликула чини лобусе, а у међуткивном перифоликуларном простору смештене су перифоликуларне или Ц-ћелије које секретују калцитонин, који има улогу у регулацији метаболизма калцијума (8).

### 1. 1. 2. Стварање и секреција хормона штитасте жлезде

Синтеза и секреција тироксина и тријодтиронина у штитастој жлезди регулисана је повратном спрегом преко хипоталамо - хипофизно - тиреоидне осовине (9). Хипоталамус као највиши орган осовине врши синтезу и секрецију тиротропин-отпуштајућег хормона (TRH) и везује се за рецепторе на ћелијама аденохипофизе, које екскретују тиреостимулишући хормон (TSH) (10). Тироксин и тријодтиронин механизмом негативне повратне спреге која се активира када је повећана концентрација циркулишућих тиреоидних хормона у системској циркулацији, смањују лучење TRH и TSH где се на тај начин инхибира даља синтеза и секреција хормона штитасте жлезде (11, 12). Према литературним подацима, постоје значајне варијације у концентрацијама тиреоидних хормона и TSH у системској циркулацији међу јединкама, што упућује да свака јединка има јединствен систем регулације хипоталамо-хипофизно-тиреоидне осовине, који је у великој мери генетски детерминисан (13).

Тироксин чини око 93%, а тријодтиронин око 7% од укупне количине метаболоички активних хормона који лучи штитаста жлезда. Тријодтиронин има већу биолошку вредност у односу на тироксин, а формира се у периферним ткивима дејодацијом из тироксина, тако да су у функционалном смислу оба хормона важна. Састављени су од аминокиселина које садрже јод. Ефекти оба претходно наведена хормона су квалитативно иста, али се међусобно разликују по брзини и интензитету дејства, при чему је тријодтиронин око четири пута активнији од тироксина, док се у крви налази у много мањој количини у односу на тироксин. Полуживот тријодтиронина је кратак и износи свега око 1 дан, док је полуживот тироксин дужи и износи око 6 дана (14).

У фоликуларним ћелијама се успоставља продукција хормона штитасте жлезде, која се врши у пар циклуса и у одређеним сегментима тироцита. На горњем полу фоликуларних ћелија успоставља се стварање тиродинних хормона, наспрот горњем полу, на базалној мембрани која поседује могућност прихватања спољних стимулуса прихвата јод и секретује одговарајуће тиреоидне хормоне. За синтезу тиреоидних хормона неопходан је јод. Неопходнио је да се храном унесе око 50 милиграма јода у облику јодида сваке године, или око 1 милиграм недељно.

Орално унети јодиди апсорбују се из дигестивног тракта у крв, при чему се највећи део јодида излучује бубрезима, али тек када тироцити преузму једну петину из крви и искористе је за синтезу тиреоидних хормона (14). Јодид се транспортује из екстрацелуларне течности у фоликуларну ћелију штитасте жлезде помоћу натријум јодне пумпе ( $\text{Na}^+/\text{I}$ ), где се оксидује тиреопероксидазом у реактивни међупроизвод. Јод се помоћу тиреопоксидазе веже за остатке тирозина на молекулу тиреоглобулина ковалентним везама на апикалној мембрани фоликуларне ћелије (1, 15), при чему настају монојодтирозин (MIT) и дијодтирозин (DIT), који представљају биолошки неактивне облике. Везивањем два дијодтирозина синтетише се тироксин, док везивањем монојодтирозина и дијодтирозина синтетише се тријодтиронин који представља биолошки активан облик хормона (14). Након завршене синтезе тиреоидних хормона, сваки молекул тиреоглобулина поседује до тридесет молекула тироксина и неколико молекула тријодтиронина, при чему се хормони у овом облику депонују у фоликулима у довољној мери за нормалне потребе организма у временском периоду од два до три месеца. На основу ове наведене чињенице уколико дође до престанка синтезе тиреоидног хормона, ефекти дефицита неће се одмах испољити, већ се испољити у наредних пар месеци (14).

Неопходан услов за секрецију тиреоидних хормона у циркулишућу крв, представља повратак јодираног тиреоглобулина у фоликуларне ћелије и његова протеолитичка обрада. Апикална површина тироцита формира псевдоподије које обухватају делове колоида формирајући пиноцитозне везикуле које улазе у врх ћелије. Након ове реакције лизосоми из цитоплазме ћелија спајају се са пиноцитозним везикулама формирајући дигестивне везикуле испуњене дигестивним ензимима лизосома и колоидом. Ензим мултипла протеиназа има улогу да разгради молекул тиреоглобулина и ослободи T3 и T4 у слободном облику, при чему они дифундују кроз базалну површину тироцита у крв. Највећи део ослобођеног јодтирозина (MIT и DIT) дејодира се, при чему ослобођени јод може изнова да се употреби за јодирање тиреоглобулина или процесом дифузије транспортује се у циркулацију (15, 16).

Тиреоидни хормони у плазми су у великој мери везани за неколико врста протеина плазме, који су синтетисани у јетри. Углавном се везују за тироксин везујући глобулин (TBG), а нешто мање за тироксин везујући преалбумин (TBPA) и албумин. Тироксин везујући глобулин (TBG) великим афинитетом везује тироксин, при чему је само 0, 03% T4 у слободном облику (17-19).

Штитаста жлезда у највећој мери секретује хормон тироксин који се у разним ткивима дејодинацијом претвара у активну форму хормона тријодтиронина. Реакција дејодинације служи не само да катаболишу хормоне, већ и да омогуће локалну надокнаду T3. Из штитасте жлезде се секретује око 13% циркулишућег T3, док се 87% формира дејодинацијом од T4. Постоје три различита начина дејодинације тиреоидних хормона ( $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ) (1). Већина циркулишућег T3 формира се конверзијом T4 у T3 уз помоћ дејодиназе тип 1 ( $D_1$ ), која се великим концентрацијама експримира у јетри, бубрезима, штитастој и питуитарној жлезди. Дејодиназе тип 2 ( $D_2$ ) је локализована у мозгу, питуитарној жлезди и смеђем масном ткиву и учествује у формирању T3 (1, 20). Дејодиназе тип 3 ( $D_3$ ) локализована у мозгу и репродуктивним ткивима има улогу да спречи или ограничи доступност активног облика хормона тиреоидне жлезде специфичним ткивима за време критичних стадијумима развоја и обнови ткива (1, 21).

### 1. 1. 3. Физиолошке функције хормона штитасте жлезде

Кључна функција хормона штитасте жлезде јесте повећање нивоа базалног метаболизма ћелије. Такође, утичу на појачавање анаболизма и катаболизма, на правилан фетални раст, ментални развој и читав низ других функција. Целуларни ефекти ових хормона су следећи (14):

- повећана митохондријална производња аденозин-трифосфата (АТП) чиме се обезбеђује енергија за ћелијску функцију,
- повећавање активности натријумско-калијумске пумпе,
- стимулација метаболизма угљених хидрата,
- подстицање метаболизма масти.

Хормони штитасте жлезде утичу на правилно функционисање читавог организма, тиме што доводе до убрзања ћелијског метаболизма. Утицај хормона на органске системе у организму човека (1, 14):

- повећање протока крви и минутног волумена срца, срчане фреквенције и снаге срца,
- увећање респирације (фреквенције и дубине дисања).
- надражајно дејство на централни нервни систем,
- повећање снаге мишићне контракције,
- стимулација хормонске продукције (секреција бета ћелија гуштераче, адренкортикотропина из предњег режња хипофизе, паратиroidног хормона из параштитне жлезде и глукокортикоида из надбубрежних жлезда),
- својство за обављање нормалних сексуалних функција.

## 1. 2. ТУМОРИ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

Тумори штитасте жлезде се јављају у виду бенигних или малигних нодуларних промена, које се разликују према пореклу, односно врсти ћелија (фоликуларних и парафоликуларних) од којих је жлезда изграђена, као и према хистолошкој грађи.

Према класификацији Светске здравствене организације (*World Health Organization, WHO*) (22), одржаној у Женеви 1974., класификација ових неоплазми представљена је у **Табели 1**.



**Табела 1.** Рангирање неоплазми штитасте жлезде (*World Health Organization, 1988.*) (22).

<b>КЛАСИФИКАЦИЈА ТУМОРА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ</b>
<b>I ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ</b>
<b>1. Бенигни тумори</b>
- Фоликуларни аденом
- Остали
<b>2. Малигни тумори</b>
- Фоликуларни карцином
- Папиларни карцином
- Медуларни карцином
- Недиферентовани (анапластични) карцином
- Остали
<b>II НЕЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ</b>
- Бенигни тумори
- Малигни тумори
<b>III МАЛИГНИ ТУМОРИ</b>
<b>IV МЕШОВИТИ ТУМОРИ</b>
<b>V СЕКУНДАРНИ ТУМОРИ</b>
<b>VI НЕКЛАСИФИКОВАНИ ТУМОРИ</b>
<b>VII ТУМОРОИДНЕ ЛЕЗИЈЕ</b>

### 1. 2. 1. Бенигни тумори штитасте жлезде

Аденом тиреоидеје (*lat. adenoma glandulae thyreoideae*) представља бенигни тумор штитасте жлезде који се клинички презентује као нодусна струма. Сферног су облика, добро инкапсулирани од околног паренхима, немају интензиван раст и не метастазирају. Чврсте су конзистенције, глатке површине и нису фиксирани ни према кожи ни према подлози, при чему лимфни чворови нису увећани. Заступљенији су код особа женског пола. Пацијенти најчешће немају никакве субјективне симптоме, осим ако аденом због своје велике површине врши компресију на вратне органе (23). Аденоми се деле на ембрионалне, фетусне, фоликуларне, папиларне и аденоме грађених од *Hürthl*-ових ћелија.

Готово сви аденоми штитасте жлезде су фоликуларни аденоми. Фоликуларни аденоми представљају бенигне туморе штитасте жлезде, који се у почетку манифестује као нејасна тврдина, да би вишегодишњим спорим растом добио изглед нодусне струме. Њихова величина је варијабилна, креће се у пречнику од 3cm, а понекад су и већи у пречнику и до 10 cm. Инциденца овог тумора износи 3 - 4,3% код одраслог становништва. Чешће обољевају особе женског пола (24).

Посматрано патохистолошки, око тумора постоји јасна капсула, где се на њеној спољашњој страни уочава добро очувано жлездано ткиво што представља критеријуме за диференцијацију ове бенигне лезије од малигнух тумора. Такође, у овим туморима постоје фоликули сличне величине са малом количином колоида. Болест има доброћудан ток, а прогноза је повољна (ретка појава рецидива). Терапија је хирушка, лобектомија, која подразумева уклањање режња жлезде у којем се налази нодус (25).

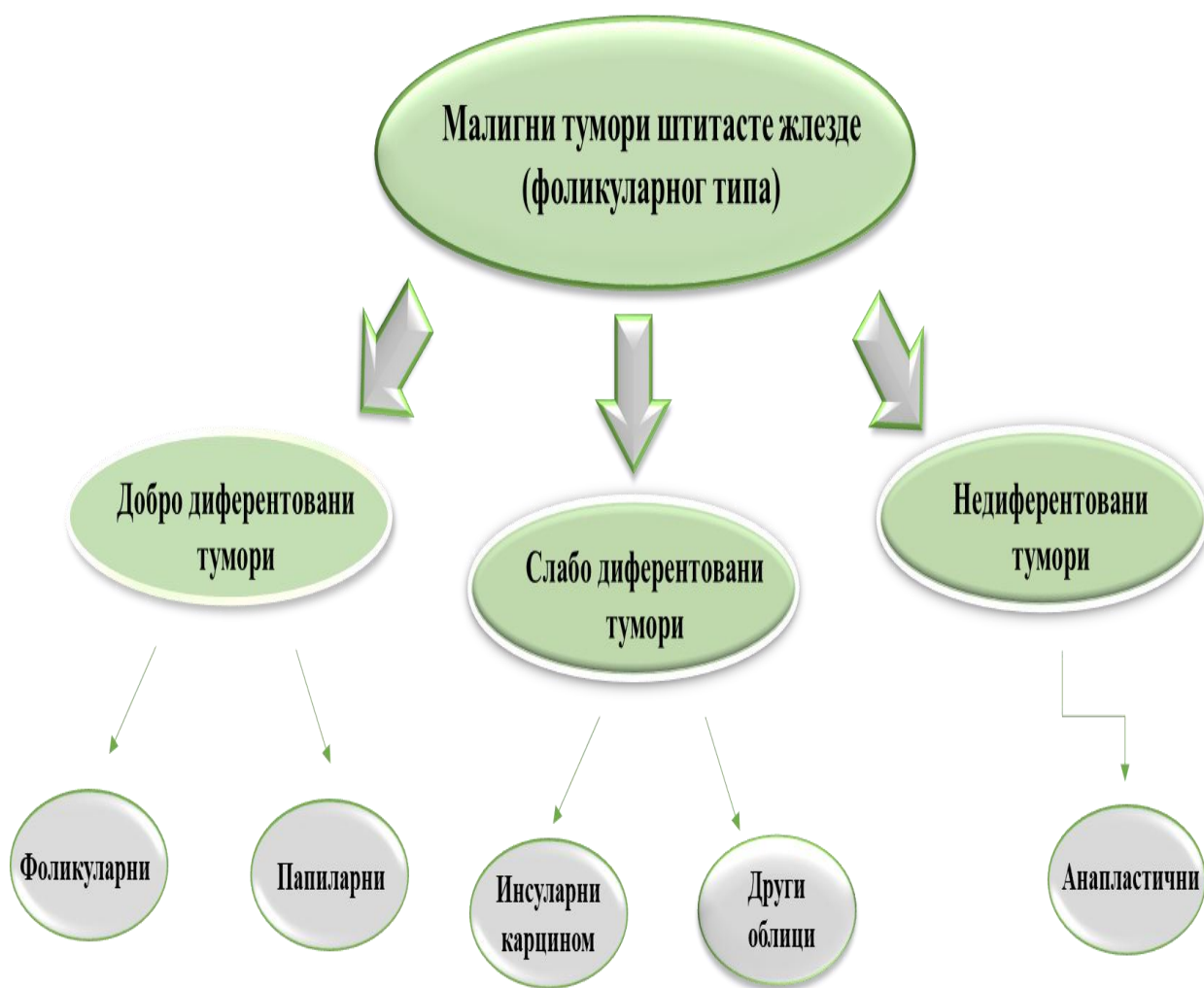
### 1. 2. 2. Малигни тумори штитасте жлезде

Карциноми штитасте жлезде су најчешћа малигна обољења ендокриног система који чине око 2,1% свих карцинома у свету, при чему је инциденца широм света у последњих тридесет година у сталном порасту (26). У Сједињеним Америчким Државама у 2012. години инциденца за особе женског пола износила је 6,1, а за особе мушког пола 1,9 случајева на 100.000 становника (27). У нашој земљи ове неоплазме су много ређе у односу на друге карциноме, где је према студијским подацима инциденца у периоду од 1999.-2008. године износила 3,2 за жене а 1 за мушкарце на 100.000 становника. Према литературним подацима инциденца карцинома штитасте жлезде повећава се у Србији, тако да у наредним деценијама можемо очекивати значајан пораст оболелих од ове врсте обољења (28). Код деце, генерално, карциноми штитасте жлезде су ретки, међутим њихова инциденца је драматично порасла након нуклеарне несреће у Чернобилу (29). Такође, радиоактивно зрачење у облику примене терапијског зрачења у лечењу малигнух болести, попут лимфома и леукемије, повећала је инциденцу карцинома штитасте жлезде код деце (30, 31).

Најзначајнији фактори ризика који се доводе у везу са појавом малигнух тумора штитасте жлезде су пол (два до три пута већи ризик код женског него код мушког пола), животна доб, изложеност јонизујућем зрачењу, недостатак јода у води и храни, дијабетес, гојазност, генетски фактори, раса и други мање проучени фактори (26, 32-34).

Као што је већ у претходном тексту наведено, према класификацији Светске здравствене организације (*WHO*), епителни тумори штитасте жлезде се према пореклу деле на туморе порекла фоликуларних ћелија, туморе порекла парафоликуларних ћелија и туморе који показују диференцијацију из фоликуларних и парафоликуларних ћелија. Тумори који воде порекло од фоликуларних ћелија могу бити бенигни и малигни (22).

Класификација малигнух тумора штитасте жлезде (фоликуларног порекла) приказани су на **Схеми 1**.



**Схеми 1.** Малигни тумори штитасте жлезде (фоликуларног типа).

У малигне тумори штитасте жлезде који воде порекло од парафоликуларних, Ц ћелија, спадају *медуларни карциноми*. Иако су релативно ретки, обухватају 5-10% случајева карцинома штитасте жлезде. Подједнако су заступљен код мушког и женског пола (35). У 70-80% случајева јавља се спорадично и најчешће унилатерално код одраслих особа, док у 20-30 % представља наследне облике, који су најчешће билатерални, мултицентрични и јављају се у раној животној доби (36). Овај тип карцинома карактерише се високом концентрацијом калцитонина у крви пацијента. Једна од његових карактеристика јесте да се може јављати сам или удружен са феохромоцитомом (синдром мултипла ендокрина неоплазије тип ПА и ПВ). Наследни облици медуларног карцинома јављају се у склопу мултипле ендокрине неоплазије. Имају мање повољну прогнозу у односу на остале малигне туморе штитасте жлезде и једина ефикасна терапија је хирушка (36, 37).

### 1. 2. 3. Добро диферентовани тумори штитасте жлезде

Добро диферентовани карциноми штитасте жлезде чине више од 90% свих тумора штитасте жлезде, подељених у две главне категорије - фоликуларни и папиларни. Најчешће се јављају код млађих особа женског пола (два до три пута чешће него код мушког пола), просечне старости 45 година (38). Такође, ова врста тумора чини 1,5-3% свих малигних тумора код деце, са инциденцом на годишњем нивоу од 0,5-1 случајева на 1000.000 деце. Најчешће се дијагноза успоставља за време пубертета, међутим постоји могућност и пре пубертета (39).

Један од најзначајнијих фактора ризика за настанак добро диферентованих тумора штитасте жлезде сматра се зрачење, које може бити у облику јонизујућег зрачења (медицинско-терапијске сврхе) или у облику експлозија нуклеарних бомби или нуклеарних акцидената (Чернобил). Успостављена повезаност између спољашњег зрачења у пределу врата и појаве добро диферентованих тумора штитасте жлезде, посебно је заступљена код деце са латентним периодом у трајању од најмање 5 година. 3% оболелих од карцинома штитасте жлезде поседују наследну предиспозицију (40). Према литературним подацима као један од етиолошких фактора за развој диферентованих тумора штитасте жлезде, представља смањена серумска концентрација естрогена код жена за време постменопаузе, што појашњава чињеницу чешће појаве карцинома штитасте жлезде код женског пола (41).

Клинички, добро диферентовани тумори штитасте жлезде су неправилног облика, чврсте конзистенције и спорорастуће форме. Метастазирају у регионалне лимфне чворове (карактеристика папиларних карцинома, ређе фоликуларних) или хематогено (карактеристика фоликуларних карцинома). Дијагностикују се уз помоћ клиничког прегледа, лабораторијских испитивања, туморских маркера штитасте жлезде, аспирационом биопсијом (*Fine Needle Aspiration Biopsy*) уз цитолошку анализу пунктата и одређеним методама визуализације (сцинтиграфија, ултразвук и ултразвучна еластографија, компјутеризована томографија и магнетна резонанца). Најбитнији дијагностички циљ јесте разликовање бенигних од малигних нодуса, као и откривање структурне природе и функцијске активности нодуса (42).

Терапија је мултидисциплинарна. Након цитолошке анализе пунктата и постављене дијагнозе, неопходно је извршити хирушку интервенцију након које се одлучује о даљим применама одговарајућих терапијских модалитета. Код већег броја пацијената са дијагностикованим диферентованим карциномима штитасте жлезде постоперативно се примењује радиоактивни јод  $^{131}\text{I}$ , због аблације остатка тиреоидног ткива или тумора који није уклоњен хирушки, док код високоризичне групе пацијената примењује се и супресиона хормонска терапија као веома битан облик лечења, у дози која инхибише лучење TSH. Такође, код болесника се могу применити и други облици лечења што зависи од клиничке индикације, као што је спољашње зрачење, хемотерапија, комбинација хемотерапије и спољашњег зрачења (43).

Прогноза обољења је најчешће добра. Рецидиви болести се јављају код 10-15% болесника, најчешће у пределу врата, тиреоидне ложе или лимфних чворова. Прогноза болести код деце са метастазама у лимфним чворовима је веома добра (44). Постоје разни скоринг системи и класификације које имају за циљ да се болесници са малигним обољењем штитасте жлезде могу сврстати у одређене групе које имају јасно дефинисану дијагнозу, ток болести, прогнозу у преживљавању и одговарајући начин примене одређеног облика терапијског модалитета као и евентуалну примену адјувантне терапије. Најчешће коришћен клинички класификациони систем код карцинома свих локација јесте ТНМ класификација, која има улогу у описивању примарног тумора, лимфонодалних метастаза и удаљених метастаза (45) (Табела 2).

*Папиларни карциноми штитасте жлезде* припадају групи добро диферентованих тумора и најчешће заступљених од свих облика малигнух тумора штитасте жлезде. Учесталост је три пута већа код женског пола (46). Такође, представљају преко 90% свих случајева карцинома штитасте жлезде код деце (47). Макроскопски су чврсте конзистенције, грануларне површине, беличасте боје са ретким калцификацијама, варијабилне величине (просек пречника тумора између 2-3 cm) са слабо дефинисаном границом према околном здравом ткиву. Микроскопски, ову врсту тумора карактеришу папиле и специфичне промене у једру. Једра су увећана, неправилног облика, светла (хипохромна) која се најчешће преклапају, док су у унутрашњости једра заступљени једарни завоји. Присутност оваквих врста једра играју кључну улогу за верификацију дијагнозе папиларног карцинома штитасте жлезде (48).

Папиларни карциноми се јављају у неколико различитих морфолошких варијанти (49):

- класична варијанта,
- папиларни микрокарцином,
- инкапсулирана варијанта,
- фоликуларна варијанта,
- дифузносклерозирајућа варијанта,
- високоћелијска варијанта,
- цилиндроћелијска варијанта.

Од претходно наведених морфолошких варијанти папиларног карцинома, најчешће је заступљена класична и фоликуларна варијанта, док неке варијанте поседују агресивније клиничко понашање као што су цилиндроћелијска, високоћелијска и дифузносклерозирајућа варијанта (50, 51).

Папиларни карциноми најчешће метастазирају у регионалне лимфне чворове, међутим постији могућност хематогених метастаза у плућа или кости (ретка појава), али и тада је могуће излечење. Имају добру прогнозу, где је проценат преживљавања од 10 година након болесте износи 90% код одрасли пацијената, док код мадих пацијената тај проценат је знатно већи и износи 98%. Међутим, прогноза може бити нешто лошија код болесника који су старији од 45 година са метастазама у лимфним чворовима, присутност веће величине тумора и агресивнијом морфолошком варијантом тумора. Терапија подразумева хирушко лечење, примена радиоактивног јода, транскутаног зрачења и примена супресионе хормонске терапије као адјувантни тип терапијског модалитета (52, 53).

*Фоликуларни карциноми штитасте жлезде* припадају групи добро диферентованих тумора, чине 10-15% свих карцинома штитасте жлезде, јављају се код старијих пацијента и имају лошију прогнозу у поређењу са папиларним карциномима. Шире се хематогено са појавом метастаза на костима, јетри, плућима и мокраћној бешици. Фоликуларни карциноми се деле на следеће категорије (54):

- минимално инвазивна варијанта,
- широко инвазивна варијанта,
- *Hürthle cell* карцином.

Код широко инвазивних фоликуларних карцинома заступљена је инвазија у великом делу штитасте жлезде и околном ткиву, метастазирају на кости, плућа мозак и јетру, где проценат преживљавања код болесника након пет година износи 98%. За разлику од претходно наведеног облика фоликуларног карцинома, минимално инвазивна варијанта фоликуларног карцинома карактерише се инвазијом туморске капсуле или васкуларног ендотела, а проценат преживљавања након пет година износи 80% (54). Терапија подразумева хирушко лечење, примена радиоактивног јода, транскутана зрачна терапија и примена тироксина (53).

*Хуртхелов карцином или карцином оксифилних ћелија (Hürthle cell карцином)*, представља подврсту фоликуларног карцинома. Јавља се у око 3% карцинома штитасте жлезде. Заступљена је инвазија капсуле или крвних судова, дају лимфогене метастазе и због немогућности везивања јода не реагују на терапију радиоактивног јода, због чега имају лошију прогнозу. Због својих хистолошких и биолошких карактеристика, моги патолози га одвајају и сматрају посебном врстом карцинома (56).

**Табела 2.** ТНМ класификација карцинома штитасте жлезде и стадијуми болести и преживљавање добро диферентованих карцинома (папиларни и фоликуларни карцином).

ТНМ класификација карцинома штитасте жлезде			
<b>Т-примарни тумор</b>			
T <sub>x</sub>	Не може класификовати		
T <sub>0</sub>	Не постоје знакови примарног тумора		
T <sub>1</sub>	Тумор промера 2 cm или мањи у највећој димензији, ограничен на штитасту жлезду		
T <sub>1a</sub>	Тумор промера 1 cm или мањи у највећој димензији, ограничен на штитасту жлезду		
T <sub>1b</sub>	Тумор промера већи од 1 cm, али не и преко 2 cm у највећој димензији, ограничен на штитасту жлезду		
T <sub>2</sub>	Тумор промера већи од 2 cm, али не и преко 4 cm у највећој димензији, ограничен на штитасту жлезду		
T <sub>3</sub>	Тумор већи од 4 cm у највећој димензији или тумор с минималним ширењем изван штитасте жлезде		
T <sub>4a</sub>	Тумор било које величине који се шири изван капсуле штитасте жлезде и захвата структуре као што су: субкутано меко ткиво, грљан, душник, једњак, рекурентни ларингеални нерв) – умерено унапредовала болест		
T <sub>4b</sub>	Тумор инфилтрише превертебралну фасцију или окружује медијастиналне крвне судове или каротидну артерију – врло унапредовала болест		
<b>Н-Регионални лимфни нодуси</b>			
N <sub>x</sub>	Статус регионалних лимфних нодуса се не може утврдити		
N <sub>0</sub>	Нема метастаза у регионалним лимфним нодусима		
N <sub>1a</sub>	Метастазе у лимфним нодусима регије VI (претрахеални, паратрахеални и преларингеални лимфни чворови)		
N <sub>1b</sub>	Метастазе у унилатералним, контралатералним или билатералним цервикалним лимфним нодусима регије I, II, III, IV, V или у горњим медијастиналним или ретрофарингијалним лимфним нодусима регија VII		
<b>М-Удаљене метастазе</b>			
M <sub>0</sub>	Не постоје удаљене метастазе		
M <sub>1</sub>	Заступљене удаљене метастазе		
<b>Стадијуми болести и стопа преживљавања добро диферентованих карцинома</b>			
Стадијум болести	< 45 година	> 45 година	5 годишње преживљавање
I	T и N(било који), M <sub>0</sub>	T <sub>1</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>	98,5%
II	T и N (било који), M <sub>1</sub>	T <sub>2</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>	98,8%
III	/	T <sub>3</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub> T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , N <sub>1a</sub> , M <sub>0</sub>	99%
IV <sub>a</sub>	/	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , N <sub>1b</sub> , M <sub>0</sub> T <sub>4a</sub> , N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub> , M <sub>0</sub>	75,9%
IV <sub>b</sub>	/	T <sub>4b</sub> , N(било који), M <sub>0</sub>	62,5%
IV <sub>c</sub>	/	T и N (било који), M <sub>1</sub>	63%

### 1. 3. ОСОБЕНОСТИ КАРЦИНОМА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА

Карциноми штитасте жлезде представљају ретко обољење код деце и адолесцената, износе 1,5-3% од свих карцинома на територији Сједињених Америчких Држава и Европе (57). Литературни подаци показали су да учесталост нодуса штитасте жлезде у препуберталном периоду износи 1-1,5%, док у постпуберталном периоду ова преваленца може достићи 13% (58). Такође, у САД-у је забележен податак да се код 350 особа старијих од 20 година дијагностикује карцином штитасте жлезде на годишњем нивоу, док у Бразилу инциденца износи 2% карцинома штитасте жлезде у поређењу са свим карциномима у педијатријској популацији (59, 60). Очекивано, много је мања учесталост тироидних карцинома од 0 до 19 година у односу на одрасле, док квантитативно изражено износи 1,8% од свих диферентованих карцинома тироидне жлезде, са забележеном тенденцијом раста у последњој декади (61-65). Такође, појава карцинома штитасте жлезде у раном детињству је велика реткост. Међутим, у литератури ипак постоје појединачни случајеви диферентованих карцинома штитасте жлезде код новорођенчади и новорођенчади старијих од једне године (66, 67).

Уочена је и велика разлика у погледу настанка ових облика малигнитета између полова, у смислу веће заступљености код жена. Наведене разлике се односе на постпубертални период док у препуберталном добу имамо подједнаку заступљеност међу половима (64-66).

Студијама је показано да се учесталост карцинома штитасте жлезде повећава са годинама. *Niedziela M.* и сарадници наводе да је 5% карцинома штитасте жлезде присутно код деце млађе од 6 година, 10% код деце од 7 до 9 година, док се проценат знатно повећава након 10 година (68).

У етиолошке факторе који доводе до појаве карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената спада јонизујуће зрачење (ризик од карцинома штитасте жлезде био већи код пацијената зрачених због Хоџкинове болести) (69). Такође у етиолошке факторе убраја се изложеност деце радиоактивности која се ослобађа током нуклеарних катастрофа, као што је оштећење нуклеарне електране у Чернобилу 1986 године. Први случајеви од појаве нуклеарне несреће у Чернобилу дијагностиковани су 4-5 година касније, посебно код деце млађе од 5 година од тренутка излагања (70).

Најчешћи симптоми карцинома тироидне жлезде код деце и адолесцената су постојање нодуса на врату, промуклост и диспнеја, што иницира потребу за даљом дијагностиком (71). Утврђивање присутности тироидних нодуса код деце и адолесцената алармира на малигнитет уочених промена, који је према статистичким подацима заступљен у 10-50% случајева, тј. много чешће него у одраслом добу, у којем је малигнитет утврђен у 5-15% случајева (72). Обим карцинома штитасте жлезде обично је већи код пацијената млађих од 20 година у поређењу са пацијентима између 20 и 50 година (73). Истраживања су показале да су карциноми пречника већег од 4 cm заступљени код 36% деце, а код одраслих тај проценат мањи и износи 15%, док карциноми пречника мањег од 1 cm код деце су заступљени 9%, док је код одраслих тај проценат већи и износи 22% (74).

Карактеристике нодуса уочене ултрасонографијом попут микрокалцификација, хипоехогености, микролобуларних или неправилних ивица и богата васкуларизација говори у прилог малигном карактеру промена (75). Диферентовани карциноми



штитасте жлезде код деце и адолесцената процентуално највише метастазирају у лимфне чворове, међутим поседују и могућност хематогеног ширења и удаљених метастаза у плућа (најчешће), кости и централни нервни систем (76, 77). Постоји и неколико хипотеза које теже да објасне потенцијалну везу између карцинома штитасте жлезде и Хашимотовог тироидитиса, повезујући повећану продукцију тиреостимулишућег хормона и хроничну инфламацију са настанком малигнух промена, док се са аспекта генетике највише испитују РЕТ/ПТЦ транслокације (63, 78, 79).

#### **1. 4. ХИСТОПАТОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ МАЛИГНИХ ТУМОРА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА**

Хистопатолошке карактеристике малигнух нодуса показују да се у око 95% случајева ради о папиларном карциному, док је у преосталих 5% дијагностикована фоликуларна форма карцинома (72, 80, 81). Медуларни, анапластични и слабо диферентовани карцином тироидне жлезде се веома ретко дијагностикују у дечијој популацији (64, 78, 80).

*Папиларни карциноми* штитасте жлезде код деце и адолесцената представљају најчешћи облик добро диферентованих тумора (95%), при чему се обично представља као усамљени чвор. Поседују тенденцију спорог раста и често се шире на лимфне чворове врата. За разлику од многих других врста карцинома, папиларни карциноми имају одличну прогнозу, чак и када се шире лимфогено (82).

*Фоликуларни карциноми* штитасте жлезде код деце и адолесцената чине 5-10% свих карцинома штитасте жлезде код деце. Врло се ретко јављају са нешто лошијом прогнозом у односу на папиларне карциноме. Фоликуларни карциноми показују васкуларну или капсуларну инвазију, где зависно од степена инвазије, деле се у две главне категорије, минимално инвазивне и широко инвазивне. Васкуларна инвазија је лош прогностички знак код педијатријских / адолесцентних пацијената. Поседују могућност да се шире у лимфне чворове врата, али такође имају могућност да се хематогено шире на удаљене органе, посебно плућа и кости. Метастазе на удаљене органе су веома ретке код педијатријских пацијената. Међутим, чак и када је карцином метастазирао на удаљене органе, деца имају веома добру прогнозу, јер карцином има својство да полако расте и одржава способност апсорпције радиоактивног јода (79, 81, 83).

*Медуларни карциноми* штитасте жлезде код деце и адолесцената, који потичу из парафоликуларних ћелија чине око 3-5% свих карцинома штитасте жлезде. Изузетно су ретки. Јављају се као спорадични или наследни облици. Наследни облик карцинома настаје аутозомно-доминантним наслеђивањем мутације у РЕТ прото-онкогену на хромозому 10q11.2, и тестирање на ове генетичке алтерације се користи као скрининг метод за наследне облике који се јавља сам или у склопу синдрома Мултипле ендокрине неоплазије типа ПА или ПБ. Код деце најчешће се дијагностикује наследни облик карцинома. Поседује лошију прогнозу у односу на остале малигне туморе штитасте жлезде (79, 84).

*Анапластични карцином* штитасте жлезде код деце и адолесцената изузетно се ретко јавља. Најзаступљенији је код пацијената старије доби (79).

Дијагностичке методе које се примењују код добро диферентованих карцинома штитасте жлезде код деце и адолесценета су преоперативне ( клинички и ултразвучни преглед и биопсија танком иглом) и постоперативне (патохистолошка анализа уклоњених лезија). Када се установи присуство нодуса ултразвуком, у зависности од ултразвучног налаза, примењује се биопсија нодуса у циљу постављања дефинитивне дијагнозе (85). На конференцији 2007. године у Бетесди одређени су јединствени морфолошки критеријуми за цитолошку дијагностику и класификација нодуса штитасте жлезде распоређених у 6 дијагностичких категорија (86):

1. *I категорија* представља узорке незадовољавајућег квалитета, због незаступљености ћелија у аспирату. Најчешћа последица је неадекватно узрокован материјал или присутност цистичне лезије код које је колоид веома обилан и тако да је принос ћелија на размазу мали;
2. *II категорија* представља присутност бенигну нодуса, фоликуларног или Hürtle хистотипа, где је ризик од карцинома 2%;
3. *III категорија* представља лезије дефинисане као атипична неодређеног значаја или фоликуларна лезија неодређеног значаја, где ризик од карцинома износи 5-10%;
4. *IV категорија* представља фоликуларне неоплазме или суспектне фоликуларне неоплазме, где ризик од карцинома износи 20-30%;
5. *V категорија* представља лезије код којих се јавља сумња на малигнитет, где је ризик од карцинома износи 60-75%;
6. *VI категорија* представља малигне лезије код којих је потврђено присуство цитолошких карактеристика малигнитета.

На основу претходно наведених чињеница златни стандард за успостављање дијагнозе карцинома штитасте жлезде јесте патохистолошки преглед ткива. Најчешћи проблем у постоперативној дијагностици представљају лезије фоликуларног порекла (фоликуларни аденоми, фоликуларни карциноми и фоликуларне варијанте папиларног карцинома) које се не разликују јасно, јер им се морфолошке карактеристике преклапају. Једина ставка на основу којих се разликују фоликуларни карциноми од аденома је капсуларна или васкуларна инвазија, што представља знак метастатске карактеристике тумора (87).

Стопа преживљавања у дечијој популацији је већа, али су и већи ризици за поновну појаву карцинома као и за метастазирање у локалне лимфне чворове и на нивоу плућа, па се из наведених разлога предност даје комплетној тироидектомији, као агресивнијем облику третмана у односу на лобектомију, уз могућност накнадног лечења радиоактивним јодом (88, 89). Одређени фактори који утичу на прогнозу болести су старост детета у време постављања дијагнозе, тип карцинома штитасте жлезде, величина тумора, да ли се тумор у време постављања дијагнозе проширио на лимфне чворове или друге делове тела, да ли је тумор потпуно уклоњен хируршком интервенцијом и опште здравствено стање детета. Старост је веома важан прогностички фактор код карцинома штитасте жлезде. Деца и адолесценти се обично класификују као да имају бољу прогнозу у односу на одрасле, међутим Lazar L. и сарадници показали су да пацијенти млађи од 10 година. препубертално, имали су

лошију прогнозу од старијих пацијената и пацијенти са напредном пуберталном фазом (90). Очекивано, велики проблем представљају постоперативне компликације које је потребно благовремено уочити, пратити и адекватно третирати, а од којих су најчешће хипопаратироидизам, рекурентно оштећење ларингеалног нерва, хипокалцемија и Хорнеров синдром (88, 91).

## **1. 5. ХИРУШКО ЛЕЧЕЊЕ ДОБРО ДИФЕРЕНТОВАНИХ ТУМОРА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА**

Терапија добро диферентованих тумора штитасте жлезде код деце и адолесцената, захтева мултидисциплинарни приступ, који најчешће подразумева хирушко лечење и аблацију преоталог ткива штитасте жлезде радиоактивним јодом и супресиону хормонску терапију као вид посопративног терапијског модалитета, где је код највећег процента оболелих индикувана тотална или скоро тотална тиреоидектомија.

Такође, код болесника се могу применити и други облици лечења што зависи од клиничке индикације, као што је спољашње зрачење, хемотерапија, комбинација хемотерапије и спољашњег зрачења. Тотална тиреоидектомија сматра се терапијом избора код добро диферентованих тумора, међутим ако се преоперативном дијагностиком установи регионално ширење тумора са инфилтрацијом гркљана или/и душника терапијски приступ је агресивнији (73). У поређењу са одраслим пацијентима, карцином штитасте жлезде код деце и адолесцената има већу стопу метастазе и рецидива, али је прогноза болести веома добра.

Између осталог, у поређењу са неоплазмама штитасте жлезде код одраслих, познато је да у педијатријској популацији показују разлике у патофизиолошкој и клиничкој слици, као и дугорочној прогнози. Штавише, терапија која се може препоручити код одраслих особа можда неће бити прикладна за дете које је под ниским ризиком од морталитета, али са већим ризиком од дуготрајне потенцијалне штете од превише агресивног лечења. Из ових разлога су потребне јединствене смернице у терапијском модалитету за децу и адолесценте оболелих од тумора штитасте жлезде.

### **1. 5. 1. Индикације за хирушко лечење добро диферентованих тумора штитасте жлезде**

Хирушко лечење представља фундамент примарног лечења добро диферентованих тумора штитасте жлезде, јер се њиме верификује дијагноза и уклања туморско ткиво штитасте жлезде (92-94).

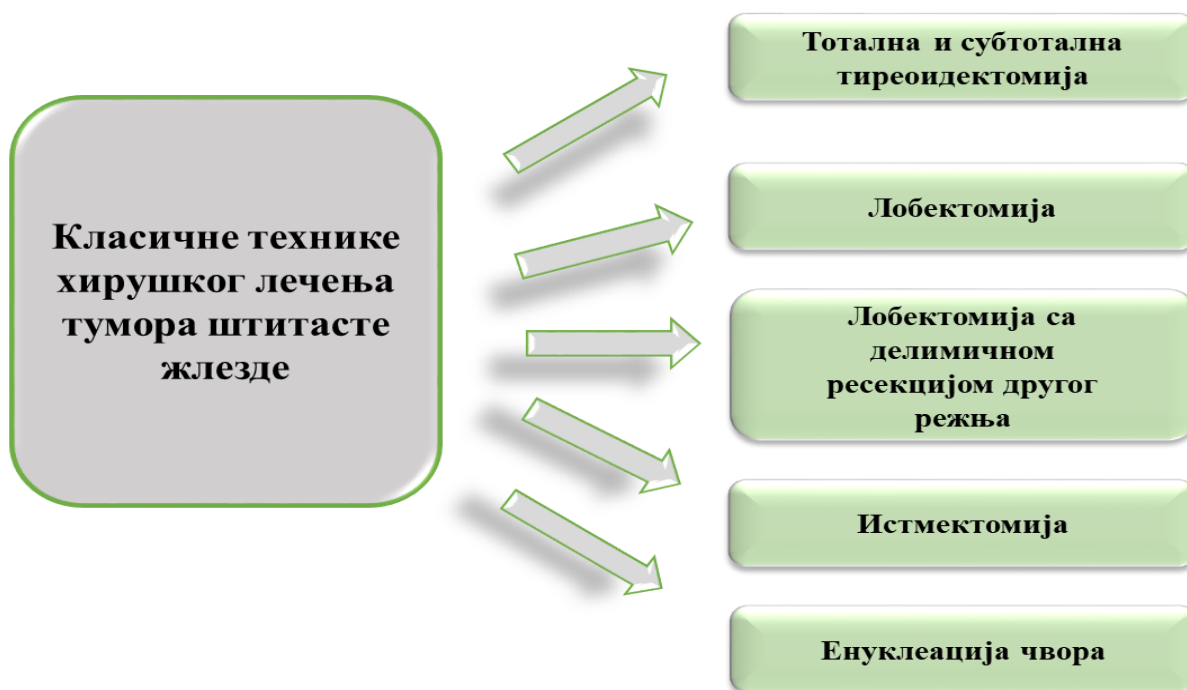
У индикације за оперативно лечење добро диферентованих тумора штитасте жлезде убрајају се (95):

1. Болесници код којих је цитолошким прегледом пунктата нодуса штитасте жлезде дијагностикована заступљеност малигних ћелија или постављена сумња на постојање фоликуларне и оксифилне лезије. Код дијагностиковања малигних ћелија цитолошким прегледом пунктата, најчешће је присутан налаз папиларног карцинома штитасте жлезде, док је налаз осталих карцинома приметно ређи.

2. Заступљеност неодређеног цитолошког налаза, када се не може утврдити релација туморске лезије према околним структурама и такође, када није могуће остварити разлику између фоликуларног карцинома и фоликуларног аденома.
3. Болесници код којих одговарајућим дијагностичким методама није установљена малигна природа нодуса штитасте жлезде, а заступљени су симптоми у виду изразите промуклости, осећај притисака и стезања у грлу, поремећај дисања и гутања, бол и изненадно увећавање отока у тиреоидној ложи и проблем естетске природе због присуства промене на врату пацијента.

### 1. 5. 2. Технике хирушког лечења добро диферентованих тумора штитасте жлезде

Класичне технике хирушког лечења тумора штитасте жлезде приказане су на **Схеми 2**.



**Схема 2.** Класичне технике хирушких терапијских модалитета тумора штитасте жлезде.

У минимално инвазивне технике спадају ендоскопске хирушке технике, минимално инвазивна видеоасистирана тиреоидектомија, минимално инвазивна неендоскопска тиреоидектомија.

Код деце и адолесцената предност хирушкој техници код лечења добро диферентованих тумора штитасте жлезде даје се тоталној тироидектомији, као агресивнијем облику терапије у односу на лобектомију, уз могућност накнадног лечења радиоактивним јодом уз доживотну супституциону хормонску терапију (73, 88, 89).

Као хируршки захват, тироидектомија је прилично ретка код деце и углавном се односи на неоплазму штитасте жлезде. Међутим, постоје неке бенигне болести штитасте жлезде у педијатријској популацији као што су Гравеова болест, токсични аденоми, урођена хипертиреоза и гушавост који такође захтевају операцију. Ова врста хирургије код деце може бити изузетно изазовна за хирурге, пре свега због чињенице да ће хирург који изводи операцију штитасте жлезде код деце бити или хирург главе и врата са искуством у хирургији штитасте жлезде одраслих или педијатријски хирург који је боље упознат са педијатријском патологијом (96). Сходно наведеним чињеницама, који год тип хирурга био укључен у операцију штитасте жлезде, њихово укупно искуство ће бити ограничено јер су те болести релативно ретке. Мултидисциплинарни приступ који укључује педијатра ендокринолога, лекаре нуклеарне медицине, анестезиолога и патолога су кључни део преоперативног, постоперативног и накнадног лечења деце са обољењем штитасте жлезде, посебно за ону децу која су била подвргнута тироидектомији. Лекари, као и аутори бројних радова који су се бавили овом врстом проблематике се углавном расправљају о томе да ли деца треба да се подвргну агресивној терапији, укључујући тоталну тироидектомију и терапију радиоактивним јодом, након иницијалне операције (96, 97).

*Тотална тироидектомија* представља уклањање целе штитасте жлезде. Индикације за њено извођење су постојање карцинома, могућност за појаву рекурентне болести у контралатералном лобусу, токсична и нетоксична мултинодозна струма, веће преживљавање код болесника са тумором већим од 1,5cm у случају спровођења тироидектомије, већа ефикасност радиотерапије у постоперативном третману и Базедовљева болест. Према препорукама ендокриних хирурга, код свих врста малигних тумора штитасте жлезде најчешће се препоручује тотална тироидектомија заједно са дисекцијом висцералног простора под условом да постоји могућност безбедног извођења операције без могућих компликација. Дисекција висцералног простора предствља уклањање лимфног и масног ткива, горе од нивоа хиоидне кости до великих крвних судова медијастинума иза грудне кости и између југуларних вена латерално.

После тироидектомије, болесници морају доживотно примати супституциону хормонску терапију (53, 98, 99). Сам оперативни процес је безбедан и праћен ниском стопом инвалидитета, међутим ипак може довести до појаве компликација у виду постоперативне хипокалцемије, хипопаратиреоидизма, парезе рекурентног ларингеалног нерва, постоперативног крварења, појаве инфекције и Хорнеровог синдрома (88, 91). *Субтотална тироидектомија* представља хирушку технику са заостатком врло малог дела штитасте жлезде уз рекурентни живац. Међутим, овај облик хирушке технике може довести до појаве рекурентне болести и такође носи ризик од појаве компликација као и тотална тироидектомија, само што је ризик од поновне хирургије због рекурентне болести чак двадесет пута ваћи при извођењу субтоталне тироидектомије (100, 101).

*Bilić* и сарадници су у својој десетогодишњој ретроспективној студији испитивали клиничке карактеристике, хируршко лечење, компликације и прогнозу у вези са операцијом бенигну и малигну промена штитасте жлезде код деце и адолесцената. Ова студија је ретроспективно анализирао укупно 58 педијатријских пацијената ( $\leq 18$  година) који су подвргнути операцији штитасте жлезде на Клиници за оториноларингологију, хирургију главе и врата КБЦ Загреб од јануара 2011. до маја 2020. године. Пацијенти су били подељени у две групе према старости:  $\leq 12$  и  $> 12$  година. Млађу групу чинило је 15 пацијената, а старију 43 пацијента. Просечна старост свих пацијената била је 14,4 година (54 девојчица и 4 дечака). Резултати студије показали су да је метод избора била тотална тироидектомија са повремено паратрахеалном дисекцијом врата, док је латерална дисекција цервикалних лимфних чворова била неопходна само у позитивним лимфним чворовима (102).

*Лобектомија* представља оперативно одстрањење само једног режња, а описује се као унилатерална дисекција жлезде, при чему се истмус подвезује и пресеца, а затим одстрањује режањ са одговарајуће стране. Ова хирушка техника се најчешће примењује код бенигну патолошких промена и код малигну промена са повољним прогностичким факторима (старосна доб између 15-45 година, папиларни карцином величине  $< 4$  cm, са повољним хистолошким налазом и без ширења изван лежишта штитасте жлезде и лимфне чворове врата) и не захтева супституциону хормонску терапију. Лоша страна лобектомије је повезана са високим ризиком од појаве рекурентне болести (100, 103).

*Лобектомија са делимичном ресекцијом другог режња* представља уклањање једног целог и мањег или већег дела другог режња. Нјчешће је индикована код пацијената са бенигну променама у оба режња, где је циљ да се сачува део режања у којем је интраоперативно уочен већи део здравог ткива тироидне жлезде. *Енуклеација чвора* је процедура која се данас скоро уопште не користи, због потенцијалног заостајања патолошки измењеног ткива у штитастој жлезди, а била је индикована код мањих аденома који нису захватили већи део режња штитасте жлезде (104).

*Минимално инвазивне хирушке технике тироидектомије* поседују предности у односу на класичну тироидектомију, као што је извођење хирушке процедуре уз што мању инцизију, мању трауму, бољи постоперативни ток, краћу хоспитализацију и омогућавају веома добар естетски резултат (јер већину пацијената са обољењима штитасте жлезде представљају жене), а да при томе омогући исте резултате као и класична тироидектомија. У минимално инвазивне технике убрајају се ендоскопске хирушке технике, минимално инвазивне видеоасистирани тироидектомије и минимално инвазивне неендоскопске тироидектомије.

*Ендоскопске хирушке технике штитасте жлезде* представљају минимално инвазивну хирушку технику, које се могу поделити на технике са вратним и екстрацервикалним приступом. *Henry FV.* и сарадници су дефинисали појам ендоскопске тироидектомије, која представља облик хирушке технике где се дисекција тироидне жлезде изводи уз коришћење ендоскопа у затвореном простору који је осигуран инсуфлацијом гаса или механичком ретракцијом (105). Ендоскопска тироидектомија кроз предњи вратни приступ је безбедна хирушка техника, са убрзаним опоравком и бољим естетским резултатом у односу на класичну хирушку технику (106). Ендоскопска тироидектомија кроз латерални вратни приступ данас поседује историјски значај, јер нема широку примену због врло уског дијапазона индикација, високе цене и дугог трајања оперативног захвата.

Индикације за примену ове хирушке технике су солитарне нодозне лезије мање од 3 cm, токсични аденоми малих димензија и мале фоликуларне лезије недефинисане цитологије, док су најчешће контраиндикације ранији оперативни приступ врата и зрачење те регије (105).

*Минимално инвазивна видео асистирана тиреоидектомија (MIVAT)* представља хирушку технику са коришћењем спољашњих ретрактора где није неопходна инсулфација гаса да би се омогућило одговарајуће оперативно поље у пределу врата. Потребна је инцизија димензије 1,5 - 3 cm уз примену ендоскопа за увећавање и осветљавање. Ова техника има предности у односу на класичну хирургију, тиме што је инцизија и интезитет бола мањи, бољи постоперативн ток, краћа хоспитализација и естетски учинак одличан (107, 108). У индикације за извођење ове врсте хирушке технике, које се процењују преоперативно уз помоћ клиничког прегледа, функционалних испитивања штитасте жлезде, ултрасонографијом врата која је од веома битне значајности за одређивање величина нодуса и укупног волумена штитасте жлезде, а самим тим је и најкомпентентнији критеријум за селекцију болесника, су: солитарни нодуси штитасте жлезде недефинисане цитологије и мултинодозне струме, диферентовани карциноми ниског степена ризика без знакова локалног и регионалног ширења а да је волумен штитасте жлезде у нормалним границама, болесници са тироидитисом и Гравесовом болешћу (109, 110). У контраиндикације се убраја постојање мултинодозне струме, претходна хирургија на врату пацијента, диферентовани карциноми штитасте жлезде величине веће од 2 cm и карциноми са знаковима локалне инфилтрације и метастаза у лимфне чворове (108, 109) .

*Минимално инвазивна неендоскопска тиреоидектомија (MINET)* представља хирушку технику која се обавља кроз инцизију дужине 2-3cm без коришћења ендоскопа. Позитивно својство MINET-а у односу на друге минимално инвазивне хирушке технике јесу сигурност процедуре (јер омогућавају могућност заштите рекурентног ларингеалног нерва, спољашње гране горњег ларингеалног нерва и горњу паратиреоидну жлезду), више радикална, мања цена интервенције што представља економску предност, лака за учење и омогућава бољи естетски резултата у односу на MIVAT приступ . Индикувана је код бенигних лезија штитасте жлезде као и малигних лезија без присуства лимфаденопатије (111).

### **1. 5. 3. Приступу хирушких техника код лечења добро диферентованих тумора штитасте жлезде**

*Класичне хирушке технике* код лечења нодозних обољења штитасте жлезде изводе се у општој анестезији, при чему се пацијент налази у полулежећем положају са главом забаченом позади у циљу истезања врата. Инцизија се налази попречно на предњој страни врата у висини доње ивице крикоидне хрскавице, дужине 6-10 cm. Приступање штитастој жлезди изводи се раздвајањем инфрахиоидних мишића у нивоу медијалне линије, који након тога повлаче латерално, што обезбеђује лакши приступ и препарисање лобуса штитасте жлезде. Лобус препарисемо од гркљана и са латералне стране како бисмо испрепарисали горњу артерију и вену које се подвезу и пресеку, а након тога лигирамо средњу тиреоидну вену, а испод доњег пола лигирамо доње вене. На овај начин се ослобађа лобус и тупим препарисањем се може извући из свог лежишта испред душника, где се на тај начин омогућава рад у Симоновом троуглу (простор између *truncus a.carotis communis*, *a.thyroidea inferior* и *trachea*), у којем се

препарисањем уочава рекурентни нерв и паратиреоидне жлезде. Препарисањем се ослободи рекурентни нерв према горе од Berry-јевог лигамента (уз помоћ којег је унутрашња страна горњег дела лобуса везан за прва два трахеална прстена и задњебочну страну крикоидне хрскавице ларинкса), нерв се затим прикаже до уласка у ларинкс, где од тог дела нерв пада у своје лежиште. На исти начин се приступа и другом лобусу штитасте жлезде, где се након тога оба лобуса заједно са истмусом раздвајају од трахеје. Након заустављања крварења, обавља се толета ране, мишићи се враћају у почетни положај и инцизија се затвара у слојевима и врши се поставка дрена (97, 98, 112, 113).

*Минимално инвазивна видео асистирана тиреоидектомија* увек се врши у општој анестезији, при чему врат није екстендиран и инцизија износи 1,5-3cm дужине. Након постигнуте инцизије приступа се истмусу штитасте жлезде и душнику, тиме што се каутером попречно пресеке поткожно масно ткиво и платизма, а затим се водоравно отвори средишња линија димензије од 3-4 cm. Након тога се инфрахиоидни мишићи повлаче према латерално, штитаста жлезда ка медијално како би се формирао радни простор, да би се увела ендоскопска камера 5 mm под углом од 30°, где се на тај начин мобилизује штитаста жлезда латерално. Затим се приступа тупој дисекцији где се лобус штитасте жлезде повлачи на доле и омогућава приступ горњим тироидним крвним судовима. Затим се лобус повлачи на доле и приступа се горњим тироидним крвним судовима, где се *a. et v. thyroidea superior* збрињавају употребом хемостатских уређаја. По санирању горњег пола, лобус штитасте жлезде се врхом ретрактора повлачи медијално и на горе како би се отворио тиреотрахеални угао због могућности уочавања рекурентног ларингеалног нерва. Након тога се лобус штитасте жлезде извлачи кроз кожную инцизију при чему се дисекција од рекурентног нерва потом наставља директним приступом што резултира одвајање лобуса жлезде од душника. Инцизија се затвара појединачним шавом привлаченем потхиоидних мишића медијално и појединачним интрадермалним шавовима коже, где се након тог поступка болесник екскутубира и проверава мобилност гласних жица видеоларингоскопом. Такође, карактеристику ове хирушке технике чини употреба ултразвучног ножа који уз помоћ механичке вибрација омогућава истовремену хемостазу и резање ткива током хирушке интервенције (што смањује време трајања интервенције), при чему се ствара мања топлотна енергија, која тиме смањује топлотно оштећење околног ткива и није потребно постављање дрена у поређењу са хирушким интервенцијама где се примењује електрокаутер или ласер (108, 109).

*Минимално инвазивна неендоскопска тиреоидектомија* се такође изводи у општој анестезији, где се инцизија (дужине 2-3cm) налази у висини *cartilago cricoidea-e* и *thyroidea-e* у једном од два природна прегрива коже, а у ком прегриву ће се налазити инцизија зависи од процене нивоа горњег пола жлезде и истмуса. Поткожно ткиво и платизма се исеца електрокаутером, а затим се кожни флап формира тупом дисекцијом, при чему се горњи флап формира до горње ивице тироидне хрскавице, док доњи флап до југулума, а ослобађањем флапа латерално омогућава се одличан приступ. Штитастој жлезди се приступа раздвајањем стернохиоидних мишићи у медијалној линији, при чему се добија приступ тироидне хрскавице, истмуса, пирамидног режња и душника. Након тога се тупом дисекцијом стернохиоидни мишићи екартирају латерално, одваја се медијална вена, тироидни мишићи се екартирају у страну и навише уз помоћ два екартера и то омогућава да се добије добро прегледно поље и тиме збрине горња тироидна артерија и вена.



Стернохиоидни мишићи који прекривају режањ се тупом дисекцијом одвоје и екартирају латерално уз помоћ Лангебековог екартера. Медијална вена се одваја, пеаном се повлачи горњи пол на доле, са два екартера се екартирају тироидни мишићи латерално и супериорно и под директном визуелизацијом се збрињавају горња тироидна артерија и вена. Након збрињавања горњих тироидних крвних судова одваја се горњи део лобуса штитасте жлезде од гркљана и душника при чему се посебно обраћа пажња на паратироидноу жлезду, а затим се лобус кроз инцизију извлачи ван и хирушки захват се окончава директним отвореним приступом (114).

#### 1. 5. 4. Постоперативна терапија тумора штитасте жлезде код деце и адолесцената

Постоперативно се код већине пацијената, посебно код оних са великим ризиком од појаве рецидива болести примењује се *терапија радиоактивним јодом*. Овај терапијски модалитет представља системску администрацију радиоактивног јода, а поседује способности ћелија добро диферентованих карцинома штитасте жлезде да из крвотока преузимају радиоактивни јод и акумулирају га, што обезбеђује аблацију ткива штитасте жлезде високоенергетским бета зрачењем (115). Пошто су мултицентричност и метастатске болести штитасте жлезде чешће у педијатријској популацији, препоручује се као допуна тиреоидектомије аблација преосталог тиреоидног ткива радиоактивним јодом код већине пацијената млађих од 45. година. Терапија радиоактивним јодом може довести код деце и адолесцената до појаве одређеног броја компликација, као што су: привремени губитак пљувачке (трајна ксеростомија је ретка), промене укуса, леукемију индуковану зрачењем (најозбиљнија компликација), плућну фиброзу, пролазни поремећај сперматогенезе и неплодност (код мушког пола), реверзибилне менструалне промене, неплодност и рану менопаузу (код женског пола) (73).

*Francis GL* и коаутори су проучавали ефикасност и безбедност терапије јодом-131 код деце и адолесцената са присутним диференцираним карциномом штитасте жлезде. Ретроспективна анализа је урађена на клиничким подацима 94 деце и адолесцената старости  $\leq 21$  године, који су примали терапију 131 J. Такође, процењивана је ефикасност терапије, нивои серумског тиреоглобулина и антитела, као и нежељене реакције. Резултати су показали да је терапија 131 J у посоперативном стадијуму ефикасна у лечењу тумора жлезде код деце и адолесцената (116).

Такође, важан вид терапијског модалитета је примена *супресионе хормонске терапије*. Од велике значајности је прецизно одређивање почетне супресионе хормонске дозе у лечењу пацијената са дијагнозом добро диферентованих карцинома, посебно код лечења субтоталним дозама. Могућа нежељена дејства дуготрајне примене хормонске супресионе терапије су остеопороза, кардиоваскуларне болести, посебно хипертрофија леве коморе (73, 117).

Према досадашњим клиничким као и претклиничким истраживањима, златни стандард за успостављање дијагнозе карцинома штитасте жлезде јесте патохистолошки преглед ткива. Најчешћи проблем у постоперативној дијагностици представљају лезије фоликуларног порекла (фоликуларни аденоми, фоликуларни карциноми и фоликуларне варијанте папиларног карцинома) које се не разликују јасно јер им се морфолошке карактеристике преклапају. Једина ставка на основу којих се разликују фоликуларни карциноми од аденома је капсуларна или васкуларна инвазија, што представља знак метастатске карактеристике тумора (118, 119).

Међутим, операције добродиферентованих карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената су ретке у пракси и у литератури нема довољно података о овој тематици. У том смислу, ова дисертација ће кроз ретроспективну анализу података омогућити добијање важних информација које се односе како на биолошке карактеристике поменутих карцинома и њихову дијагностику тако и на њихово хируршко лечење у једној овако осетљивој популацији становништва. Овом дисертацијом ће се на овим просторима први пут показати да је клиничка презентација карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената готово идентична као код одраслих. Познавање података који се односе на примењене дијагностичке процедуре, патохистолошке карактеристике као и најчешће примењени тип хируршке интервенције у дијагностичком и предиктивном смислу може бити од великог клиничког значаја.

**II**  
**ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ**  
**СТУДИЈЕ**

## 2.1 Циљеви студије

### Генерални циљ

Утврђивање учесталости малигнитета штитасте жлезде као и њихових патохистолошких и клиничких карактеристика код деце и адолесцената који су били хируршки лечени у Центру за ендокрину хирургију клинике за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Универзитетског клиничког центра Србије у периоду од 01.01.2001 до 01.01.2011. године.

### Специфични циљеви

1. Утврђивање предиктора појаве карцинома у односу на адултну популацију;
2. Анализа резултата хируршког лечења као и појава рецидива;
3. Одређивање демографских карактеристика пацијената;
4. Анализа података који се односе на симптоме и клинички преглед;
5. Одређивање временског трајања болести;
6. Анализа спроведених дијагностичких процедура.

## 2.2 Хипотезе студије

1. Очекује се да је код деце и адолесцента у десетогодишњем периоду праћења од добродиферентованих карцинома најчешће присутан папиларни карцином.
2. Очекује се да је клиничка презентација карцинома код деце и адолесцената готово идентична као код одраслих.
3. На основу емпиријске доктрине Центра за ендокрину хирургију претпоставља се да је најчешће примењени тип хируршке интервенције у овој популацији пацијената тотална тироидектомија.

# **III**

# **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

### 3.1. ВРСТА СТУДИЈЕ

Ретроспективна кохортна студија трајања у периоду од 01.01.2001. до 01.01.2011. године.

### 3.2. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

Истраживањем се обухватило 170 пацијената оба пола из популације деце и адолесцената од 16 до 20 година старости. У студију су били укључени пацијенти са различитим малигним и бенигним обољењима штитасте жлезде. Сви пацијенти су били хируршки лечени у Центру за ендокрину хирургију Универзитетског клиничког Центра Србије у поменутом временском периоду.

Подаци за ово истраживање су били прикупљени из историја болести пацијената и електронске базе Центра за ендокрину хирургију. На основу клиничког прегледа пацијенти су преоперативно стажирани по ТНМ класификацији. Сви пацијенти су презентовани конзилијуму за штитасту жлезду ради одлучавања о оптималном начину хируршког лечења.

Студија је спроведена у складу са принципима етичности и поштовања анонимности и дискреције података. Пре отпочињања студије обезбеђена је дозвола Етичког одбора Универзитетског клиничког Центра Србије (број 301/3 од 24.06.2021. године).

### 3.3. УЗОРКОВАЊЕ

Подаци свих 170 пацијената су били прикупљени и анализирани из историја болести и електронске базе Центра за ендокрину хирургију Универзитетског клиничког Центра Србије. Студијски узорак су чинили деца и адолесценти старости од 16 до 20 година, при чему је полна дистрибуција бити подједнака.

Подаци пацијената су били разврстани и анализирани према:

1. узрасној категорији
  - а) старости од 16 – 18 година
  - б) старости 19 и 20 година
2. према полу:
  - а) мушког пола (n=85)
  - б) женског пола (n=85)

*Критеријуми за укључење у студију:*

1. Пацијенти оба пола из популације деце и адолесцената од 16 до 20 година старости.
2. Пацијенти са следећим малигним и бенигним обољењима штитасте жлезде (нодозна струма, Graves-ова болест, полинодозна струма, мултипла ендокрина неоплазија MEN 2а, папиларни карцином, фоликуларни карцином, медуларни карцином, токсични аденом, циста).
3. Одсуство било ког другог коморбидитета.

4. Пацијенти који су били хируршки лечени у Центру за ендокрину хирургију Клиничког Центра Србије у поменутом временском периоду.

*Критеријуми за искључење из студије:*

1. Непотпуни или на било који други начин нерелавантни подаци.
2. Присуство било ког другог коморбидитета.

### **3.4. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ**

Код свих пацијената су били анализирани:

1. основни демографски подаци, године живота и пол;
2. упутна дијагноза, трајање болести, симптоматологија и клиничке карактеристике;
3. параметри тиреоидног статуса:  
Т4 (тироксин), FT4 (слободна фракција тирокина), Т3 (тријодтиронин), FT3 (слободна фракција тријодтиронина) и TSH (тиреостимулишући хормон);
4. карактеристике свих дијагностичких процедура: ултразвучни налаз, ехотомографски промер нодуса, компјутеризована томографија, рендгенски снимак, сцинтиграфија, лабораторијска дијагностика пацијената
5. карактеристике свих хируршких процедура.
6. патохистолошке одлике дијагностикованих обољења штитасте жлезде са посебним освртом на заступљеност добро диферентованих карцинома.

### **3.5. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА**

Калкулација студијске групе направљена је на основу података раније објављеног ретроспективног истраживања у коме су одређиване патохистолошке карактеристике папиларних карцинома штитасте жлезде деце и адолесцената старости до 18 година (120). За израчунавање је употребљен t-тест, узимањем у обзир  $\alpha$  грешке од 0,05 и јачине истраживања 0,8 ( $\beta$  грешка 0,2) (121). Употребом ових инструмената закључено је да је потребно обухватити 150 субјеката истраживања. Ипак, услед реалне претпоставке да се одређени број података неће моћи искористити у завршној анализи, одређен је финални број од 170 пацијената.

### 3.6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА

Прикупљени подаци су били унети у Excell базу података, док је за статистичку обраду резултата био коришћен статистички програм SPSS 20.0 for Windows (*SPSS, Chicago, IL, USA*). За континуиране нумеричке варијабле након тестирања нормалности дистрибуције података коришћен је Shapiro Wilks или Kolmogorov Smirnov тест. Т тест је употребљаван за поређење нумеричких обележја. Категоричке варијабле су биле представљене као бројеви (n) и фреквенције (%). Значајност разлика је била тестирана  $\chi^2$  тестом, односно параметарским и непараметарским тестовима.

Резултати су били приказани текстуално, табеларно и графички и представљени као средња вредност +/- стандардна девијација, односно медијана и интерквантилни обим. Значајност је била дефинисана као  $p \leq 0,05$  и као 95% интервал поверења.



# **IV**

# **РЕЗУЛТАТИ**

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. ДЕМОГРАФСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА, ДИЈАГНОЗА, ТРАЈАЊЕ БОЛЕСТИ, СИМПТОМИ

У овом делу докторске дисертације приказане су демографске карактеристике пацијената, упутна дијагноза, трајање и симптоми болести, као и промене уочене клиничким прегледом.

#### 4.1.1. Демографске карактеристике пацијената

У студију је укључено 170 пацијената који су у периоду од 2001. до 2011. године лечени на Центру за ендокрину хирургију Клиничког Центра Србије. Демографске карактеристике пацијената приказане су у Табели 3.

У овом узорку пацијената било је више жена (80%), него мушкараца (20%) са медијаном старости која је била 17 година (IQR=6-20). У узорку је било 65,29% пацијената који су имали изнад 16 година и 34,71% деце која су имала 16 година.

На Графику 1 приказана је старосна дистрибуција пацијената према годинама старости, уз напомену да је највећи број пацијената припадао старосном узрасту од 17 година.

Табела 3. Демографске карактеристике пацијената

Карактеристика	N (%)
<b>Пол</b>	
Мушки	34 (20%)
Женски	136 (80%)
<b>Узраст (године)</b>	
Средња вредност (SD)	16,84 (2,82)
Медијана (опсег)	17 (6 – 20)
<b>Узраст (категирије)</b>	
Деца (узраст=16 год.)	59 (34,71%)
Адолесценти (узраст>16 год.)	111 (65,29%)

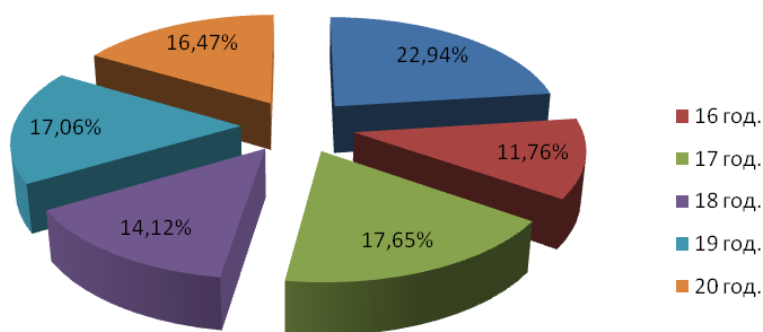


График 1. Старосна дистрибуција пацијената према годинама старости.

#### 4.1.2. Упутна дијагноза

Упутне дијагнозе испитиваних пацијената представљене су у Табели 4. Примећено је да је најзаступљенија дијагноза, код 62 пацијента (37,2%), дијагноза нодозне струме. Након тога следе постављене дијагнозе Graves-ове болести и полинодозне струме. За 12 пацијената (7,2%) није било података о дијагнози.

Табела 4. Упутне дијагнозе пацијената

Дијагноза	N (%)
Нодозна струма	62 (37,2%)
Graves-ова болест	40 (23,5%)
Полинодозна струма	21 (12,4%)
Мултипла ендокрина неоплазија MEN 2A	6 (3,6%)
Папиларни карцином	6 (3,6%)
Токсични аденом	5 (3%)
Циста	3 (1,8%)
Хипертиреоза	3 (1,8%)
Лимфаденопатија	2 (1,2%)
Метастазе у лимфним жлездама	2 (1,2%)
Малигна неоплазма	1 (0,6%)
Дермоидна циста	1 (0,6%)
Нема података	12 (7,2%)

### 4.1.3. Временско трајање болести

Трајање болести пацијената приказано је на Графику 2. Примећено је да је трајање различитих дијагноза у опсегу од 3 дана до 20 година. Код највећег броја пацијената, њих 30 (17,64%), примећено је једногодишње трајање болести. За 5 пацијената (2,93%) забележено је профилактичко уклањање штитасте жлезде.

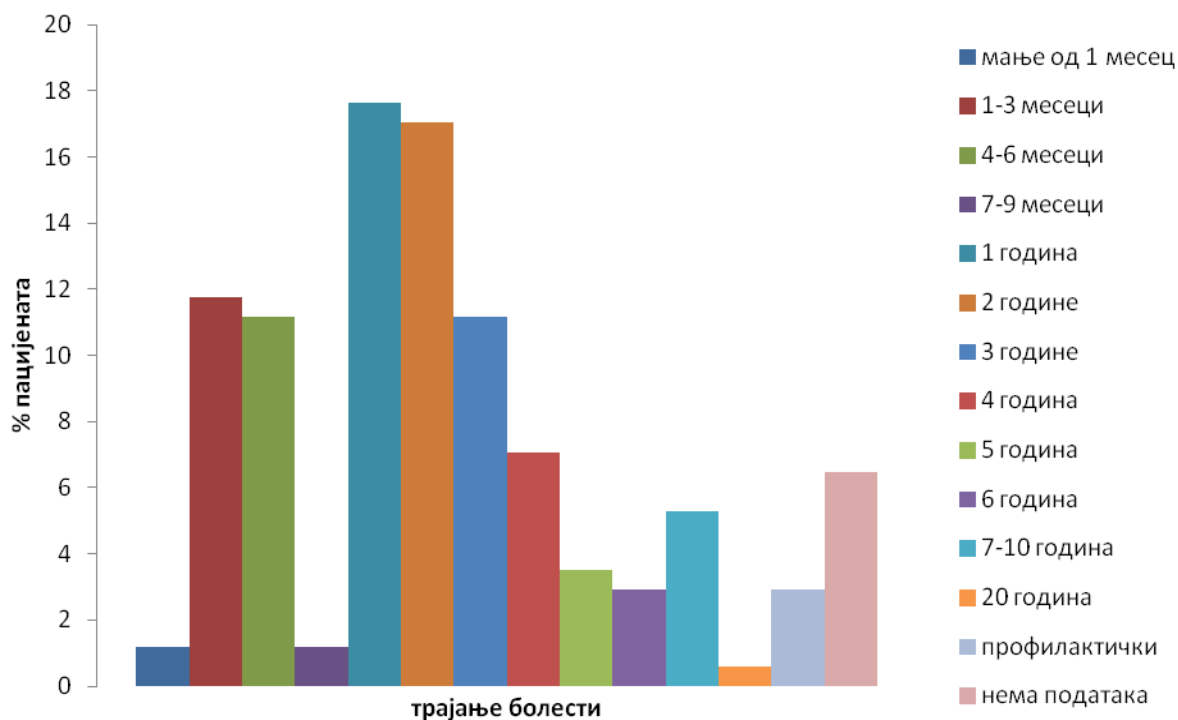


График 2. Временско трајање болести

#### 4.1.4. Симптоми и знаци болести

Најчешћи симптоми и знаци болести пацијената приказани су у Табели 5. Највећи број пацијената није имао никакве симптоме, односно били су асимптоматски (80%). Од пацијената код којих су били присутни симптоми, њих 9 (5,3%) је имало тиреотоксичне сметње, док је отежано дисање и гутање имало њих 5 (2,9%).

Механичке сметње су примећене код 4 пацијента (2,4%), док су замарање и лимфаденопатија уочене код по 2 пацијента. Сви остали симптоми и знаци уочени су само код по једног пацијента.

Табела 5. Симптоми и знаци болести

Симптоми болести	N (%)
Асимптоматски	136 (80%)
Тиреотоксичне сметње	9 (5,28%)
Отежано дисање и гутање	5 (2,93%)
Механичке сметње	4 (2,35%)
Замарање	2 (1,18%)
Лимфаденопатија	2 (1,18%)
Лупање срца	1 (0,59%)
Лупање срца, нервоза, гушење	1 (0,59%)
Цурење садржаја	1 (0,59%)
Гушење, знојење, тремор, узнемиреност	1 (0,59%)
Осећај стезања у врату	1 (0,59%)
Осећај страног тела при гутању	1 (0,59%)
Бол и отежано гутање	1 (0,59%)
Палпитације, замарање	1 (0,59%)
Сметње при гутању	1 (0,59%)
Малаксалост, несаница, тахикардија, нервоза	1 (0,59%)
Нема података	2 (1,18%)

#### 4.1.5. Клинички преглед

Клиничким прегледом установљене су промене које су наведене у Табели 6. Код највећег броја пацијената примећено је постојање солитарног нодуса (29,41%), који прати дифузна струма, присутна код 45 пацијената (26,47%).

У великом броју примећено је постајање и полинодозне струме, која је код пар пацијената праћена лимфаденопатијом. Два пацијента (1,18%) су имала уредан клинички налаз.

Табела 6. Клинички преглед

Промена	N (%)
<b>Струма</b>	
Дифузна струма	45 (26,47%)
Полинодозна струма	16 (9,41%)
Полинодозна струма и лимфаденопатија	3 (1,76%)
<b>Нодус</b>	
Солитарни нодус	50 (29,41%)
Еластичан нодус	23 (13,53%)
Тврдоеластичан нодус	6 (3,53%)
Солитарни нодус и лимфаденопатија	2 (1,18%)
<b>Тумефакт</b>	
Еластичан тумефакт	2 (1,18%)
Тврдоеластичан тумефакт у истмусу	2 (1,18%)
<b>Лимфаденопатија</b>	
Лимфаденопатија	4 (2,35%)
<b>Остало</b>	
Уредан налаз	2 (1,18%)
Нема података	15 (8,82%)

## 4.2. ДИЈАГНОСТИЧКЕ ПРОЦЕДУРЕ

### 4.2.1. Ултразвучни налаз

У Табели 7 приказане су уочене промене на ултразвучном налазу пацијената. Најчешћи налаз је солитарни нодус уочен код 48 пацијената (28,2%), потом полинодозна струма код 9 пацијената (5,3%), цистични нодус код 8 пацијената (4,8%), дифузна струма код 6 пацијената (5,29%) и хипоехогени нодус код 5 пацијената (2,9%). Остале наведене промене биле су спорадичне и различите код пацијената, а уредан налаз био је присутан код само 2 пацијента (1,2%).

Табела 7. Дијагностиковане ултразвучне промене испитиваних пацијената

Промена	N (%)
Солитарни нодус	48 (28,24%)
Полинодозна струма	9 (5,29%)
Цистични нодус	8 (4,71%)
Дифузна струма	6 (5,29%)
Хипоехогени нодус	5 (2,94%)
Хиперехогени нодус	3 (1,76%)
Благо увећана	3 (1,76%)
Изоехогени нодус	2 (1,18%)
Лимфаденопатија	2 (1,18%)
Нехомоген нодус	2 (1,18%)
Полинодозна струма и лимфонодопатија	2 (1,18%)
Штитаста жлезда грубље структуре	2 (1,18%)
Солитарна циста	2 (1,18%)
Анехогена зона	1 (0,59%)
Цистична промена	1 (0,59%)
Цистично дегенерисан нодус	1 (0,59%)
Дифузно увећана, цистична промена у истму	1 (0,59%)
Два колоидна нодуса	1 (0,59%)

Промена	N (%)
Колоидна дегенерација	1 (0,59%)
Колоидне накупине	1 (0,59%)
Лобулирана формација	1 (0,59%)
Мултилокуларна циста	1 (0,59%)
Мултипли нодуси лево	1 (0,59%)
Оба лобуса увећана инхомогене грађе	1 (0,59%)
Септирана циста	1 (0,59%)
Септирани нодус	1 (0,59%)
Солитарни нодус и лимфаденопатија	1 (0,59%)
Уредан	2 (1,18%)
Нема података	56 (32,94%)

#### 4.2.2. Ехотомографски промер нодуса

Узевши у обзир податке наведене на Графику 3, може се приметити да промер нодуса код 30 пацијената (17,64%) у опсегу 20-30 mm, нешто већег промера (опсег 30-40 mm) код 23 пацијента (13,53%), а свега 7 (4,12%) пацијената имало промер нодуса 40-50 mm. Просечна вредност промера нодуса износила је  $29,31 \pm 11,21$  mm, док су минималне и максималне измерене вредности износиле 2,50 mm и 50,00 mm.

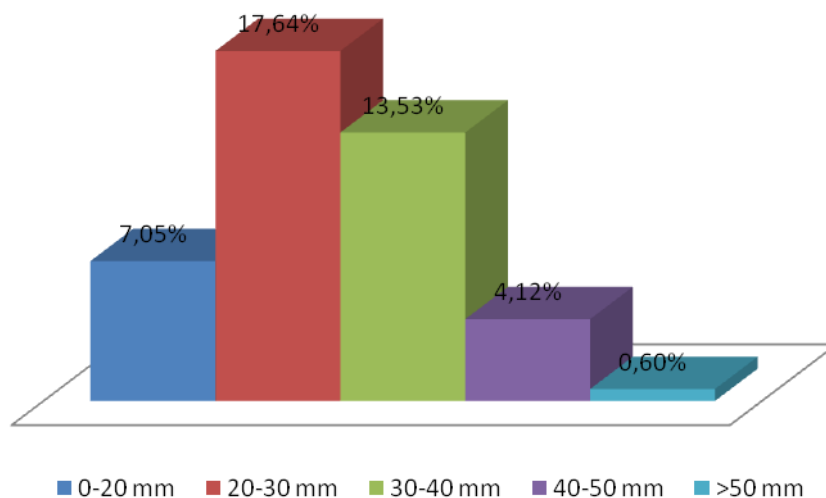


График 3. Процентуална заступљеност ехотомографског промера нодуса



#### 4.2.3. Компјутеризована томографија

Компјутеризована томографија код готово свих пацијената није урађена. Само три пацијента су имала СТ налаз на коме је појединачно код сваког пацијента примећена: овална, јасно котурусана формација; кружна, хиподенозна нодуларна формација као и пречник левог лобуса 9x8 а десног лобуса 8x6.

#### 4.2.4. Рендгенски снимак

Код највећег броја пацијената којима је извршена рендгенска дијагностичка процедура примећена је улево потиснута трахеја (7,65%) као и трахеја у средњој линији (5,29%). Код 9 пацијената примећен је уредан рендген налаз. Ипак, највећи број пацијената (130) није имао урађен рендгенски налаз (Табела 8).

Табела 8. Промене на рендгену

Промена	N (%)
Трахеја потиснута улево	13 (7,65%)
Трахеја потиснута удесно	5 (2,94%)
Трахеја у средњој линији	9 (5,29%)
Трахеја без стенозе	1 (0,59%)
Трахеја сужена	1 (0,59%)
Импресија на трахеји	2 (1,18%)
Уредан налаз	9 (5,29%)
Нема података	130 (76,47%)

#### 4.2.5. Сцинтиграфија

Резултати функцијског статуса тиреоидних нодуса представљени су у Табели 9. Од 47 пацијената који су имали сцинтиграфски снимак, у највећем проценту тиреоидни нодуси су били афункцијски (23 пацијента). Поред 11 пацијената који су имали хипофункцијски статус, један пацијент је имао и уредан сцинтиграфски налаз.

Табела 9. Функцијски статус тиреоидних нодуса

Статус	N (%)
Афункцијски	23 (13,53%)
Хипофункцијски	11 (6,47%)
Хиперфункцијски	10 (5,88%)
Хладан нодус у левом лобусу	2 (1,18%)
Уредан налаз	1 (0,59%)
Нема података	123 (72,35%)

#### 4.3. ЛАБОРАТОРИЈСКА ДИЈАГНОСТИКА ПАЦИЈЕНАТА

У табели 10 приказане су средње, као и минималне и максималне вредности измерених хормонских параметара штитасте жлезде: тироксина, слободне фракције тријодтиронина и тиреостимулишућег хормона. Просечна вредност Т4 износила је  $98,21 \pm 41,81$ , а слободне фракције FT4 свега  $15,38 \pm 7,65$ . Насупрот томе, однос Т3 и слободне фракције FT3 је повољнији  $5,00 \pm 11,45$  наспрам  $4,0 \pm 2,32$ , док је просечна вредност TSH износила  $1,33 \pm 1,80$ .

Табела 10. Приказ лабораторијских параметара функције штитасте жлезде

Параметар	Минимум	Максимум	Средња вредност	Стандарна девијација
Т4 - тироксин ( <i>nmol/L</i> )	6	209	98,21	41,81
FT4 - слободна фракција тироксина ( <i>pmol/L</i> )	1,50	45,50	15,38	7,65
Т3 - тријодтиронин ( <i>nmol/L</i> )	1,29	58,00	5,00	11,45
FT3 - слободна фракција тријодтиронина ( <i>pmol/L</i> )	0	10	4,01	2,32
TSH - тиреостимулишући хормон ( <i>uIU/ml</i> )	0	11	1,33	1,80

#### 4.4. ЦИТОЛОШКИ НАЛАЗ ИСПИТИВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА

У графику 4 приказана је процентуална заступљеност одређених цитолошких налаза испитиваних пацијената. Као што се може приметити, најчешћи цитолошки налаз био је присуство фоликулске лезије уочено код 28 пацијената (16,5%), као и бенигни цитолошко налаз код 26 пацијената (15,3%). Остале цитолошке промене биле су спорадичне, код 1-3 пацијента. Међутим, сви пацијенти имали су одређене цитолошке промене, док је само код 1 пацијента примећен уредан налаз.

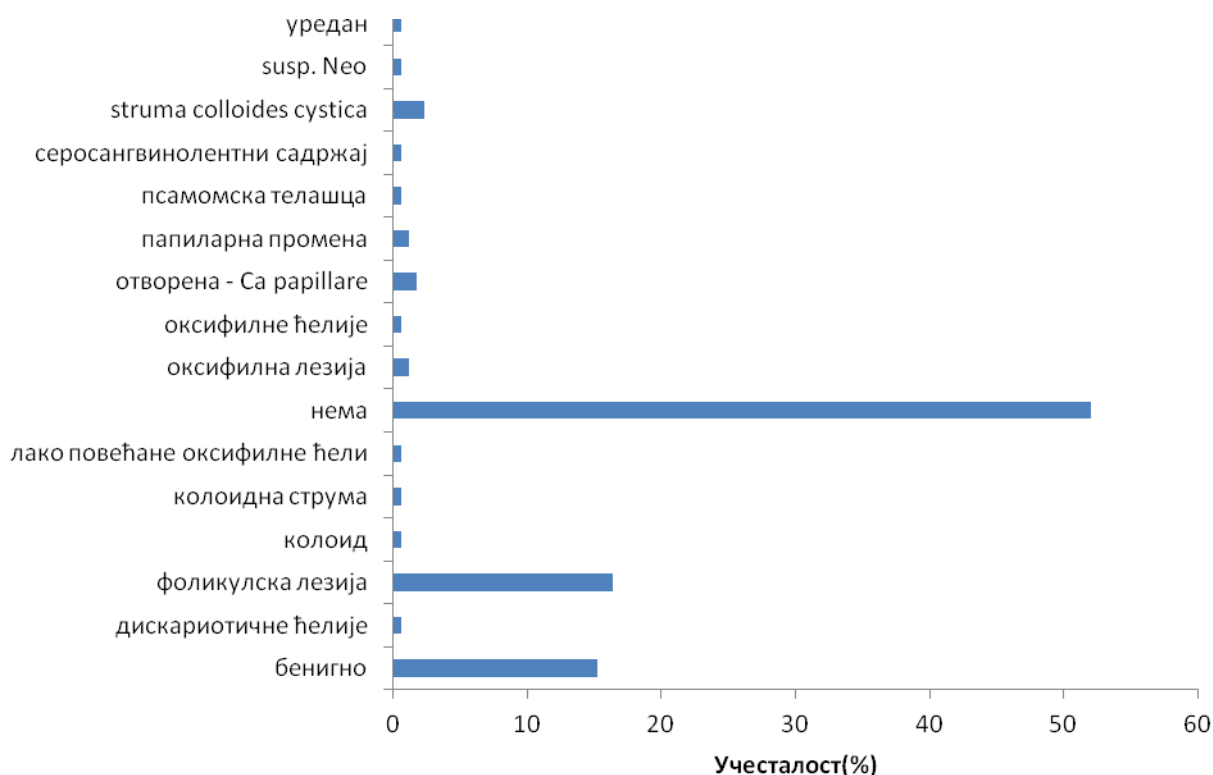


График 4. Заступљеност одређених цитолошких промена међу испитиваним пацијентима

#### 4.5. КАРАКТЕРИСТИКЕ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА ИСПИТИВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА

##### 4.5.1. Тип операције

У следећој табели представљени су различити начини хируршког лечења испитиваних пацијената. Код највећег броја пацијената извршена је тотална тиреоидектомија 91 (53,69%), или тиреоидектомија у комбинацији са неком другом процедуром. Друга по заступљености била је хемитиреоидектомија учињена код 70 пацијената (41,31%), а код мањег броја пацијената извршена је централна дисекција.

Табела 11. Приказ примењених хируршких интервенција на оболелим пацијентима

Хируршка интервенција	N (%)
Тиреоидектомија	91 (53,69%)
Хемитиреоидектомија	70 (41,31%)
Екстирпација	6 (3,55%)
Дисекција	2 (1,19%)

##### 4.5.2. Стадијум болести

У следећој табели приказана је класификација болести према стадијумима као и заступљеност пацијената у одређеном стадијуму болести.

Табела 12. Приказ процентуалне заступљености одређеног стадијума болести

Стадијум	N (%)
T1N0M0	3 (1,76%)
T1N0Mx	3 (1,76%)
T1N1aM0	1 (0,59%)
T1N1aMx	1 (0,59%)
T1N1Mx	1 (0,59%)

Стадијум	N (%)
T1N <sub>x</sub> M <sub>x</sub>	6 (3,52%)
T2N0M0	8 (4,71%)
T2N0M <sub>x</sub>	3 (1,76%)
T2N1aM <sub>x</sub>	3 (1,76%)
T2N1bM <sub>x</sub>	3 (1,76%)
T2N <sub>x</sub> M0	1 (0,59%)
T2N <sub>x</sub> M <sub>x</sub>	13 (7,64%)
T2N <sub>x</sub> MX	1 (0,59%)
T3N1aM <sub>x</sub>	1 (0,59%)
T3N <sub>x</sub> M <sub>x</sub>	2 (1,18%)
T4N1bM0	1 (0,59%)
T4N1bM <sub>0</sub>	1 (0,59%)
T4N1bM <sub>x</sub>	4 (2,35%)
T <sub>x</sub> N1aM <sub>x</sub>	1 (0,59%)
T <sub>x</sub> N1bM <sub>x</sub>	1 (0,59%)

#### 4.5.3. Дефинитивни патохистолошки налаз

На табели 13 је представљен дефинитивни патохистолошки налаз. Као што се може приметити најчешћи тип патохистолошког налаза је била струма (35,88%). Папиларни карцином је био заступљени у 30,01% случајева, док се аденом сретао код 28,23% пацијената. Медуларни карцином (3,53%) и циста (2,35%) су били најређи патохистолошки резултати.

Табела 13. Дефинитивни патохистолошки налаз

Дефинитивни патохистолошки налаз	N (%)
Струма	61 (35,88%)
Папиларни карцином	51 (30,01%)
Аденом	48 (28,23%)
Медуларни карцином	6 (3,53%)
Циста	4 (2,35%)

#### 4.5.4. Степен агресивности и биолошко понашање карцинома

Према степену агресивности и биолошком понашању тумори штитне жлезде се деле на добро, средње и слабо диферентоване туморе. У добро диферентоване туморе спадају папиларни и фоликуларни карциноми. Средње диферентован је медуларни карциномом, а слабо диферентован је анапластични карцином.

Највећи проценат пацијената (30%) је имао добро диферентован карциномом, односно папиларни, док је слабо диферентовани карциномом, тј. медуларни имало 6 пацијената (3,53%).

На основу дефинитивног патохистолошког налаза на графику број 5 показано је да је најзаступљенији и једини добро диферентовани тумор био папиларни, присутан код 51 пацијента. Од слабо диферентованих тумора заступљен је само медуларни, присутан код 6 пацијената.

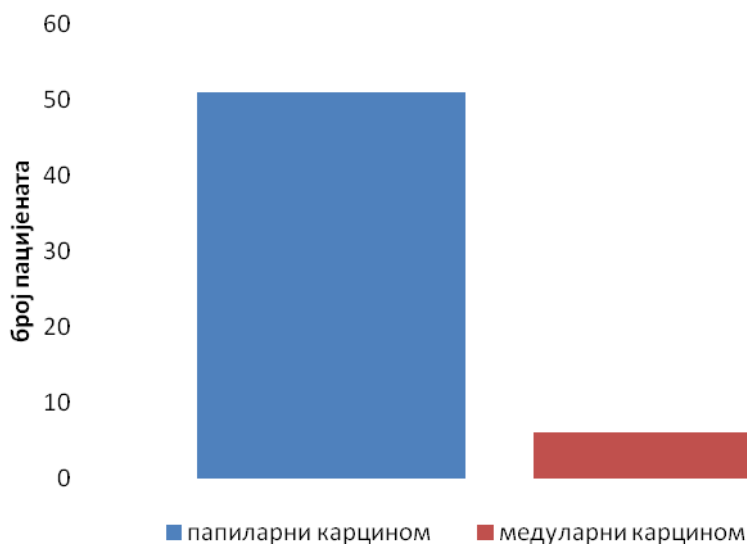


График 5. Степен агресивности и биолошко понашање карцинома

**V**  
**ДИСКУСИЈА**

## 5. ДИСКУСИЈА

Карциноми штитасте жлезде представљају ретко обољење код деце и адолесцената и износе 1,5-3% од свих карцинома на територији Сједињених Америчких Држава и Европе (122). Литературни подаци показали су да учесталост нодуса штитасте жлезде у препуберталном периоду износи 1-1,5%, док у постпуберталном периоду ова преваленца може достићи 13% (122, 123). Такође, у САД-у је забележен податак да се код 350 особа старијих од 20 година дијагностикује карцином штитасте жлезде на годишњем нивоу, док у Бразилу инциденца износи 2% карцинома штитасте жлезде у поређењу са свим карциномима у педијатријској популацији (122-124). Учесталост карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената повећава се и у Србији, тако да у наредним деценијама можемо очекивати значајан пораст оболелих од ове врсте обољења (125). Појава карцинома штитасте жлезде у раном детињству је велика реткост. Ипак, у литератури постоје појединачни случајеви диферентованих карцинома штитасте жлезде код новорођенчади и новорођенчади старијих од једне године (126, 127).

Уочена је и велика разлика у погледу настанка ових облика малигнитета између полова односно много веће заступљености код женског у односу на мушки пол. Наведене разлике се односе на постпубертални период док у препуберталном добу имамо подједнаку заступљеност међу половима (128, 129). Међу главне етиолошке факторе који доводе до појаве карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената се убраја јонизујуће зрачење (130, 131).

Најчешћи симптоми карцинома тироидне жлезде код деце и адолесцената су постојање нодуса на врату, промуклост и диспнеја, што иницира потребу за даљом дијагностиком (132). Утврђивање присутности тироидних нодуса код деце и адолесцената алармира на малигнитет уочених промена, који је према статистичким подацима заступљен у 10-50% случајева, тј. много чешће него у одраслом добу, у којем је малигнитет утврђен у 5-15% случајева (133). Обим карцинома штитасте жлезде обично је већи код пацијената млађих од 20 година у поређењу са пацијентима између 20 и 50 година (133). Истраживања су показале да су карциноми пречника већег од 4 cm заступљени код 36% деце, а код одраслих тај проценат мањи и износи 15%, док карциноми пречника мањег од 1 cm код деце су заступљени 9%, док је код одраслих тај проценат већи и износи 22% (133).

Хистопатолошке карактеристике малигнух нодуса показују да се у око 95% случајева ради о папиларном карциному, док је у преосталих 5% дијагностикована фоликуларна форма карцинома. Медуларни, анапластични и слабо диферентовани карцином тироидне жлезде се веома ретко дијагностикују у дечијој популацији (134).

Златни стандард за успостављање дијагнозе карцинома штитасте жлезде јесте патохистолошки преглед ткива. Најчешћи проблем у постоперативној дијагностици представљају лезије фоликуларног порекла (фоликуларни аденоми, фоликуларни карциноми и фоликуларне варијанте папиларног карцинома) које се не разликују јасно јер им се морфолошке карактеристике преклапају. Једина ставка на основу којих се разликују фоликуларни карциноми од аденома је капсуларна или васкуларна инвазија, што представља знак метастатске карактеристике тумора (134, 135). Хирушко лечење представља фундамент примарног лечења добро диферентованих тумора штитасте жлезде (135).



Међутим, операције добродиферентованих карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената су ретке у пракси и у литератури нема довољно података о овој тематици. У том смислу, спроведено истраживање је кроз ретроспективну анализу података имало за циљ да омогући добијање важних информација које се односе како на биолошке карактеристике поменутих карцинома и њихову дијагностику тако и на њихово хируршко лечење у једној овако осетљивој популацији становништва.

Иако су карциноми штитасте жлезде и даље ретка малигна болест у педијатријској популацији са процентуалним уделом од 0,7% свих карцинома у детињству (136), њихова укупна инциденција расте. Повећана инциденца карцинома штитасте жлезде је у великој мери последица пораста појаве папиларног карцинома ове жлезде а делимично се приписује и ефикаснијем односно ранијем откривању ових тумора мање величине. Студије су, међутим, показале повећану инциденцу код свих величина тумора, што сугерише да осетљивије дијагностичке процедуре и раније откривање нису довољно утемељени разлози за њихово фреквентније јављање (137, 138).

Историјски гледано, дијагноза и третман тироидних чворова и карцинома штитасте жлезде у педијатријској и млађој популацији су се углавном заснивали на смрницама за одраслу популацију. Ипак, с обзиром на разлике у клиничкој презентацији, патофизиологији и дугорочним исходима, Америчко удружење за штитасту жлезду је недавно објавило смернице посебно намењене за лечење тироидних чворова и добро диферентованих тумора у педијатријској и млађој популацији (139).

Према подацима Програма за надзор, епидемиологију и крајње исходе Регистра инциденције и преживљавања од канцера Националног института за канцер Сједињених Америчких Држава, 1,8% малигнитета штитасте жлезде дијагностикованих у Сједињеним Државама чине пацијенти млађи од 20 година (140). Ови малигинитети се чешће јављају код женског пола, док је са аспекта ове докторске дисертације важни истаћи да се максимална инциденција јавља код адолесцената узраста од 15 до 19 година (140). У овој старосној групи, канцер штитасте жлезде је други најчешћи малигни тумор међу девојчицама. Скоро сви педијатријски карциноми штитасте жлезде су добро диферентовани, са изразитом преминацијом папиларног карцинома (>90%).

Ћелије добро диферентованих карцинома по понашању и изгледу подсећају на нормалне ћелије штитасте жлезде и имају тенденцију да расту спорије уз слабију агресивност у поређењу са недиферентованим или слабо диферентованим туморима. Фоликуларни карциноми штитасте жлезде, као добро диферентовани карциноми се ређе јављају (<10%), док су медуларни и недиферентовани карциноми штитасте жлезде ретки у педијатријској популацији. Хистолошки критеријуми за дијагнозу добро диферентованих карцинома штитасте жлезде су идентични за децу и одрасле.

Папиларни карциноми штитасте жлезде су добро диферентовани карциноми који настају из ћелија тироидних фоликула. То су карактеристични некапсулирани тумори са често лоше дефинисаним ивицама. Код деце са папиларним карциномом штитасте жлезде често су присутне мултифокалне и локорегионалне метастазе у време постављања дијагнозе. Деца са папиларним карциномом штитасте жлезде такође чешће имају плућне метастазе (до 25%) у поређењу са одраслима (141). Дијагноза са папиларног карцинома штитасте жлезде се заснива на одређеним цитолошким карактеристикама, укључујући присуство псамомских тела (калцификоване структуре за које се сматра да настају некрозом туморских ћелија), увећање једра и сличне нуклеарне аномалије. Папиларни карциноми штитасте жлезде могу имати различите хистолошке одлике, укључујући класичну, фоликуларну и дифузну склерозу, од којих је последња агресивнија.

У литератури се могу пронаћи подаци које рефлектују постојање дебате о томе да ли се неинвазивна инкапсулирана фоликуларна форма овог карцинома треба класификовати као бенинги или малигни тумор (142).

Фоликуларни карцином штитасте жлезде је такође добро диферентован карцином, иако се јавља много ређе у педијатријској популацији него папиларни карцином и има другачију клиничку слику. Хистолошке варијанте фоликуларног карцинома укључују онкоцитне (Хуртхл ћелије) и чисте ћелијске варијанте. Уопштено говорећи, у педијатријској популацији фоликуларни карцином је мање агресиван од папиларног, и представља мање узнапредовалу болест, са мање удаљених метастаза и нижом стопом рецидива. Фоликуларни карцином штитасте жлезде код деце је генерално унифокални тумор који нема тенденцију ширења у регионалне лимфне чворове попут фоликуларног карцинома. Иако фоликуларни карцином може бити склон метастазирању, код деце је минимално инвазиван и има низак ризик од рецидива и метастаза.

Познато је да генске аномалије играју важну улогу у патогенези малигне трансформације штитасте жлезде. МАПК и ПИЗК/АКТ сигнални путеви заузимају значајно место у регулацији ћелијске пролиферације, диференцијације и преживљавања. Поремећаји у БРАФ и РАС генима доводе до промена и синтези и функцији протеина које следствено изазивају активацију поменутих сигналних путева. Мутације у БРАФ-у су најчешћа молекуларна абнормалност код одраслих са папиларним карциномом штитасте жлезде (143). Насупрот томе, БРАФ мутације су мање уобичајене код деце са овим типом карцинома (144). Ове молекуларне разлике имају потенцијалне импликације приликом одговора на терапију јодом-131 као и агресивност болести и морталитет. Мутације у РАС генима су чешћи код одраслих са фоликуларним карциномом (143), док су у дечијем узрасту молекуларне карактеристике овог карцинома углавном непроучене.

Постоји неколико фактора ризика за развој тироидних карцинома. Они обухватају пре свега излагање зрачењу, болести штитасте жлезде (нпр. аутоимуни поремећаји ове жлезде) и генетски синдроми. Екстремни пример изложености радијацији је нуклеарна несрећа која се догодила у Чернобилу 1986. године, након чега су почели да се јављају карциноми штитне жлезде и у млађем узрасту (145). У клиничкој пракси су чешће особе које су преживеле карцином у детињству и биле на радиотерапији у склопу лечења карцинома. У овој популацији се максимум инциденце тироидних чворова јавља приближно 15 година након излагања (146). Ризик је већи код деце која су била зрачена у млађем узрасту.

Такође постоји неколико генетских синдрома повезаних са повећаним ризиком од тумора штитасте жлезде. На пример, пацијенти са полипозом повезаном са мутацијом у АПЦ гену, који кодира АПЦ протеин обично развијају бројне колоректалне аденоме, који временом напредују у карциноме ако се не лече. Папиларни карцином штитасте жлезде је добро позната, иако ретка екстраколонска манифестација полипозе повезане са АПЦ мутацијом (147). Пацијенти са Карнеји комплексом се карактеришу абнормалностима као што су пигментације на кожи, срчани миксоми, ендокрини тумори и шваноми. Абнормалности штитасте жлезде у Карнеји комплексу укључују развој вишеструких тироидних нодуса, фоликуларних аденома и добро диферентованих карцинома.

Код ДИЦЕР1 синдрома постоји повећана склоност ка туморогенези са повећаним ризиком од плеуропулмоналног бластома, тумора строме јајника, цистичних нефрома и неоплазија штитне жлезде (мултинодуларна струма, аденоми или добро диферентовани карциноми).

ПТЕН хамартом синдроми се карактеришу хамартоматозним туморима, а пацијенти су под повећаним ризиком од рака дојке, тироидне жлезде и ендометријума. Абнормалности тироидне жлезде укључују мултинодуларну струму, фоликуларне аденоме и добро диферентоване карциноме са доминантом заступљеношћу фоликуларних карцинома (148). Вернеров синдром се одликује прераним старењем и предиспозицијом за развој малигнух болести са симптомима који почињу у млађем животном добу. Најчешћи карциноми су саркоми меких ткива, остеосаркоми, меланоми и добро диферентовани карциноми.

Код деце и младих добро диферентовани карциноми се најчешће јављају као безболни тироидни нодуси. Ове нодусе на штитастој жлезди може прво да примети родитељ или случајно дете. Понекад тироидни нодус није опипљив и може бити откривен случајно приликом дијагностичких претрага спроведених у другу сврху. Ово је најкарактеристичније код тироидних нодуса који су мањи и дубљи унутар штитасте жлезде. Нека деца са добро диферентованим карциномима имају само цервикалну лимфаденопатију, што и не чуди с обзиром да до 80% деце са папиларним карциномом штитасте жлезде у тренутку дијагнозе има захваћене регионалне лимфне чворове (149, 150).

Са друге стране, велики, тврди нодус, посебно онај који је прилепљен за суседна ткива, може бити тешко откривен. Након што се утврди да дете нодус у штитастој жлезди, следећи корак је узимање крви за мерење функције жлезде односно вредности тиреостимулишућег хормона, тироксина и тријодтиронина. Иако карцином штитасте жлезде обично не утиче на функцију жлезде, уколико је жлезда инфилтрирана аутоимуним лимфоцитима може постојати повећан ризик од формирања тироидних нодуса и карцинома. Сходно томе, деца са тироидним нодусима могу истовремено имати аутоимуноску болест жлезде и хипотиреозу. Могу се срести и нодуси који имају аутономну функцију и производе вишак хормона штитасте жлезде чиме доводе до субклиничке или манифестне хипертиреозе. Лабораторијски налази хипертиреозе укључују супримирану активност и концентрацију тиротропина са нормалним или повишеним вредностима тироксина и тријодтиронина. Осим у случају постојања породичне историје медуларног карцинома штитасте жлезде, не препоручује се рутинско мерење нивоа калцитонина код детета које има тиродине нодусе јер је преваленција спорадичног медуларног карцинома веома ниска (150).

Код хиперфункционалних нодуса, евалуацију треба наставити са дијагностичким процедурама нуклеарне медицине. У одсуству хипертиреозе, нуклеарно-медицинско скенирање штитасте жлезде се не препоручује док је ултразвучна дијагностика индикована и пожељно је да се изводи у центрима са кардовима који имају искуство и стручност у ехосонографији штитасте жлезде и цервикалних лимфних чворова. У зависности од ултразвучних карактеристика нодуса и основног клиничког контекста пацијента, доноси се одлука о томе да ли је иглена биопсија (енгл. fine needle biopsy) оправдана. Бенигни нодуси се чешће одликују глатким ивицама, уз хомогену изоехогеност или хиперехогеност. Нодуси који имају ове бенигне карактеристике могу се пратити током времена поновним ултразвуком и биопсијом уколико постоји убрзан раст нодула и/или развој сумњивих клиничких одлика. Карактеристике нодуса које могу указати на малигнитет и бити разлог за биопсију укључују хипоехогеност, неправилне ивице, повећан проток крви, и/или микрокалцификације (151).

Код одраслих, величина нодуса такође може бити критеријум за биопсију, у складу са америчким смерницама за одрасле из 2015. године које наводе да иглена биопсија генерално није индикована за нодусе величине мање од 1 cm, осим ако није реч о високо ризичном пацијенту (152). Одређивање величине нодуса за децу током интензивног раста чија се штитаста жлезда такође мења у смислу промене величине није оправдано. Сходно томе, америчке смернице из 2015. године за децу са тироидним нодусима и добро диферентованим карциномима наводе да би карактеристике нодуса пре него њихова величина требало да буду примарна одредница за разматрање биопсије.

Уколико ултразвук не показује дискретни чвор, већ дифузно увећану штитасту жлезду са микрокалцификацијама такође треба урадити биопсију јер то може представљати дифузно инфилтративни папиларни карцином. У склопу ултразвучног прегледа штитасте жлезде, врат такође треба прегледати да би се идентификовали абнормални цервикални лимфни чворови који могу бити биопсирани у исто време када и тироидни нодуси (153). Ризик од малигнитета показује мало хиперфункционалних тироидних нодуса, тако да се иглена биопсија генерално не препоручује уз претпоставку да ће операција уклонити нодус (154).

Када се утврди да је иглена биопсија тироидног чвора индикована, поступак треба урадити у анестезији уз ултразвучно навођење. Укупна инциденција малигнитета солитарних тироидних нодуса код деце се процењује на приближно 22% до 26%, што је већи проценат од инциденције код одраслих која износи од 5% до 14% (155). Цитопатолошки налази приликом иглене биопсије се могу сврстати у 6 могућих категорија: (1) недијагностичка или незадовољавајућа (узорак са ограниченом целуларношћу), (2) бенигна, (3) атипична неутврђеног значаја или фоликуларна лезија неутврђеног значаја, (4) фоликуларне/Хуртхле ћелије или сумња на фоликуларне/Хуртхле ћелије, (5) сумња на малигнитет и (6) малигнитет (156).

Децу са бенигним резултатима иглене биопсије треба пратити ултразвучно, док је понављање иглене биопсије индиковано уколико нодус расте и/или долази до развоја сумњивих клиничких карактеристика. Код деце, код које је цитопатолошки налаз из 3. и 4. категорије препоручује се хируршки третман који се састоји од лобектомије штитасте жлезде и истмусектомије (139). Операција се такође може разматрати као третман избора у случајевима великог бенигног нодуса (>4 cm) из козметичких разлога, као и зато што се лажно негативни резултати чешће виде код великих лезија. Иако су иглене биопсије ефикасан начин за утврђивање потребе за хируршким лечењем, постоје одређена ограничења процедуре, као што је добијање недијагностичких узорака због неадекватних аспирирања и варијабилност у цитопатолошким тумачењима. Процењена осетљивост и специфичност иглене биопсије у циљу разликовања малигних од бенигних лезија износи 94% и 81%, респективно (156).

Папиларни карцином је најчешће дијагностиковани малигнитет штитасте жлезде који се открива игленом биопсијом. Када у поређењу са одраслима са истим типом тумора, деца са папиларним карциномом имају тенденцију развоја већих примарних тумора са ширењем у регионалне лимфне чворове врата метастазе се јављају код 60% до 80% деце у тренутку постављања дијагнозе. Следеће најчешће место метастаза су плућа, која се јављају у 10% до 25% деце, затим метастазе у костима, које се јављају у ређе од 5% случајева (149, 150). Шанса за појаву плућних метастаза је обрнуто повезана са узрастом пацијента и повећава се са порастом величине тумора и ширења болести у цервикалне лимфне чворове (150).

Радиографија грудног коша често не може бити од помоћи будући да радиографски налази могу бити нормални у 42% пацијената за које се методама нуклеарне медицине касније утврди да имају плућне метастазе (157).

Након постављања дијагнозе карцинома штитасте жлезде, у консултацији са хируршким тимом одлучује се о следећим корацима. Студије су показале да хируршки приступ има највећи утицај на ризик од каснијег рецидива. Осим тога, деца са добро диферентованим канцерима у целини имају боље исходе уколико им операцију изводе искусни тироидни хирурзи (158). У том смислу, америчке смернице препоручују да се деца са добро диферентованим канцерима оперишу само код искусних хирурга и у центрима са пуним спектром педијатријске специјалистичке неге, укључујући ендокринологију, радиологију, нуклеарну медицину, анестезију и интензивну негу (139).

Пре оперативног третмана је кључно проценити присуство и локацију захваћених лимфних чворова врата ултразвуком и игленом биопсијом. Налази ултразвука који указују на цервикалне метастазе у лимфним чворовима обухватају повећану величину лимфног чвора, заобљени облик, губитак централног хилума, цистични изглед, периферну васкуларност и микрокалцификације (159). Уколико је присутна било која од ових карактеристика, иглена биопсија лимфних чворова треба да се спроведе да би се потврдило присуство цервикалних метастаза, с обзиром то утиче на обим операције.

Преоперативна евалуација такође треба да укључи процену функције гласних жица будући да се повратни ларингеални нерв налази унутар трахеоезофагеалног жлеба одмах иза тиоринде жлезде и јавља се ризик од захваћености овог нерва када постоји екстратироидно ширење тумора. Компјутеризована томографија (СТ) или магнетна резонанца (МР) врата се препоручују уколико постоји сумња на инвазију у респираторни и дигестивни тракт, што се може манифестовати у виду промена у фонацији са парализом гласних жица, диспнејом, дисфагијом, хематемезом или хемоптизом. Иако СТ снимање обезбеђује много краће време добијања слике (чиме се избегава седација код деце) у поређењу са МР, применом контраста се може одложити постоперативна процена и третман радиоактивним јодом. Стога, о преоперативном снимању треба разговарати са тимом специјалиста јер то може утицати на време додатног лечења (159).

Тренутна препорука за лечење папиларних карцинома код педијатријских пацијената је потпуна тироидектомија. Чак и код пацијената код којих се преоперативном евалуацијом показало да имају једнострану појаву карцинома, студије сугеришу да постоји повећана учесталост за развој мултифокалне болести (160). Тотална тироидектомија обезбеђује потпуно уклањање тумора уз последичну употребу радиоактивног јода за постоперативно праћење и лечење. Такође је доказано да тотална тироидектомија смањује ризик од појаве рецидива. У 40-годишњем праћењу пацијената који су хируршки лечени, унилатерална лобектомија је била повезана са стопом локалног рецидива од 35% у поређењу са 6% код пацијената лечених билатералном лобарном ресекцијом (160).

Тотална тироидектомија је повезана са неколико добро познатих компликација, као што су крварење, хипопаратироидизам и повреда рекурентног ларингеалног нерва. Ове компликације могу се јавити у непосредном постоперативном периоду развојем компресивног хематома, хипопаратироидизма са хипокалцемијом, отежаним дисањем, променама гласа као што су промуклост и проблеми са тоном, и дисфагија. Пажљива хируршка техника као и одговарајућа постоперативна нега може спречити развој компресивног хематома који захтева поновну хируршку експлорацију.

Осим тога, одлична хируршка техника доприноси очувању и минималној пертурбацији паратироидних жлезда. Интраоперативно и постоперативно се проверавају нивои паратироидног хормона и калцијума у серуму у циљу лечења хипокалцемије. Ризик од развоја привремене хипокалцемије после тоталне тироидектомије може износити до 52%, али је ризик од трајног хипопаратироидизма веома ниска (<2%) (161-163). Ризик од трајног хипопаратироидизма се међутим повећава код пацијената са узнапредовалом болешћу која захтева обимнију операцију и може да износи и преко 12%. Просечне стопе повреда рекурентног ларингеалног нерва које резултирају значајнијим парализама се крећу од 2% до 6% (164, 165).

Лимфаденектомија у централном и бочном делу врата представља додатни ризик за пацијенте. У овим случајевима може доћи до повреде регионалних структура као што с хипоглосални нерв и лимфни система. Повреда хипоглосалног нерва може довести до слабости покрета језика што отежава говор и гутање. Просечне стопе повреде ових нерава крећу се од мање од 1% до 6%. Како се лимфно ткиво уклања из супраклавикуларног региона, могу се оштетити торакални или други лимфни канали. Осим тога, цервикална лимфаденектомија централне и бочне регије врата повећава ризик од хипокалцемије и хипопаратироидизма због реваскуларизације и/или уклањања паратироидних жлезда (165).

Након операције, у фази опоравка спроводи се хормонска надокнада (левотироксин), а затим се 6 до 8 недеља касније обавља постоперативна евалуација од стране тима лекара кога чине хирурзи и ендокринолози. Примарна сврха ове евалуације је да се утврди да ли неопходна додатна хируршка интервенција и да ли је индикована терапија јодом (J-131). У циљу олакшања доношења ове одлуке, након тоталне тироидектомије и одговарајуће дисекције лимфних чворова, пацијенти се могу класификовати у 1 од 3 нивоа ризика (низак, средњи, и високи) за добијање перзистентне болести жлезде и/или удаљених метастаза. Ова стратификација се заснива на оперативним резултатима и патохистолошким налазима уз узимање у обзир захваћеност цервикалних лимфних чворова и екстратироидно ширење болести (165).

Нивои тиреоглобулина и тиреотропина се такође мере током контролних прегледа. Тиреоглобулин је гликопротеин који се синтетише и излучује из штитасте жлезде приликом синтезе тироидних хормона. У одсуству било каквог нормалног тироидног ткива (тј. након тоталне тироидектомије), нивои тиреоглобулина се могу користити као маркер резидуа и/или рекурентне болести штитасте жлезде (166, 167). Тиреоглобулин повећава своје концентрације у одговору на стимулацију тиреотропином, тако да је важно тумачити ниво тиреоглобулина у контексту одговарајућег нивоа тиротропина. Супримирани тиреоглобулин се мери у случају ниских вредности тиреотропина (тј. код пацијената на левотироксину) и генерално има 5 до 10 пута мању вредност у поређењу са ситуацијом када је тиреоглобулин стимулисан, а мери се када је тиротропин повишен (тј. када пацијент престане са употребом левотироксина). После операције и пре третмана J-131, концентрације тиреоглобулина мање од 0,5 ng/ml указују на минималан ризик од резидуалне болести, док већи нивои, посебно вредности изнад 2 ng/ml, указују на вероватну резидуалну болест (167).

Ако се прегледом хируршког и патолошког извештаја утврди да је тумор код детета био ограничен на штитасту жлезду и да није било ширења болести на околне лимфне чворове или је ширење било ограничено на само мали број централних вратних лимфних чворова врата, онда се дете стратификује у групу ниског ризика за рецидив [4]. Ако исто дете има низак ниво супримираног тиреоглобулина, терапија J-131 није нужно индикована и потребно је само спроводити контролне прегледе (167).

За децу из групе средњег и високог ризика, J-123 дијагностички преглед целог тела и ниво стимулисаног тиреоглобулина се препоручују за даљу стратификацију и дозирање третманом J-131. Вредности стимулисаног тиреоглобулина могу бити осетљивији маркер за резидуалну болест у поређењу са вредностима супримираног тиреоглобулина. У припреми за J-123 преглед, терапија левотироксином се прекида отприлике 3 до 4 недеље пре прегледа да би се постигао ниво тиреотропина изнад 30 mIU/l, што олакшава унос J-123 (167).

Код одраслих се може применити рекомбинантни хумани тиреотропин уместо повлачења левотироксина. Поступак за давање рекомбинантног хуманог тиротропина укључује 2 интрамускуларне инјекције у размаку од 24 сата након чега следи примена J-123 трећег дана. Главна предност употребе рекомбинантног хуманог тиротропина је избегавање симптома хипотиреозе који резултирају када се прекине са применом левотироксина. Подаци о коришћењу рекомбинантног хуманог тиротропина код деце су оскудни, али прелиминарне студије указују да његова употреба може бити безбедна и ефикасна (168). Дијета са мало јода је такође прописана 10 до 14 дана пре прегледа, јер ово такође може да повећа унос радиојодида. Ова дијета може бити тешка за придржавање код деце јер укључује избегавање јодиране и морске соли, морске хране, млечних производа, жуманца, већине чоколаде и комерцијалних пекарских производа који садрже јод/јодне регенераторе за тесто или састојке са високим садржајем јода (168).

Док се J-131 у прошлости сматрао стандардном допуном лечења до операције код деце са добро диферентованим тиреоидним туморима, сада постоји одређена забринутост у погледу дугорочних штетних последица његове примене (169, 170). Будући да тренутно нема јаких доказа да J-131 побољшава преживљавање од болести код одраслих са фазом 1 болести, америчке смернице за децу препоручују селективни третман J-131, при чему се сваки случај разматра појединачно. Жељени исходи терапије J-131 су елиминисање резидуалне болести изазване јодом и смањење ризика од рецидива рака штитасте жлезде. J-131 такође елиминише свако заостало нормално ткиво штитасте жлезде које је преостало након операције. Ово побољшава осетљивост коришћења нивоа тиреоглобулина и будућих J-123 скенирања као маркера рекурентног канцера ове жлезде (170). Постоји општи консензус да је терапија J-131 корисна и стога индикована код деце која имају захваћене лимфне чворове или локалну регионалну болест која није подложна операцији и код деце која имају удаљене метастазе за које се зна или се претпоставља да су зависне од јода (171). Примена J-131 је ефикасна терапијска процедура код деце са плућним метастазама и често резултира потпуном ремисијом болести (172).

Многи стручњаци такође препоручују постхируршку примену J-131 код деце чија је почетна болест узнатредовала са великим туморима и/или код којих је постојала екстензивна захваћеност вратних лимфних чворова (171). Након што је донета одлука када да се настави са терапијом J-131, пацијент се подвргава истој припреми која је описана за J-123 снимање: повлачење употребе левотироксина и дијета са мало јода. Узимају се анамнестички подаци пацијента како би се утврдило да ли пацијент треба да буде примљен у изолацију након примене J-131 (обично 24-48 сати) или ако је амбулантна терапија одговарајућа. Мада се мучнина и повраћање могу јавити након примене J-131, деца ово лечење обично добро толеришу. 5 до 7 дана након апликовања J-131, спроводи се дијагностички преглед целог тела који показује анатомске локације апликованог јода, чиме се пружају додатне информације у вези са обимом болести. Након операције и евентуалне терапије J-131, пацијенти се лече левотироксином у циљу хормонске супституције и да би се смањио ризик од рецидива карцинома (171, 172).

Будући да тиреотропин може стимулисати раст ћелија добро диферентованих карцинома, сврха лечења левотироксином је одржавање нивоа тиреотропина ниским како би спречили ову стимулацију. Степен супресије тиротропина који се препоручује директно корелира са стратификованим нивоом ризика за рецидив. На пример, код деце стратификоване у групу ниског ризика за рецидивну болест, препоручује се да ниво тиреотропина буде у ниском до нормалном опсегу односно од 0,5 mIU/l до 1,0 mIU/l. Деца која су у средњем ризику и групе високог ризика за рецидив треба да одржавају нивое тиреотропина између 0,1 mIU/l и 0,5 mIU/l и мање од 0,1 mIU/l [4]. Децу на супресивној терапији левотироксином треба пратити како не би развили симптоме хипертиреозе, као што су линеарно убрзање раста, тахикардија и повишен крвни притисак (172).

Код све деце лечене од канцера штитасте жлезде, неопходан је дуготрајан надзор ради откривања резидуалне или рекурентне болести с обзиром да се показало да су рецидиве јављају 20 до 30 година од тренутка иницијалне дијагнозе (173). Стопе рецидива код деце варирају између 15% и 40%, а фактори који имају утицај на појаву рецидива укључују старост при постављању дијагнозе (млађи пацијенти имају веће стопе рецидива), обим иницијалне операције, терапију J-131, степен супресије тиреотропина и почетни одговор на терапију (174). Будући да је најчешћа локација рецидива папиларног карцинома врат, редовно ултразвучно праћење уз обраћање пажње на морфологију и величину лимфних чворова може бити од великог значаја. Интерпретација ултразвука се спроводи у комбинацији са мерењем нивоа тиреоглобулина, који служи као осетљиви маркер за детекцију резидуалне болести штитасте жлезде. За децу која примају терапију J-131, J-123 дијагностички преглед целог тела се обично понавља 1 до 2 године након њиховог почетног третмана у циљу процене клиничког одговора (174). Остале дијагностичке процедуре, као што је компјутеризована томографија, могу се урадити у зависности од клиничке слике. Није необично да деца са добро диферентованим карциномом штитасте жлезде захтевају поновљене операције и/или J-131 терапије у зависности од тока њихове болести. Ретко ова деца развијају прогресивну болест која није подложна операцији или даљем J-131 третману. Код ове деце се може размотрити и увођење хемотерапије (174).

Иницијална евалуација и лечење фоликуларног карцинома штитасте жлезде код деце је иста као и у случају папиларног карцинома. Иглена биопсија нодуса за који је касније утврђено да припада фоликуларним карциномима је генерално неодређена лезија. Као што је раније описано, децу са неодређеним лезијама треба подвргнути лобектомији штитасте жлезде и истмусектомији.

Дијагноза фоликуларног карцинома захтева диференцијацију између фоликуларног аденома и карцинома идентификацијом капсуларне и/или васкуларне инвазије. На основу обима инвазије, фоликуларни карцином је класификован као минимално или високо инвазивни. Минимално инвазивни фоликуларни карциноми имају ограничену капсуларну инвазију и/или ограничену васкуларну инвазију. Високо инвазивни фоликуларни карцином је редак код деце и показује екстензивну васкуларну инфилтрацију и/или захватање суседног ткива штитасте жлезде. Овај тип фоликуларног карцинома је чешћи код одраслих и има већи ризик од морбидитета са већом вероватноћом метастаза и рецидива. Ако дефинитивни патохистолошки налаз открије присуство минимално инвазивног фоликуларног карцинома потпуна тироидектомија не мора бити индикована.



Уколико је тумор 4 cm и већи и/или постоји више од 3 идентификоване васкуларне инфилтрације, препоручује се комплетна тироидектомија са или без терапије J-131. Праћење фоликуларног карцинома штитасте жлезде се базира на сличним принципима као и у случају папиларног карцинома (173, 174).

Иако се код деце са добро диферентованим карциномима штитасте жлезде (посебно папиларним карциномом) најчешће јавља озбиљнија форма болести, њихова укупна стопа преживљавања је одлична—отприлике 98% до 40. године живота (174). Верује се да се ово може приписати повољнијим биолошким одликама њиховог карцинома као и високом афинитету туморских ћелија према јоду. Чак и деца која имају плућне метастазе углавном имају одличне исходе након J-131 терапије (174). Третман J-131, може бити повезан са дугорочним штетним последицама, као што су хронични сиаладенитис, ксеростомија, зубни каријес, сувоћа ока и пролазна дисфункција гонада код дечака и девојчица у постпубертетском периоду (174). Студије су показале да репродуктивни органи нису погођени будући да није примећено повећање неплодности, појава побачаја или урођених мана након терапије J-131. Снижење броја леукоцита и тромбоцита се обично јавља у првом месецу након излагања J-131 при чему се нормалан број враћа за 3 месеца (174).

Међутим, постоји све већи број доказа да је ризик од развоја другог примарног малигнитета повећан након третмана J-131. Према неким подацима процењује се да постоји 42% шанси за развој другог примарног малигнитета код оних пацијената који су примили J-131. Ипак, апсолутни ризик је низак са само 1 од 227 пацијената који развијају секундарни карцином током једне деценије (0,44%). Типови секундарних карцинома су углавном били карцином плувачке, леукемије и карцином бубрега. Генерално, изгледа да су ризици од ових нежељених ефеката у позитивној корелацији са дозом кумулативне изложености J-131 (174).

Медуларни карцином штитасте жлезде је редак у педијатријској популацији и чини 5% свих карцинома штитасте жлезде. За разлику од добро диферентованих карцинома, медуларни карцином настаје из парафоликуларних Ц ћелија штитасте жлезде. Ове ћелије су ембриолошки неуралног порекла и не производе тироидне хормоне већ калцитонин и не реагују на тиреотропин. Постоје 2 подтипа медуларних карцинома, спорадични и фамилијарни. Већина случајева спорадичне форме медуларног карцинома се јавља у одраслом добу. Наследни/фамилијарни медуларни карцином представља најчешћи облик овог малигнитета код деце и адолесцената, често у склопу синдрома мултипле ендокрине неоплазије (МЕН 2) (174).

Концентрације калцитонина су повишене код пацијената са медуларним карциномом (175). Будући да ћелије медуларног карцинома не реагују на радиојодид, препорука је да се овај малигнитет лечи тироидектомијом пре метастазирања. Након тироидектомије, пацијентима са медуларним карциномом није потребна терапија за супресију тиреотропина, али је потребно спровести хормонску супституцију да би се одржао нормалан серумски ниво тиреотропина. За пацијенте са метастатским медуларним карциномом који се не могу хируршки лечити, постоје и друге потенцијалне терапије, као што су радијациона и хемиотерапија. Иако постоје смернице намењене лечењу пацијената са спорадичним и наследним медуларним карциномом, ове смернице нису специфичне за педијатријску популацију (176). Пацијенти са дијагнозом овог карцинома треба да се подвргну генетском тестирању на мутације РЕТ гена РЕТ. РЕТ ген је протоонкоген и лоциран је на хромозому 10q11.2. РЕТ кодира рецепторску тирозин киназу и игра важну улогу у регулацији пролиферације, раста, диференцијације, миграције и преживљавања ћелија. Скоро сви пацијенти са МЕН2А, МЕН2Б и фамилијарним медуларним карциномом имају мутације заметне линије РЕТ гена (177).

Сумарно анализирано, сви докази потврђују да се учесталост добро диферентованих карцинома повећава у педијатријској и млађој популацији. Због тога је препорука да се приликом физикалног прегледа деце добро, посебна пажња усмери на преглед врата. Ипак, упркос агресивнијој форми болести код деце је прогноза одлична, док рана дијагноза може смањити обим потребне интервенције и укупне стопе рецидива. Медуларни карцином штитасте жлезде је редак код деце и обично је наследан.

Од свих ендокриних малигнух тумора у клиничкој пракси се најфреквентније срећу карциноми штитасте жлезде (178). Дијапазон патохистолошких особености ових карцинома може бити веома широк и креће се у распону од добродиферентованих до брзопрогресивног анапластичног карцинома (179). Карциноми штитасте жлезде формирају се из малигну алтерисаних тиреоцита фоликуларног порекла и нефоликуларних тиреоцита. У фоликуларне карциноме се убрајају фоликуларни, папиларни, анапластични и инсуларни, док је медуларни карцином представник нефоликуларних карцинома штитасте жлезде (180).

Најзаступљенији тумори штитасте жлезде у одраслој популацији су добродиферентовани и њих чине папиларни и фоликуларни карцином. Најважнија особина добродиферентованих карцинома штитасте жлезде је да малигне ћелије и даље поседују одређене физиолошке карактеристике здравих тиреоцита, пре свега преузимање и концентрисање јода (181). Међу добродиферентованим карциномима најчешће се јављају папиларни са процентуалном заступљеношћу од 75% (182). Папиларни карциноми су карактеристични за млађих особе са преминацијом код женског пола, у виду чврсте или цистичне творевине. У млађем узрасту имају бољу прогнозу за разлику од појаве у каснијим годинама. Најзначајније подврсте папиларних карцинома су: фоликуларни, дифузно-склерозирајући, високоћелијски и цилиндричноћелијски тип (183).

Резултати ове ретроспективне студије указују да је код деце и адолесцента у поменутом периоду праћења од добродиферентованих карцинома једино присутан управо папиларни карцином (30% пацијената). Узевши у обзир ове резултате може се извести закључак да је као и код одраслих, и код деце и адолесцената папиларни карцином убедљиво најприсутнији. Познавање ових информација у дијагностичком и предиктивном смислу може бити од великог значаја.

Осим тога, на основу добијених података се запажа да је и код деце и адолесцената такође доминантно захваћене особе женског пола (око 80% студијског узорка) што је у апсолутној сагласности са литературним и емпиријским подацима добијеним из адултне популације. Оригиналноост овог истраживања и оправданост његовог извођења се огледа у чињеници да података о адолесцентној популацији готово да нема.

Фоликуларни карциноми штитасте жлезде иако ређе заступљени, агресивнији су од папиларних. Осим тога, чешће се јављају код старијих особа и удружени су са појавом метастаза у бројним органима (184). Мајоритетне врсте фоликуларног карцинома су минимално инвазивни, широко инвазивни варијанта и Hürthle cell карцином.

Најчешћа клиничка презентација папиларних карцинома је солитарни тиреоидни чвор (182). Овај карцином даје метастазе пре свега у лимфне чворове врата, док веома мали број пацијената (обично дечијег узраста) на иницијалној операцији има удаљене метастазе, нарочито у плућа (182). Фоликуларни карциноми се манифестују као меки солитарни и инкапсулирани чворови (184). Карактеристично је да се често појављују у подручјима са недовољним уносом јода у води и храни. Поменути карцином путем крви метастазира поготово у кости, плућа и централни нервни систем (184).

Најновија истраживања показују да у већини земаља долази до повећања инциденце од појаве добродиферентованих карцинома штитасте жлезде што довољно говори о клиничкој и епидемиолошкој озбиљности ове болести (185). У Србији још увек не постоје релевантне анализе о инциденци карцинома штитасте жлезде. Претходна ретроспективна студија спроведена у Центру за ендокрину хирургију Клиничког Центра Србије је показала да је у периоду од 2009. до 2013. године оперисано 898 пацијената са различитим карциномима штитасте жлезде (186).

Иако десетогодишње преживљавање код ових карцинома износи више од 90%, у 5 до 10% случајева исход је леталан (187, 188). Код око половине оболелих се јављају метастазе при чему метастазе у лимфним нодусима код деце указују на добру прогнозу, за разлику од одраслих (189).

Етиопатогенетски механизми добродиферентованих карцинома штитасте жлезде су разнолики. У том смислу, подаци указују да је један од најважнијих узрочника, поготово папиларног карцинома, ирадијација. Повезаност зрачења медицинског и немедицинског акциденталног типа и појаве ових карцинома је нарочито изражена управо у дечијем узрасту (189).

Осим зрачења, поједини подаци сугеришу породичну етологију болести у смислу постојања тачкастих мутација извесних гена. Тако су у случају фоликуларних карцинома потврђене мутације RAS онкогена, односно BRAF, RAS или RET/PTC онкогена код око папиларних карцинома (190-192). Додатно, забележене су и мутације митохондријалне ДНК и гена који кодирају ензиме укључене у оксидативну фосфорилацију (193).

Међу описаним узрочницима поменутих карцинома помињу се и хормонски чиниоци пре свега концентрација естрогена. Наиме, редукована концентрација овог хормона код жена у менопаузи може да корелира са појавом карцинома штитасте жлезде у овој животној доби. Предложени механизам путем кога снижена концентрација естрогена индукује појави ових карцинома подразумева утицај естрогена на експресију Е-кадерина. Овај молекул има важну улогу у одржавању ткивне инфраструктуре тако да његова смањена експресија олакшава метастатско ширење тиреоидних карцинома (194).

Добродиферентовани тиреоидни карциноми најчешће се срећу у виду спорорастућих, чврстих и неправилних чворова. Код већине болест протиче субклинички, док се може јавити и регионална лимфаденопатија. Клинички знаци као што су промуклост, диспнеја и дисфагија указују на теже облике карцинома. Иако је значајан број оболелих без функционалних сметњи, јављају се случајеви тиреотоксикозе (195).

Налази садашњег истраживања указују да је најзаступљенија упутна дијагноза била нодозна или полинодозна струма (укупно преко 80% пацијената) што довољно говори о правовременом значају спровођења даљих дијагностичких претрага код ових пацијената. Такође, највећи број пацијената није имао никакве претходно поменуте сметње (око 80%) а свега 5 % је осећало диспнеју и дисфагију, чиме су потврђене све литературне информације.

Од значаја је истаћи да у клиничком току папиларних и фоликуларних карцинома постоје разлике. Тако фоликуларни карциноми најчешће метастазирају путем крви, за разлику од папиларних који се шире у регионалне лимфне чворове. Друга разлика се односи на чињеницу да се папиларни карциноми јављају мултифокално и билатерално (195).

Дијагностички критеријуми добродиферентованих карцинома штитасте жлезде су прецизно дефинисани. У том смислу су најпре важни анамнестички подаци о наглomu расту тиреоидних нодуса, претходној ирадијацији главе и врата односно позитивна породична анамнеза. Физикални преглед може да пружи информације о присуству тиреоидног нодуса или увећаних лимфних чворова. Осим тога, кључне дијагностичке информације се добијају применом ултразвука и сцинтиграфски уз помоћ радиообележивача. Поред описаних процедура и поступака у дијагностичке сврхе се користе и аспирациона биопсија танком иглом вођена ултразвуком и цитолошки преглед пунктата (196). За дијагнозу присуства метастаза и локалне проширености канцера употребљавају се компјутеризована томографија и магнетна резонанца.

У погледу физикалног налаза садашње студије, може се уочити да су добијени подаци потпуно у сагласности са информацијама из других радова и уџбеника будући да је клиничким прегледом у највећем броју случајева установљен солитарни нодус или дифузна струма. Ови налази су јако интересантни уколико се има у виду да су сви доступни ранији подаци из адултне популације. У том смислу, овим истраживањем смо први пут показали да је клиничка презентација карцинома код деце и адолесцената готово идентична као код одраслих.

Према подацима овог истраживања даља дијагностичка процедура је подразумевала пре свега употребу ултразвука и рендгена, док је код 47 пацијената било потребно урадити сцинтиграфију. Анализом сцинтиграфских налаза је утврђено да су нодуси већином били афункционални или хипофункционални. Резултати хормона су показали да је у целини посматрано просечна вредност свих испитиваних хормона била у границама дечијег узраста изузев Т3 који је био благо повишен.

Доминанти терапијски приступ код добродиферентованих карцинома штитасте жлезде је оперативно лечење (197). Будући да оперативни третман пружа најбоље резултате лечења у пракси се карцином штитасте жлезде често посматра као хируршко обољење (9). Терапијски алгоритам добродиферентованих карцинома штитасте жлезде се најчешће спроводи кроз три фазе: 1) током иницијалне фазе се користећи хируршки и патохистолошки налаз болест класификује према ТНМ класификацији и одређује се стадијум болести; 2) другој фази се употребом свих горе поменутих дијагностичких процедура откривају рецидиви болести односно присуство метастаза. У овој фази се спроводи и адекватно лечење; 3) у завршној фази се високо ризични пацијенти контролишу ради откривања рецидива болести. Ова период праћења може да траје и до 30 година од иницијалне хируршке интервенције.

Након анализе прикупљених резултата у овој студији можемо уочити да је према ТНМ класификацији болести расподела студијског узорка крајње диспергована. Изузев Т2NxMx стадијума који је био заступљен са 7,64%, сви остали стадијуми болести су били равномерно распоређени испод 2 %.

Консензус о обиму хируршке интервенције код пацијената са добродиферентованим тиреоидним карциномима није постигнут током протеклих три деценије. Ово се нарочито односи на ситуације када је туморско ткиво мање од 100 mm, када није захваћена капсула штитасте жлезде и када не постоји цервикална лимфонодопатија. У овом случају се као оперативна решења најчешће хемитироидектомија, тотална тироидектомија, или тотална тироидектомија са профилактичком дисекцијом централне групе лимфних нодуса (198, 199).

Подаци Центра за ендокрину хирургију Клиничког Центра Србије показују да је код преоперативне потврде тиреоидног карцинома или код сумње на исти потребан индивидуални приступ, узевшу у обзир локални налаз, старост, присуство локалне лимфонодопатије и удаљених метастаза.

Већина специјалиста зато сматра да је тотална тироидектомија интервенција избора за лечење ових карцинома. Са друге стране, код мањих операција од тоталне тироидектомије и појаве неочекиваног *ex tempore* хистолошког налаза, препорука је да се примени Л-тироксин (LT<sub>4</sub>) и тотална тироидектомија после 3 месеца (200, 201).

Тотална тироидектомија добродиферентованих карцинома штитасте жлезде је између осталог интервенција избора због ниског ризика од настанка специфичних постоперативних компликација као што су хипопаратироидизам, парализа доњег ларингеалног нерва итд. Додатно, ова операција обезбеђује много ефикасније праћење пацијената уз помоћ скинтиграфије радиоактивног J-131 и мерењем тиреоглобулина ради детекције поновне појаве карцинома (200, 201).

Садашње истраживање показује да је у десетогодишњем периоду праћења најчешће примењени тип хируршке интервенције код деце и адолесцената била управо тотална тироидектомија, што је потпуно у сагласности са свим литературним подацима и емпиријским сугестијама поменутог Центра. На основу ових налаза се запажа да је хируршка метода избора за лечење тиреоидних добродиферентованих карцинома код одраслих и деце заправо иста.

Праћење пацијента са карциномом штитасте жлезде захтева мултидисциплинарни приступ који обухвата тимски рад (специјалисти ендокрине хирургије, ендокринологије, нуклеарне медицине, патохистологије и онкологије). Ови пацијенти се сврставају у ризичне групе у односу на старост, димензије и проширености карцинома, врсту операције, присуство регионалних и удаљених метастаза. Постоперативна терапија радиоактивног јодом 131 се примењује искључиво након тоталне тироидектомије (202). За разлику од тога, доктрина Центра за ендокрину хирургију Клиничког Центра Србије је да свим је свим пацијентима са који припадају високо ризичним групама потребна аблативна доза јода 131. Код ниско ризичних пацијената се препоручује праћење одређивањем тиреоглобулина у правилним временским интервалима, док се апликација аблативне дозе јода може спровести само код повишених вредности тиреоглобулина.

Супресивна терапија са Л-тиоксином је изузетно ефикасна јер су добродиферентовани карциноми јако сензитивни на њега. При овоме треба водити рачуна да су вредности TSH од 0.1 и 0.4 mIU/L. Процена вредности TSH и слободног T4 у првој години после операције је потребно спроводити на сваких 2 месеца, а потом тромесечно. Осим тога, код свих ризичних пацијената се саветује извођење скенера целог тела.

Дугорочно праћење пацијената са добродиферентованим карциномима штитасте жлезде подразумева спровођење следећих годишњих анализа: скенера целог тела, ултразвука врата, процену вредности тиреоглобулина и TSH (201, 202). У Центру за ендокрину хирургију Клиничког Центра Србије се предлаже да се вредности тиреоглобулина и TSH прате у краћим временским размацима (најмање једном у 6 месеци) нарочито уколико се узму у обзир прихватљиви финансијски трошкови за одређивање ових анализа.

На крају, треба истаћи и лимитације садашњег истраживања. Примарни недостатак спроведеног истраживања се односи на његов ретроспективни дизајн што је онемогућило добијање прецизних информација које се односе на инциденцу од појаве добродиферентованих карцинома штитасте жлезде. Такође, лимитација се огледа и у непотпуној преоперативној документацији која се често јавља у нашим условима. Међутим, реч је о једној од највећих студија која проучава ову тематику и добијени резултати из нашег Центра могу бити од великог клиничког значаја.

Операције добродиферентованих карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената су ретке у пракси и у литератури нема довољно података о овој тематици. У том смислу, спроведно истраживање пружа важне информације које се односе како на биолошке карактеристике поменутих карцинома и дијагностику тако и на њихово хируршко лечење у једној овако осетљивој популацији становништва.

Сумарно анализирано, најважнији резултати ове десетогодишње ретроспективне студије показали су да је папиларни карцином једини тип добро диференцираног тумора који се јавља код деце и адолесцената. Осим тога, оригиналност овог истраживања се огледа и у чињеници што смо први пут у овој области показали да је клиничка слика канцера штитасте жлезде код деце и адолесцената готово идентична оној код одраслих. Коначно, у поменутом периоду праћења, тотална тироидектомија је била најчешће коришћени вид хируршке интервенције у овој популацији пацијената. Познавање свих ових података може бити од великог значаја у дијагностичком и предиктивном смислу. Спровођење велике мултицентричне студије неопходно је да би се подаци овог истраживања верификовали и учинили конзистентнијим.

# **VI**

# **ЗАКЉУЧЦИ**

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу резултата нашег истраживања можемо извести најважније закључке:

1. Болестима штитасте жлезде из испитиване популације деце и адолесцената су доминантно захваћене особе женског пола што је у апсолутној сагласности са полном дистрибуцијом у адултној популацији. Оригиналност овог истраживања се огледа у чињеници да података о адолецентној популацији готово да нема те је ово раритетно истраживање које је фокусирано на ову циљну групу.
2. Налази садашњег истраживања указују да је најзаступљенија упутна дијагноза била нодозна или полинодозна струма што несумњиво истиче немерљив значај правовременог спровођења даљих дијагностичких претрага код ових пацијената. Такође, највећи број пацијената није имао никакве претходно поменуте сметње што је у практичном смислу такође до великог интереса.
3. Код деце и адолесцената у десетогодишњем периоду праћења од добродиферентованих карцинома штитасте жлезде присутан је папиларни карцином. Узевши у обзир ове резултате може се извести закључак да је као и код одраслих, и код деце и адолесцената папиларни карцином убедљиво најприсутнији.
4. Садашње истраживање је на овим просторима први пут показало да је клиничка презентација карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената готово идентична као код одраслих.
5. У поменутом периоду праћења најчешће примењени тип хируршке интервенције код деце и адолесцената је била тотална тироидектомија што је потпуно у сагласности са свим литературним подацима и емпиријском доктрином Центра за ендокрину хирургију Клиничког Центра Србије. На основу ових налаза се запажа да је хируршка метода избора за лечење тиреоидних добродиферентованих карцинома код одраслих и деце заправо иста.
6. Познавање свих податак добијених из спроведене студије у дијагностичком и предиктивном смислу може бити од великог значаја.



# **VII ЛИТЕРАТУРА**

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Barrett KE, Ganong WF. *Ganong's review of medical physiology*. 18th ed. New York, McGraw-Hill Medical; 2012.
2. Monaco F. Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (4): 1428-32.
3. Stewart WB, Rizzolo LJ. *Embryology and Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands*. In: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. edn. Edited by Oertli D, Udelsman R. Leipzig, Germany: Springer; 2007.
4. Henry JF. *Surgical Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands and Recurrent and External Laryngeal Nerves*. In: *Textbook of endocrine surgery*. 2 edn. Edited by Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005.
5. Jankovic R. *Hirurgija tiroidne i paratiroidne zlezde*. In: *Hirurgija tiroidne i paratiroidne zlezde*. edn. Edited by Djerić B. Beograd: Zavod za udzbenike i nastavna sredstva; 2001.
6. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, McIver B, Murad MH, Montori VM. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2013; 23(4): 449-55.
7. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 3411-3417.
8. Stathatos N. *Anatomy and Physiology of the Thyroid Gland*, in *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*. Wartofsky L and Nostrand DV, Editors. Humana Press. Totowa, NJ; 2006.
9. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronineseleno-deiodinases. *Endocrine reviews*. 2002; 23(1): 38-89.
10. Kopp P. The TSH receptor and its role in thyroid disease. *Cell Mol Life Sci*. 2001; 58(9): 1301-22.
11. Nikrodhanond AA, Ortiga-Carvalho TM, Shibusawa N, Hashimoto K, Liao XH, Refetoff S, Yamada M, Mori M, Wondisford FE. Dominant role of thyrotropin-releasing hormone in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Journal of biological chemistry*. 2006; 281(8): 5000-5007.
12. Bassett JHD, Williams GR. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. *Endocrine reviews*. 2016; 37(2): 135-187.
13. Panicker V, Wilson SG, Spector TD et al. Heritability of serum TSH, free T4 and free T3 concentrations: a study of a large UK twin cohort. *Clinical endocrinology*. 2008; 68(4): 652-659.
14. Guyton A, Hall J. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Elsevier Inc; 2006.
15. Salvatore D. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. *Williams textbook of endocrinology*. 2011; 12: 327-361.
16. Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC, Behrend EN. *Canine and Feline Endocrinology-E-Book*. St. Louis, Missouri. USA: Elsevier Health Sciences; 2015.
17. Braverman LE, Cooper D. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. London, United Kingdom: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
18. Braun D, Schweizer U. Thyroid hormone transport and transporters. *Vitam Horm*. 2018; 106: 19-44. doi: 10.1016/bs.vh.2017.04.005.

19. Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Molecular endocrinology*. 2011; 25(1): 1-14.
20. Schneider MJ, Fiering SN, Thai B, Wu SY, St Germain E, Parlow AF, St Germain DL, Galton VA. Targeted disruption of the type 1 selenodeiodinase gene (Dio1) results in marked changes in thyroid hormone economy in mice. *Endocrinology*. 2006; 147(1): 580-589.
21. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *The Journal of clinical investigation*. 2006; 116(10): 2571-2579.
22. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer*. 1989; 63(5): 908-11.
23. Bisi H, Fernandes VS, de Camargo RY, et al. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. *Cancer*. 1989. 64(9): 1888-93.
24. McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist*. 2011; 16(5): 585-93.
25. Borowczyk M, Szczepanek-Parulska E, Dębicki S et al. Differences in mutational profile between follicular thyroid carcinoma and follicular thyroid adenoma identified using next generation sequencing. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(13). pii: E3126. doi: 10.3390/ijms20133126.
26. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6): 1374-403.
27. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C et al. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. *International Journal of Cancer*. 2015; 136(9): 2187-2195.
28. Slijepcevic N, Zivaljevic V, et al. Rising incidence of thyroid cancer in Serbia. *Hippokratia*. 2016; 20(1): 9-13.
29. Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992; 359(6390): 21.
30. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, et al. Extended follow-up of long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 349(7): 640-9.
31. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1991; 325(9): 599-605.
32. Rahib L, Smith B, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 201; 74(11): 2913-21.
33. Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de Gonzalez A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011; 23(4): 244-50.
34. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*. 1994; 4(1): 107-28.
35. de Groot JW, Plukker JT, Wolffenbuttel BH, et al. Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65(6): 729-36.
36. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000; 88(5): 1139-48.
37. Katoh H, Yamashita K et al. Classification and General Considerations of Thyroid Cancer. *Annals of Clinical Pathology*. 2015; 3(1): 1045.
38. Caron Nr, Clark OH. Well differentiated thyroid cancer. *Scand J Surg* 2004; 93(4): 261-71.

39. Lazar I, Iebenthal Y, Steinmetz a, Yackobovitchgavan M, Phillip M. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents. *J Pediatr* 2009; 154(5): 708–14.
40. Busnardo B, de Vido d. The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2000; 54(6): 322–6.
41. Candanedo-gonzalez Fa, gamboa-dominguez a. Postmenopause is associated with recurrence of differentiated papillary thyroid carcinoma. *Med Hypotheses* 2007; 69(1): 209–13.
42. Ćurčin N, Mihaljević O et al. Differentiated thyroid carcinomas: Epidemiology, etiopathogenesis, diagnostics and therapy. *Medicinski časopis*. 2014; 48(2): 93-97.
43. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16(2): 1–33.
44. Rubello D, Pelizzo Mr, Al-Nahas A, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *EJSO* 2006; 32(9): 917–21.
45. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C: *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th edn. New York, NY: Wiley-Blackwell; 2010.
46. Krgović K, Paunović I, Diklić A, et al. Papilarni karcinom štitaste žlezde. *Acta Chir Jugosl*. 2003; 3: 79-84.
47. Sierk A, Askin FB, et al. Pediatric thyroid cancer. *Pediatr Pathol*. 1990; 10(6): 877–93.
48. Hay I.D. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19(3): 545-76.
49. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol*. 2011; 5(1): 51-6.
50. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, et al. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1988; 12(1): 22-7.
51. Gaertner EM, Davidson M, Wenig B. The columnar cell variant of thyroid papillary carcinoma. Case report and discussion of an unusually aggressive thyroid papillary carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1995; 19(8): 940-7.
52. DeLellis RA. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2003.
53. Diklic A. Savremeno hirurško lečenje diferentovanih malignih tumora štitaste žlezde - šta smo postigli u toku poslednje dve decenije. *Medicinski glasnik*. 2011; 40(16): 32-44.
54. Sobrinho-Simoes M, Eloy C, Magalhães J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2011; 24(Suppl 2): S10-8. doi: 10.1038/modpathol.2010.133.
55. Schmidt RJ, Wang CA. Encapsulated follicular carcinoma of the thyroid: diagnosis, treatment, and results. *Surgery*. 1986; 100(6): 1068-77.
56. Paunovic I, Krgovic K, Tatic S, Diklic A, Zivaljevic V, Kalezic N, Havelka M. Surgery for thyroid Hurthle cell tumours – a single institution experience. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32(4): 458–61.
57. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics. *Cancer Journal for Clinicians*. 2001; 51(1): 15–36.
58. Josefson J, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2008; 6(1): 14–23.
59. Bernstein L, Gurney J. Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms in Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995. Cancer Statistics Branch, National Cancer Institute. Bethesda, Md, USA; 1999.

60. Childhood and Adolescent Cancer in Brazil: Data from Mortality and Population-Based Registries, National Cancer Institute, Brazilian Society of Pediatric Oncology. Rio de Janeiro, Brazil; 2009. <http://www.inca.gov.br>.
61. Prpić M, Franceschi M, Jukić T et al. Differentiated thyroid cancer in pediatric population ( $\leq 18$  years): postoperative treatment with radioactive iodine ( $i-131$ ). *Acta Clin Croat*. 2019; 58(1): 119-127.
62. Bernier MO, Withrow DR, Berrington de Gonzalez A et al. Trends in pediatric thyroid cancer incidence in the United States, 1998-2013. *Cancer*. 2019; 125(14): 2497-2505.
63. Galuppini F, Vianello F, Censi S et al. Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Age: Genetic and Clinical Scenario. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 552. doi: 10.3389/fendo.2019.00552.
64. Luzón-Toro B, Fernández RM, Villalba-Benito L, Torroglosa A, Antiñolo G, Borrego S. Influencers on Thyroid Cancer Onset: Molecular Genetic Basis. *Genes (Basel)*. 2019; 10(11). pii: E913. doi: 10.3390/genes10110913.
65. Byeon HK, Kim SB, Oh HS. Clinical Analysis of Pediatric Thyroid Cancer: A Single Medical Institution Experience of 18 Years. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019; 128(12): 1152-1157.
66. Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *World Journal of Surgery*. 1992; 16(4): 547-554.
67. Newman KD, Black T, Heller G et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients  $< 21$  years of age at diagnosis: a report from the surgical discipline committee of the children's cancer group. *Annals of Surgery*. 1998; 227(4): 533-541.
68. Niedziela M, Korman E, Breborowicz D et al. A prospective study of thyroid nodular disease in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000 and the incidence of thyroid carcinoma relative to iodine deficiency and the Chernobyl disaster. *Pediatric Blood and Cancer*. 2004; 42(1): 84-92.
69. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British childhood cancer survivor study. *International Journal of Cancer*. 2009; 125(10): 2400-2405.
70. Mahoney MC, Lawvere S, Falkner KL, et al. Thyroid cancer incidence trends in Belarus: examining the impact of Chernobyl. *International Journal of Epidemiology*. 2004; 33(5): 1025-1033.
71. Mao XC, Yu WQ, Shang JB, Wang KJ. Clinical characteristics and treatment of thyroid cancer in children and adolescents: a retrospective analysis of 83 patients. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017; 18(5): 430-436.
72. Lee KA, Sharabiani MTA, Tumino D et al. Differentiated Thyroid Cancer in Children: A UK Multicentre Review and Review of the Literature. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019; 31(6): 385-390.
73. Vaisman F, Corbo R, Vaisman M. Thyroid carcinoma in children and adolescents-systematic review of the literature. *J Thyroid Res*. 2011; 2011:845362. doi: 10.4061/2011/845362.
74. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery*. 1988; 104(6): 1157-1166.
75. Ouyang FS, Guo BL, Ouyang LZ et al. Comparison between linear and nonlinear machine-learning algorithms for the classification of thyroid nodules. *Eur J Radiol*. 2019; 113: 251-257. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.02.029.

76. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1987; 65(6): 1088–1094.
77. Hay ID. Brain metastases from papillary thyroid carcinoma. *Archives of Internal Medicine*. 1987; 147(3): 607–611.
78. Penta L, Cofini M, Lanciotti L, Leonardi A, Principi N, Esposito S. Hashimoto's Disease and Thyroid Cancer in Children: Are They Associated? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 565. doi: 10.3389/fendo.2018.00565.
79. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes (Basel)*. 2019; 10(9). pii: E723. doi: 10.3390/genes10090723.
80. Czarniecka A, Woźniak G, Kropińska A, Jarząb B, Handkiewicz-Junak D. Surgical approach to differentiated thyroid cancers (DTC) in children (Specyfika leczenia chirurgicznego zróżnicowanych raków tarczycy (ZRT) u dzieci). *Endokrynol Pol*. 2019; 70(4): 357-366.
81. Alwithenani R, DeBrabandere S, Rachinsky I, MacNeil SD, Badreddine M, Van Uum S. Performance of the American Thyroid Association Risk Classification in a Single Center Cohort of Pediatric Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Retrospective Study. *J Thyroid Res*. 2019; 2019: 5390316.
82. Verburg FA, Van Santen HM, Luster M. Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges. *Onco Targets Ther*. 2016; 10: 165-175. doi: 10.2147/OTT.S100512.
83. Enomoto K, Enomoto Y et al. Follicular thyroid cancer in children and adolescents: clinicopathologic features, long-term survival, and risk factors for recurrence. *Endocr J*. 2013; 60(5): 629-35.
84. Starenki D, Park JI. Pediatric Medullary Thyroid Carcinoma. *J Pediatr Oncol*. 2015; 3(2): 29-37.
85. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet*. 2013; 381(9871): 1058-69.
86. Cibas ES, Ali SZ, N.C.I.T.F.S.o.t.S. Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009; 132(5): 658-65.
87. LiVolsi VA, Baloch ZW. Follicular-patterned tumors of the thyroid: the battle of benign vs. malignant vs. so-called uncertain. *Endocr Pathol*. 2011; 22(4): 184-9.
88. Babala J, Zahradníková P, Béder I et al. Risk factors of post-surgery complications in children with thyroid cancer. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019; 127: 109673. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109673.
89. Villani MF, Grossi A, Cassano B et al. Usefulness of iodine-123 whole-body scan in planning iodine-131 treatment of the differentiated thyroid carcinoma in children and adolescence. *Nucl Med Commun*. 2018; 39(12): 1121-8.
90. Lazar L, Lebenthal Y et al. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between prepubertal children and adolescents. *Journal of Pediatrics*. 2009; 154(5): 708-14.
91. Wu SY, Chiang YJ, Fisher SB et al. Risks of Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy in Children: A 21-Year Experience in a High-Volume Cancer Center. *World J Surg*. 2020; 44(2): 442-451.
92. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006; 16(2): 109-42.
93. Ito Y, Tomoda C, Uruno T et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2004; 28(5): 498-501.

94. Wang XL. Diagnosis and management. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2009; 44(4): 349-52.
95. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Tiroidni nodusi i diferentovani tiroidni karcinom. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Beograd 2013.
96. Breuer C, Tuggle C, Solomon D, Sosa JA. Pediatric thyroid disease: when is surgery necessary, and who should be operating on our children? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; Suppl 1(Suppl 1):79-85.
97. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Ohkuwa K, Uruno T, Matsuzu K, Suzuki A, Tomoda C, Hames KY, Akaishi J, Masaki C, Ito K. Risk Stratification of Pediatric Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Is Total Thyroidectomy Necessary for Patients at Any Risk? *Thyroid*. 2020; 30(4):548-56.
98. Gough IR, Wilkinson D. Total thyroidectomy for management of thyroid disease. *World J Surg* 2000; 24(8): 962-5.
99. Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Manolas KJ. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. *Can J Surg*. 2009; 52(1): 39-44.
100. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases. *World J Surg* 2002; 26: 1468-71.
101. Marchesi M, Biffoni M, Tartaglia F, et al. Total versus subtotal thyroidectomy in the management of multinodular goiter. *Int Surg* 1998; 83(3): 202-4.
102. Bilić M, Dobrić A, Kovač Bilić L, Branica S, Gugić Radojković I, Prgomet D. Thyroid Surgery in Children and Adolescents: A 10-year Retrospective Study at a Single Institution. *Acta Clin Croat*. 2020; 59 (Suppl 1): 60-5.
103. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery*. 2012; 151(4): 571-9.
104. Sugino K, Ito K, Mimura T et al. The enucleation of thyroid tumors indeterminate before surgery as papillary thyroid carcinoma: should immediate reoperation be performed? *Surg Today*. 1994; 24(4): 305-8.
105. Henry JF, Sebag F. Lateral endoscopic approach for thyroid and parathyroid surgery. *Ann Chir* 2006; 131(1): 51-56.
106. Cougard P, Osmak L, Esquis P et al. Endoscopic thyroidectomy. A preliminary report including 40 patients. *Ann Chir* 2005; 130(2): 81-85.
107. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M et al. Minimally invasive, totally gasless video-assisted thyroid lobectomy. *Am J Surg* 1999; 177(4): 342-343.
108. Miccoli P, Elisei R, Materazzi G et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for papillary carcinoma: a prospective study of its completeness. *Surgery*. 2002; 132(6): 1070-1073.
109. Miccoli P, Pinchera A, Materazzi G, Biagini A, Berti P, Faviana P, Molinaro E, Viola D, Elisei R. Surgical treatment of low-and intermediate-risk papillary thyroid cancer with minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(5): 1618-1622.
110. Alesina PF, Singaporewalla RM, Eckstein A, Lahner H, Walz MK. Is minimally invasive, video-assisted thyroidectomy feasible in Graves' disease? *Surgery*. 2011; 149(4): 556-560.
111. Dimitrios Linos. Minimally Invasive Non-endoscopic Thyroidectomy: The MINET Approach. In Dimitrios Linos and Woong Youn Chung. *Minimally Invasive Thyroidectomy*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.

112. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. *Br J Surg.* 2004; 91(5): 569-74.
113. Friguglietti CU, Lin CS, Kulcsar MA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Laryngoscope.* 2003; 113(10): 1820-6.
114. Linos D. Minimally invasive thyroidectomy: a comprehensive appraisal of existing techniques. *Surgery* 2011; 150(1): 17-24.
115. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *thyroid* 2009; 19(11): 1167–214.
116. Luo M, Hu Y. Efficacy of 131I therapy and its influencing factors in children and adolescents with differentiated thyroid carcinoma. *J BUON.* 2021; 26(3):1028-33.
117. Matuszewska G, Roskosz J, Włoch J et al. Evaluation of effects of L-thyroxine therapy in differentiated thyroid carcinoma on the cardiovascular system—prospective study. *Wiadomosci Lekarskie.* 2001; 54(1): 373–377.
118. Wang H, Correa H, Sanders M, Neblett WW, Liang J. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features in Children: An Institutional Experience and Literature Review. *Pediatr Dev Pathol.* 2020;23(2):121-6.
119. Almosallam OI, Aseeri A, Alhumaid A, AlZahrani AS, Alsobhi S, AlShanafey S. Thyroid surgery in 103 children in a single institution from 2000-2014. *Ann Saudi Med.* 2020;40(4):316-20.
120. Bogdanova T, Zurnadzy L, Nikiforov Y et al. Histopathological features of papillary thyroid carcinomas detected during four screening examinations of a Ukrainian-American cohort. *Br J Cancer* 2015; 113: 1556–1564.
121. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A. (Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods,* 2009; 41(4): 1149-1160.
122. Bernier MO, Withrow DR, Berrington de Gonzalez A et al. Trends in pediatric thyroid cancer incidence in the United States, 1998-2013. *Cancer.* 2019; 125(14): 2497-2505.
123. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
124. Galuppini F, Vianello F, Censi S et al. Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Age: Genetic and Clinical Scenario. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 552.
125. Luzón-Toro B, Fernández RM, Villalba-Benito L, Torroglosa A, Antiñolo G, Borrego S. Influencers on Thyroid Cancer Onset: Molecular Genetic Basis. *Genes (Basel).* 2019; 10(11). pii: E913.
126. Slijepcevic N, Zivaljevic V, Paunovic I, Diklic A, Zivkovic P, Miljus D, Grgurevic A, Sipetic S. Rising incidence of thyroid cancer in Serbia. *Hippokratia.* 2016;20(1):9-23.
127. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34.
128. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, et al. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci* 2019;16:450-60.
129. Pan JJ, Zhao L, Cheng R, Yang Y, Hu YH. Thyroid carcinoma in children and adolescents: clinical characteristics and follow-up from two centers. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2017;13(4):715–719.



130. Shuwen H, Xi Y, Miao D, Jiamin X, Jing Z, Weili G. Nine Genes Mediate the Therapeutic Effects of Iodine-131 Radiotherapy in Thyroid Carcinoma Patients. *Dis Markers*. 2020;2020:9369341.
131. Hjiyej LA, Aschawa H, Mellouki I, Anwar W. Iodine-131 therapy for thyroid cancers: estimation of radiation doses received by relatives and contact restriction times. *Radioprotection*. 2019;54(1):55–59.
132. Yu Y, Wang S, Zhang X, Xu S, Li Y, Liu Q, Yang Y, Sun N, Liu Y, Zhang J, Guo Y, Ni X. Clinical implications of TPO and AOX1 in pediatric papillary thyroid carcinoma. *Transl Pediatr*. 2021;10(4):723-732.
133. Pan JJ, Zhao L, Cheng R, Yang Y, Hu YH. Thyroid carcinoma in children and adolescents: Clinical characteristics and follow-up from two centers. *J Can Res Ther* 2017;13:715-9.
134. Wang H, Correa H, Sanders M, Neblett WW, Liang J. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features in Children: An Institutional Experience and Literature Review. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(2):121-126.
135. Almosallam OI, Aseeri A, Alhumaid A, AlZahrani AS, Alsobhi S, AlShanafey S. Thyroid surgery in 103 children in a single institution from 2000-2014. *Ann Saudi Med*. 2020;40(4):316-320.
136. Bucsky P, Parlowsky T. Epidemiology and therapy of thyroid cancer in childhood and adolescence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105(Suppl 4):70–3.
137. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009;115(16):3801–7.
138. Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(3):784–91.
139. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid association guidelines task force on pediatric thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(7):716–59.
140. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res* 2009;156(1):167–72.
141. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 1988;104(6):1157–66.
142. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1023–9.
143. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(10):569–80.
144. Yamashita S, Saenko V. Mechanisms of disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(5):422–9.
145. Ito M, Yamashita S, Ashizawa K, et al. Childhood thyroid diseases around chernobyl evaluated by ultrasound examination and fine needle aspiration cytology. *Thyroid* 1995;5(5):365–8
146. Schneider AB, Bekerman C, Leland J, et al. Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4020–7.
147. Cetta F, Curia MC, Montalto G, et al. Thyroid carcinoma usually occurs in patients with familial adenomatous polyposis in the absence of biallelic inactivation of the adenomatous polyposis coli gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1): 427–32.

148. Smith JR, Marqusee E, Webb S, et al. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):34–7.
149. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, et al. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid carcinoma treated during 1940–2008. *World J Surg* 2010;34(6):1192–202.
150. Landau D, Vini L, A’Hern R, et al. Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Cancer* 2000;36(2):214–20.
151. Gopinathan A, Hegde A, Chong FH. Thyroid nodules: risk stratification for malignancy with ultrasound and guided biopsy. *Cancer Imaging* 2011;11:209–23.
152. Haugen BR, Alexander E, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133.
153. Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3590–4.
154. Ly S, Frates M, Benson CB, et al. Features and outcomes on autonomous thyroid nodules in children: 31 consecutive patients seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(10):3856–62.
155. Stevens C, Lee J, Sadatsafavi M, et al. Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: a meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2009;44(11):2184–91.
156. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009;19(11):1159–65.
157. Vassilopoulou-Sellin R, Klein M, Smith TH, et al. Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1993;71(4):1348–52.
158. Tuggle CT, Roman S, Wang TS, et al. Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? *Surgery* 2008;144(6):869–77.
159. Fish SA, Langer JE, Mandel SJ. Sonographic imaging of thyroid nodules and cervical lymph nodes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(2):401–17.
160. Wada N, Sugino K, Mimura T, et al. Treatment strategy of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents: clinical significance of the initial nodal manifestation. *Ann Surg Oncol* 2009;16(12):3442–9.
161. Raval MV, Browne M, Chin AC, et al. Total thyroidectomy for benign disease in the pediatric patient—feasible and safe. *J Pediatr Surg* 2009;44(8):1529–33.
162. Scholz S, Smith JR, Chaignaud B, et al. Thyroid surgery at Children’s Hospital Boston: a 35-year single-institution experience. *J Pediatr Surg* 2011;46(3):437–42.
163. Wood JH, Partrick DA, Barham HP, et al. Pediatric thyroidectomy: a collaborative surgical approach. *J Pediatr Surg* 2011;46(5):823–8.
164. Parisi MT, Eslamy H, Mankoff D. Management of differentiated thyroid cancer in children: focus on the American thyroid association pediatric guidelines. *Semin Nucl Med* 2016;46(2):147–64.
165. White WM, Randolph GW, Hartnick CJ, et al. Recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroidectomy and related cervical procedures in the pediatric population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(1):88–94.
166. Mazzaferri EL, Robbins R, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1433–41.

167. Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A, et al. Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):6010–6.
168. Handkiewicz-Junak D, Gawlik T, Rozkosz J, et al. Recombinant human thyrotropin preparation for adjuvant radioiodine treatment in children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2015;173(6):873–81.
169. Clement SC, Peeters R, Ronckers CM, et al. Intermediate and long-term effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer- a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2015;41(10):925–34.
170. Marti JL, Jain KS, Morris LG. Increased risk of second primary malignancy in pediatric and young adult patients treated with radioactive iodine for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(6):681–7.
171. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(4): 773–803.
172. Pawelczak M, David R, Franklin B. Outcomes of children and adolescents with well-differentiated thyroid carcinoma and pulmonary metastases following I-131 treatment-a systematic review. *Thyroid* 2010;20(10):1095–101.
173. Kiratli PO, Volkan-Salanci B, Gu'nay EC, et al. Thyroid cancer in pediatric age group: an institutional experience and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(2):93–7.
174. Lazar L, Lebenthal Y, Segal K, et al. Pediatric thyroid cancer: postoperative classification and response to initial therapy as prognostic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):1970–9.
175. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, et al. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clin Chem* 2004;50(10):1828–30.
176. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610.
177. Manie S, Santoro M, Fusco A, et al. The RET receptor: function in development and dysfunction in congenital malformation. *Trends Genet* 2001;17(10):580–9.
178. Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: „complete“ rational approach. *World J Surg* 2000; 24: 942–51.
179. LiVolsi VA. Well differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8: 281–8.
180. Brown RL, Souza JA, Cohen EE. Thyroid cancer: burden of illness and management of disease. *J Cancer* 2011; 2: 193–9.
181. Ravishankar U, Pande S, Savita N. I-131 in the management of differentiated thyroid cancer – an update on current recommendations and practices. *Apollo Medicine* 2009; 6: 347–54.
182. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501–11.
183. Živančević Simonović S, Mijatović Teodorović LJ. Maligni tumori štitaste žlezde. u: Ilić M, ur. Maligni tumori – odabrana poglavlja. i izd. Kragujevac: interprint, 2012: 498–543.
184. Caron NR, Clark OH. Well differentiated thyroid cancer. *Scand J Surg* 2004; 93: 261–71.
185. van Tol KM, De Vries EGE, Dullaart RPF, Links TP. Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 38: 79–91.

186. Paunović I. Hirurška terapija karcinoma štitaste žlezde, DOI: 10.5644/PI2016.167.08.
187. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin endocrinol Metab* 2008; 22: 901–11.
188. Busnardo B, de Vido D. The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 322–6.
189. Rubello D, Pelizzo Mr, Al-Nahhas A, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *EJSO* 2006; 32: 917–21.
190. Esapa Ct, Johnson SJ, Kendall-Taylor P, Lennard TW, Harris PE. Prevalence of ras mutations in thyroid neoplasia. *Clin endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 529–35.
191. Suarez Hg, du Villard JA, Severino M, et al. Presence of mutations in all three ras genes in human thyroid tumors. *Oncogene* 1990; 5: 565–70.
192. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 216–22.
193. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, et al. BraF mutations and ret/PtC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PtC. *Oncogene* 2003; 22: 4578–80.
194. Rosai J, Kuhn E, Carcangiu Ml. Pitfalls in thyroid tumour pathology. *Histopathol* 2006; 49: 107–20.
195. Candanedo-Gonzalez FA, Gamboa-Dominguez A. Postmenopause is associated with recurrence of differentiated papillary thyroid carcinoma. *Med Hypotheses* 2007; 69: 209–13.
196. Salvatori M, Saletnich I, Rufini V, et al. Severe thyrotoxicosis due to functioning pulmonary metastases of well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 1202–7.
197. Sheppard MC, Franklyn JA. Management of the single thyroid nodule. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 398–401.
198. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *thyroid* 2006; 16: 1–33.
199. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg* 2013; 100(3):410–418.
200. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399(2):155-163.
201. Sipos AJ, Mazzaferri LE. Papillary thyroid cancer. Gregory W.Randolph editor, *Surgery of thyroid and parathyroid glands*, 2nd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders: 2013.p. 174-191.
202. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; (37):457-480.

## БИОГРАФИЈА

Др Владимир Пантелић, рођен је 26.10.1980. године у Причевићу, код Ваљева, где је завршио Основну школу „Илија Бирчанин“. Даље редовно школовање наставио је у Ваљево, где је уписао средњу медицинску школу “Др Миша Пантић“ – општи смер. По завршетку средње школе, 1999. године уписује Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, где је дипломирао 2007. године, стекавши звање доктора медицине.

Приправнички стаж обавља у ЗЦ Ваљево, најпре као клинички лекар у Служби за хитну медицинску помоћ, а потом као лекар у Служби опште хирургије. Даље стручно усавршавање наставио је 2012. године, уписавши докторске академске студије из клиничке и експерименталне хирургије, а 2014. године полаже усмени испит.

Др Пантелић је 2015. године положио специјалистички испит из Опште хирургије на Медицинском факултету Универзитета у Београду, чиме је стекао звање специјалисте из области „Опште хирургије“.

Министарство здравља Републике Србије, по захтеву Опште болнице Ваљево, септембра 2018. године донело је одлуку којом је др Пантелић упућен на ужу субспецијализацију из области ендокрине хирургије, а усмени испит је положио фебруара 2020. године у Центру за ендокрину хирургију КЦС – Медицинског факултета Универзитета у Београду.

На основу научног и клиничког доприноса из уже научне области којом се бави, постаје члан Удружења ендокриних хирурга Србије.

Члан је и Хиландарског лекарског друштва.

Владимир живи и ради у Ваљево, ожењен је Маријом и отац је двоје деце.

## БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Vladimir Pantelic**, Sasa Zunjic, Ivan Paunovic, Vladan Zivaljevic, Miljana Pilipovic, Ivan Radosaljevic. The clinical and histopathological characteristics of thyroid gland diseases in adolescents requiring surgical treatment: a ten-year follow-up study. *Nagoya J. Med. Sci.* 85. 733–744, 2023. doi:10.18999/nagjms.85.4.733.
2. Ruzicic Dusan, Kovacevic Relja, Mirkovic Marija, Radovanovic Jelena, Krstevska Vesna, Terzic Milijana, **Pantelic Vladimir**, Matic Irena, Hrcic Dragan. A Case of Metanephric Adenoma and Acute Myocardial Infarction. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:502505.
3. **Vladimir Pantelic**, Sasa Zunjic, Dusan Ruzicic, Ivan Radosaljevic, Ivan Paunovic, Vladan Zivaljevic. Synchronous neck melanoma and papillary thyroid cancer: a case report. *Serb J Exp Clin Res.* DOI: 10.2478/sjecr-2021-0012.

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Клиничке и хистопатолошке карактеристике обољења штитасте жлезде које захтевају хируршко лечење код деце и адолесцената

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 01.10.2023. године,



\_\_\_\_\_  
потпис аутора

**Образац 2**

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

Клиничке и хистопатолошке карактеристике обољења штитасте жлезде које захтевају  
хируршко лечење код деце и адолесцената

истоветне.

У Крагујевцу, 01.10.2023. године,



---

потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Владимир Пантелић,

дозвољавам

не  дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Клиничке и хистопатолошке карактеристике обољења штитасте жлезде које захтевају хируршко лечење код деце и адолесцената

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не  дозвољавам<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.



припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу, 01.10.2023. године



\_\_\_\_\_  
потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>