

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Branislav D. Oluić

**ISPITIVANJE PREDIKTIVNIH FAKTORA ZA POJAVU RECIDIVA I
DUŽINU PREŽIVLJAVANJA KOD OBOLELIH OD OKSIFILNOG
KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2017.

BELGRADE UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE

Branislav D. Oluić

**RESEARCH FOR PREDICTIVE FACTORS OF SURVIVAL AND
DISEASE FREE INTERVAL IN HURTHLE CELL THYROID CANCER
PATIENTS**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2017.

Mentor:

Doc. dr Vladan Živaljević, docent, katedra hirurgije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

1. Akademik Prof. dr Dragan Micić, redovni profesor, katedra interne medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Ivan Paunović, redovni profesor, katedra hirurgije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Radivoj Kocić, redovni profesor, katedra interne medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Datum odbrane: _____

POSVETA

Posvećujem mojim profesionalnim uzorima mom ocu **Prof. Dr Dragoljubu Oluiću** i ujaku **Prof. Dr Branislavu Nestoroviću**, kao i mojoj požrtvovanoj nani **Olgi Nestorović**, koja je obeležila moje detinjstvo i odrastanje.

Zahvaljujem se

- Mentoru, Doc. dr Vladanu Živaljeviću na podršci i saradnji tokom izrade teze
- Članovima komisije
- Prof. dr Tatjani Pekmezović, na dragocenoj pomoći prilikom statističke obrade podataka
- Mojim kolegama doktorima zaposlenima u Centru za endokrinu hirurgiju i Urgentnom Centru KCS u Beogradu
- Nastavnicima i saradnicima Instituta za epidemiologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
- Porodici i prijateljima, koji su me podržavali

ISPITIVANJE PREDIKTIVNIH FAKTORA ZA POJAVU RECIDIVA I DUŽINU PREŽIVLJAVANJA KOD OBOLELIH OD OKSIFILNOG KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

Rezime:

Uvod: Oksifilni karcinomi čine 3 do 5% svih karcinoma štitaste žlezde, i smatraju se retkim tumorima.

Cilj: Cilj ove teze je bio da se analiziraju kliničke karakteristike i stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde.

Materijal i metod rada: Sakupljeni su podaci o demografskim karakteristikama, gradusu tumora, tipu hirurškog lečenja i vitalnom statusu pacijenata. Za statističku obradu su korišćene metode deskriptivne statistike i Kaplan Majerove krive preživljavanja. Koksova proporcionalna regresija je korišćena za identifikaciju nezavisnih prediktora preživljavanja.

Rezultati: Tokom period od 1995 do 2014. godine, 239 pacijenata je operisana zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u Centru za endokrinu hirurgiju. Prosečna starost pacijenata je iznosila 54,3 godine, sa odnosom žena prema muškacima od 3,6:1. Prosečna veličina tumora je bila 41,8 mm. Ukupan je bilo 12,1% sa recidivantnom bolešću, sa prosečnim vremenom do pojave recidiva od 90,74 meseci, i prosečnim vremenom bez znakova bolesti od 222,4 meseci. Ukupno preživljavanje nakon 5, 10 i 20 godina je iznosilo redom 89,4%, 77,2% i 61,9%. Specifično preživljavanje u odnosu na karcinom je nakon 5, 10 i 20 godina je iznosilo redom 94,6%, 92,5% i 87,4%. Preživljavanje bez znakova bolesti je nakon 5, 10 i 20 godina iznosilo redom 91,1%, 86,2% i 68,5%. Zahvaćenost oba lobusa štitaste žlezde i potreba za reopracijom zbog lokalnog recidiva su bili negativni prediktivni faktori za specifično preživljavanje u odnosu na bolest, od je totalna tiroidektomija kao procedura na prvoj operaciji bila pozitivan prediktivni faktor.

Zaključak: Oksifilni karcinomi su retki tumori, sa dobrom prognozom, i nakon adekvatnog hirurškog lečenja recidivi bolesti su retki.

Ključne reči: štitasta žlezda, oksifilni karcinom, preživljavanje, specifično preživljavanje u odnosu na karcinom, period bez znakova bolesti.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Endokrinologija

RESEARCH FOR PREDICTIVE FACTORS OF SURVIVAL AND DISEASE FREE INTERVAL IN HURTHLE CELL THYROID CANCER PATIENTS

Summary:

Introduction: Oxyphile carcinoma makes up 3 to 5% of all thyroid cancers and is considered to be a true rarity.

Aim: The aim of our study was to analyze clinical characteristics and survival rates of patients with oxyphile carcinoma.

Material and methods: Clinical data regarding basic demographic characteristics, tumor grade, type of surgical treatment and vital status were collected. Methods of descriptive statistics and Kaplan-Meier survival curves were used for statistical analysis. Cox proportional hazards regression was used to identify independent predictors.

Results: During the period from 1995 to 2014, 239 patients with oxyphile carcinoma were treated at Center for Endocrine Surgery. The average age of the patients was 54.3, with female to male ratio of 3.6:1 and average tumor size was 41.8 mm. The overall recurrence rate was 12.1%, with average time for relapse of 90.74 months and average time without any signs of the disease of 222.4 months. Overall 5-year, 10-year and 20-year survival rates were 89.4%, 77.2%, 61.9% respectively. The 5-year, 10-year and 20-year cancer specific survival rates were 94.6%, 92.5%, 87.4%, respectively. When disease free interval was observed, 5-year, 10-year and 20-year rates were 91.1%, 86.2%, 68.5%, respectively. The affection of both thyroid lobes and the need for reoperation due to local relapse were unfavorable independent prognostic factors, while total thyroidectomy as primary procedure was favorable predictive factor for cancer specific survival.

Conclusion: Oxyphile carcinoma is a rare tumor with an encouraging prognosis and after adequate surgical treatment recurrences are rare.

Key words: thyroid gland, oxyphile carcinoma, survival, cancer specific survival, disease free interval

Scientific field: Medicine

The branch of scientific field: Endocrinology

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1. Istorijat	1
1.2. Histološke karakteristike	2
1.3. Karakteristike oksifilnih ćelija	3
1.4. Oksifilni karcinom i adenom.....	4
1.5. Histološke karakteristike oksifilnog karcinoma, vaskularna invazija i invazija kapsule.....	6
1.6. Dijagnoza	6
1.7. Klinička slika	7
1.8. Aspiraciona biopsija tankom iglom	7
1.9. Hirurško lečenje	8
1.10. Terapija levotiroksinom	10
1.11. Terapija radioaktivnim jodom	11
1.12. Prognoza.....	11
2. Ciljevi rada	13
3. Materijal i metod rada	14
4. Rezultati	18
4.1. Demografske i kliničke karakteristike.....	18
4.2. Rezultati hirurškog lečenja.....	28
4.3. Vitalni status pacijenata	34
4.4. Opšte preživljavanje	35
4.5. Preživljavanje vezano za bolest (Cancer specific survival)	83
4.6. Preživljavanje bez znakova bolesti (Disease free interval).....	128
5. Diskusija	175
6. Zaključci rada.....	185
7. Literatura	187

1. UVOD

Iako se promene na štitastoj žlezdi uz pomoć ultrazvuka visoke rezolucije viđaju kod 19-68% stanovnika, karcinomi štitaste žlezde su relativno retki tumori, sa godišnjom incidencom od 13,9 na 100 000 stanovnika u 2013 godini. (1,2) Otkrivanje karcinoma štitaste žlezde ima konstantni porast, pa je tako prema podacima iz Sjedinjenih Američkih Država došlo do trostrukog povećanja godišnje incidence za poslednjih četiri decenije, od 4,9 na 100 000 u 1975 godine, do 14,3 na 100 000 u 2009 godini. (3). Karcinomi porekla štitaste žlezde u velikoj većini nastaju od folikulskih ćelija i parafolikulskih C ćelija, uz veoma retke metastatske tumore, limfome i druge tumore (4-7). Karcinomi štitaste žlezde se veoma razlikuju po svojim karakteristikama, pa tako u istom organu imamo najčešće veoma indolentni papilarni karcinom sa jedne strane, i analpastični karcinom, kao jedan od najagresivnijih tumora i čovekovom telu. Dobrodiferentovani karcinomi štitaste žlezde (papilarni i folikularni karcinomi) predstavljaju oko 90% svih karcinoma štitaste žlezde (6). U okviru dobrodiferentovanih karcinoma kao posebna podvrsta se izdvajaju karcinomi sastavljenih od oksifilnih ćelija, oksifilni karcinomi ili *Hurthle cell* karcinomi, na koje otpada 0,4 do 10% svih diferentovanih karcinoma (3,8-10).

1.1. Istorijat

Naziv *Hurthle cell* karcinomi koji je u širokoj upotrebi za oksifilne karcinome je pogrešan. Naime, nemački histolog Karl Hirtl (*Karl Hürthle*, 1860-1945) je 1894. godine

opisao intrafolikularne ćelije u normalnoj štitastoj žlezdi psa, ali su to u stvari bile parafolikulske C ćelije (11). Prave oksifilne ćelije, koje se danas nazivaju i Hirtl ćelije, prvi je otkrio i opisao švajcarski patolog Maks Aškanazi (*Max Askanazy*, 1865-1940) 1898, kod pacijenta sa tireotoksikozom (12). Nakon toga, nemački patolog Teodor Langhans (*Theodor Langhans*, 1839-1915) je objavio rad o oksifilnim tumorima štitaste žlezde, 1907 godine, u okviru koga je opisao 5 pacijenata sa oksifilnim tumorima, ali nije opisao njihove maligne karakteristike. On opisuje u ovim tumorima brojne velike oksifilne ćelije koje liče na normalne folikularne ćelije (13) Razlog da se otkriće ovih ćelija pripiše Hirtlu je rad koji je 1919 godine objavio američki patolog Džejms Juing (*James Ewing*, 1866-1943) (14). On je u svom udžbeniku o tumorima detaljno opisao oksifilne tumore i njihovo otkriće pripisao pogrešno Karlu Hirtlu. Iako se ovi tumori najčešće nazivaju tumori Hirtlovih ćelija, u nemačkoj literaturi se može naći i naziv tumori Aškanazijevih ćelija ili Langhansovi tumori.

Tokom vremena menjalo se mišljenje o oksifilnim tumorima, od toga da su to skoro uvek benigni tumori, da bi se došlo do današnjeg mišljenja da su oksifilni karcinomi posebna vrsta karcinoma štitaste žlezde, koji se razlikuju od papilarnih i folikularnih karcinoma, ali imaju i neke zajedničke karakteristike (4).

1.2. Histološke karakteristike

Ćelije koje sačinjavaju oksifilne ili Hirtl tumore su oksifilne ćelije, koje vode poreklo od folikulskih ćelija štitaste žlezde. Razne histološke studije su dokazale ovu

činjenicu, pokazujući brojne tranzicione forme između folikularne ćelije i oksifilne ćelije u istoj štitastoj žlezdi, prisustvo tireoglobulina kod nekih tumora, kao i porast tireoglobulina kod pacijenata sa oksifilnim karcinom, povećana koncentracija oksifilnih ćelija u žlezdama koje su zahvaćene inflamatornim procesima (tiroiditis, Grejvsova bolest) (15-17). Takođe, enzimske i biohemijske studije su pokazale sličnosti između folikularnih i oksifilnih ćelija (18-20).

1.3. Karakteristike oksifilnih ćelija

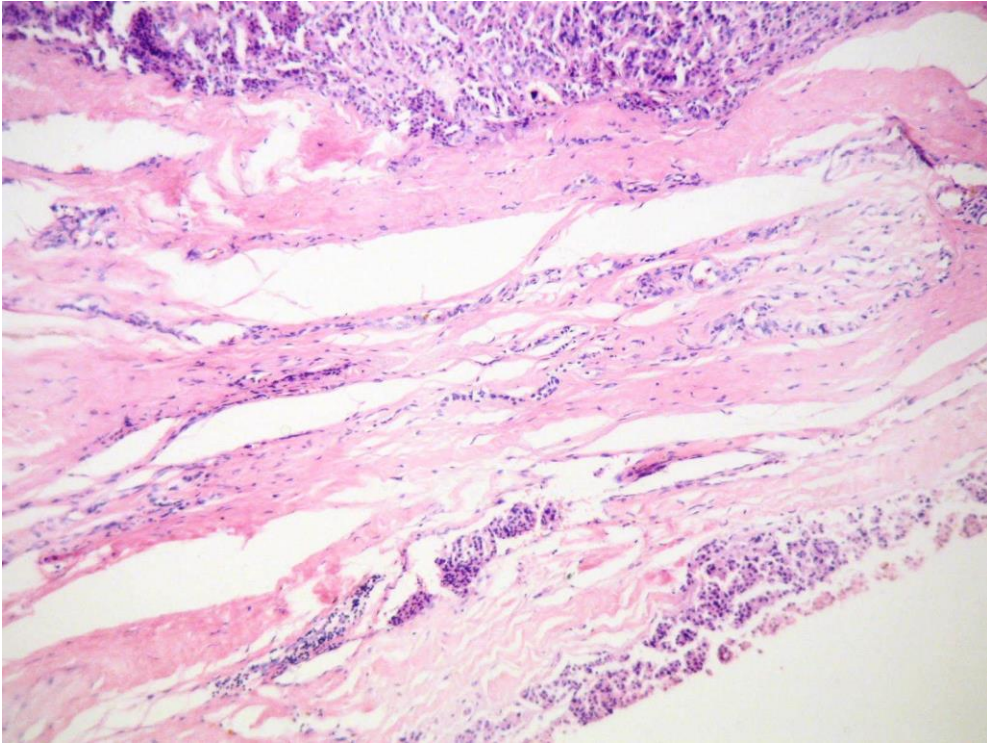
Oksifilne ćelije su velike, poligonalnog oblika, sa upečatljivom eozinofilnom granuliranom citoplazmom, što ukazuje na veliki broj mitohondrija. Prisutno je veliko hiperhromatično jedro i tamna jedarca (5,21-23). Razlog zbog čega nastaje ovako veliki broj mitohondrija nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, najverovatniji razlog je ekstenzivna mitohondrijalna proliferacija i/ili smanjena degradacija mitohondrija (mitofagija) (18).

Onkocitna metaplazija se javlja se javlja u mnogim organima kao posledica različitih odgovora na stres. U štitastoj žlezdi, onkocitne promene su povezane sa benignim stanjima kao što su autoimuni tiroiditis, hipertiroidizam u sklopu Grejvsove bolesti i hiperplastični nodusi u polinodoznoj strumi (24,25). Oksifilne ćelije se mogu javiti i kod pacijenata koji su podvrgnuti zračnoj terapiji glave i vrata ili nakon hemioterapije, kod svih benignih i malignih tumora štitaste žlezde, kao i kod tumora paratiroidnih žlezda (21,25,26) Oksifilne promene u ćelijama se mogu videti i van štitaste

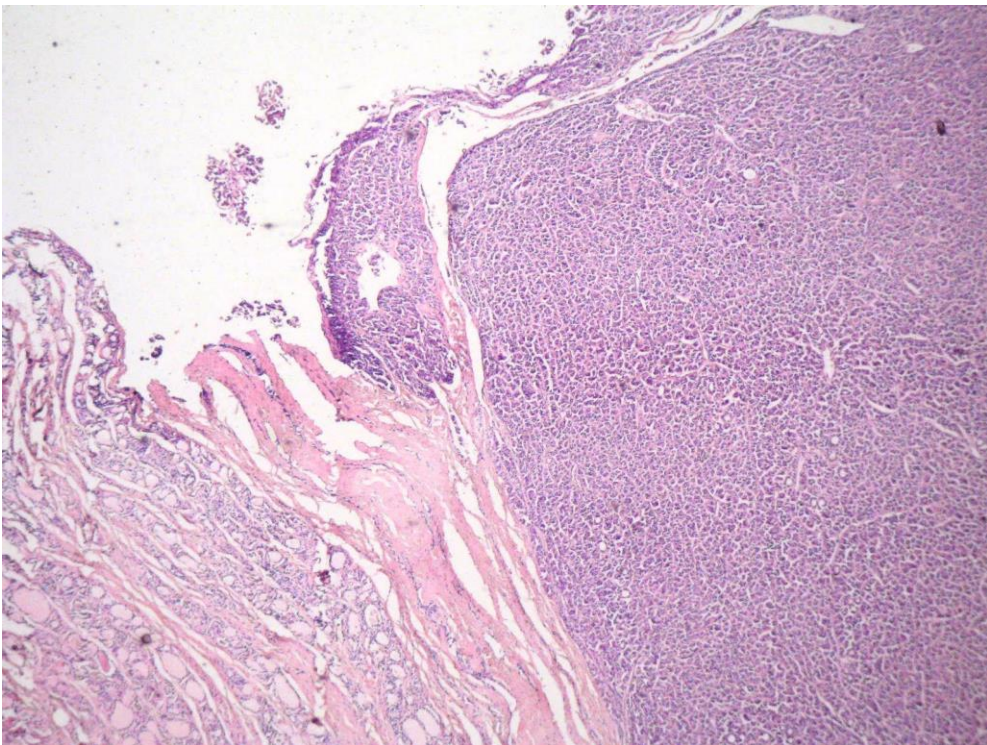
žlezde: kora nadbubrega, pankreas, pluća, tanko crevo, pljučačne žlezde, bubreg (21, 27-31).

1.4. Oksifilni karcinom i adenom

Fokalna onkocitna diferencijacija kod neoplazija koje se predominantno sastoje od oksifilnih ćelija mogu biti benigni oksifilni adenomi ili maligni oksifilni karcinomi (9,32). Patohistološka razlika između adenoma i karcinoma se može definitivno napraviti samo na osnovu mikroskopske analize. Kao i kod folikularnih tumora, razlika se pravi na osnovu prisustva ili odsustva kapsularne i/ili vaskularne invazije, što je karakteristično za oksifilne karcinome (Slike 1 i 2). Oksifilne folikularne ćelije se takođe mogu videti i u onkocitnoj varijanti papilarnog karcinoma, retkog podtipa papilarnog karcinoma štitaste žlezde (33,34). Oksifilna transformacija se može videti i u oksifilnoj varijanti medularnog karcinoma (35-37)



Slika 1. Kapsularna invazija kod oksifilnog karcinoma štitaste žlezde



Slika 2. Vaskularna invazija kod oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

1.5. Histološke karakteristike oksifilnog karcinoma, vaskularna invazija i invazija kapsule

U oksifilnom karcinomu se nalaze folikuli koji su iste veličine u celom tumoru, i najčešće su to mikrofolikularni tumori (38).

Oksifilni karcinom štitaste žlezde se na osnovu histoloških karakteristika može podeliti na dva podtipa: minimalno invazivni i široko invazivni tip (21,26,39). Minimalno invazivni tip oksifilnog karcinoma je potpuno inkapsuliran tumor, sa mikroskopski prisutnim fokusima kapsularne ili vaskularne invazije (manje od 4 fokusa). Sa druge strane, široko invazivni tip oksifilnog karcinoma ima značajnu vaskularnu invaziju (više od 4 fokusa) i ekstratiroidno širenje (40,41). Međutim, ne postoji potpuno slaganje u literaturi: neki autori za minimalno invazivni tip oksifilnog karcinoma smatraju one koji su inkapsulirani i imaju samo mikroskopsku kapsularnu invaziju, dok inkapsulirane sa minimalnom vaskularnom invazijom (manje od 4 fokusa) klasifikuju kao poseban podtip (29,42,43). Pacijenti sa minimalnom invazivnim inkapsuliranim oksifilnim karcinomom (bez vaskularne invazije) obično imaju dobru prognozu (44).

1.6. Dijagnoza

Trenutno nije moguće preoperativno postaviti dijagnozu oksifilnog karcinoma, bilo ultrazvučno ili citopatološkom analizom (45-48). Ultrazvučnim pregledom se teško može postaviti sumnja na oksifilni karcinom, osim kada je prisutna jasna invazija kapsule štitaste žlezde ili cervikalna limfadenopatija. Citopatološki se ne može razlikovati

oksifilni adenom od oksifilnog karcinoma, jer se razlika između ova dva entiteta zasniva na prisustvu vaskularne i/ili kapsularne invazije (45-49).

1.7. Klinička slika

Pacijenti sa oksifilnim karcinomom obično imaju dugogodišnju strumu, sa jednim ili više nodusa, sa sporim rastom ili nepromenjene veličine (10,21).

Kada dostignu određenu veličinu ili ako su nepovoljno lokalizovani mogu da dovedu do kompresivnih tegoba: otežano gutanje, otežano disanje, promuklost.

Palpatorno se izdvaja jedan ili više nodusa u štitastoj žlezdi, koji su elastični, bezbolni i pokretni pri gutanju. Ako je nodus tvrde konzistencije, fiksiran za okolne strukture, i ako je prisutna limfadenopatija, vrlo verovatno se radi o tumoru sa agresivnim rastom (50).

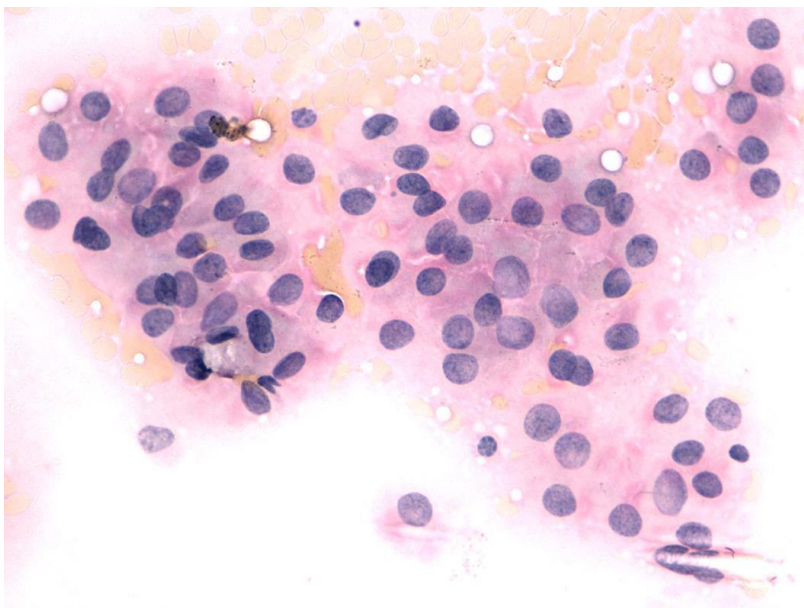
1.8. Aspiraciona biopsija tankom iglom

Aspiraciona biopsija tankom iglom (*Fine needle aspiration biopsy – FNAB*) je jedan od osnovnih dijagnostičkih postupaka u tiroidnoj patologiji (51-53). Prema poslednjim preporukama Američkog udruženaj za štitastu žlezdu iz 2015. godine, sve noduse veličine preko 1 cm treba bioptirati (54).

Međutim, za razliku od papilarnog karcinoma štitaste žlezde, gde nalaz biopsije može sa priličnom sigurnošću ukazati na prirodu promene, kod folikularnih kao i kod oksifilnih tumora, citološka analiza ne može dati podatak da li je nodus u štitastoj žlezdi benigne ili maligne prirode (51,52,55-58). Razlog za ovo ograničenje leži u tome da je jedna od

glavnih razlika između oksifilnih adenoma i karcinoma (kao i kod folikularnog adenoma i karcinoma) u kapsularnoj i vaskularnoj invaziji, što se ne može dokazati citološkom analizom (57,58).

Nalaz oksifilne lezije, koji se dobija aspiracionom biopsijom oksifilnog tumora se u Bethesda sistemu klasifikuje kao Bethesda IV (51,52) (Slika 3). Na razmazu aspiracione biopsije vidi veliki procenat grupisanih oksifilnih ćelija, koje su neuniformne, sa velikim jedrima, koja su nejednaka, značajno uvećana. Značajno je i odsustvo makrofaga, plazmocita i limfocita.



Slika 3. Oksifilna lezija – citološki preparat

1.9. Hirurško lečenje

Jedini način lečenja oksifilnih tumora, bilo malignih ili benignih, jeste hirurgija (21,59).

Hirurgija u lečenju oksifilnih karcinoma ima značajnije mesto u odnosu na lečenje papilarnog karcinoma, jer oksifilni tumori u značajno manjem procentu vezuju radiojod, i slabije reaguju na supresivnu terapiju levotiroksinom (60,61).

Kada se dobije citološki nalaz koji ukazuje na oksifilnu leziju indikovano je uraditi loboistmektomiju, sa patohistološkom verifikacijom promene (Slika 4). Ukoliko je u pitanju oksifilni karcinom, odluku o kompletiranju totalne tiroidektomije treba doneti na osnovu histološkog tipa karcinoma, promenama u kontralateralnom lobusu, proširanosti bolesti (regionalne i udaljene metastaze) i opšteg stanja pacijenta (10,61,62)



Slika 4. Makroskopski preparat oksifilnog karcinoma nakon totalne lobektomije

Oksifilni karcinomi nešto ređe daju regionalne limfne metastaze, ali ako su prisutne potrebno je uraditi centralnu i/ili lateralnu disekciju vrata, zavisno od zahvaćenosti limfnih nodusa (63-68). Potvrda metastaze oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u lateralni

prostor vrata se može dobiti biopsijom pod kontrolom ultrazvuka suspektih limfnih nodusa (67,69). Ukoliko su zahvaćeni i neki od vitalnih organa vrata (traheja, jednjak, veliki krvni sudovi vrata) potrebno je uraditi neku od proširenih operacija na štitastoj žlezdi, sa maksimalnom redukcijom tumora, s obzirom da drugi vidovi lečenja imaju značajno manjeg efekta od hirurgije (70,71).

1.10. Terapija levotiroksinom

Nakon hirurškog lečenja oksifilnih karcinoma štitaste žlezde sve pacijente je potrebno doživotno tretirati sintetskim tiroidnim hormonima. (10) U današnje vreme najoptimalnija je upotreba levotiroksina, koji ima identičnu strukturu humanog tiroksina, sa veoma konformnom primenom per os. (72)

Svim pacijentima sa oksifilnim karcinomom nakon operacije treba uvesti supresivnu terapiju levotiroksinom, u cilju supresije lučenja TSH, zbog toga što većina ovih tumora ima TSH receptore na svojoj površini i reaguje na stimulaciju uvećanjem mase. (73,74) Savetuje se da se TSH održava ispod donje granice normalnih vrednosti (0,1-0,4 mU/L) ukoliko nema prisutnih znakova za metastatsku bolest. Ako su prisutne lokalne ili udaljene metastaze u cilju kontrole njihovog rasta potrebno je TSH održavati ispod nivoa od 0,1 mU/L. (73,75). Pored svojih pozitivnih strana u pogledu produženog preživljavanja, TSH supresija može imati i neželjene efekte, naročito kod starijih osoba: smanjenje gustine kostiju, poremećaje u srčanom radu (atrijalna fibrilacija). (76-78)

1.11. Terapija radioaktivnim jodom

Iako mali procenat oksifilnih karcinoma štitaste žlezde preuzima radioaktivni jod, brojni autori savetuju kontrolni scitnigrafiju radiaktivnim jodom nakon totalne tiroidektomije, naročito kod pacijenata sa agresivnijim tipovima oksifilnog karcinoma. Ukoliko su prisutne rezidue tiroidnog tkiva potrebno je primeniti ablativnu dozu radiojoda (10,79).

Da bi se poboljšalo preuzimanja radiojoda od strane recidiva ili regionalnih ili udaljenih metastaza pacijenti se pre radiojod ablacije dovode u stanje jatrogene hipotireoze, da bi se vrednosti TSH povećale na preko 30 mU/L. Ukoliko je dostupan može se primeniti i rekombinovani TSH (79-82).

1.12. Prognoza

Iako se ranije smatralo da oksifilni karcinomi imaju lošiju prognozu u odnosu na folikularne karcinome (83-88), novija istraživanja nisu pokazala značajnu razliku u odnosu na druge podtipove folikularnog karcinoma. (89-95) Kao najverovatniji uzrok poboljšanja prognoze pacijenata sa oksifilnim karcinomom leži u standardizaciji hirurške tehnike, odnosno primeni anatoski orijentisanih operacija (96-98).

Kao nezavisni prognostički faktori preživljavanja dobijeni multivarijantnom regresionom analizom dobijeni su: starost pacijenata, veličina tumora, muški pol, lokalna invazivnost, stadijum bolesti, limfonodalne metastaze, invazija kapsule, udaljene metastaze, multifokalnost, opseg hirurške terapije (92,94,99-103)

Recidiv bolesti se javlja 10,5 do 43% slučajeva, u studijama u dostupnoj literaturi. Ovako velika diskrepanca se može objasniti različitim definicijama recidiva, različitom selekcijom pacijenata za operaciju, kao i različitom opsežnosti primarne operacije.

2. Desetogodišnje opšte preživljavanje se u dostupnoj literaturi kreće od 55 do 77%, dok se desetogodišnje preživljavanje specifično za karcinom kreće od 49 do 93,1%. (85,92-94, 100-106)

2. CILJEVI RADA

- Prikazati osnovne demografske i kliničke karakteristike obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde
- Odrediti opštu stopu preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde
- Odrediti specifičnu stopu preživljavanja u odnosu na karcinom obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde
- Odrediti vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde
- Analizirati uticaj pojedinih prognostičkih faktora na dužinu opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde
- Identifikovati pozitivne i negativne prediktore opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde
- Analizirati uticaj pojedinih prognostičkih faktora na dužinu specifičnog preživljavanja u odnosu na karcinom kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde
- Identifikovati pozitivne i negativne prediktore specifičnog preživljavanja u odnosu na karcinom kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde
- Analizirati uticaj pojedinih prognostičkih faktora na dužinu preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde
- Identifikovati pozitivne i negativne prediktore preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

3. MATERIJAL I METOD RADA

Sprovedena je kohortna studija, kojom je obuhvaćeno 239 pacijenata, kod kojih je u periodu od 1. januara 1995. do 31. decembra 2014. godine, u Centru za endokrinu hirurgiju, Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu, definitivnim histopatološkim pregledom postavljena dijagnoza oksifilnog karcinoma štitaste žlezde.

Kod svih ispitanika su na osnovu uvida u medicinsku dokumentaciju: istorije bolesti i elektronsku bazu podataka implementiranu u svakodnevni rad, prikupljeni podaci o: osnovnim demografskim karakteristikama obolelih (pol, uzrast), dužini trajanja bolesti, familijarnoj formi tumora, kliničkim karakteristikama (TNM klasifikacija tumora, pridružena oboljenja štitaste žlezde, vrednosti tiroidnih hormona, antitela i markera, regionalnim limfo-nodalnim metastazama, udaljnim metastazama, infiltraciji okolnih organa), histopatološkim karakteristikama tumora (invazivni ili minimalno invazivni tip tumora, veličina tumora, invaziji kapsule, vaskularnoj invaziji, multicentričnosti, zahvaćenosti jednog ili oba lobusa), hirurškom lečenju (tipu operacije, godini operacije, hirurgu kao prognostičkom faktoru na osnovu iskustva, reoperaciji zbog lokalnog recidiva, metastazektomije), drugoj terapiji (terapiji radioaktivnim jodom, radioterapiji, supstituciono supresionoj terapiji tirksinom), pridruženim oboljenjima (dijabetes, drugi maligni tumor).

Podaci o tome da li su pacijenti još uvek živi i vremenu smrti za one koji su preminuli, dobijeni su kontaktom sa obolelima ili članovima porodice. Takođe su prikupljeni podaci i uzroku smrti, odnosno da li je uzrok smrti karcinom štitaste žlezde ili nešto drugo. Ovi podaci su korišćeni za izračunavanje specifične stope preživljavanja u odnosu na

karcinom. Prikupljeni su i podaci o tome da li je i kada došlo do lokalnog recidiva tumora ili pojave metastaza i načinu njihovog lečenja.

Kod kontinuiranih varijabli (uzrast obolelih, veličina tumora, dužina trajanja bolesti, vrednosti tiroidnih hormona, antitela i markera, veličini tumora) dihotomija obeležja je načinjena na osnovu dobijene raspodele posmatranog obeležja.

Pacijenti su podeljeni u odnosu na uzrast u dve grupe, grupu mlađih od 54 godine i grupu starijih od 55 godina. Dalje, pacijenti su podeljeni u dve grupe u odnosu na veličinu tumora, grupa sa tumorom manjim od 39 mm, i grupa sa tumorom većim od 40 mm. U odnosu na T stadijum bolesti pacijenti su podeljeni na dve grupe, grupu pacijenata sa T1 i T2 stadijumom, i grupu pacijenata sa T3 i T4 stadijumom. Na osnovu trajanja bolesti od početka javljanja simptoma do trenutka operacije pacijenti su podeljeni na grupu sa trajanjem bolesti do 5 godina, i grupu sa trajanjem preko 5 godina. U odnosu na iskustvo hirurga, odnosno godina specijalističkog staža, koji je vršio operaciju, pacijenti su podeljeni na grupu do 10 godina iskustva hirurga, i grupu preko 10 godina iskustva hirurga. Na osnovu preoperativne vrednosti tireoglobulina pacijenti su podeljeni u dve grupe, grupa sa tireoglobulinom manje od 300 ng/L, i grupu sa tireoglobulinom preko 300 ng/L.

Za određivanja stadijuma bolesti korišćena je TNM klasifikacija (Tumor, Nodusi Metastaze), koju je dao Američki komitet za rak (AJCC 2017). (107-109)

- T1: Tumor ≤ 2 cm u najvećem preseku, ograničen na štitastu žlezdu (T1a <1 cm, T1b >1 cm)
- T2: Tumor >2 cm, ali ≤ 4 cm u najvećem preseku, ograničen na štitastu žlezdu

- T3: Tumor >4 cm u najvećem preseku, ograničen na štitastu žlezdu ili bilo koji tumor sa minimalnim ekstratiroidnim širenjem (npr. širenje na sternotiroidni mišić ili peritiroidno meko tkivo)
- T4a: Tumor bilo koje veličine koji se proširio izvan tiroidne kapsule i invazija potkožnog mekog tkiva, larinksa, traheje, ezofagusa ili rekurensa.
- T4b: Tumor invadira prevertebralnu fasciju ili zahvata karotidnu arteriju ili medijastinalne sudove
- N0: Nema metastaza u regionalnim limfnim nodusima
- N1: Regionalne metastaze u limfnim nodusima (N1a: Metastaze u paratrahealnim, pretrahealnim i prelaringealnim limfnim nodusima N1b: Metastaze unilateralne ili bilateralne u cervikalnim limfnim nodusima ili nodusima gornjeg medijastinuma)
- M0: Nema udaljenih metastaza
- M1: Udaljene metastaze.

Postoperativna ablativna radiojod terapija je primenjivana kod pacijenata kojima je načinjena totalna tiroidektomija, a imali su oksifilni karcinom veći od 2 cm, ili je imao infiltrativni karakter. Ponavljanje ablativne radiojod terapije je sprovedeno kod pacijenata sa recidivom bolesi do 2 cm ili povišenim tireoglobulinom.

U studiju su uključeni pacijenti koji su operisani u Centru za endokrinu hirurgiju Kliničkog centra Srbije, sa dijagnozom oksifilnog karcinoma, koja je postavljena na osnovu definitivnog patohistološkog nalaza. Iz studije su isključeni pacijenti sa nepotpunim podacima.

U statističkoj analizi podataka su korišćene Kaplan-Mejerove krive preživljavanja i log rank test, radi određivanja opšte stope preživljavanja i preživljavanja bez znakova bolesti

i specifičnih stopa u odnosu na svaku od posmatranih varijabli. Nakon toga je primenjen univarijantni Cox-ov regresioni model da bi se utvrdilo koje su varijable statistički značajno povezane sa dužinom preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde i preživljavanja bez znakova bolesti. One varijable koje su bile povezane sa ishodom na nivou značajnosti $p \leq 0.10$, ušle su u model multivarijante regresione analize radi određivanja nezavisnih faktora kod oba preživljavanja (ukupno preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti).

4. REZULTATI

4.1. Demografske i kliničke karakteristike

U toku ispitivanog perioda zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde je operisano 239 pacijenata.

Na Tabeli 1, je prikazana distribucija obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde prema polu. Češće su obolelvale žene (187) nego muškarci (52).

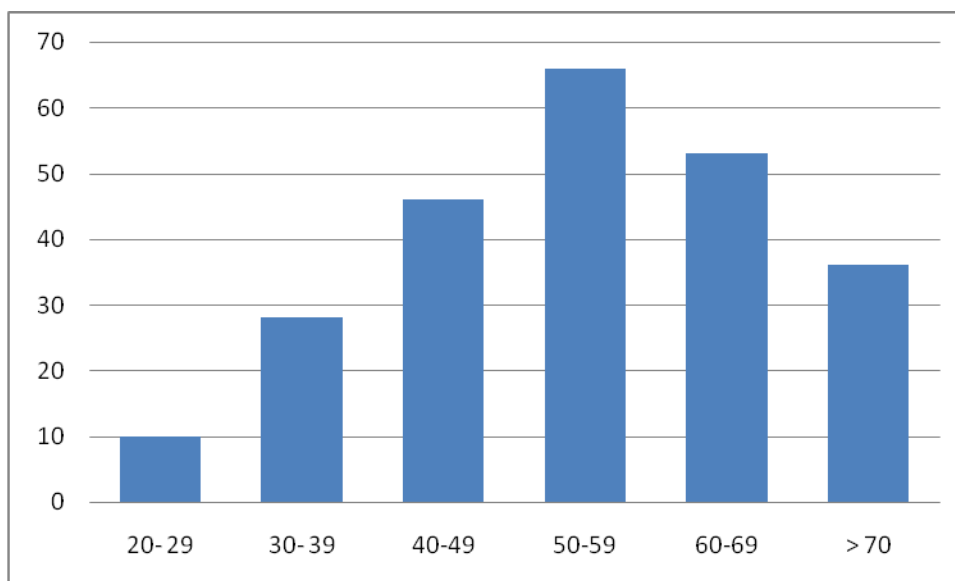
Tabela 1. Distribucija po polu obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Pol	Broj	Procenat
Žene	187	78,2
Muškarci	52	21,8
Ukupno	239	100,0

Najmlađi oboleli od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde je imao 20 a najstariji 89 godina. Prosečna starost je iznosila $54,3 \pm 13,6$ godina. Njaveći broj obolelih je bio u šestoj deceniji života. Uzrasna distribucija obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde je prikazana na tabeli 2 i grafikonu 1.

Tabela 2. Uzrast obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Uzrast	Broj	Procenat
20- 29	10	4,2
30- 39	28	11,7
40-49	46	19,2
50-59	66	27,6
60-69	53	22,2
> 70	36	15,1
Ukupno	239	100,0



Grafikon 1. Distribucija po godinama

Radi dalje statističke obrade podataka dihotmija pacijenata u odnosu na starost u momentu operacije je napravljena na 55 godina. Ova podela je napravljena na osnovu srednje vrednosti starosti pacijenata (Tabela 3).

Tabela 3. Distribucija po uzrastu obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Uzrast	Broj	Procenat
≤ 54	118	49,4
>55	121	50,6
Ukupno	239	100,0

Samo 2 od 239 obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde, manje od 1%, imalo je familijarnu formu bolesti, dok su svi ostali imali sporadični tumor (Tabela 4).

Tabela 4. Forma bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Forma tumora	Broj	Procenat
Sporadična	237	99,2
Familijarna	2	0,8
Ukupno	239	100,0

Na tabeli 5 je prikazana dužina trajanja bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde. Pacijetni su operisani od 1 meseca do 708 meseci nakon što su znali za nodus u štitastoj žlezdi. Prosečna dužina trajanja bolesti je iznosila $77,8 \pm 108,1$ meseci.

Tabela 5. Dužina trajanja bolsti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Meseci	Broj	Procenat
≤ 12	91	38,1
13-24	24	10
25-36	13	5,4
37-48	18	7,5
49-60	15	6,3
61-72	7	2,3
73-84	4	1,7
85-96	5	2,1
≥ 97	62	25,9
Ukupno	239	100,0

Radi dalje statističke obrade ove varijable dihotomija je napravljena na 5 godina (Tabela 6). Ova podela je napravljena na osnovu prosečne dužine trajanja bolesti. Trajanje bolesti kraće od 5 godina pre operacije je bilo kod 146 pacijenata (61,1%).

Tabela 6. Distribucija pacijenata u odnosu na dužinu trajanja bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Dužina trajanja bolesti	Broj	Procenat
manje od 5 godina	146	61,1
5 godina i više	93	38,9
Ukupno	239	100,0

Na tabeli 7 su prikazana pridružena obolejnja štitaste žlezde uz karcinom oksifilnih ćelija. Kod 17 pacijenata je uz karcinom oksifilnih ćelija bio prisutan i drugi tip karcinoma štitaste žlezde. Kod 3 pacijenta je bio prisutan i benigni tumor štitaste žlezde, i to 2 folikularna adenoma i jeda koloidni adenom.

Tabela 7. Udružena oboljenja štitaste žlezde kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Oboljenje štitaste žlezde	Broj	Procenat
Microca papillare	12	5,0
Papilarni Ca	4	1,7
Medularni Ca	1	0,4
Mb. Graves	2	0,8
Thyroiditis	18	7,5
Benigni tumor	3	1,3
Ukupno	40	16,7

Na tabeli 8 je prikazan T stadijum tumora kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde. Najveći broj obolelih, skoro polovina je imala T2 tumor, kod 46,9%. Dalje, napravljena je dihotomija na osnovu T stadijuma (Tabela 9).

Tabela 8. T stadijum bolesti obolelih od Hurthle cell karcinoma

T stadijum	Broj	Procenat
T1	19	7,9
T2	112	46,9
T3	75	31,4
T4	33	13,8
Ukupno	239	100,0

Tabela 9. T stadijum pacijenata

T stadijum	Broj	Procenat
T1 i T2	131	54,8
T3 i T4	108	45,2
Ukupno	239	100,0

U vreme postavljanja dijagnoze oksifilnog karcinoma štitaste žlezde, sekundarni depoziti tumora u regionanim limfnim nodusima su bili prisutne kod 6 obolelih (2,5%). Od toga kod 5 N1a a kod 1 obolelog N1b (Tabela 10).

Tabela 10. N stadijum pacijenata

N stadijum	Broj	Procenat
N0	72	30,1
N1a	5	2,1
N1b	1	0,4
Nx	161	67,4
Ukupno	239	100,0

Na osnovu histološkog tipa tumori su podeljeni na minimalno invazivni i široko invazivni tip. U 67,1% slučajeva radilo se o minimalno-invazivnom tipu tumora (Tabela 11).

Tabela 11. Invazivnost tumora

Invazivnost tumora	Broj	Procenat
minimalno invazivni	102	67,1
široko invazivni	50	32,9
Ukupno	152	100,0
Nedostaje	87	

Prosečna veličina tumora kod pacijenata operisanih zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde je iznosila $41,8 \pm 21,1$ mm (Tabela 12). Najveći broja pacijenata je imao tumor veličine od 3,1 do 6 cm (94 pacijenta, 46,5%) (Tabela 13).

Tabela 12. Prosečna veličina tumora

	Broj	\bar{x}	Minimum	Maksimum	Standardna devijacija
Veličina tumora (cm)	202	41,76	4	160	21,1
Nedostaje	37				

Tabela 13. Distribucija veličine tumora

Veličina tumora (mm)	Broj	Procenat
≤ 10	7	3,5
11-30	75	37,1
31-60	94	46,5
> 60	26	12,9
Ukupno	202	100,0
Nedostaje	37	

Na osnovu prosečne veličine tumora napravljena je dihotomija pacijenata u odnosu na 40 mm. Sa veličinom tumora preko 40 mm bilo je 54% pacijenata (Tabela 14).

Tabela 14. Dihotomija veličine tumora

Veličina tumora (mm)	Broj	Procenat
<39	93	46
≥40	109	54
Ukupno	202	100,0

Najveći broj pacijenata nije imao metastaze u limfne noduse vrata (39,1%). Ako se posmatra prosečna veličina tumora u odnosu sa N stadijum bolesti nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,71$) (Tabela 15).

Tabela 15. Prosečna veličina tumora u odnosu na N stadijum bolesti

	N stadijum	Broj	\bar{x}	Minimum	Maksimum	Standardna devijacija	Interval poverenja 95%	
Veličina tumora (mm)	N0	44	39,1	4	160	26,9	30,9	47,3
	N1a	5	36,2	25	50	11,1	18,6	53,9
	N1b	1	500	50	50			
	Nx	153	42,6	8	100	19,4	39,5	45,7
Nedostaje		37						

Veličina tumora je bila veća kod široko invazivnog tipa ($44,54 \pm 18,9$ mm) u odnosu na minimalno invazivni tip ($38,9 \pm 18,8$ mm), ali ova razlika nije statistički značajna ($p=0,84$).

(Tabela 16)

Tabela 16. Veličina tumora u odnosu na tip tumora po invazivnosti

	Tip tumora (invazivnost)	Broj	\bar{x}	Standardna devijacija
Veličina tumora (mm)	minimalno invazivni	101	38,9	18,8
	široko invazivni	50	44,5	18,9
Nedostaje		86		

Invazija kapsule je prisutna u 69,7% slučajeva, dok je vaskularna invazija prisutna u 67%.

(Tabela 17 i 18)

Tabela 17. Invazija kapsule tumorom

Invazija kapsule	Broj	Procenat
prisutna invazija	152	69,7
odsutna invazija	66	30,3
Ukupno	218	100,0
Nedostaje	21	

Tabela 18. Vaskularna invazija tumorom

Vaskularna invazija	Broj	Procenat
prisutna invazija	146	67
odsutna invazija	72	33
Ukupno	218	100,0
Nedostaje	21	

Veličina tumora se ne razlikuje značajno u odnosu na invazivnost kapsule ($p=0,658$) i vaskularnu invaziju ($p=0,452$) (Tabela 19 i 20).

Tabela 19. Veličina tumora u odnosu na prisutnu invaziju kapsule

	Invazija kapsule	Broj	\bar{x}	Standardna devijacija
Veličina tumora (mm)	prisutna invazija	141	42,2	21,2
	odsutna invazija	61	40,7	21,2
Nedostaje		202		

Tabela 20. Veličina tumora u odnosu na prisutnu vaskularnu invaziju

	Vaskularna invazija	Broj	\bar{x}	Standardna devijacija
Veličina tumora (mm)	prisutna invazija	135	42,6	21,9
	odsutna invazija	67	40,2	19,6
Nedostaje		202		

Pacijenti su podeljeni u dve grupe, oni koji su imali jedan fokus karcinoma, i oni koji su imali više od jednog fokusa (multicentrični). Kod 167 pacijenata (76,6%) tumor je postojao jedan fokus (Tabela 21).

Tabela 21. Multicentričnost tumora

Broj fokusa tumora	Broj	Procenat
Jedan fokus	167	76,6
Multicentrični	51	21,3
Ukupno	218	100,0
Nedostaje	21	

Kod 51 (21,3%) pacijenta je tumor je bio multicentričan. Od pacijenata koji su imali više od jednog fokusa najveći broj je ima 2 fokusa karcinom, 26 pacijenata (50,9%) (Tabela 22).

Tabela 22. Broj fokusa kod multicentričnih tumora

Broj nodusa tumora	Broj	Procenat
2 fokus	26	50,9
3 fokusa	8	15,7
Multifokalna	17	33,3
Ukupno	51	100,0

Kod 162 pacijenta je načinjena opracija na oba lobusa štitaste žlezde (totalna tiroidektomija, skoro totalna tiroidektomija, totalna tiroidektomija sa disekcijom, operacija po Dunhill-u). Od ovog broja pacijenata 71,6% je imalo oksifilni karcinom štitaste žlezde sa jedne strane (Tabela 23).

Tabela 23. Prisutnost zahvaćenosti oba lobusa kod pacijenata kod kojih su operisane obe strane

	Broj	Procenat
jednostrani tumor	116	71,6
obostrani tumor	46	28,4
Ukupno	162	100,0

Regionalne metastaze u limfnim nodusima su bile prisutne kod 6 pacijenata (2,8%), u trenutku operacije (Tabela 24).

Tabela 24. Prisutnost regionalnih metastaza

Regionalne metastaze	Broj	Procenat
prisutne	6	2,8
odsutne	212	98,2
Ukupno	218	100,0
Nedostaje	21	

U trenutku operacije infiltracija okolnih tkiva je bila prisutna kod 33 pacijenta (13,8%).
(Tabela 25)

Tabela 25. Prisutnost infiltracije okolnih tkiva

Infiltracija okolnih tkiva	Broj	Procenat
prisutna	33	13,8
odsutna	206	86,2
Ukupno	239	100,0

Udaljene metastaze nisu bile prisutne ni kod jednog pacijenta u trenutku operacije
(Tabela 26).

Tabela 26. Udaljene metastaze

Udaljene mestastaze	Broj	Procenat
M0	42	17,6
Mx	197	82,4
Ukupno	239	100,0

4.2. Rezultati hirurškog lečenja

Najčešći tipovi operacija su bile kompletna tiroidektomija, kod 164 pacijenata (68,6%) i lobektomija, kod 58 pacijenata (24,3%) (Tabela 27).

Tabela 27. Tip operacije kod pacijenata operisanih od oksifilnog tumora

Tip operacije	Broj	Procenat
kompletna tiroidektomija*	164	68,6
lobektomija	58	24,3
kompletna tiroidektomija sa disekcijom	4	1,7
operacija po Dunhill-u	10	4,2
redukcija tumora	4	1,7
Ukupno	239	100,0

* 12 kompletiranja totalne tiroidektomije nakon lobektomije

Kod 12 pacijenata je nakon lobektomije načinjeno kompletiranje totalne tiroidektomije.

Na drugoj operaciji kod 4 pacijenta je nađen oksifilni karcinom (33,3%). (Tabela 28)

Tabela 28. Patohistološki nalaz na drugoj strani nakon kompletiranja totalne tiroidektomije

Patohistološki nalaz	Broj	Procenat
Oksifilni karcinom	4	33,3
koloidna struma	7	58,3
folikularni adenom	1	8,3

Prosečno vreme do komplananja totalne tiroidektomije nakon lobektomije je iznosilo 14,4±13,5 meseci (Tabela 29).

Tabela 29. Vreme do kompletiranja totalne tiroidektomije nakon lobektomije

	Broj	\bar{x}	Minimum	Maksimum	Standardna devijacija
Vreme do kompletiranja (meseci)	12	14,4	3	36	13,5

Dihotomija u odnosu na opsežnost operacije (kompletna tiroidektomija u odnosu na lobektomiju i Dunhilovu operaciju) (Tabela 30), bez uključivanja disekcije i redukcije tumora.

Dalje je načinjena dihotomija pacijenata na osnovu opsežnosti operacije, pa su pacijenti podeljeni u grupu kojima je načinjena kompletna tiroidektomija (totalna tiroidektomija, near totalna tiroidektomija) i lobektomija (totalna lobektomija i near totalna lobektomija, Dunhillova operacija), i poređeni su u odnosu na preživljavanje i vreme bez bolesti. Iz ove podele su isključeni pacijenti kojima je rađena redukcija tumora ili disekcija vrata na prvoj operaciji, zbog toga što se kod ovih pacijenata već radi uznapredovalom stadijumu bolesti.

Tabela 30. Distribucija pacijenata u odnosu na opsežnost operacije

Tip operacije	Broj	Procenat
kompletna tiroidektomija	164	70,7
lobektomija i Dunhillova operacija	68	29,3
Ukupno	232	100,0

Prosečno iskustvo hirurga je iznosilo $16,3 \pm 9,8$ godina (Tabela 31). Distribucija pacijenata na osnovu iskustva hirurga prikazana je na Tabela 32. Dalje, napravljena je dihotomija pacijenata na osnovu iskustva hirurga, na odnosu na 10 godina specijalističkog staža (Tabela 33).

Tabela 31. Prosečno iskustvo hirurga, godine specijalističkog staža

	Broj	\bar{x}	Minimum	Maksimum	Standardna devijacija
Iskustvo hirurga (godine specijalističkog staža)	239	16,3	0	35	9,8

Tabella 32. Distribucija pacijenata na osnovu iskustva hirurga

Iskustvo hirurga	Broj	Procenat
Specijalizant	11	4,6
0-5 godina	20	8,4
6-10 godina	57	23,8
11-15 godina	35	14,6
16-20 godina	29	12,1
preko 20 godina	87	36,4
Ukupno	239	100,0

Tabela 33. Dihotomija pacijenata na osnovu iskustva hirurga

Iskustvo hirurga	Broj	Procenat
≤ 10 godina	88	36,8
> 11 godina	151	63,2
Ukupno	239	100,0

Kod 22 pacijenata je rađena reoperacija zbog zbog lokalnog recidiva ili limfadenopatije.

Kod 20 pacijenata je urađena 1 reoperacija, a kod dva pacijenta 2 reoperacije.

Reoperacija zbog lokalnog recidiva, uključeni su i pacijenti kojima je na kompletiranju nađen karcinom.

Prosečno vreme do pojave recidiva je iznosilo $90,74 \pm 85,4$ meseci. Najraniji smrtni slučaj se dogodio mesec dana nakon operacije (Tabela 34).

Tabela 34. Prosečno vreme do reoperacije zbog recidiva oksifilnog karcinoma

	Broj	\bar{x}	Minimum	Maksimum	Standardna devijacija
Vreme (meseci)	23	90,7	1	288	85,4

Radiojod terapija je primenjena kod 65 pacijenata, i najčešće je primenjena jedanput, kod 58 pacijenata. (Tabela 35 i 36)

Tabela 35. Primena radiojod terapije nakon operacije zbog oksifilnog karcinoma

Radiojod terapija	Broj	Procenat
da	65	36,9
ne	111	63,1
Ukupno	176	100,0
Nedostaje	63	

Tabela 36. Broj primenjenih radiojod terapija

Broj radioterapija	Broj	Procenat
1	58	89,2
2	5	7,7
3	1	1,5
4	1	1,5
Nedostaje	63	

Kod 19 (8%) pacijenata je prisutan i neki drugi malignitet (Tabela 37). Na Tabeli 38 prikazane su lokalizacije drugih maligniteta kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom.

Tabela 37. Prisutnost drugog maligniteta kod pacijenata operisanih zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Drugi malignitet	Broj	Procenat
da	19	8
ne	218	92
Ukupno	237	100,0
Nedostaje	2	

Tabela 38. Lokalizacija drugog karcinoma kod operisanih zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Lokalizacija	Broj	Procenat
urinarni sistem	3	15,8
koža	2	10,5
genitalni sistem	4	21,1
CNS	2	10,5
gastrointestinalni sistem	3	15,8
dojka	1	5,3
hematološki sistem	2	10,5
pluća	2	10,5
Ukupno	19	100,0

Radioterapije nije primenjena ni kod jednog pacijenta operisanog zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde.

Kod 13 pacijenata (5,4%) sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde bio je pridružen i dijabetes melitus, dok je 114 (51,5%) pacijenata imalo i arterijsku hipertenziju. (Tabela 39)

Tabela 39. Pridružena oboljenja kod pacijenata operisanih zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Pridruženo oboljenje	Broj	Procenat
diabetes mellitus	13	5,4
hipertenzija	114	51,5

Najveći broj pacijenata (88,1%) je bio eutoiroidan, odnosno imao je TSH od 0,4 do 4 mIU/L (Tabela 40). Ako se pacijenti podele u dve grupe u odnosu na vrednost TSH 1 mIU/L, veći broj pacijenata je imalo TSH veći od 1, 71,9% (Tabela 41).

Tabela 40. Distribucija pacijenata u odnosu na tiroidni status

Tiroidni status	Broj	Procenat
hipertireoza, TSH<0,4 mIU/L	8	5,9
eutireoza, TSH 0,4-4 mIU/L	119	88,1
hipotireoza, TSH>4 mIU/L	8	5,9
Ukupno	135	100,0
Nedostaje	104	

Tabela 41. Distribucija pacijenata u odnosu na vrednost TSH

TSH	Broj	Procenat
TSH manje od 1 mIU/L	38	28,1
TSH veći od 1 mIU/L	97	71,9
Ukupno	135	100,0
Nedostaje	104	

Većina pacijenata je imala povišene preoperativne vrednosti tireoglobulina, 63,4%.

(Tabela 42) Ekstremno visoke vrednosti tireoglobulina (preko 300 ng/L) je imalo 28,2% pacijenata. (Tabela 43).

Tabela 42. Distribucija pacijenata u odnosu na vrednost tireoglobulina

Tireoglobulin	Broj	Procenat
normalana vrednost, <115	26	36,6
povišena vrednost, >116	45	63,4
Ukupno	71	100,0
Nedostaje	168	

Tabela 43. Dihotomija pacijenata u odnosu na vrednost tireoglobulina 300

Tireoglobulin	Broj	Procenat
<300	51	71,8
>300	20	28,2
Ukupno	71	100,0
Nedostaje	168	

4.3. Vitalni status pacijenata

U vreme kada je zaključena studija bilo je živo 168 (82,4%) pacijenata, od 204 za koje su bili dostupni podaci. Za 35 pacijenata podatak nije bio dostupan. (Tabela 44)

Tabela 44. Vitalni status pacijenata operisanih zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Vitalni status	Broj	Procenat
Živ	168	82,4
Mrtav	36	17,6
Ukupno	204	100,0
Nedostaje	35	

Kod 13 pacijenata (6,4 %) kao uzrok smrti je bio oksifilni karcinom štitaste žlezda. Od svih preminulih pacijenata štitasta žlezda je bila uzrok smrti kod 36,1%. (Tabela 45)

Tabela 45. Uzrok smrti kod pacijentata operisanih zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

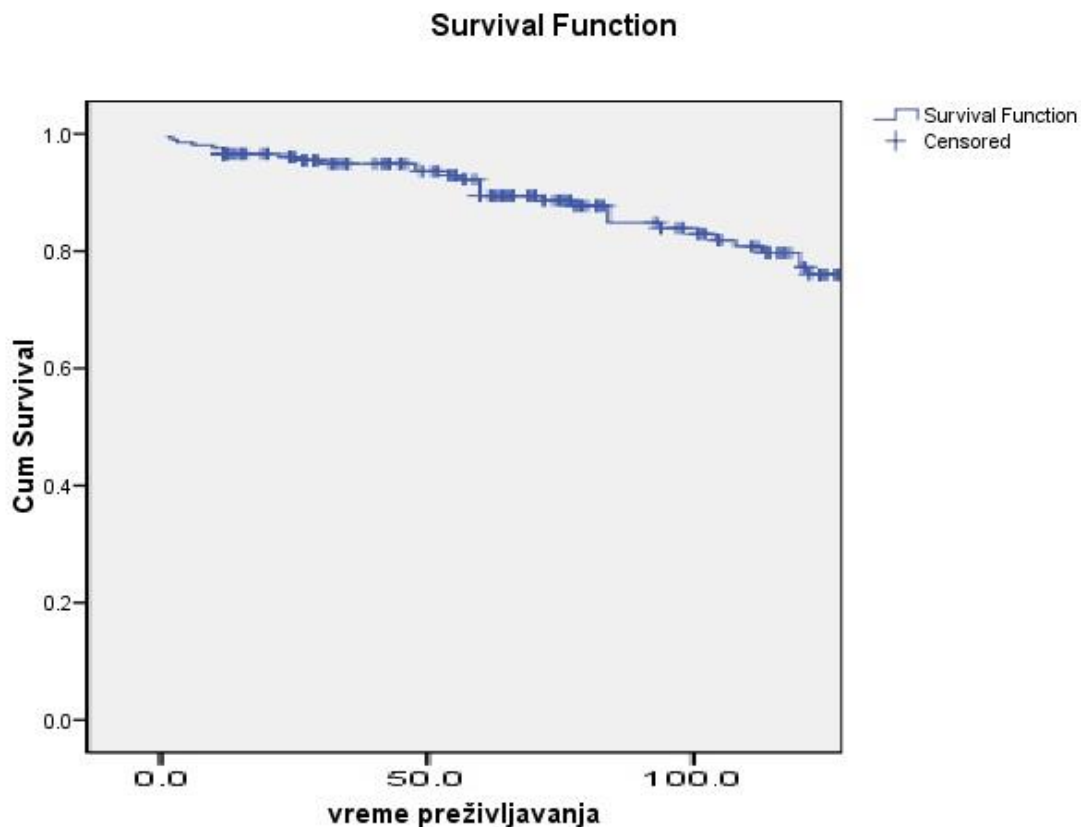
Uzrok smrti	Broj	Procenat
štitasta žlezda	13	36,1
ostalo	23	73,9
Ukupno	36	100,0

4.4. Opšte preživljavanje

Na Tabeli 46 i Grafikonu 2 prikazane su opšte stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinom štitaste žlezde. U prvih 6 meseci preminulo je 4 pacijenta, pa šestomesečno preživljavanje iznosi 98%. U narednih 6 meseci preminulo je još dva pacijenta, pa je jednogodišnje preživljavanje od oksifilnog karcinoma iznosilo 96,6%. Petogodišnje opšte preživljavanje je bilo 89,4%, a desetogodišnje 77,2%.

Tabela 46. Opšte stope preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Period praćenja	Opšta stopa preživljavanja (%)
6 meseci	98,0
12 meseci	96,6
36 meseci	94,9
60 meseci	89,4
120 meseci	77,2



Grafikon 2. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Prosečno vreme preživljavanja kod pacijenata sa operisanih zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde je iznosilo 186,6 godina (Tabela 47).

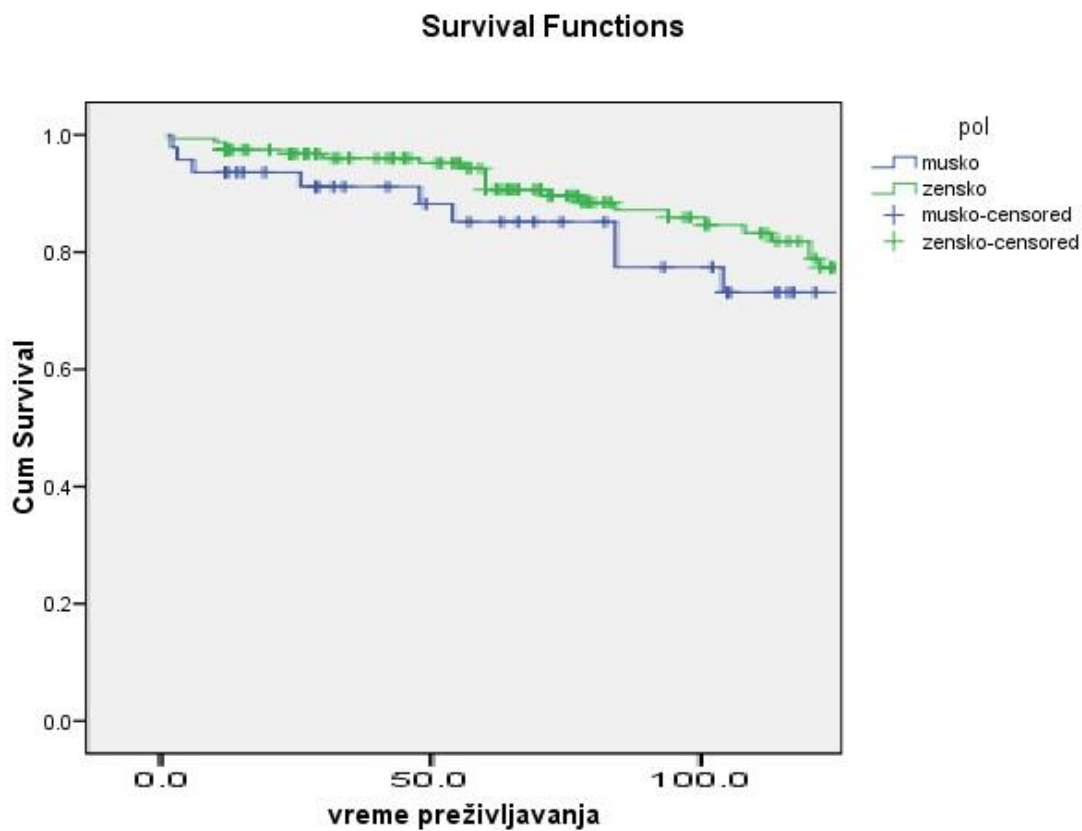
Tabela 47. Srednje vreme preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
186,6	6,8	173,3-200

Na tabeli 48 i grafikonu 3 prikazane su stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pol. Kao što se može videti, stope preživljavanje su u svim periodima veće kod žena nego kod muškaraca. Ova razlika ostaje konstantna tokom celog perioda praćenja, ali razlika nije bila statistički značajna.

Tabela 48. Stope preživljanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pol

Period praćenja	Stopa preživljanja za žene (%)	Stopa preživljanja za muškarce (%)
6 meseci	99,4	93,6
12 meseci	97,5	93,6
36 meseci	96	91,2
60 meseci	90,7	85,2
120 meseci	78,9	73,1



Grafikon 3. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pol

Srednje vreme preživljavanja je bilo duže za 22 meseca kod osoba ženskog pola u odnosu na muškarce, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,276$ (Tabela 49)

Tabela 49. Srednje vreme opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pol

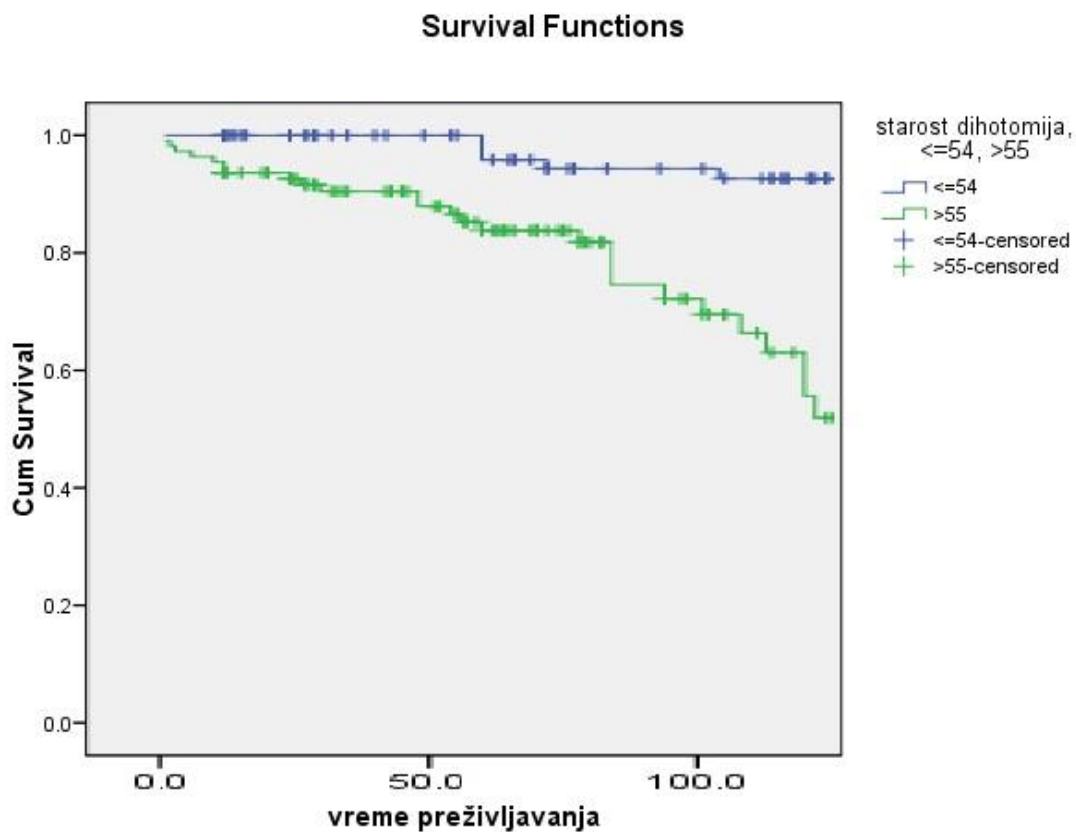
Pol	Prosečno preživljavanje (meseći)	Stand. greška	95% interval poverenja
Žene	189,9	7,5	175,2-204,6
Muškarci	167,1	13,6	140,3-193,7

Log rank $p = 0,276$

Na tabeli 50 i grafikonu 4 prikazane su stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na starost, a uzrast u odnosu na koju je rađena dihotomija je iznosila 55 godina. U grupi pacijenata koji su bili mlađi od 54 godine prva smrt je nastala nakon 5 godina. U svim posmatranim periodima pacijenti stariji od 55 godina su imali manje stope preživljavanja.

Tabela 50. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na starost

Period praćenja	Stopa preživljavanja	Stopa preživljavanja
	< 54 godina (%)	≥ 55 godina (%)
6 meseci	100,0	96,4
12 meseci	100,0	93,6
36 meseci	100,0	90,5
60 meseci	95,8	83,8
120 meseci	92,7	55,6



Grafikon 4. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na starost

Srednje vreme preživljanja je bilo statistički značajno duže kod osoba koje su bile mlađe od 54 godine, i ova razlika je iznosila 78 meseci, $p=0,001$ (Tabela 51)

Tabela 51. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na starost

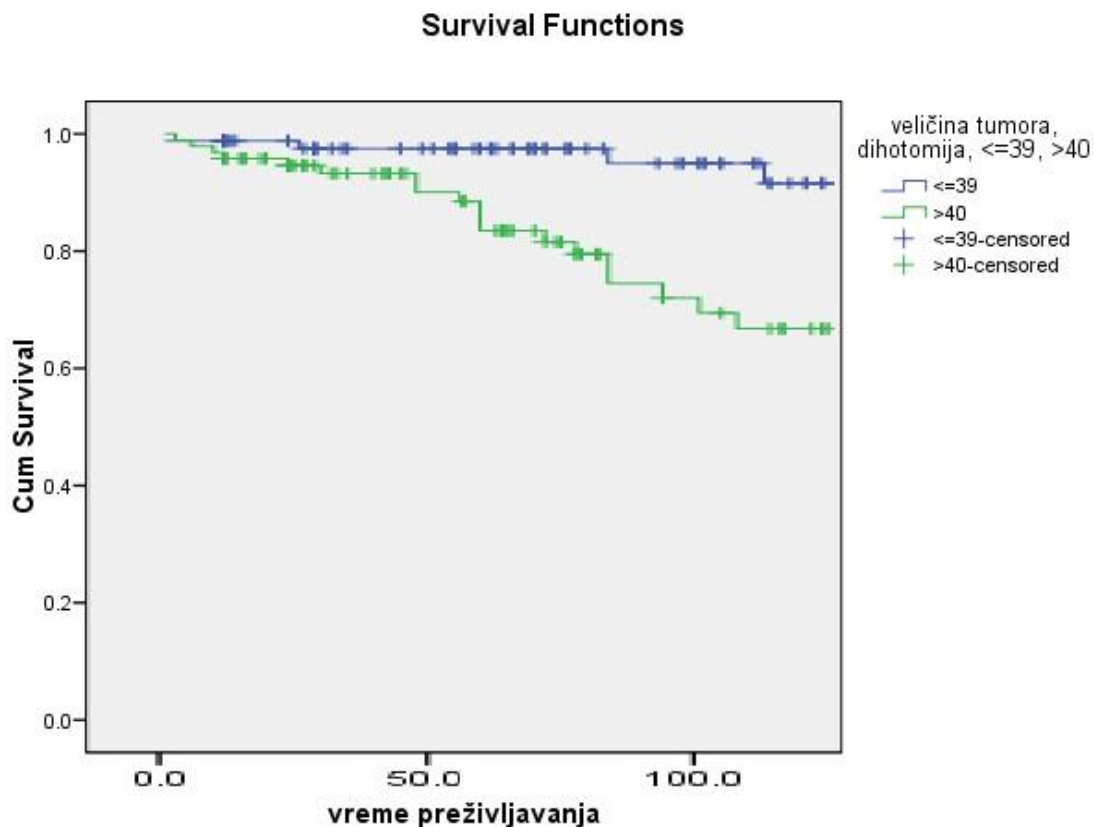
Starost	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
< 54 god	219,8	5,5	208,9-230,6
≥ 55 god	133,6	9,2	115,7-151,9

Log rank $p = 0,001$

Na tabeli 52 i grafikonu 5 prikazane su stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na veličinu tumora. Dihotomija je napravljena u odnosu na prosečnu veličinu tumora, koja je iznosila 40 mm. Preživljavanje je veće u grupi pacijenata koji su imali manji tumor, i to je najizraženije nakon 10 godina, kada je razlika 25%.

Tabela 52. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na veličinu tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja < od 39 mm (%)	Stopa preživljavanja ≥ 40 mm (%)
6 meseci	98,8	97,9
12 meseci	97,5	95,8
36 meseci	97,5	93,2
60 meseci	95,0	83,5
120 meseci	91,6	66,8



Grafikon 5. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na veličinu tumora

Prosečno vreme preživljanja je u grupi pacijenata koji su imali primarni tumor manji od 39 mm iznosilo 190,8 meseci, dok je u grupi sa tumorom većim od 40 mm iznosilo 154,1 mesec. Ova razlika je bila statistički značajna, $p=0,002$ (Tabela 53).

Tabela 53. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na veličinu tumora

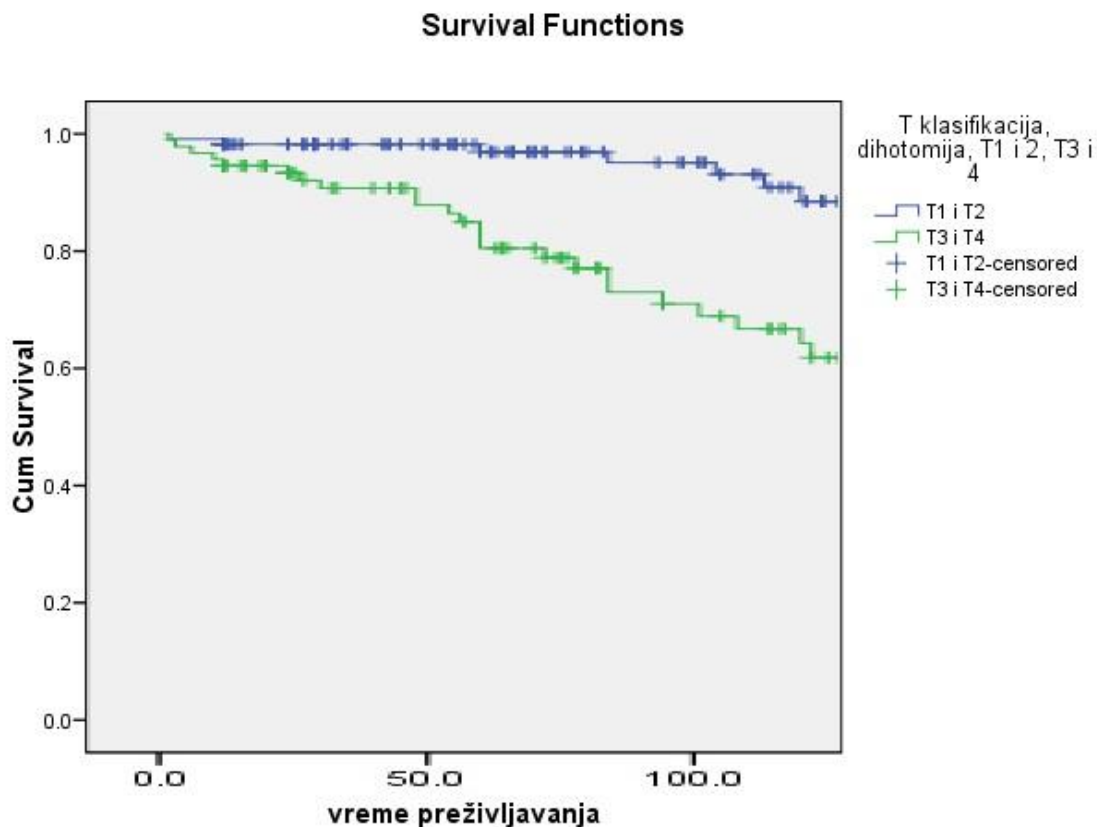
Veličina tumora	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
< 39	190,8	5,7	179,7-201,9
≥ 40	154,1	9,1	136,2-171,9

Log rank $p = 0,002$

Da bi se ispitao uticaj stadijuma tumora na opšte preživljavanje pacijenti su podeljeni u dve grupe, grupu pacijenata sa stadijumom T1 i T2, i drugu grupu pacijenata sa stadijumom T3 i T4 (Tabela 54 i Grafikon 6). Preživljavanje pacijenata sa oksifilnim karcinomom nižeg stadijuma je bolje; nakon godinu dana 3,6% je veće preživljavanje, dok je ova razlika još veća kako vreme prolazi, i nakon 10 godina iznosi 24,2%.

Tabela 54. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na T stadijum tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja T1 I T2 stadijum (%)	Stopa preživljavanja T3 I T4 stadijum (%)
6 meseci	99,1	96,7
12 meseci	98,2	94,6
36 meseci	98,2	90,7
60 meseci	96,9	80,5
120 meseci	88,5	64,3



Grafikon 6. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na T stadijum tumora

Prosečno vreme preživljanja je u grupi pacijenata koji su imali primarni tumor u T1 ili T2 stadijumu je iznosilo 208,9 meseci, dok je u grupi sa tumorom u stadijumu T3 ili T4 iznosilo 158,1 mesec. Ova razlika je bila statistički značajna, $p=0,002$ (Tabela 57).

Tabela 57. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na T stadijum tumora

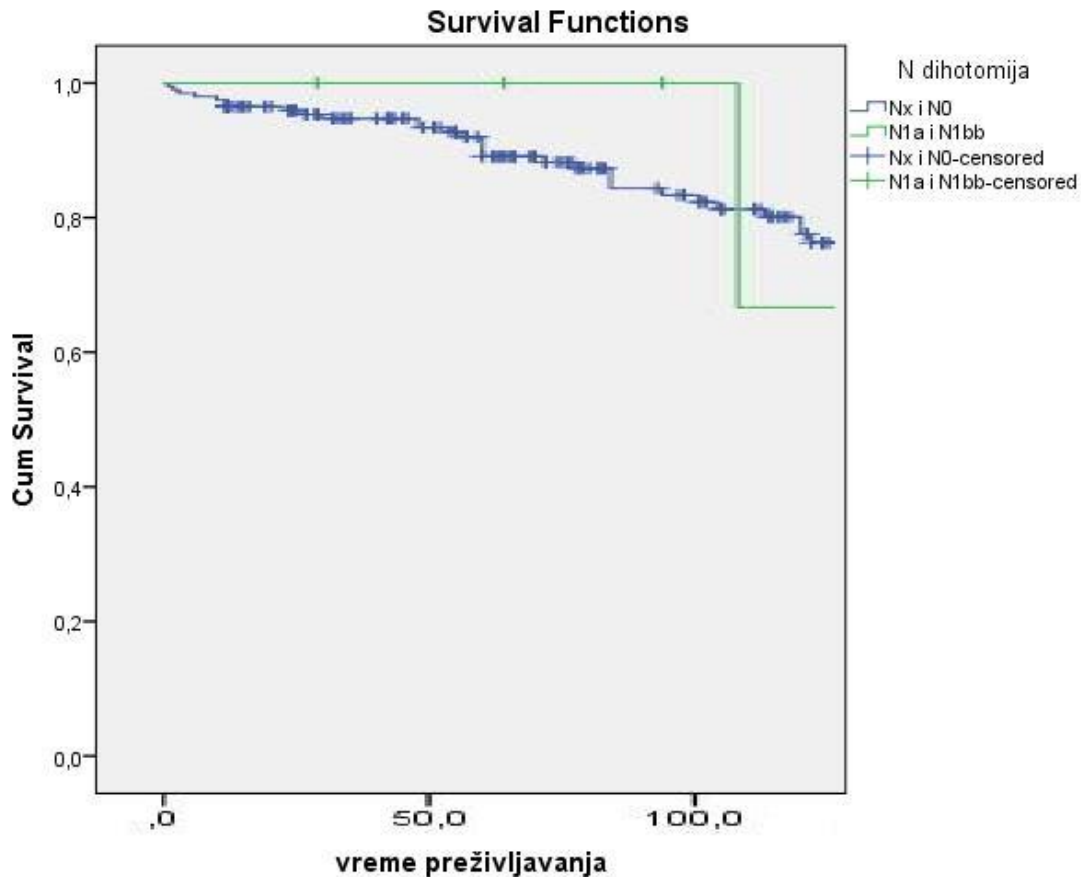
T stadijum	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
T1 i T2	208,9	9,0	191,3-226,6
T3 i T4	158,1	10,5	137,6-178,6

Log rank $p = 0,001$

Na Tabeli 58 i Grafikonu 7 su prikazane stope opšteg preživljavanja u odnosu na N stadijum bolesti na inicijalnoj operaciji. Pacijenti su podeljeni u dve grupe; grupu pacijenata sa N0 ili Nx stadijumom i grupu pacijenata sa N1a i N1b stadijumom. U grupi pacijenata koji su imali N1a ili N1b stadijum je bilo 6 pacijenata, od kojih je jedan preminuo nakon 9 godina a jedan nakon 14 godina.

Tabela 58. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na N stadijum tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja Nx i N0 stadijum (%)	Stopa preživljavanja N1a i N1b stadijum (%)
6 meseci	98,0	100,0
12 meseci	96,5	100,0
36 meseci	94,7	100,0
60 meseci	89,1	100,0
120 meseci	77,6	66,7



Grafikon 7. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na N stadijum tumora

Prosečno vreme preživljavanja je u grupi pacijenata koji nisu imali dokazane metastaze u regionalnim limfnim nodusima na inicijalnoj operacije je iznosilo 187,6 meseci, dok je u grupi sa dokazanim regionalnim limfogenim metastazama bilo 160,3 meseci. Ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,597$ (Tabela 59).

Tabela 59. Srednje vreme opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na N stadijum tumora

T stadijum	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Nx i N0	187,6	6,9	174,0-201,3
N1a i N1b	160,3	23,1	115,1-205,6

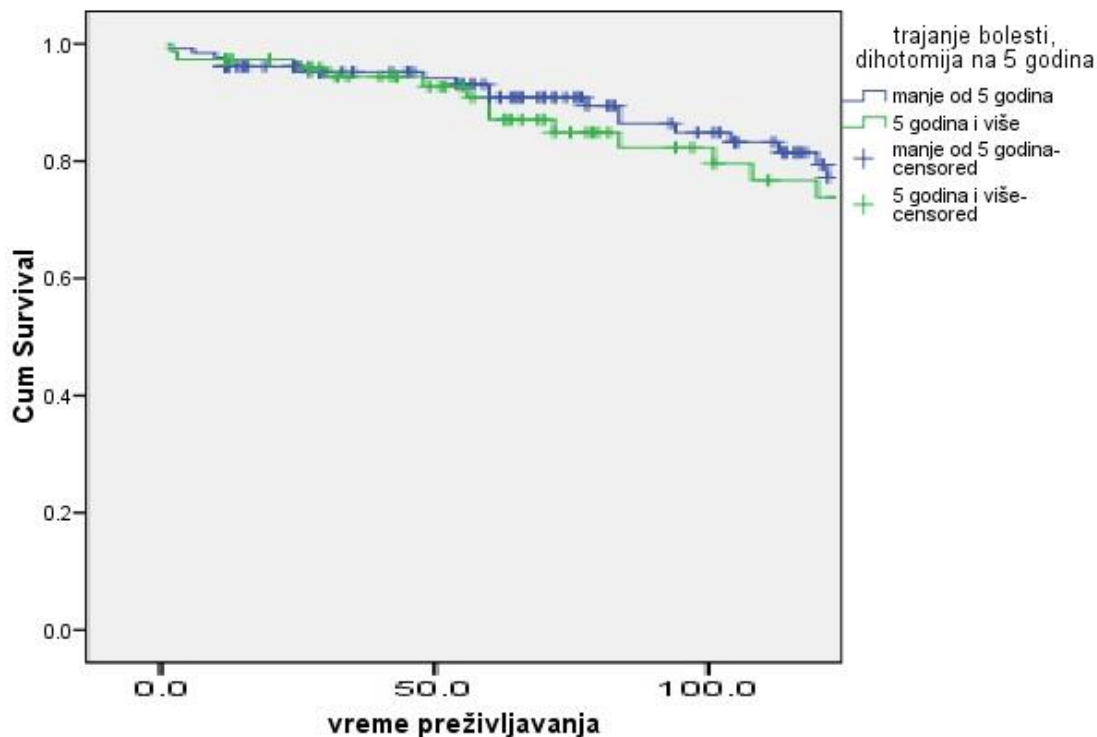
Log rank $p = 0,597$

Na Tabeli 60 i Grafikonu 8 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom u odnosu na dužinu trajanja bolesti. Pacijenti su podeljeni na dve grupe u odnosu na trajanje bolesti od 5 godina. U svim posmatranim periodima stope preživljavanja su bile približno slične.

Tabela 60. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vreme trajanja bolesti

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod trajanja bolesti < 5 godina (%)	Stopa preživljavanja kod trajanja bolesti ≥ 5 godina (%)
6 meseci	98,4	97,4
12 meseci	96,1	97,4
36 meseci	95,2	94,4
60 meseci	90,9	87,1
120 meseci	79,4	73,8

Survival Functions



Grafikon 8. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vreme trajanja bolesti

Na Tabeli 61 je prikazano prosečno vreme preživljavanja u odnosu na dužinu trajanja bolesti. Nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na dužinu trajanja bolesti, $p=0,418$ (Tabela 61).

Tabela 61. Srednje vreme opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na dužinu trajanja bolesti

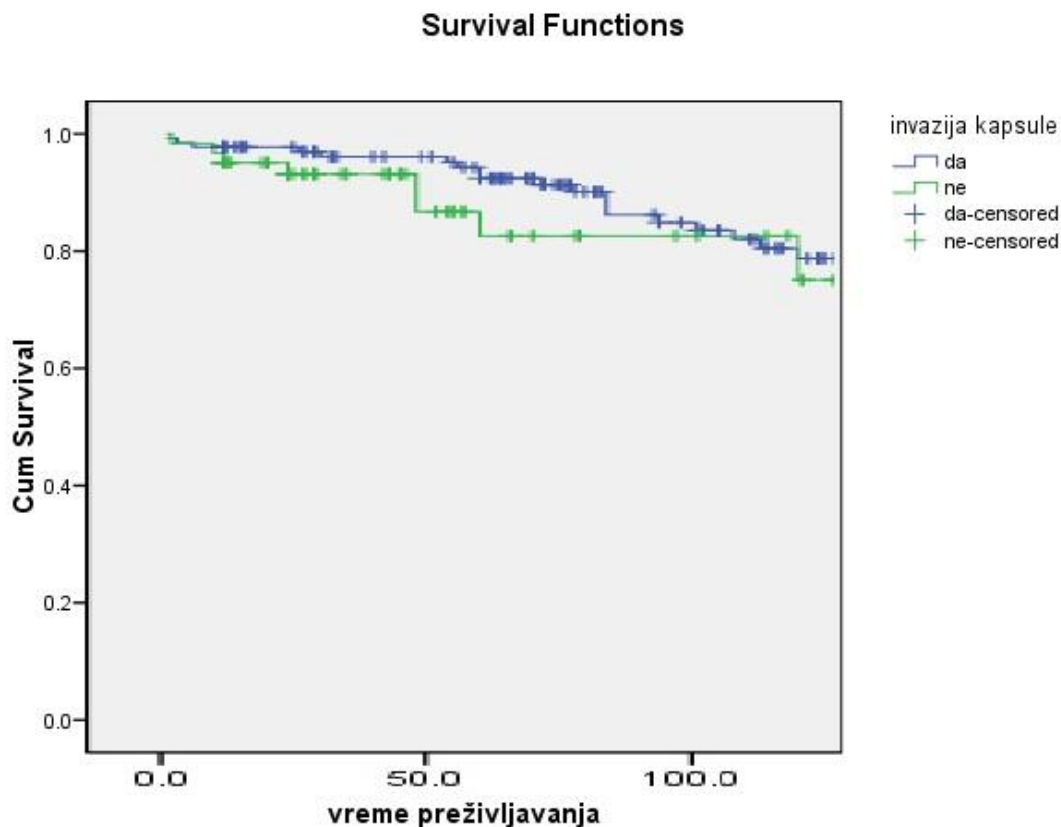
Trajanje bolesti	Prosečno preživljavanje (meseći)	Stand. greška	95% interval poverenja
<5 godina	189,5	9,0	171,8-207,2
≥ 5 godina	177,5	11,0	155,9-199,1

Log rank $p = 0,418$

Na Tabeli 62 i Grafikonu 9 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom u odnosu na invaziju kapsule. Stope preživljavanja su u svim ispitivanim periodima bile približno iste u odnosu na dve posmatrane grupe.

Tabela 62. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na invaziju kapsule

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutne invazije kapsule (%)	Stopa preživljavanja kod odsutne invazije kapsule (%)
6 meseci	97,8	98,4
12 meseci	96,9	95,1
36 meseci	96,1	93,1
60 meseci	92,4	82,6
120 meseci	78,8	75,1



Grafikon 9. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na invaziju kapsule

Na Tabeli 63 je prikazano prosečno vreme preživljavanja u odnosu na invaziju kapsule.

Kod pacijenata koji nisu imali invaziju kapsule prosečno preživljavanje je bilo nešto kraće, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,376$.

Tabela 63. Srednje vreme opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na invaziju kapsule

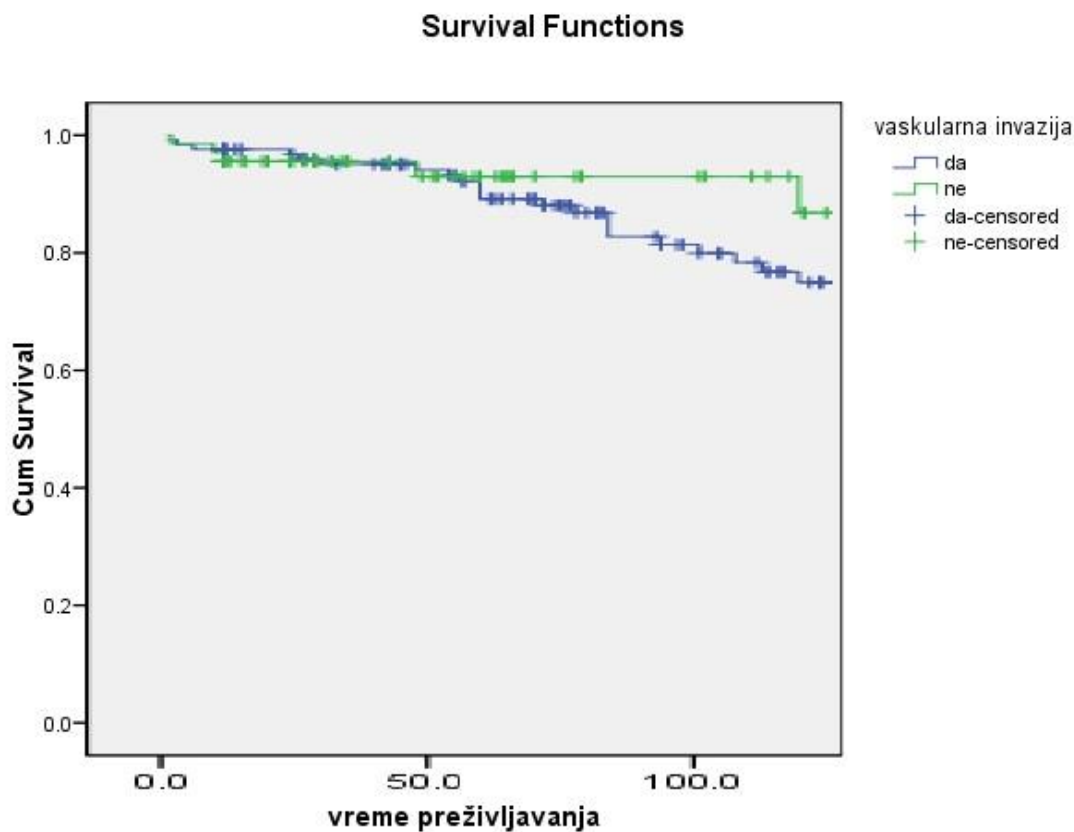
Invazija kapsule	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	184,5	7,0	170,8-198,2
Odsutna	171,6	12,4	147,3-195,9

Log rank $p = 0,376$

Na Tabeli 64 i Grafikonu 10 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na vaskularnu invaziju. Pacijenti koji nisu imali vaskularnu invaziju imali su veće stope preživljavanja, sa najvećom razlikom u desetogodišnjem periodu praćenja, 86,8% u odnosu na 75%.

Tabela 64. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vaskularnu invaziju

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutne vaskularne invazije (%)	Stopa preživljavanja kod odsutne vaskularne invazije (%)
6 meseci	97,6	98,5
12 meseci	97,6	95,6
36 meseci	95,1	95,6
60 meseci	89,2	93,0
120 meseci	75,0	86,8



Grafikon 10. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vaskularnu invaziju

Na Tabeli 65 je prikazano prosečno vreme preživljanja u odnosu na vaskularnu invaziju. Pacijenti koji su imali vaskularnu invaziju tumora imali su kraće prosečno vreme preživljanja, 177,7 meseci u odnosu na 189,6 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,280$.

Tabela 65. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vaskularnu invaziju

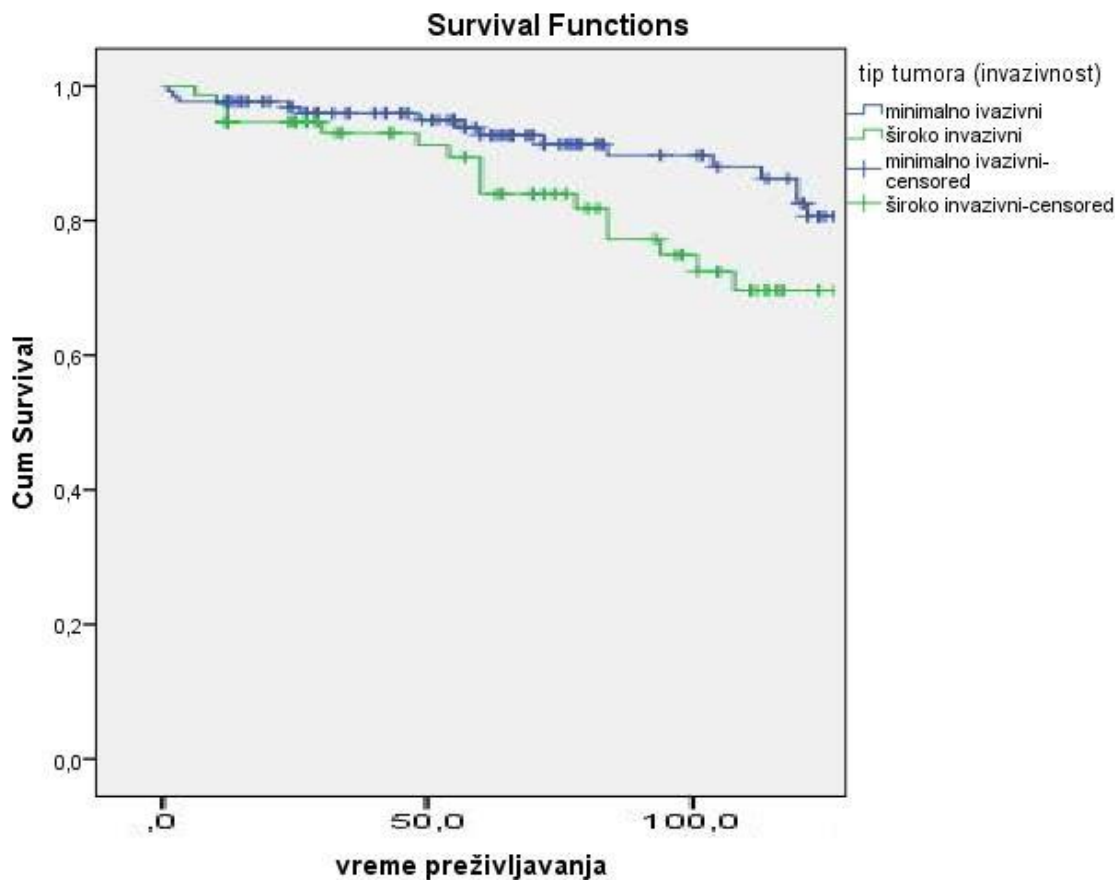
Vaskularna invazija	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	177,7	7,6	162,9-192,6
Odsutna	189,6	8,8	172,3-206,9

Log rank $p = 0,280$

Na Tabeli 66 i Grafikonu 11 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na tip tumora, odnosno da li se radi o minimalno invazivnom ili široko invazivnom tumoru. Pacijenti koji su imali široko invazivni tumor imali su kraće vreme preživljavanje u odnosu na minimalno invazivni vrstu tumor, osim na nivou jednogodišnjeg praćenja.

Tabela 66. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod minimalno invazivnog tumora (%)	Stopa preživljavanja kod široko invazivnog tumora (%)
6 meseci	97,7	98,7
12 meseci	97,7	94,7
36 meseci	96,0	93,0
60 meseci	92,7	84,0
120 meseci	82,5	69,6



Grafikon 11. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip tumora

Na Tabeli 67 je prikazano prosečno vreme preživljanja u odnosu na tip tumora.

Pacijenti koji su imali minimalno invazivni oksifilni tumor imali su duže prosečno vreme preživljanja u odnosu na široko invazivni tumor, 192,5 meseci u odnosu na 170,1 meseci, ova razlika je bila statistički značajna, $p=0,04$

Tabela 67. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip tumora

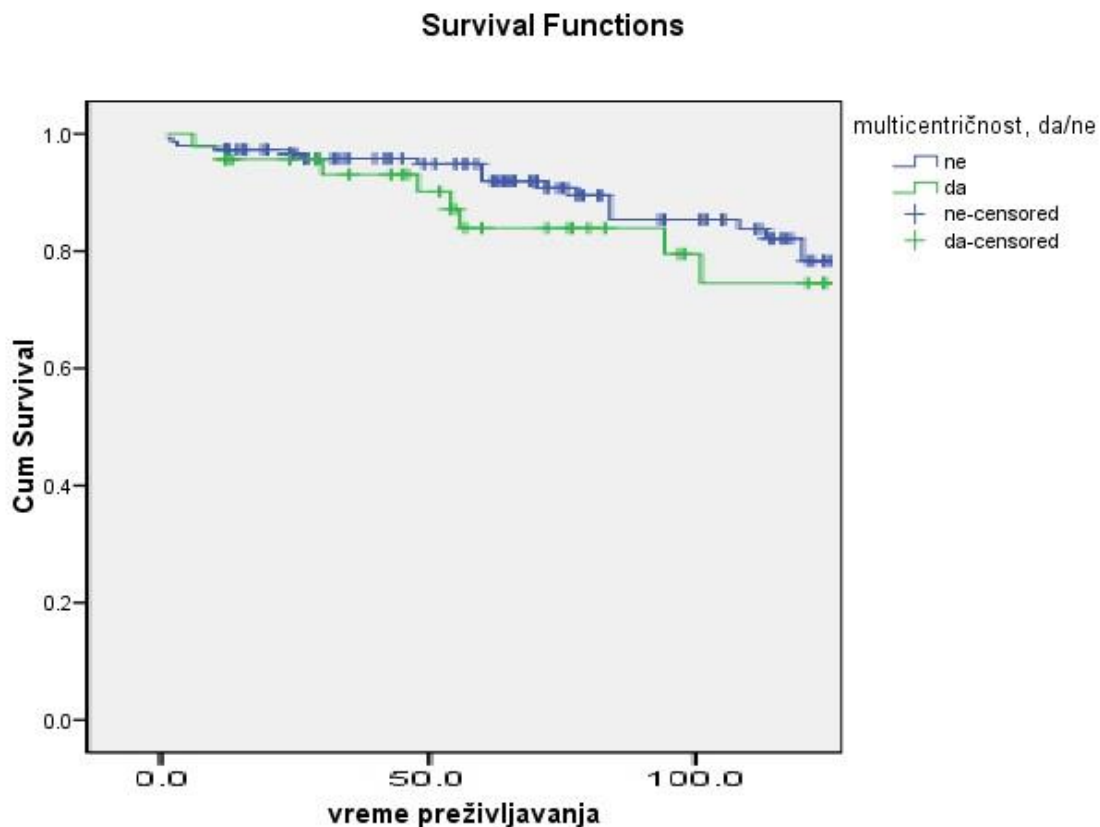
Tip tumora	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Minimalno invazivni	192,5	8,8	175,3-209,7
Široko invazivni	170,1	11,8	147,0-193,2

Log rank $p = 0,04$

Na Tabeli 68 i Grafikonu 12 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na multicentričnost tumora, odnosno prisustvo jednog ili više fokusa karcinoma. Pacijenti koji su imali multicentričnu formu tumora imali su nešto manje stope opšteg preživljavanja; ova razlika je bila najizraženija na petogodišnjem periodu, 83,9% u odnosu na 91,9%.

Tabela 68. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na multicentričnost tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutne multicentričnosti tumora (%)	Stopa preživljavanja kod odsutne multicentričnosti tumora (%)
6 meseci	97,8	98,0
12 meseci	95,7	97,3
36 meseci	93,1	95,8
60 meseci	83,9	91,9
120 meseci	74,5	78,3



Grafikon 12. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na multicentričnost tumora

Na Tabeli 69 je prikazano prosečno vreme preživljanja u odnosu na multicentričnost tumora. Pacijenti koji su imali multicentričnu formu bolesti imali su kraće prosečno vreme preživljanja, 155,2 meseca u odnosu na 188 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,098$.

Tabela 69. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na multicentričnost tumora

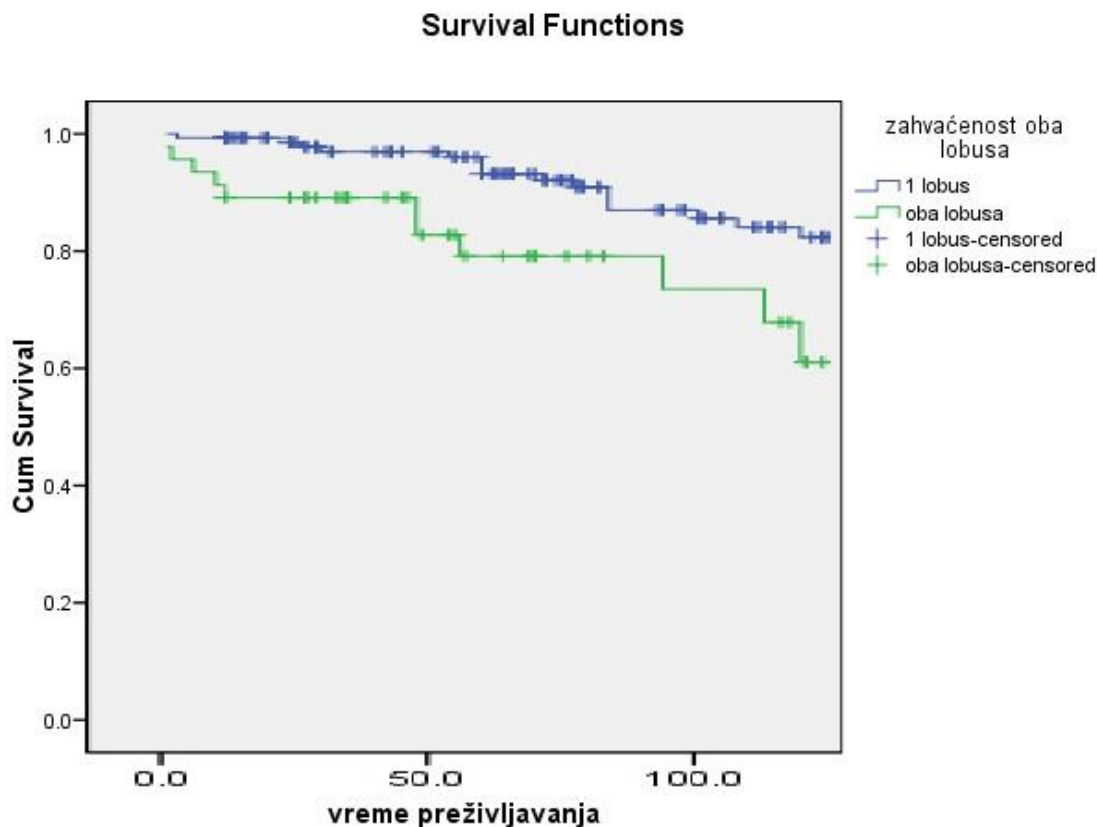
Multicentričnost tumora	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	155,2	11,8	132,1-178,2
Odsutna	188,0	6,8	174,6-201,4

Log rank $p = 0,098$

Na Tabeli 70 i Grafikonu 13 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na zahvaćenost oba lobusa tumorskim procesom. Ukoliko je tumor bio prisutan u oba lobusa štitaste žlezde stope preživljavanja su bile kraće. Stopa petogodišnjeg preživljavanja je bila manja za 13% (79,2% u odnosu na 93,2%), dok je stopa desetogodišnjeg preživljavanja bila kraća za 21,2% (61,1% u odnosu na 82,3%) kod pacijenata koji su imali zahvaćena oba lobusa štitaste žlezde tumorom.

Tabela 70. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na zahvaćenost oba lobusa tumorskim procesom

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod zahvaćenosti oba lobusa tumorom (%)	Stopa preživljavanja kod zahvaćenosti jednog lobusa tumorom (%)
6 meseci	93,5	99,3
12 meseci	89,1	99,3
36 meseci	89,1	96,9
60 meseci	79,2	93,2
120 meseci	61,1	82,3



Grafikon 13. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na zahvaćenost oba lobusa tumorskim procesom

Na Tabeli 71 je prikazano prosečno vreme preživljanja u odnosu na zahvaćenost oba lobusa. Prosečno vreme preživljanja kod pacijenta koji su imali oba lobusa štitaste žlezde zahvaćena oksifilnim karcinomom je bilo statistički značajno kraće, 136,7 meseci u odnosu na 189,9 meseci, $p=0,003$.

Tabela 71. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na zahvaćenost oba lobusa tumorskim procesom

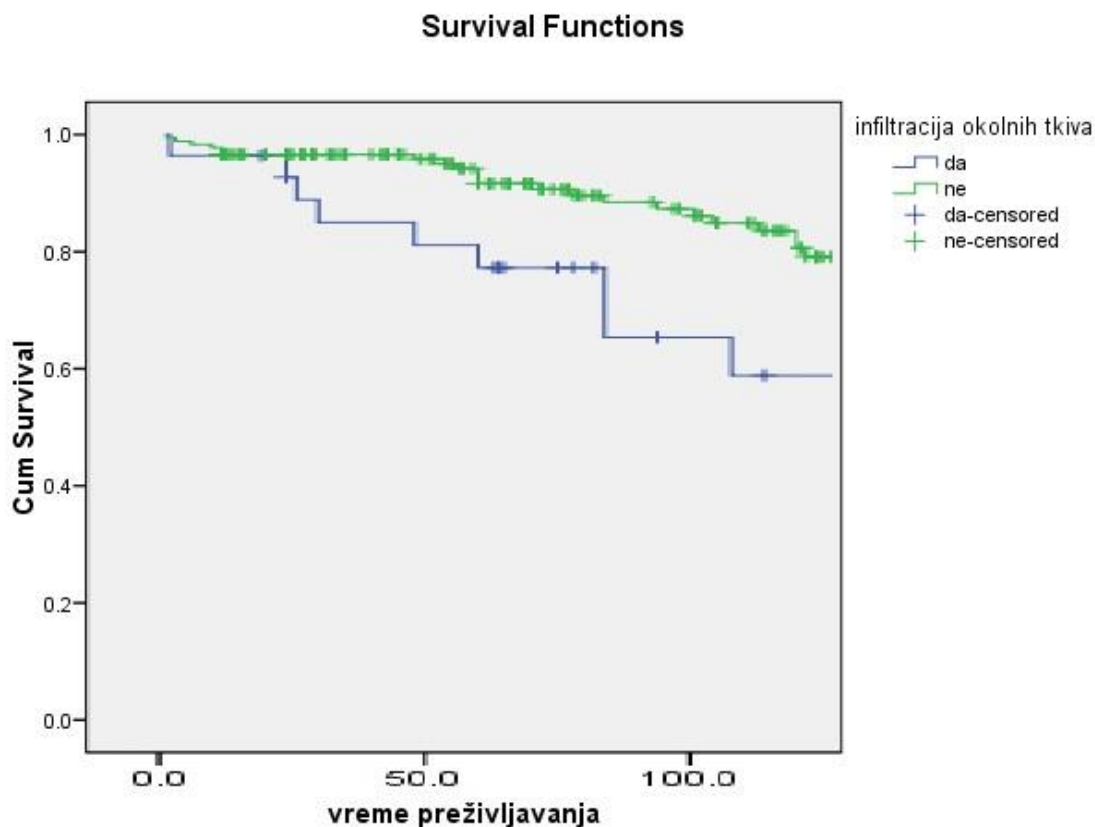
Zahvaćenost oba lobusa	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	136,7	11,9	113,4-160,0
Odsutna	189,9	6,5	177,1-202,8

Log rank $p = 0,003$

Na Tabeli 72 i Grafikonu 14 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva. U prvih godinu dana opšte stope preživljavanja su približno iste kada se posmatra prisustvo infiltracije okolnih tkiva. Nakon ovog perioda, u trogodišnjem, petogodišnjem i desetogodišnjem preživljavanju prisutne su statistički značajne razlike, koje su najveće u desetogodišnjem periodu, i iznose 23%.

Tabela 72. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutne infiltracije okolnih tkiva (%)	Stopa preživljavanja kod odsutne infiltracije okolnih tkiva (%)
6 meseci	96,4	98,3
12 meseci	96,4	96,6
36 meseci	85,0	96,6
60 meseci	77,3	91,6
120 meseci	58,8	80,7



Grafikon 14. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva

Na Tabeli 73 je prikazano prosečno vreme preživljanja u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva. Prosečno vreme preživljanja je kod pacijenata sa infiltracijom okolnih tkiva statistički značajno kraće, 139,9 meseca u odnosu na 195,2 meseci, $p=0,002$.

Tabela 73. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva

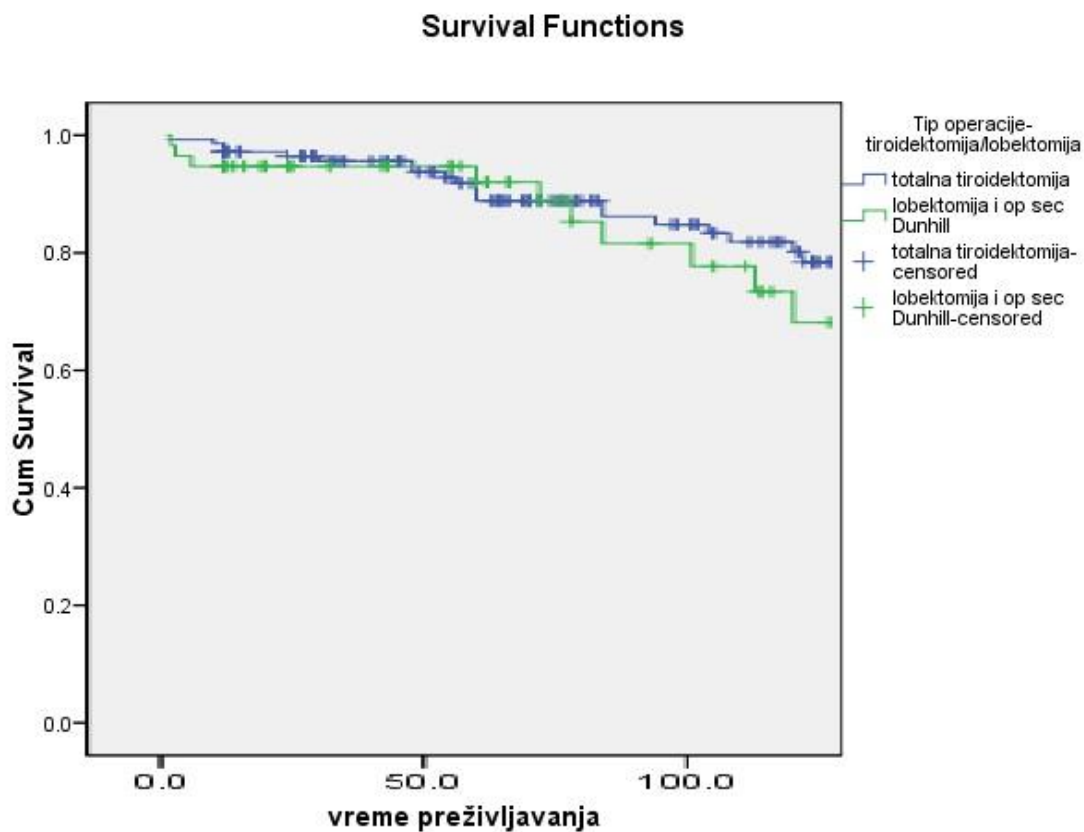
Infiltracija okolnih tkiva	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	139,9	16,5	107,6-172,3
Odsutna	195,2	7,3	180,8-209,6

Log rank $p = 0,002$

Na Tabeli 74 i Grafikonu 15 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na opsežnost primarne operacije. Pacijenti su podeljeni u dve grupe, jednu kojima je načinjena totalna tiroidektomija, i drugu kojima je načinjena operacija manja od totalne tiroidektomije, lobektomija ili Dunhill-ova operacija. Kod pacijenata kojima je urađena operacija manja od totalne tiroidektomije zabeležena su 3 smrtna slučaja unutar 3 meseca nakon operacije. Ovo su pacijenti koji su već na primarnoj operaciji imali odmakli stadijum tumora, pa nije bilo moguće izvesti totalnu tiroidektomiju. Nakon ovog perioda, sve do petogodišnjeg perioda nema novih smrtnih slučajeva, i petogodišnje stope preživljavanja su približno iste u obe grupe pacijenata. Na desetogodišnjem nivou uočava se nešto veća stopa preživljavanja kod pacijenata kojima je načinjena totalna tiroidektomija, ali ova razlika nije statistički značajna.

Tabela 74. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na opsežnost primarne operacije

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod totalne tiroidektomije (%)	Stopa preživljavanja kod lobektomije (%)
6 meseci	99,3	94,7
12 meseci	97,2	94,7
36 meseci	95,6	94,7
60 meseci	88,9	92,0
120 meseci	80,2	68,1



Grafikon 15. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na opsežnost primarne operacije

Prosečno vreme preživljavanja kod pacijenata kojima je načinjena totalna tiroidektomija se nije statistički značajno razlikovalo u odnosu na pacijente kojima je načinjena lobektomija ili Dunhilova operacija kao primarna procedura, $p=0,649$ (Tabela 75).

Tabela 75. Srednje vreme opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na opsežnost primarne operacije

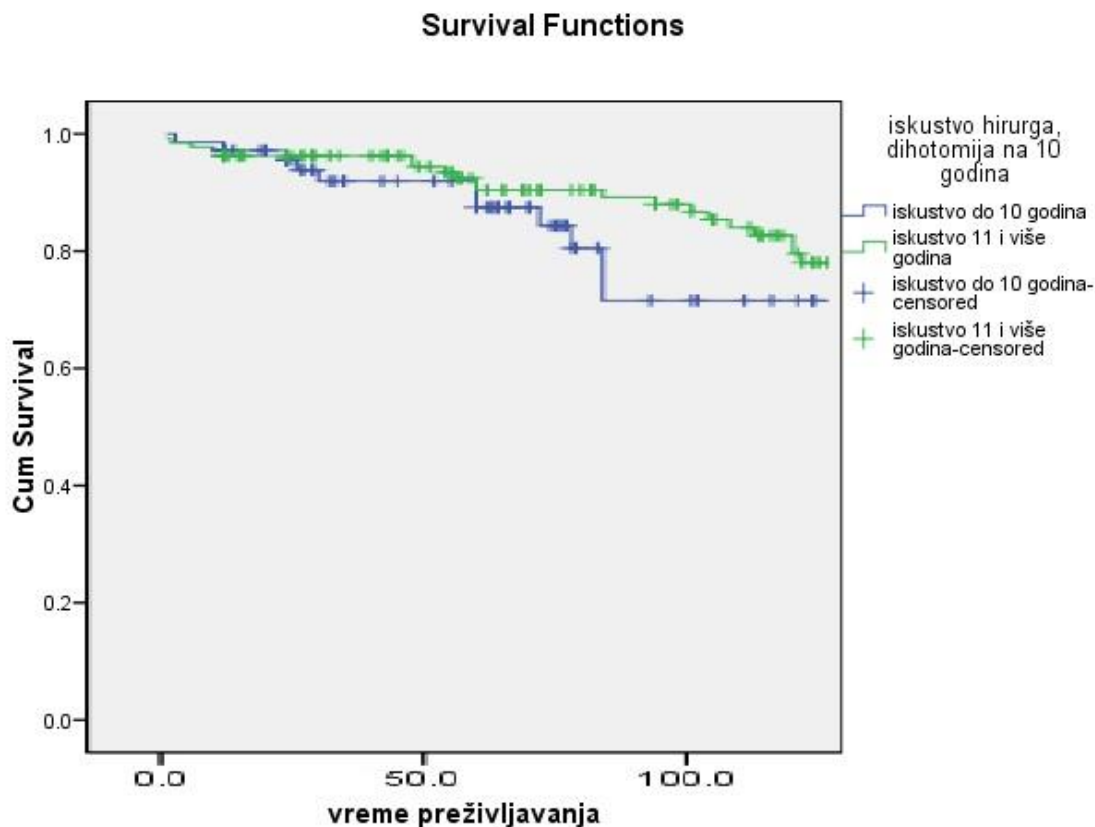
Opsežnost primarne operacije	Prosečno preživljavanje (meseći)	Stand. greška	95% interval poverenja
Totalna tiroidektomija	187,1	7,8	171,8-202,3
Lobektomija i Dunhill op.	184,5	13,4	158,2-210,9

Log rank $p = 0,649$

Na Tabeli 76 i Grafikonu 16 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na iskustvo hirurga. Stope preživljavanja nisu bile zavisne u odnosu na iskustvo hirurga, odnosno dužinu specijalističkog staža.

Tabela 76. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na iskustvo hirurga

Period praćenja	Stopa preživljavanja specijalista do 10 godina (%)	Stopa preživljavanja specijalista preko 11 godina (%)
6 meseci	98,6	97,8
12 meseci	97,2	96,3
36 meseci	91,9	96,3
60 meseci	87,5	90,4
120 meseci	71,6	79,6



Grafikon 76. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na iskustvo hirurga

Na Tabeli 77 je prikazano prosečno vreme preživljavanja u odnosu na iskustvo hirurga.

Pacijenti koji su operisani od strane iskusnijih hirurga imali su duže prosečno vreme preživljavanja, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,243$.

Tabela 77. Srednje vreme opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na iskustvo hirurga

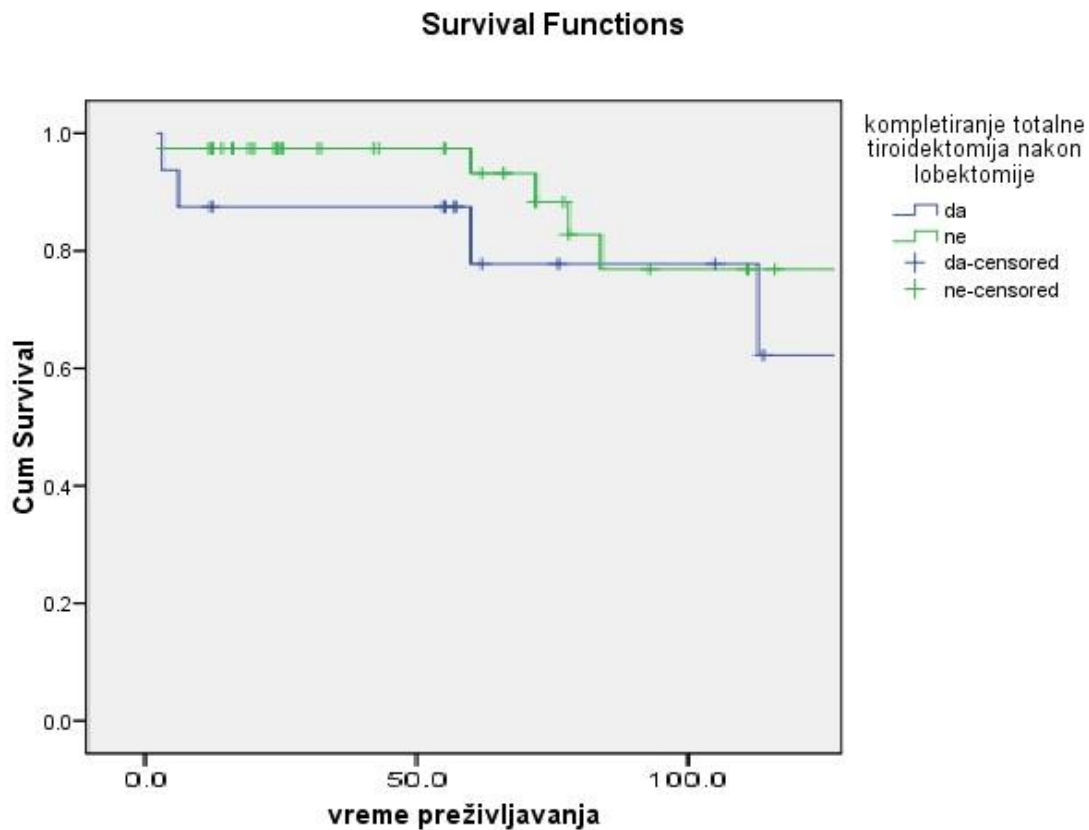
Godine specijalističkog staža	Prosečno preživljavanje (meseći)	Stand. greška	95% interval poverenja
Do 10 godina	161,1	11,8	138,1-184,2
Preko 10 godina	191,1	7,6	176,3-206,0

Log rank $p = 0,243$

Na Tabeli 78 i Grafikonu 17 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde kojima je načinjena lobektomija ili Dunhilova procedura kao inicijalna operacija. Pacijenti su poređeni u odnosu na to da li im je rađeno kompletiranje totalne tiroidektomije ili ne. Stope preživljavanja su bile veće kod pacijenata kojima nije načinjeno kompletiranje totalne tiroidektomije, ali ova razlika nije bila statistički značajna.

Tabela 78. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod kompletiranja totalne tiroidektomije (%)	Stopa preživljavanja kod lobektomije (%)
6 meseci	87,5	97,4
12 meseci	87,5	97,4
36 meseci	87,5	97,4
60 meseci	77,8	93,2
120 meseci	62,2	76,9



Grafikon 17. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije

Na Tabeli 79 je prikazano prosečno vreme preživljanja u odnosu na kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom. Kod pacijenata kojima nije načinjeno kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde bilo je duže prosečno vreme opšteg preživljanja, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Pacijenti kojima nije načinjeno kompletiranje totalne tiroidektomije nisu imali promene na kontralateralnoj strani, pa verovatno imali manje agrasivan tumor, i imali su duže vreme preživljanja, $p=0,185$.

Tabela 79. Srednje vreme opšteg preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije

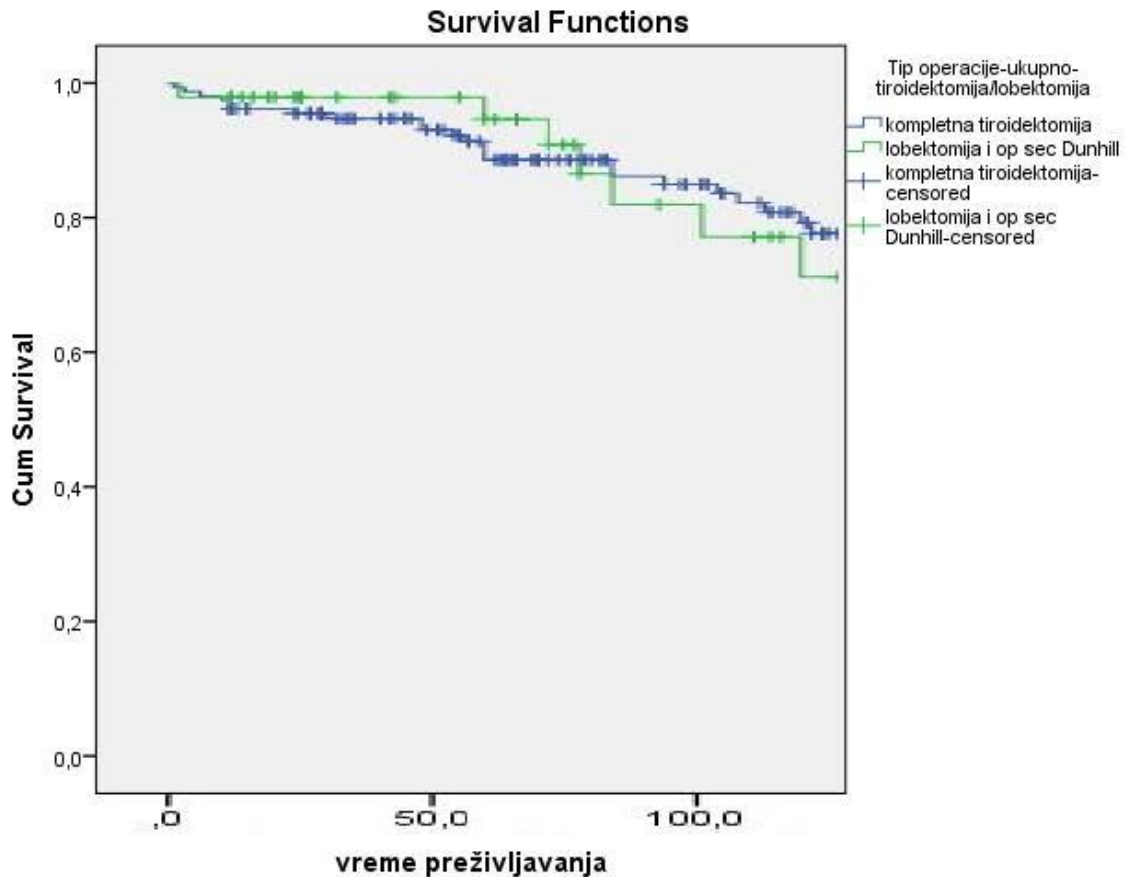
Kompletiranje totalne tiroidektomije	Prosečno preživljavanje (meseći)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	147,2	23,6	100,9-193,4
Ne	168,3	12,3	144,3-192,4

Log rank $p = 0,185$

Na Tabeli 80 i Grafikonu 18 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na to da li je načinjena kompletna tiroidektomija ili lobektomija, računajući i kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije. Stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde se nisu značajno razlikovale u odnosu na to da li je načinjena kompletra tiroidektomija ili lobektomija.

Tabela 80. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip operacije ukupno

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod kompletne tiroidektomije (%)	Stopa preživljavanja kod lobektomije (%)
6 meseci	98,1	97,9
12 meseci	96,2	97,9
36 meseci	94,7	97,9
60 meseci	88,6	94,6
120 meseci	79,2	71,2



Grafikon 18. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip operacije ukupno

Na Tabeli 81 je prikazano prosečno vreme preživljanja u odnosu na tip operacije kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom. Prosečno vreme preživljanja kod pacijenata kojima je načinjena kompletna tiroidektomija se nije statistički značajno razlikovalo u odnosu na pacijente kojima je načinjena samo lobektomija, $p=0,836$.

Tabela 81. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip operacije ukupno

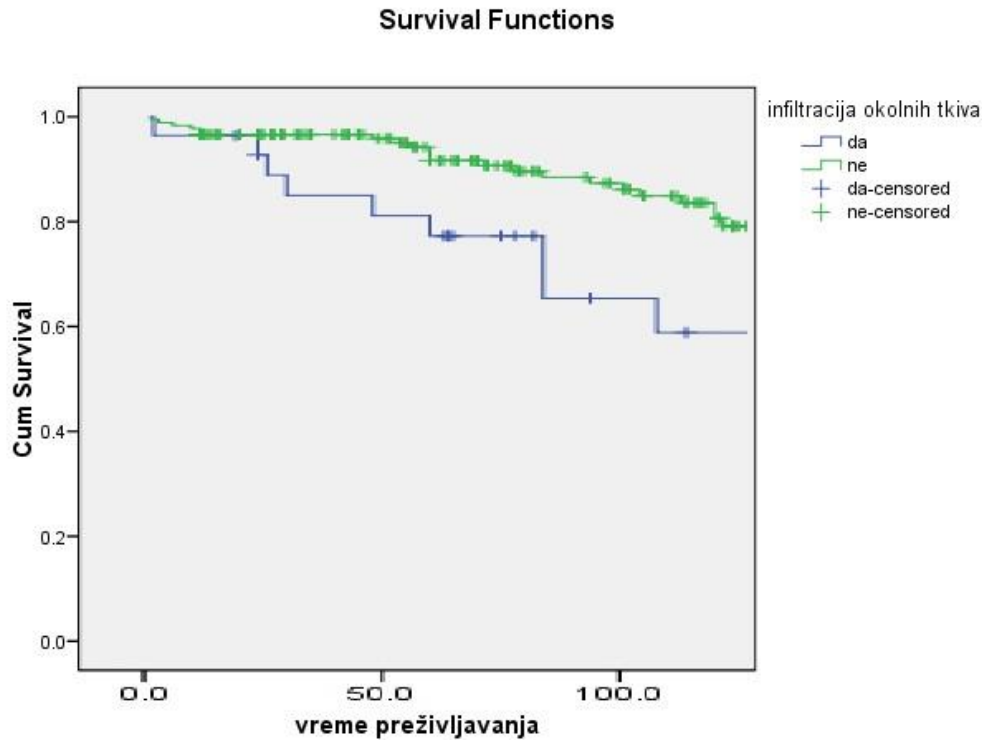
Tip operacije	Prosečno preživljanje (meseći)	Stand. greška	95% interval poverenja
Kompletna tiroidektomija	184,8	7,5	170,1-199,4
Lobektomija	190,5	14,2	162,6-218,4

Log rank $p = 0,836$

Na Tabeli 82 i Grafikonu 19 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu reoperaciju zbog lokalnog recidiva. Stope preživljavanja kod pacijenata kojima je rađena reoperacija zbog lokalnog recidiva su bile manje u svim periodima praćanja, a najveća razlika je bila na petogodišnjem nivou, 65,8% u odnosu na 92,2%.

Tabela 82. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na reoperaciju zbog lokalnog recidiva

Period praćanja	Stopa preživljavanja kod pacijenata kojima je rađena reoperacija (%)	Stopa preživljavanja kod pacijenata kojima nije rađena reoperacija (%)
6 meseci	89,5	98,9
12 meseci	89,5	97,3
36 meseci	84,2	96,0
60 meseci	65,8	92,2
120 meseci	65,8	78,7



Grafikon 19. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na reoperaciju zbog lokalnog recidiva

Na Tabeli 83 je prikazano prosečno vreme preživljanja u odnosu na reoperaciju zbog lokalnog recidiva. Ukoliko je rađena reoperacija zbog lokalnog recidiva preživljanja pacijenata je bilo statistički značajno kraće, 153,1 mesec u odnosu na 191,7 meseci, $p=0,029$ (Tabela 83). Pacijenti kojima je rađena reoperacija zbog lokalnog recidiva su imali invazivniju formu bolesti, pa je verovatno zbog toga i kraće vreme preživljanja.

Tabela 83. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na reoperaciju zbog lokalnog recidiva

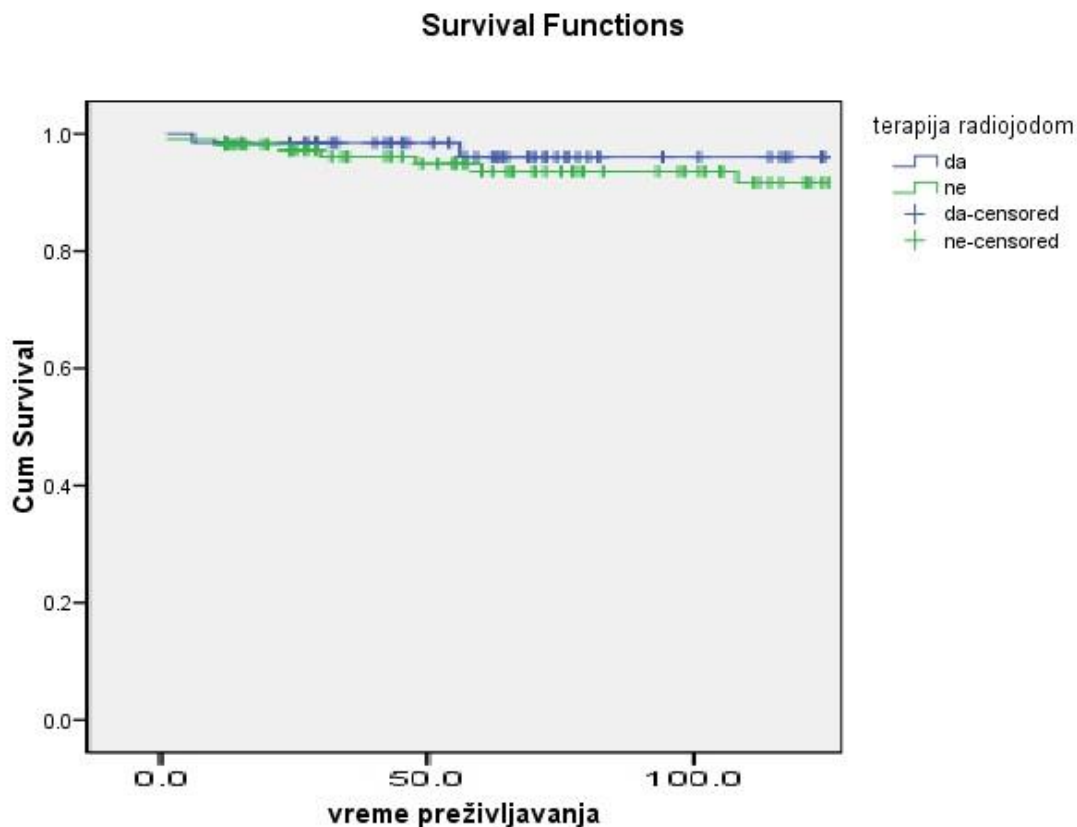
Reoperacija zbog lokalnog recidiva	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	153,1	20,9	111,9-194,1
Ne	191,7	6,8	178,3-205,1

Log rank $p = 0,029$

Na Tabeli 84 i Grafikonu 20 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na primenu ablativnu radiojod terapiju nakon hirurškog lečenja. Stope preživljavanja kod pacijenata kojima je primenjena i kojima nije primenjena radiojod terapija je približno ista u svim posmatranim periodima.

Tabela 84. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na primenu radiojod terapiju

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod primenjene radiojod terapije (%)	Stopa preživljavanja kod neprimenjene radiojod terapije (%)
6 meseci	98,5	99,1
12 meseci	98,5	98,2
36 meseci	98,5	96,1
60 meseci	96,1	93,6
120 meseci	96,1	91,7



Grafikon 20. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na primenu radiojod terapije

Na Tabeli 85 je prikazano prosečno vreme preživljanja u odnosu na primenu radiojod terapije. Prosečno vreme preživljanje se nije statistički značajno razlikovalo između pacijenata kojima je primenjena i onima kojima nije primenjena radiojod terapija, $p=0,424$.

Tabela 85. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na primenu radiojod terapije

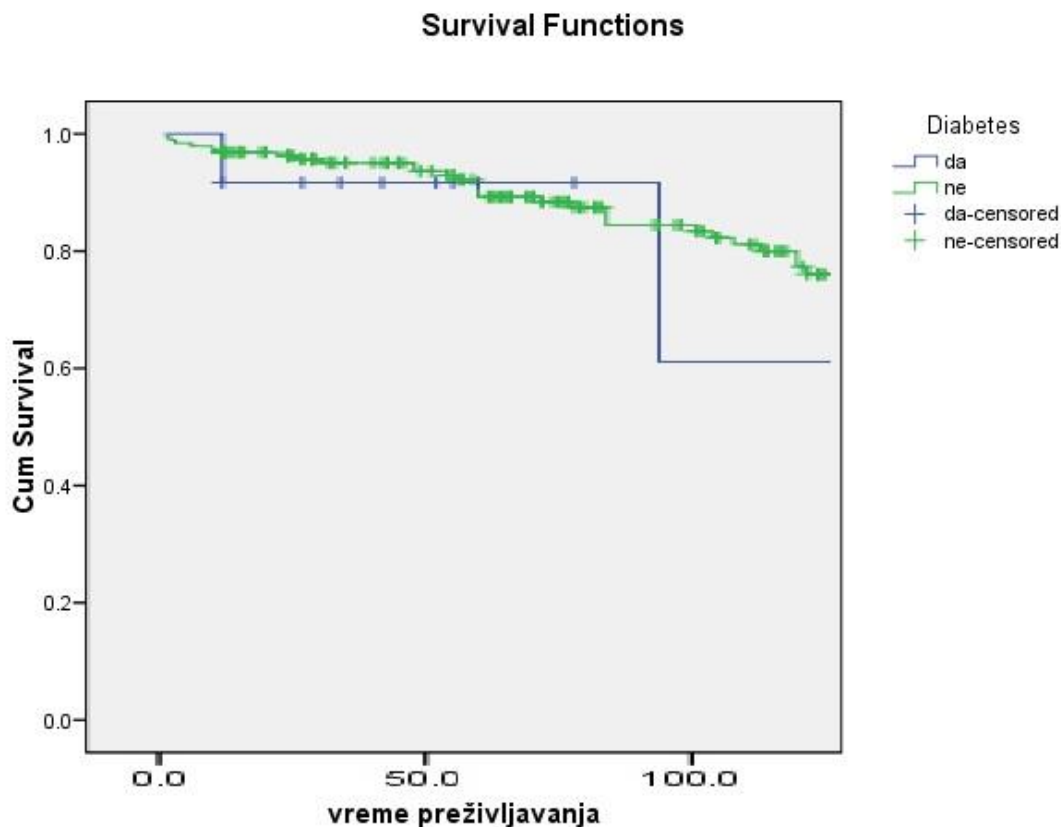
Primena radiojod terapije	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	223,3	5,3	212,9-233,8
Ne	218,6	5,6	207,6-229,6

Log rank $p = 0,424$

Na Tabeli 86 i Grafikonu 21 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na prisutan dijabetes melitus.

Tabela 86. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na dijabetes melitus

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod pacijenata sa dijabetes melitusom (%)	Stopa preživljavanja kod pacijenata bez dijabetes melitusa (%)
6 meseci	100,0	97,9
12 meseci	91,7	96,9
36 meseci	91,7	95,0
60 meseci	91,7	89,3
120 meseci	91,1	77,4



Grafikon 21. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na dijabetes melitus

Prosečno preživljanja pacijenata sa nakon operacije oksifilnog karcinoma štitaste žlezde pacijenata koji imaju i dijabetes melitus je bilo kraće u odnosu na one koji nisu imali dijabetes melitus, 153,8 u odnosu na 190,1 mesec, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,296$ (Tabela 87).

Tabela 87. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na dijabetes melitus

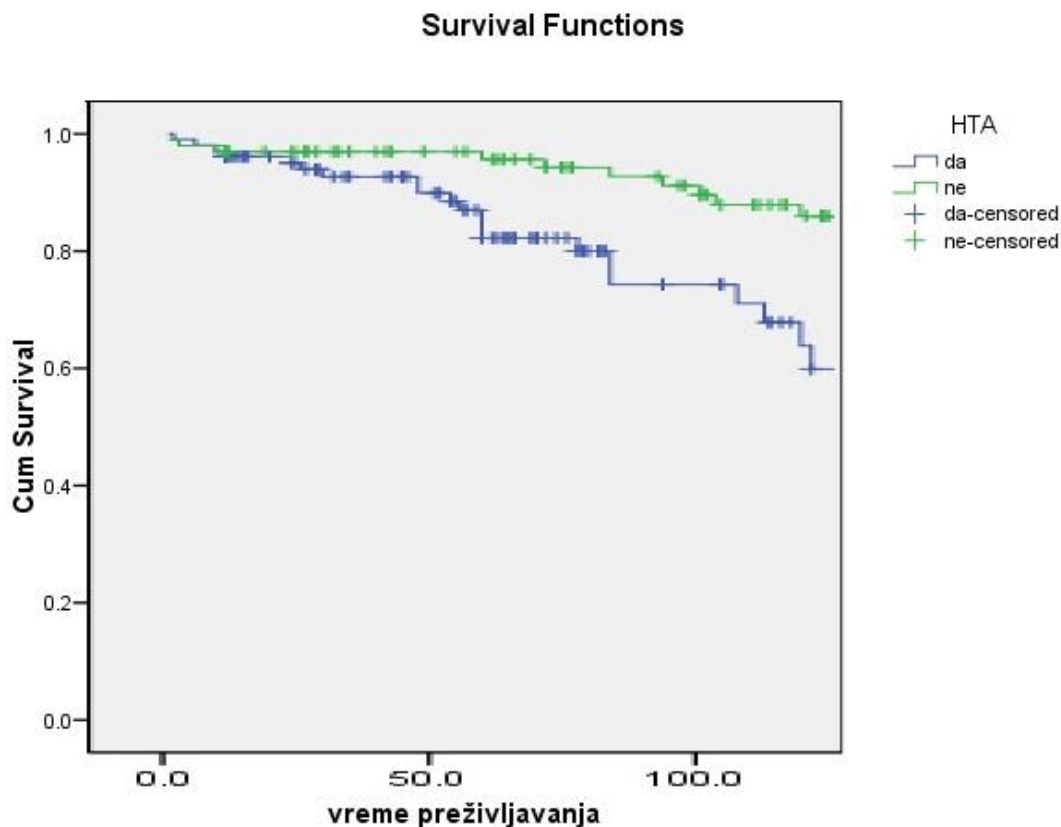
Dijabetes melitus	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	153,8	29,9	95,1-212,4
Ne	190,1	6,8	176,8-203,4

Log rank $p = 0,296$

Na Tabeli 88 i Grafikonu 22 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na pridruženu arterijsku hipertenziju. Pacijenti koji nisu imali arterijsku hipertenziju imali su veće stoper preživljavanja, sa najvećom razlikom na desetogodišnjem nivou, 86% u odnosu na 63,9%.

Tabela 88. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridruženu arterijsku hipertenziju

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod pacijenata sa HTA (%)	Stopa preživljavanja kod pacijenata bez HTA (%)
6 meseci	98,1	98,0
12 meseci	96,2	97,0
36 meseci	92,7	97,0
60 meseci	82,2	95,7
120 meseci	63,9	86,0



Grafikon 22. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridruženu arterijsku hipertenziju

Na Tabeli 89 je prikazano prosečno vreme preživljanja u odnosu pridruženu arterijsku hipertenziju. Pacijenti koji su pored oksifilnog karcinoma imali i pridruženu arterijsku hipertenziju imali su statistički značajno kraće prosečno vreme preživljanja, 150 u odnosu na 206,8 meseci, $p=0,001$.

Tabela 89. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridruženu arterijsku hipertenziju

HTA	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	150,0	9,8	130,9-169,2
Odsutna	206,8	7,2	192,8-220,9

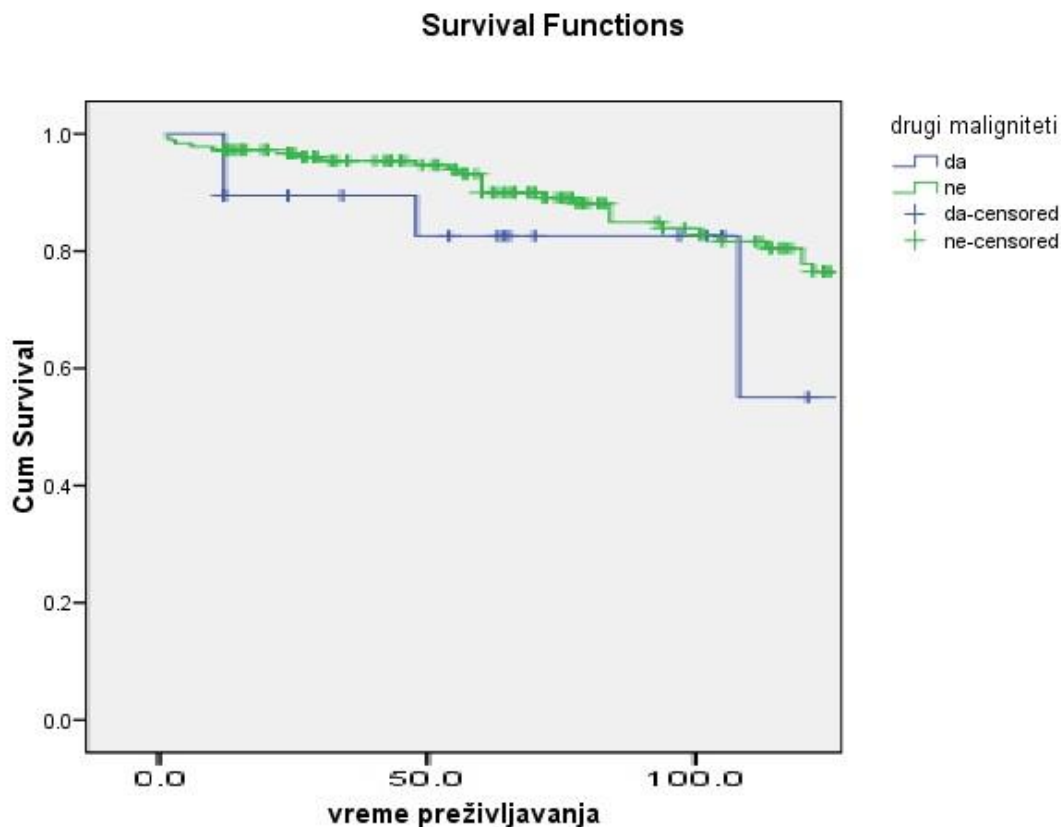
Log rank $p = 0,001$

Na Tabeli 90 i Grafikonu 23 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na pridružene druge malignitete.

Pacijenti koji su imali i druge malignitete pored oksifilnog karcinoma štitaste žlezde imali su manje stope preživljavanja, a najveća razlika je bila na desetogodišnjem nivou, 55,1% u odnosu na 77,8%.

Tabela 90. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridružene druge malignitete

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutnih drugih maligniteta (%)	Stopa preživljavanja kod odsutnih drugih maligniteta (%)
6 meseci	100,0	97,8
12 meseci	89,5	97,3
36 meseci	89,5	95,4
60 meseci	82,6	90,0
120 meseci	55,1	77,8



Grafikon 90. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridružene druge malignitete

Na Tabeli 91 je prikazano prosečno vreme preživljanja u odnosu na pridružene druge malignitete. Prosečno vreme preživljanja kod pacijenata sa pridruženim i drugim malignitetima je bilo kraće u odnosu na one koji nisu imali, 109,2 u odnosu na 189,1, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,226$.

Tabela 91. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridružene druge malignitete

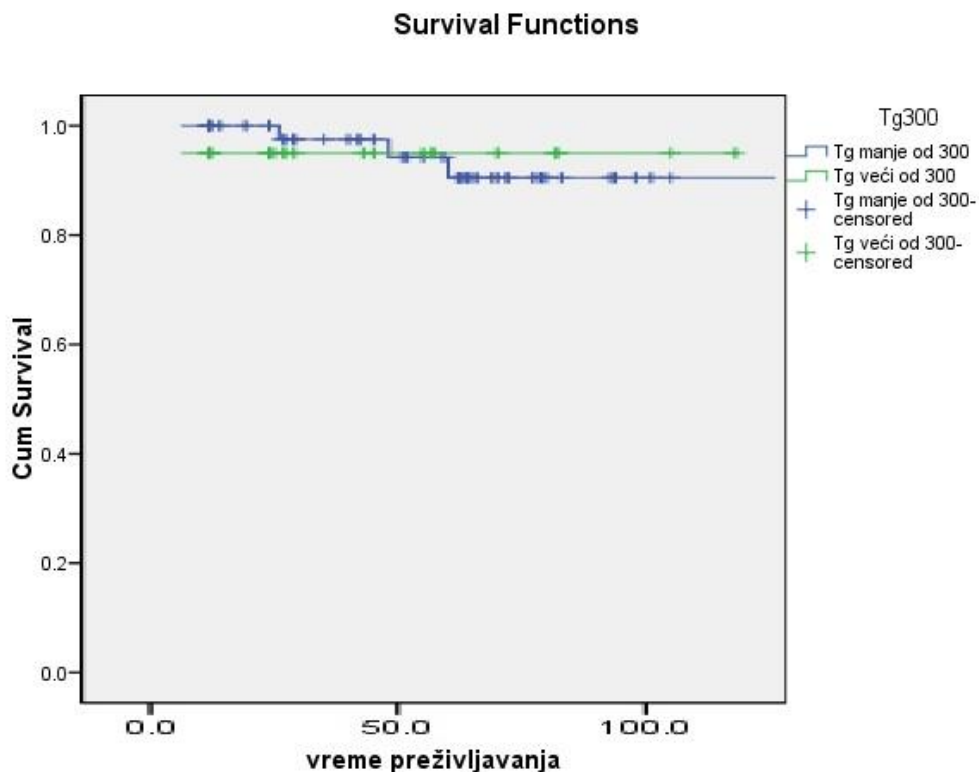
Drugi maligniteti	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	109,2	11,2	87,2-131,1
Ne	189,1	7,0	175,3-202,8

Log rank $p = 0,226$

Na Tabeli 92 i Grafikonu 24 su prikazane stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na preoperativne vrednost tireoglobulina. U grupi pacijenata sa tireoglobulinom preko 300 ng/l bio je samo jedan pacijent sa smrtnim ishodom, koji je preminuo nakon 6 meseci.

Tabela 92. Stope preživljavanja obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na preoperativne vrednosti tireoglobulina

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod tireoglobulina < 300 (%)	Stopa preživljavanja kod tireoglobulina > 300 (%)
6 meseci	100,0	95,0
12 meseci	100,0	95,0
36 meseci	97,5	95,0
60 meseci	90,5	95,0
120 meseci	90,5	95,0



Grafikon 24. Kaplan-Majerova kriva opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na preoperativne vrednosti tireoglobulina

Na Tabeli 93 je prikazano prosečno vreme preživljanja u odnosu na preoperativne vrednosti tireoglobulina. Pacijenti koji su preoperativno imali vrednosti tireoglobulina manje od 300 imali su duže prosečno vreme preživljanja (158,7 u odnosu na 112,4 meseci) ali ova razlika nije bila statistički značajna, zbog samo jednog smrtnog slučaja u grupi sa preoperativnim vrednostima tireoglobulina preko 300, $p=0,925$.

Tabela 93. Srednje vreme opšteg preživljanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na preoperativne vrednosti tireoglobulina

Tireoglobulin	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
< 300	158,7	27,9	103,9-213,5
> 300	112,4	5,6	101,7-123,1

Log rank $p = 0,925$

Na Tabeli 94 prikazani su rezultati univarijante logističke regresione analize za opšte preživljavanje kod pacijenata sa oksifilnim karcinom štitaste žlezde. Kao što se može videti sa preživljavanjem statistički značajno su bili povezani: uzrast obolelih, T stadijum, tip tumora, veličina tumora, zahvaćenost oba lobusa, infiltracija okolnih tkiva, reoperacija zbog lokalnog recidiva i arterijska hipertenzija. Sa druge strane sa preživljavanjem nisu bili statistički značajno povezani pol bolesnika, trajanje bolesti, N, stadijum, invazija kapsule, vaskularna invazija, multicentričnost, tip operacije inicijalno i ukupno, iskustvo hirurga, kompletiranje nakon totalne tiroidektomije, radiojod terapija, prisutni drugi maligniteti i preoperativna vrednost tireoglobulina.

Tabela 94. Rezultati univarijantne logističke regresione analize za opšte preživljavanja od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Varijabla	<i>p</i>	OR	95% Inetrval poverenja
Pol (<i>muškarci vs. žene</i>)	0,281	0,67	0,32 - 1,39
Uzrast (<i>godine</i>) (<54 vs. ≥55)	0,001	8,92	3,63 – 21,92
Trajanje bolesti (<i>godine</i>) (<5 vs. ≥5)	0,421	1,31	0,68 - 2,53
T stadijum (<i>T1 i T2 vs. T3 i T4</i>)	0,001	4,47	2,03 – 9,82
N stadijum (<i>N0 i Nx vs. N1a i N1b</i>)	0,601	1,46	0,35 – 6,11
Tip tumora (<i>minimalno vs. široko invazivni</i>)	0,044	1,96	1,01 – 3,79
Veličina tumora (<i>mm</i>) (≤39 vs. >40)	0,004	4,19	1,57 – 11,19
Invazija kapsule (<i>da vs. ne</i>)	0,38	1,42	0,65 – 3,11
Vaskularna invazija (<i>da vs. ne</i>)	0,287	0,61	0,25 – 1,50
Multicentičnost (<i>ne vs. da</i>)	0,104	1,84	0,88 – 3,85
Zahvaćenost oba lobusa (<i>da vs. ne</i>)	0,004	2,93	1,4 – 6,12
Infiltracija okolnih tkiva (<i>da vs. ne</i>)	0,003	0,35	0,17 – 0,7
Tip operacije inicijalno (<i>totalna tiroidektomija vs. lobektomija i op sec. Dunhill</i>)	0,65	1,18	0,56 – 2,48
Kompletiranje nakon lobektomije (<i>da vs. ne</i>)	0,19	0,44	0,12 – 1,53
Tip operacije ukupno (<i>totalna tiroidektomija vs. lobektomija i op sec. Dunhill</i>)	0,836	0,92	0,4 – 2,09
Reoperacija zbog lokalnog recidiva (<i>da vs. ne</i>)	0,035	0,407	0,17 – 0,94
Hirurg (<i>godine iskustva</i>) (<10 vs. 10+)	0,25	0,66	0,32 – 1,33
Radiojod terapija (<i>da vs. ne</i>)	0,43	1,88	0,39 – 9,08
Dijabetes melitus (<i>da vs. ne</i>)	0,3	0,53	0,16 – 1,77
Arterijska hipertenzija (<i>da vs. ne</i>)	0,002	0,32	0,16 – 0,65
Drugi maligniteti (<i>da vs. ne</i>)	0,275	0,55	0,19 – 1,59
Tireoglobulin (<300 vs. > 300)	0,925	1,11	0,11 – 10,9

Primenom multivarijantne logističke regresione analize u koju su uključene sve varijable koje su bile povezane sa dužinom preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde na nivou značajnosti $p \leq 0,05$, kao nezavisni prediktori preživljavanja

izdvojile su starost ispod 54 godine, niži T stadijum bolesti (T1 i T2) i zahvaćenost jednog lobus kao pozitivni prediktivni faktori, a reoperacija zbog lokalnog recidiva kao negativni prediktivni faktor (Tabela 95). S obzirom da u trenutku primarne operacije nije poznato da li će se raditi reoperacija zbog lokalnog recidiva, posebna multivarijantna regresiona analiza je sprovedena bez učešća ove varijable (Tabela 96). Tada su se kao nezavisni pozitivni prediktori preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde uzrast manji od 54 godine, T stadijum T1 i T2 i zahvaćenost samo jednog lobusa.

Tabela 95. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize (sa reoperacijom)

Varijabla	<i>p</i>	OR	95% Inetrval poverenja
Uzrast (<i>godine</i>) (<54 vs. ≥55)	0,002	5,92	1,95 – 17,96
T stadijum (<i>T1 i T2 vs. T3 i T4</i>)	0,002	4,31	1,67 – 11,09
Zahvaćenost oba lobusa (<i>ne vs. da</i>)	0,005	3,29	1,42 – 7,62
Reoperacija zbog lokalnog recidiva (<i>da vs. ne</i>)	0,016	0,3	0,11 – 0,79

Tabela 96. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize (bez reoperacije)

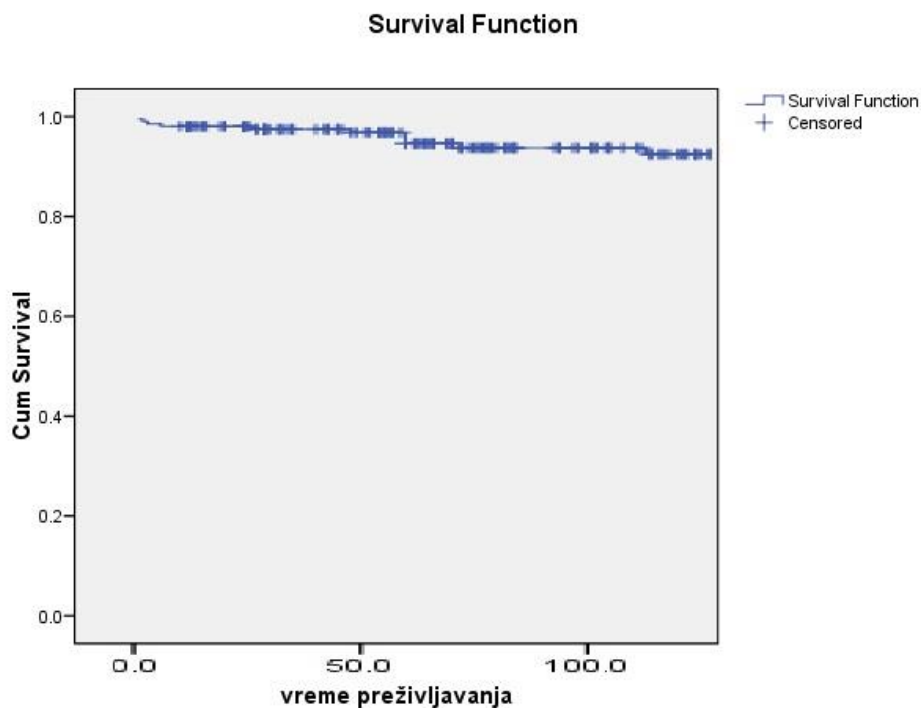
Varijabla	<i>p</i>	OR	95% Inetrval poverenja
Uzrast (<i>godine</i>) (<54 vs. ≥55)	0,002	6,35	2,01 – 20,09
T stadijum (<i>T1 i T2 vs. T3 i T4</i>)	0,003	4,11	1,63 – 10,37
Zahvaćenost oba lobusa (<i>ne vs. da</i>)	0,01	2,98	1,3 – 6,82

4.5. Preživljavanje vezano za bolest (*Cancer specific survival*)

Na Tabeli 97 i Grafikonu 25 prikazane su stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinom štitaste žlezde. U toku prvih 6 meseci nakon operacije bilo je 4 smrtna slučaja kojima je kao uzrok smrti bio tumor štitaste žlezde, pa je šestomesečno i jednogodišnje preživljavanje iznosilo 98%.

Tabela 97. Stope preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Period praćenja	Stopa preživljavanja vezanog za bolest (%)
6 meseci	98,0
12 meseci	98,0
36 meseci	97,5
60 meseci	94,6
120 meseci	92,5



Grafikon 25. Kaplan-Majerova kriva preživljanja vezanog za boleest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Prosečno vreme preživljanja vezanog za boleest je iznosilo 216,4 meseci. (Tabela 98)

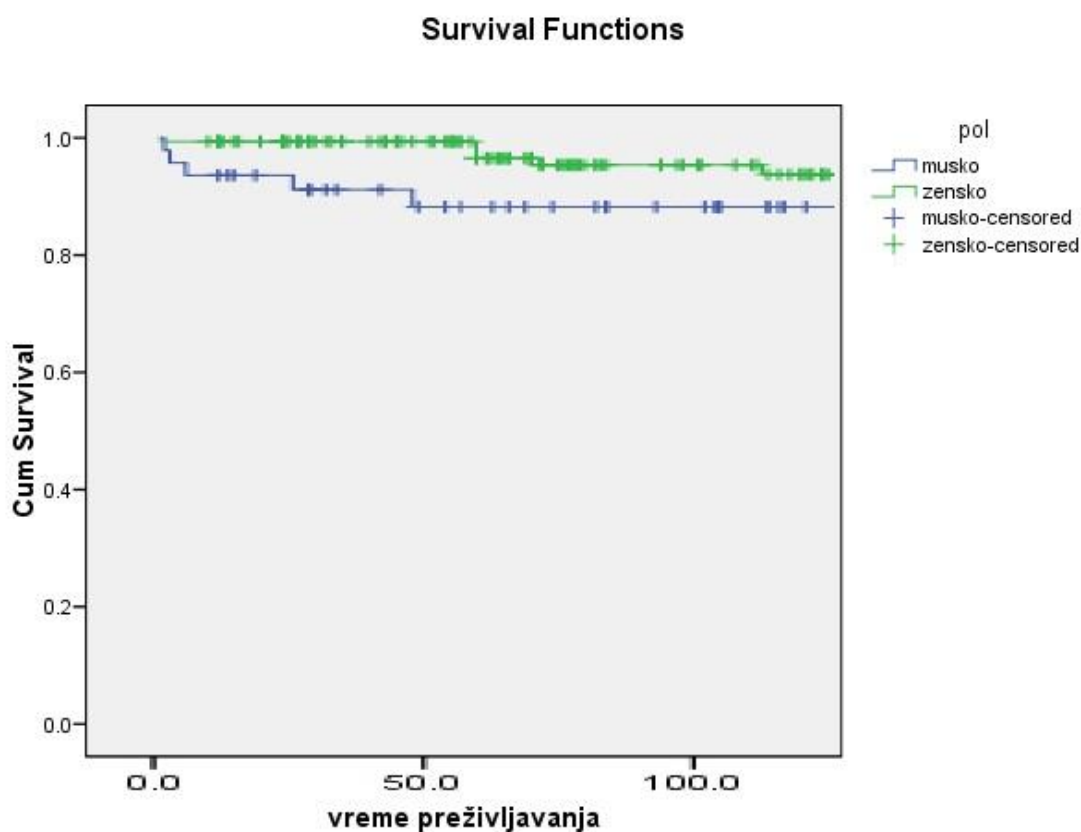
Tabela 98. Srednje vreme preživljanja vezanog za boleest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
216,4	4,7	207,1-225,7

Na tabeli 99 i grafikonu 26 prikazane su stope preživljanja vezanog za boleest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pol. Muškarci su imali manje stope preživljanja tokom celog perioda praćećnja, ali nije statistički značajna.

Tabela 99. Stope preživljanja vezanog za boleost obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pol

Period praćenja	Stopa preživljanja za žene (%)	Stopa preživljanja za muškarce (%)
6 meseci	99,4	93,6
12 meseci	99,4	93,6
36 meseci	99,4	91,2
60 meseci	96,5	88,2
120 meseci	93,8	88,2



Grafikon 26. Kaplan-Majerova kriva preživljanja vezanog za boleost kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pol

Prosečno vreme preživljavanja vezanog za bolest je bilo duže za 25 meseci kod osoba ženskog pola u odnosu na muškarce, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,114$

(Tabela 100)

Tabela 100. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pol

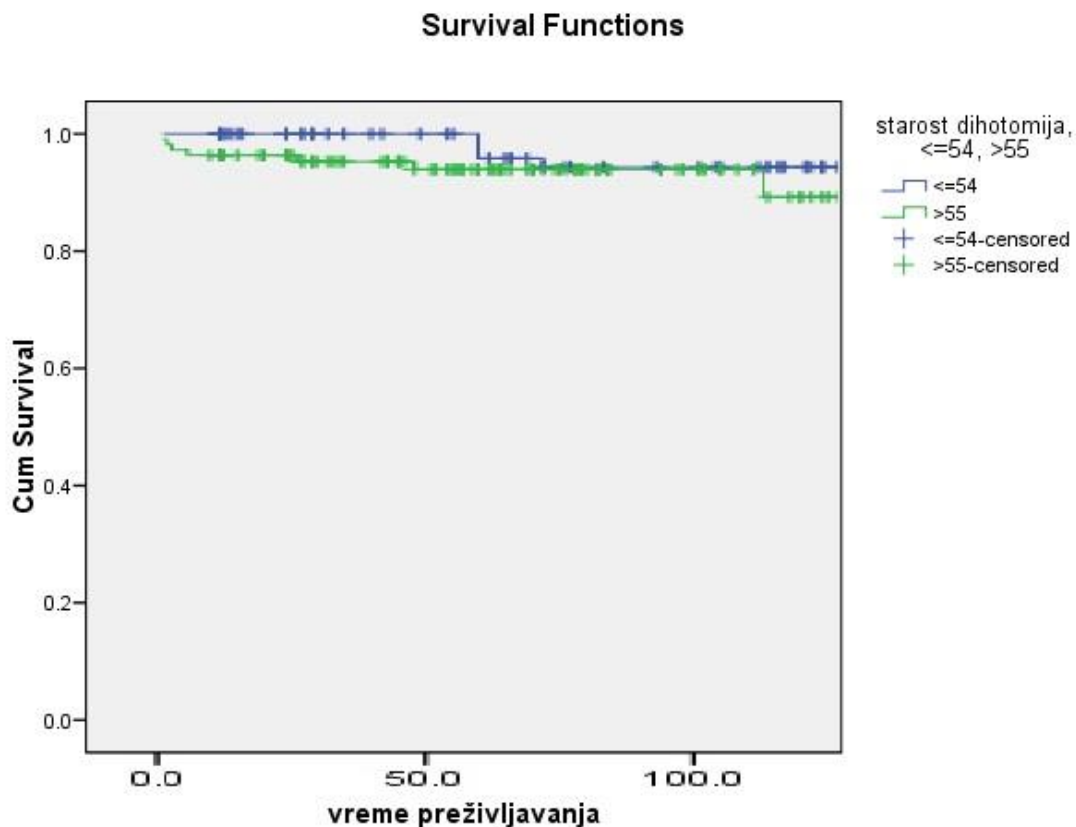
Pol	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Žene	219,1	5,1	209,1-229,1
Muškarci	194,6	9,9	175,2-213,9

Log rank $p = 0,114$

Na tabeli 101 i grafikonu 27 prikazane su stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na starost. Dihotomoja je napravljena u odnosu na 55 godina. U grupi pacijenata mlađih od 54 godine prva smrt kao posledica tumora štitaste žlezde je nastala nakon 5 godina, dok je kod starijih od 55 godina prva smrt nastala nakon 1 meseca. Stope preživljavanja vezanog za bolest su bile manje u svim posmatranim periodima u grupi starijih od 55 godina.

Tabela 102. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na starost

Period praćenja	Stopa preživljavanja < 54 godina (%)	Stopa preživljavanja ≥ 55 godina (%)
6 meseci	100,0	96,4
12 meseci	100,0	96,4
36 meseci	100,0	95,3
60 meseci	95,8	93,9
120 meseci	94,3	89,2



Grafikon 27. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na starost

Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest je bilo statistički značajno kod osoba koje su bile mlađe od 54 godine, i ova razlika je iznosila 45 meseci, $p=0,045$ (Tabela 103)

Tabela 103. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na starost

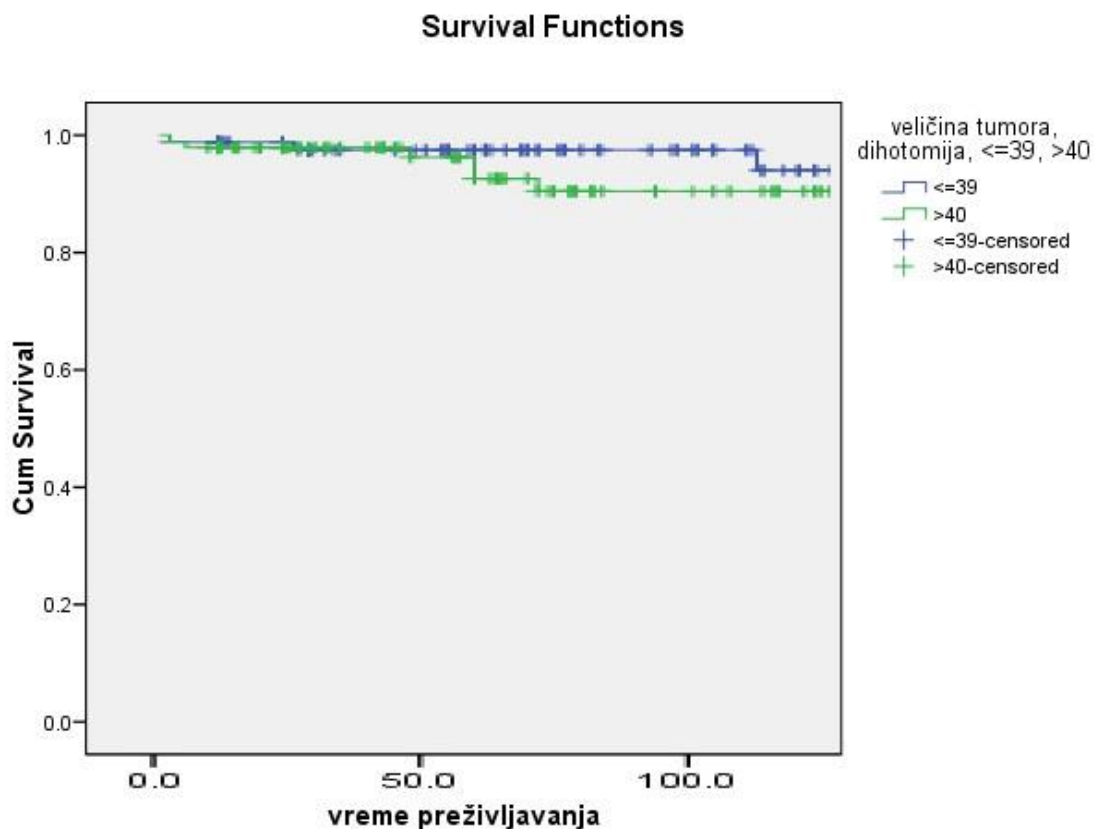
Starost	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
< 54 god	224,3	4,7	215,1-233,5
≥ 55 god	179,2	9,5	160,6-197,9

Log rank $p = 0,045$

Na tabeli 104 i grafikonu 28 prikazane su stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na veličinu tumora. Dihotomija je napravljena u odnosu na prosečnu veličinu tumora, koja je iznosila 40 mm. Stope preživljavanja su u svi posmatranim periodima bile približno iste u odnosu na veličinu tumora.

Tabela 104. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na veličinu tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja < od 39 mm (%)	Stopa preživljavanja ≥ 40 mm (%)
6 meseci	98,8	97,9
12 meseci	98,8	97,9
36 meseci	97,5	97,9
60 meseci	97,5	92,6
120 meseci	94,0	90,5



Grafikon 28. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na veličinu tumora

Prosečno vreme preživljavanja je u grupi pacijenata koji su imali primarni tumor manji od 39 mm iznosilo 197 meseci, dok je u grupi sa tumorom većim od 40 mm iznosilo 188,2 meseci. Ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,318$ (Tabela 105).

Tabela 105. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na veličinu tumora

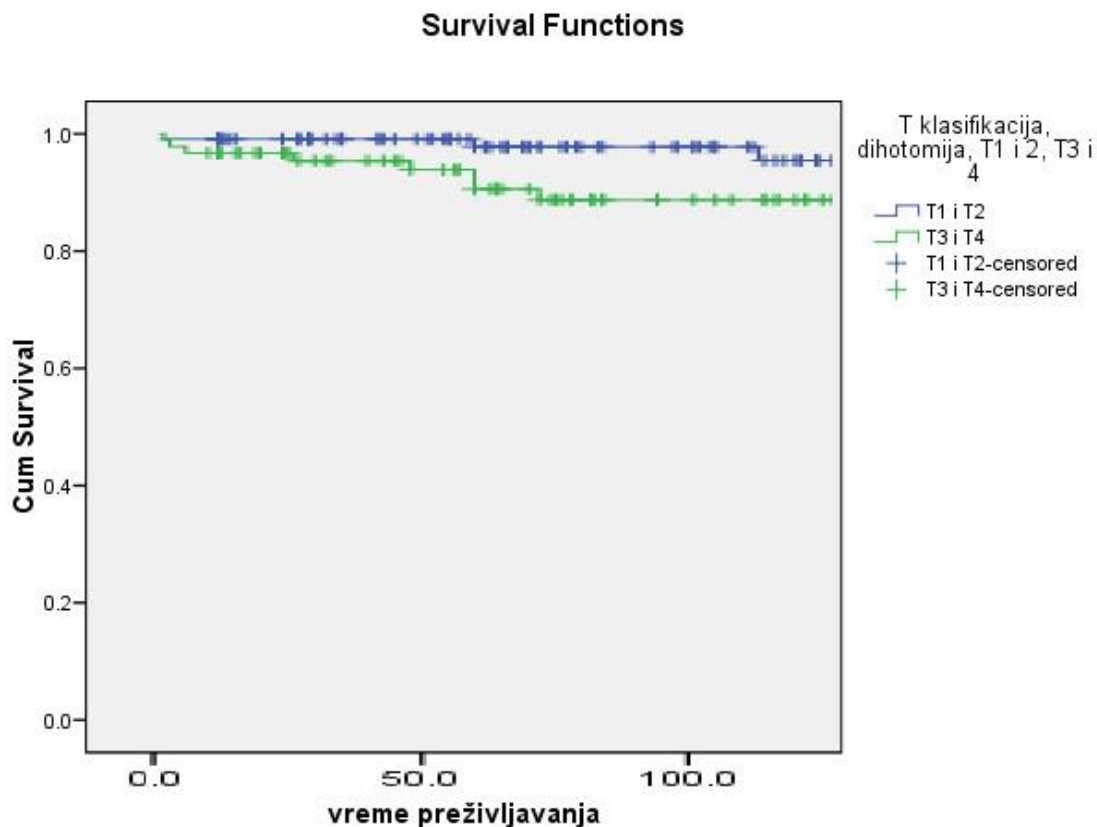
Veličina tumora	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
< 39	197,0	4,6	188,0-205,9
≥ 40	188,2	5,8	176,9-199,6

Log rank $p = 0,318$

Da bi se ispitao uticaj stadijuma tumora na preživljavanje vezano za bolest pacijenti su podeljeni u dve grupe, grupu pacijenata sa stadijumom T1 i T2, i drugu grupu pacijenata sa stadijumom T3 i T4 (Tabela 106 i Grafikon 29). Preživljavanje pacijenata sa oksifilnim karcinomom nižeg stadijuma je bolje; nakon godinu dana 2,4% je veće preživljavanje, dok je ova razlika još veća kako vreme prolazi, i nakon 5 godina iznosi 7,2%.

Tabela 106. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na T stadijum tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja T1 I T2 stadijum (%)	Stopa preživljavanja T3 I T4 stadijum (%)
6 meseci	99,1	96,7
12 meseci	99,1	96,7
36 meseci	99,1	95,4
60 meseci	97,8	90,6
120 meseci	95,4	88,7



Grafikon 29. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na T stadijum tumora

Prosečno vreme preživljavanja vezanog za bolest je u grupi pacijenata koji su imali primarni tumor u T1 ili T2 stadijumu je iznosilo 226,8 meseci, dok je u grupi sa tumorom u stadijumu T3 ili T4 iznosilo 202,1 mesec. Ova razlika je bila statistički značajna, $p=0,018$ (Tabela 107).

Tabela 107. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na T stadijum tumora

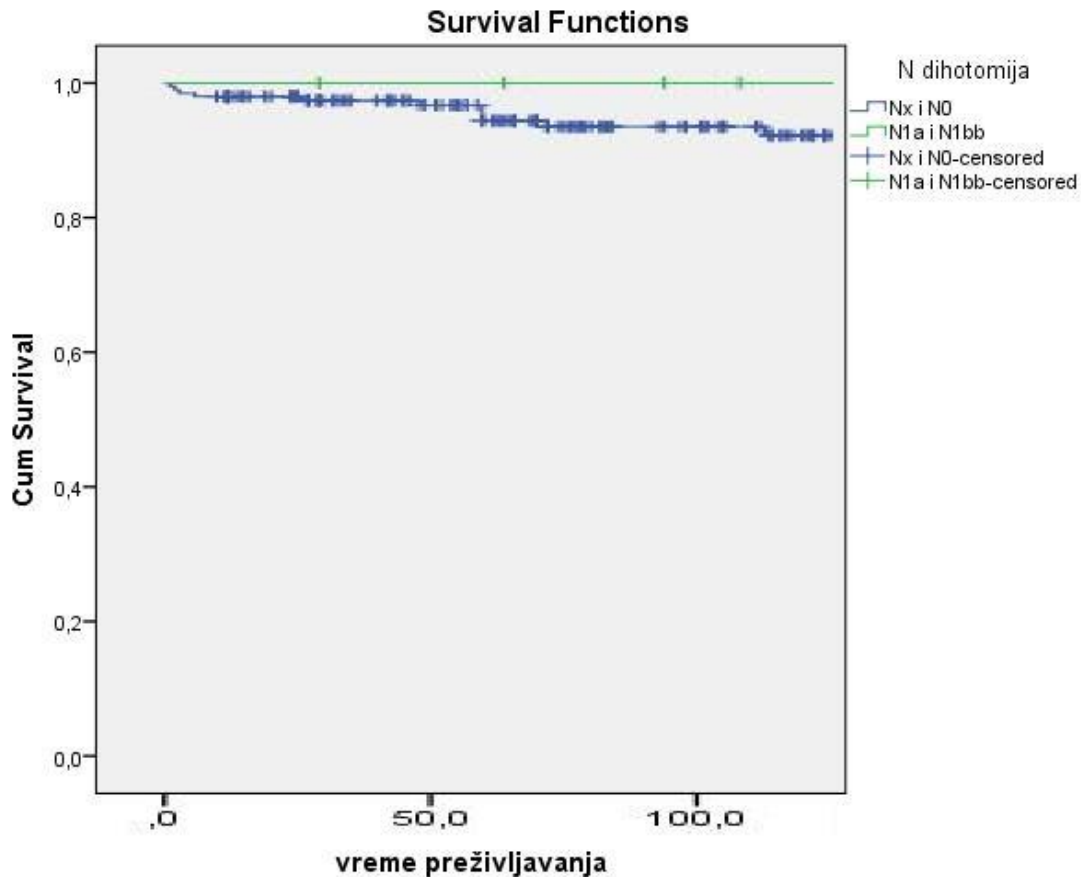
T stadijum	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
T1 i T2	226,8	4,1	218,7-234,9
T3 i T4	202,1	8,5	185,5-218,8

Log rank $p = 0,018$

Na Tabeli 108 i Grafikonu 30 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest u odnosu na N stadijum bolesti na inicijalnoj operaciji. Pacijenti su podeljeni u dve grupe; grupu pacijenata sa N0 ili Nx stadijumom i grupu pacijenata sa N1a i N1b stadijumom. U grupi pacijenata koji su imali N1a ili N1b stadijum je bilo 6 pacijenata, od kojih je jedan preminuo od karcinoma štitaste žlezde, nakon 14 godina.

Tabela 108. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na N stadijum tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja Nx i N0 stadijum (%)	Stopa preživljavanja N1a i N1b stadijum (%)
6 meseci	98,0	100,0
12 meseci	98,0	100,0
36 meseci	97,4	100,0
60 meseci	94,4	100,0
120 meseci	92,2	100,0



Grafikon 30. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na N stadijum tumora

Prosečno vreme preživljavanja vezanog za bolest je u grupi pacijenata koji nisu imali dokazane metastaze u regionalnim limfnim nodusima na inicijalnoj operacije je iznosilo 217,7 meseci, dok je u grupi sa dokazanim regionalnim limfogenim metastazama bilo 186,5 meseci. Ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,438$ (Tabela 109).

Tabela 109. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na N stadijum tumora

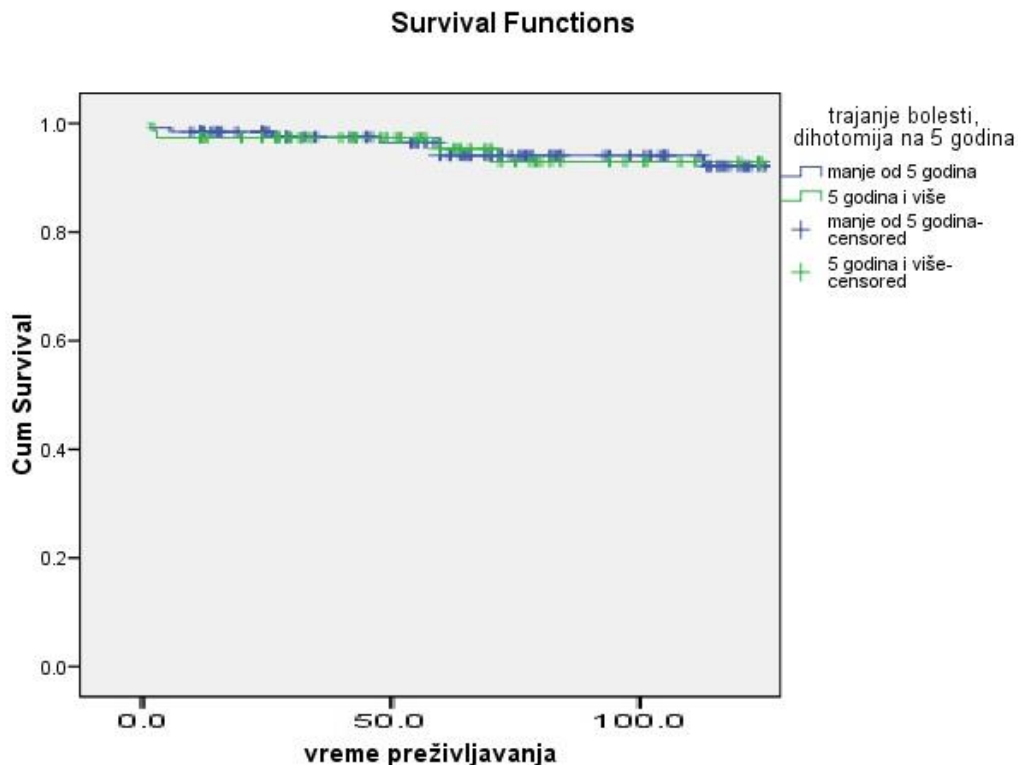
T stadijum	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Nx i N0	217,7	4,6	208,8-226,7
N1a i N1b	186,5	13,1	160,8-212,1

Log rank $p = 0,438$

Na Tabeli 110 i Grafikonu 31 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom u odnosu na dužinu trajanja bolesti. Pacijenti su podeljeni na dve grupe u odnosu na prosečno trajanje bolesti od 5 godina. U svim posmatranim periodima stope preživljavanja su bile približno slične.

Tabela 110. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vreme trajanja bolesti

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod	Stopa preživljavanja kod
	trajanja bolesti < 5 godina	trajanja bolesti ≥ 5 godina
	(%)	(%)
6 meseci	98,4	97,4
12 meseci	98,4	97,4
36 meseci	97,5	97,4
60 meseci	94,1	95,3
120 meseci	92,1	93,0



Grafikon 31. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vreme trajanja bolesti

Na Tabeli 111 je prikazano prosečno vreme preživljavanja vezanog za bolest u odnosu na dužinu trajanja bolesti. Prosečno vreme preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata kojima je dužina trajanja bolesti bila manja od 5 godina je iznosilo 216,7 meseci, a onima koji su promenu u štitastoj žlezdi imali duže pd 5 godina 212,8 meseci. Nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na dužinu trajanja bolesti, $p=0,941$.

Tabela 111. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na dužinu trajanja bolesti

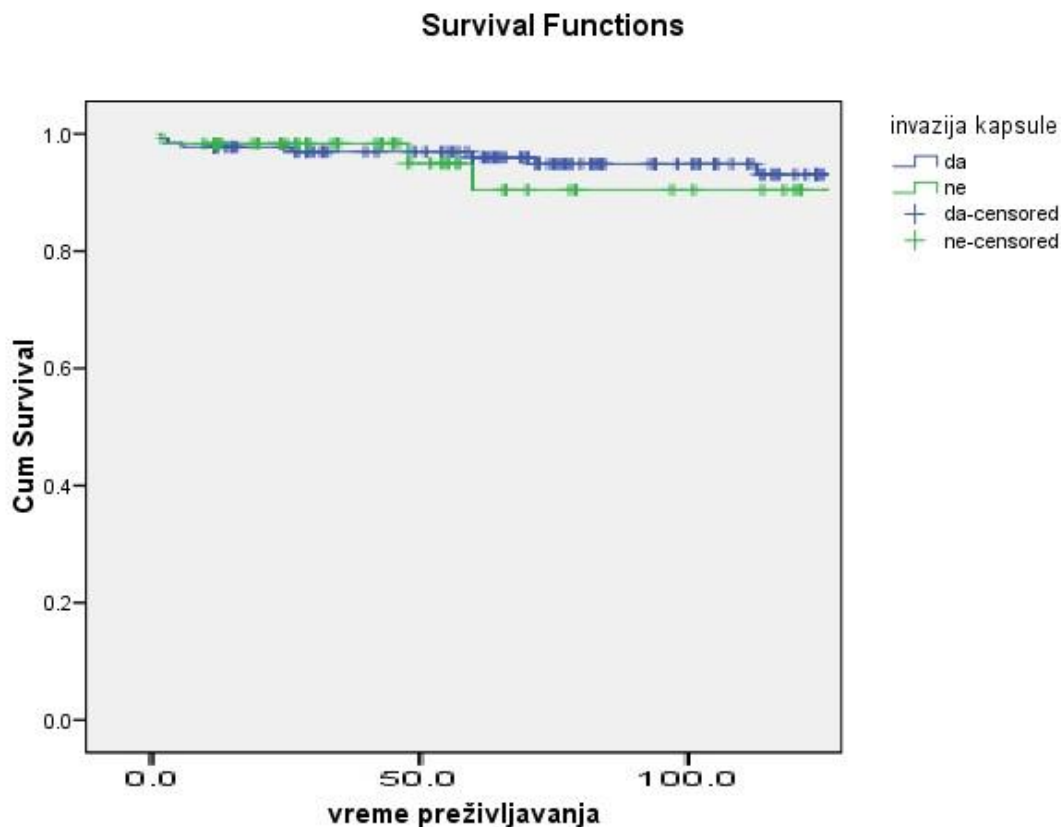
Trajanje bolesti	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
<5 godina	216,7	5,9	204,9-228,4
≥ 5 godina	212,8	7,8	197,5-228,2

Log rank $p = 0,941$

Na Tabeli 112 i Grafikonu 32 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom u odnosu na invaziju kapsule. Stope preživljavanja su u svim ispitivanim periodima bile približno iste u odnosu kod dve posmatrane grupe.

Tabela 112. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na invaziju kapsule

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutne invazije kapsule	Stopa preživljavanja kod odsutne invazije kapsule
	(%)	(%)
6 meseci	97,8	98,4
12 meseci	97,8	98,4
36 meseci	96,9	98,4
60 meseci	96,0	90,4
120 meseci	93,1	90,4



Grafikon 32. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na invaziju kapsule

Na Tabeli 113 je prikazano prosečno vreme preživljavanja vezanog za bolest u odnosu na invaziju kapsule. Kod pacijenata koji nisu imali invaziju kapsule prosečno preživljavanje je bilo nešto kraće, 197 u odnosu na 205,6 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,903$.

Tabela 113. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na invaziju kapsule

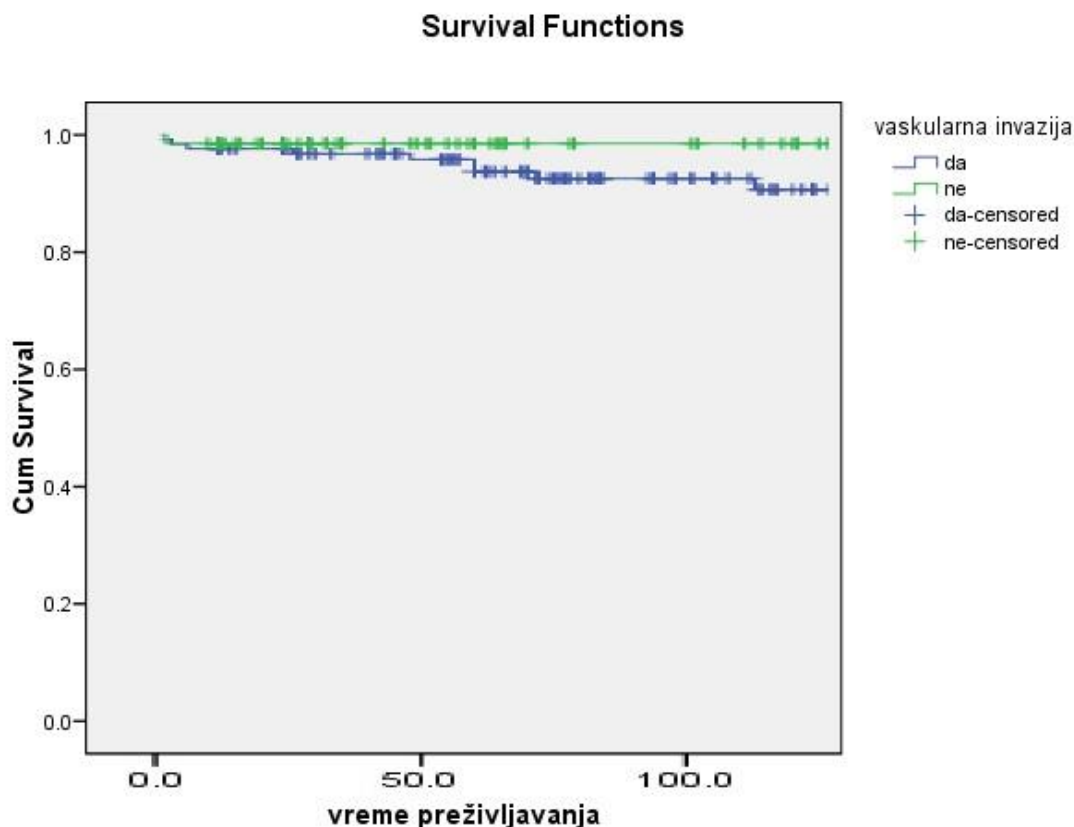
Invazija kapsule	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	205,6	5,3	195,3-215,9
Odsutna	197,0	9,1	179,1-214,9

Log rank $p = 0,903$

Na Tabeli 114 i Grafikonu 33 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na vaskularnu invaziju. U grupi pacijenata koji nisu imali vaskularnu invaziju zabeležen je samo jedan smrtni ishod kao posledica tumora štitaste žlezde, nakon 2 meseca od operacije.

Tabela 114. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vaskularnu invaziju

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutne vaskularne invazije (%)	Stopa preživljavanja kod odsutne vaskularne invazije (%)
6 meseci	97,6	98,5
12 meseci	97,6	98,5
36 meseci	96,8	98,5
60 meseci	93,7	98,8
120 meseci	90,7	98,5



Grafikon 33. Kaplan-Majerova kriva preživljanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vaskularnu invaziju

Na Tabeli 115 je prikazano prosečno vreme preživljanja vezanog za bolest u odnosu na vaskularnu invaziju. Pacijenti koji su imali vaskularnu invaziju tumora imali su kraće prosečno vreme preživljanja, 201,2 meseci u odnosu na 209,9 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,113$.

Tabela 115. Srednje vreme preživljanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vaskularnu invaziju

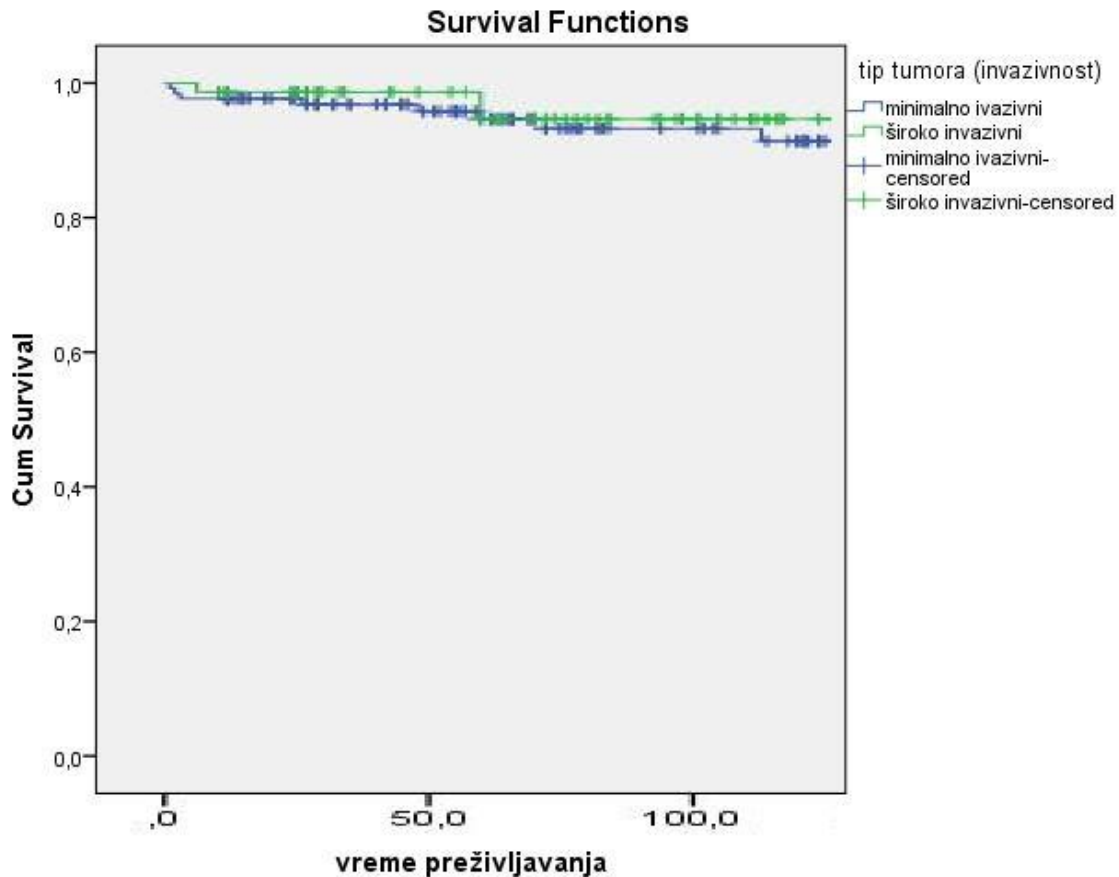
Vaskularna invazija	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	201,2	6,0	189,5-212,9
Odsutna	209,9	3,1	203,9-215,9

Log rank $p = 0,113$

Na Tabeli 116 i Grafikonu 34 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na tip tumora, odnosno da li se radi o minimalno invazivnom ili široko invazivnom tumoru. Preživljavanje vezano za bolest se nije razlikovalo u odnosu na tip tumora.

Tabela 116. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod minimalno invazivnog tumora (%)	Stopa preživljavanja kod široko invazivnog tumora (%)
6 meseci	97,7	98,7
12 meseci	97,7	98,7
36 meseci	96,8	98,7
60 meseci	94,6	94,6
120 meseci	91,4	94,6



Grafikon 34. Kaplan-Majerova kriva preživljanja vezanog za boleest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip tumora

Na Tabeli 117 je prikazano prosečno vreme preživljanja vezanog za boleest u odnosu na tip tumora. Prosečno vreme preživljanja vezanog za boleest se nije statistički značajno razlikovalo u odnosu na tip tumora, $p=0,682$.

Tabela 117. Srednje vreme preživljanja vezanog za boleest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip tumora

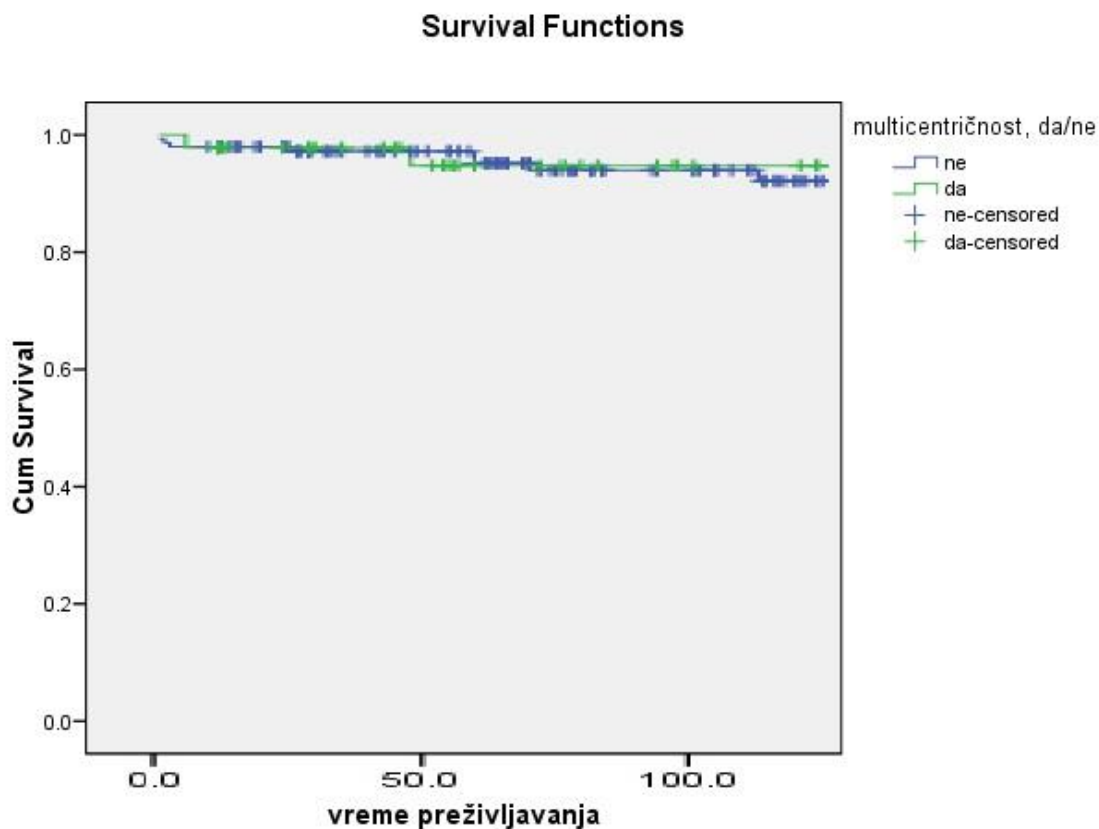
Tip tumora	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Minimalno invazivni	212,7	5,9	201,2-224,3
Široko invazivni	218,3	7,7	203,1-233,5

Log rank $p = 0,682$

Na Tabeli 118 i Grafikonu 35 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na multicentričnost tumora, odnosno prisustvo jednog ili više fokusa karcinoma. Stope preživljavanja vezanog za bolest su bile na približno istom nivou u svim posmatranim periodima.

Tabela 118. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na multicentričnost tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutne multicentričnosti tumora (%)	Stopa preživljavanja kod odsutne multicentričnosti tumora (%)
6 meseci	97,8	98,0
12 meseci	97,8	98,0
36 meseci	97,8	97,2
60 meseci	94,8	95,2
120 meseci	94,8	92,1



Grafikon 35. Kaplan-Majerova kriva preživljanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na multicentričnost tumora

Na Tabeli 119 je prikazano prosečno vreme preživljanja vezanog za bolest u odnosu na multicentričnost tumora. Pacijenti koji su imali multicentričnu formu bolesti imali su kraće prosečno vreme preživljanja, 180,5 meseca u odnosu na 208,9 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,368$ (Tabela 119).

Tabela 119. Srednje vreme preživljanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na multicentričnost tumora

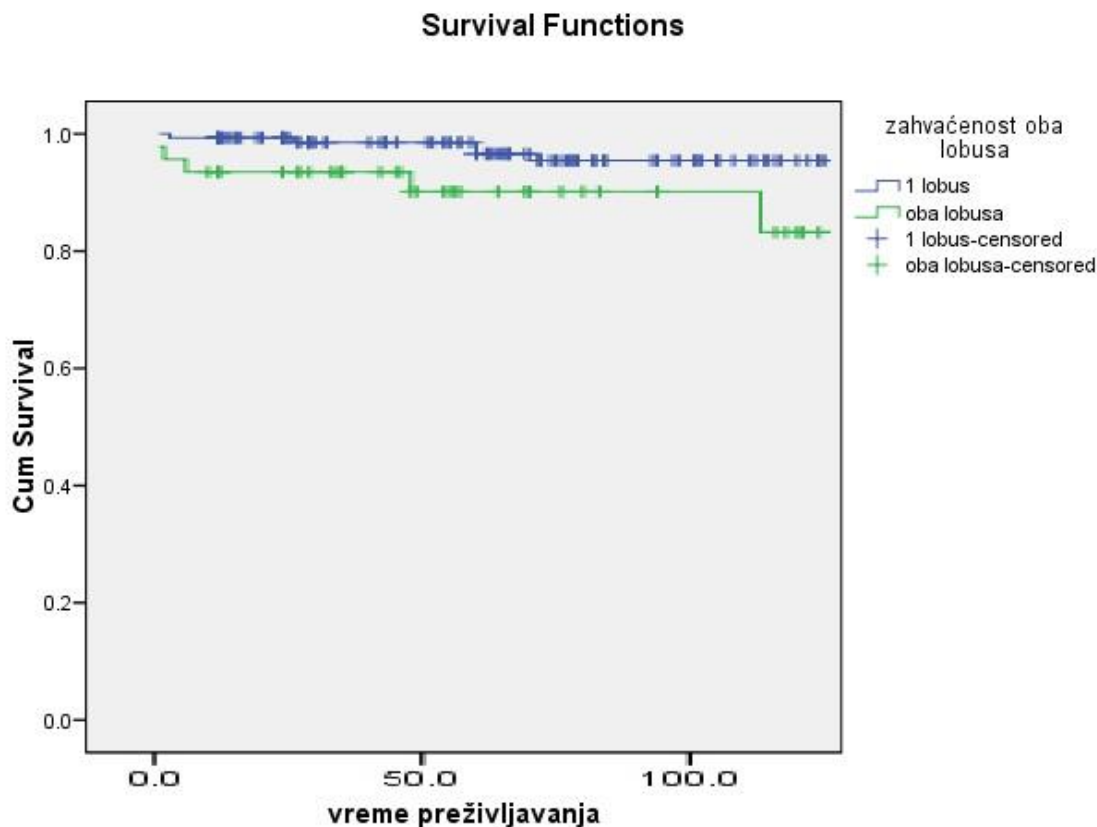
Multicentričnost tumora	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	180,5	9,5	161,9-199,1
Odsutna	208,9	4,5	200,1-217,7

Log rank $p = 0,368$

Na Tabeli 120 i Grafikonu 36 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na zahvaćenost oba lobusa tumorskim procesom. Ukoliko je tumor bio prisutan u oba lobusa štitaste žlezde stope preživljavanja su bile kraće. Stopa petogodišnjeg preživljavanja vezanog za bolest je bila manja za 6,5% (90,1% u odnosu na 96,6%), dok je stopa desetogodišnjeg preživljavanja vezanog za bolest bila kraća za 12,2% (83,2% u odnosu na 95,4%) kod pacijenata koji su imali zahvaćena oba lobusa štitaste žlezde tumorom.

Tabela 120. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na zahvaćenost oba lobusa tumorskim procesom

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod zahvaćenosti oba lobusa tumorom (%)	Stopa preživljavanja kod zahvaćenosti jednog lobusa tumorom (%)
6 meseci	93,5	99,3
12 meseci	93,5	99,3
36 meseci	93,5	98,5
60 meseci	90,1	96,6
120 meseci	83,2	95,4



Grafikon 36. Kaplan-Majerova kriva preživljanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na zahvaćenost oba lobusa tumorskim procesom

Na Tabeli 121 je prikazano prosečno vreme preživljanja vezanog za bolest u odnosu na zahvaćenost oba lobusa. Prosečno vreme preživljanja kod pacijenta koji su imali oba lobusa štitaste žlezde zahvaćena oksifilnim karcinomom je bilo statistički značajno kraće, 166,9 meseci u odnosu na 209,7 meseci, $p=0,045$.

Tabela 121. Srednje vreme preživljanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na zahvaćenost oba lobusa tumorskim procesom

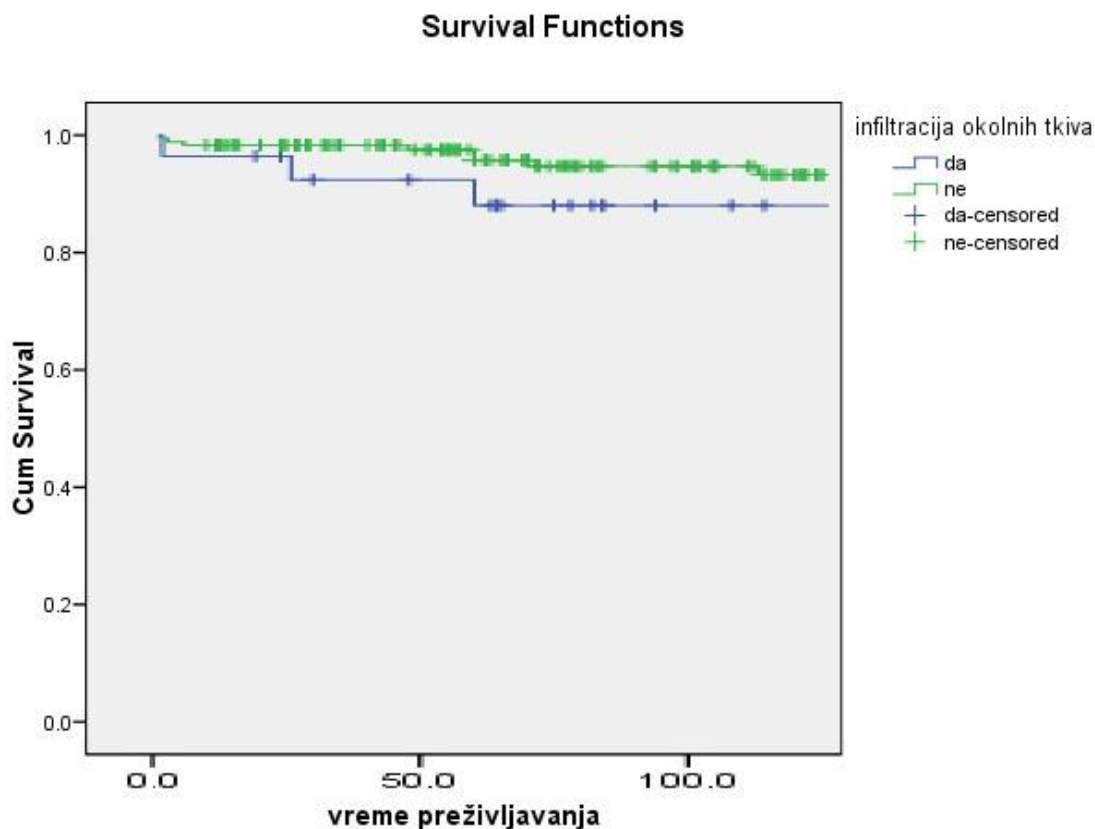
Zahvaćenost oba lobusa	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	166,9	9,3	148,7-185,1
Odsutna	209,7	4,5	200,9-218,6

Log rank $p = 0,045$

Na Tabeli 122 i Grafikonu 37 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva. U prvih godinu dana stope preživljavanja vezanog za bolest su približno iste kada se posmatra prisustvo infiltracije okolnih tkiva. Nakon ovog perioda, u trogodišnjem, petogodišnjem i desetogodišnjem preživljavanju prisutne su statistički značajne razlike, koje su najveće u petogodišnjem periodu, i iznose 7,7 %.

Tabela 122. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutne infiltracije okolnih tkiva (%)	Stopa preživljavanja kod odsutne infiltracije okolnih tkiva (%)
6 meseci	96,4	98,3
12 meseci	96,4	98,3
36 meseci	92,4	98,3
60 meseci	88,0	95,7
120 meseci	88,0	93,2



Grafikon 37. Kaplan-Majerova kriva preživljanja vezanog za boleest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva

Na Tabeli 123 je prikazano prosečno vreme preživljanja vezanog za boleest u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva. Prosečno vreme preživljanja je kod pacijenata sa infiltracijom okolnih tkiva statistički značajno kraće, 183,6 meseca u odnosu na 222,1 meseci, $p=0,018$.

Tabela 123. Srednje vreme preživljanja vezanog za boleest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva

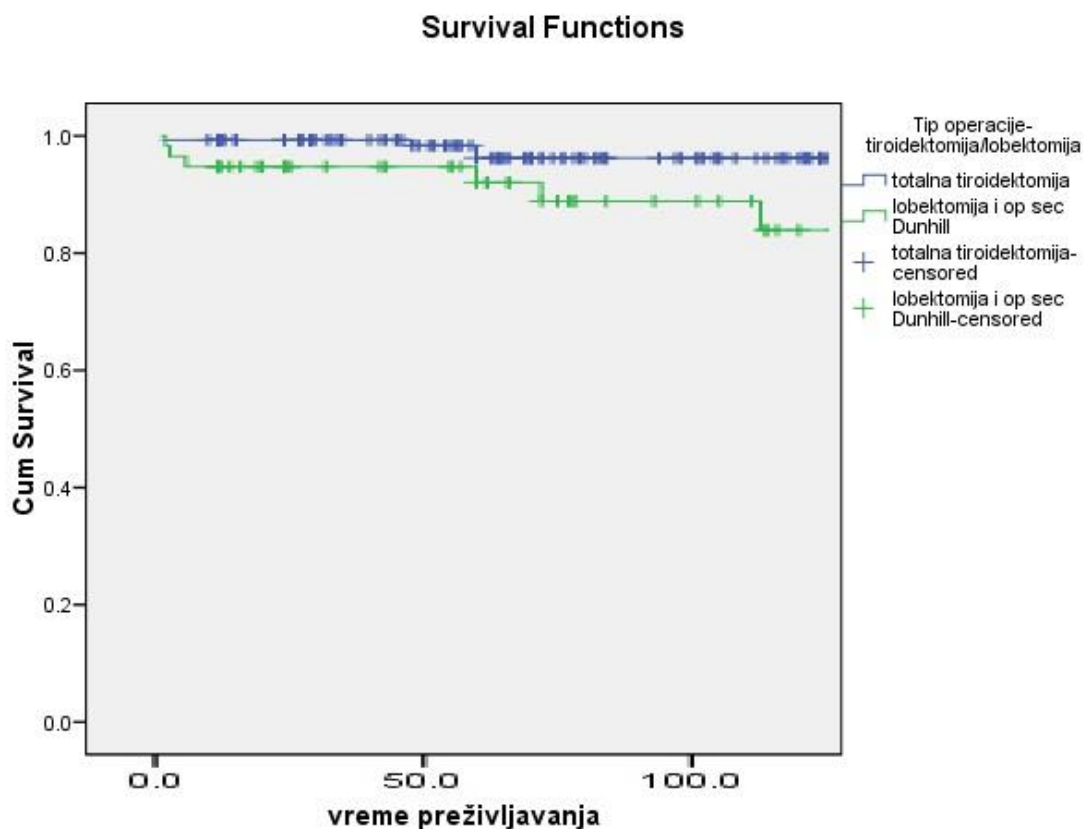
Infiltracija okolnih tkiva	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	183,6	14,8	154,7-2126
Odsutna	222,1	4,1	214,0-230,2

Log rank $p = 0,018$

Na Tabeli 124 i Grafikonu 38 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na opsežnost primarne operacije. Pacijenti su podeljeni u dve grupe, jednu kojima je načinjena totalna tiroidektomija, i drugu kojima je načinjena operacija manja od totalne tiroidektomije, lobektomija ili Dunhill-ova operacija. Kod pacijenata kojima je urađena operacija manja od totalne tiroidektomije stopa preživljavanja vezanog za bolest je manja u odnosu na totalnu tiroidektomiju, i tokom vremena se ova razlika povećava, i na desetogodišnjem nivou iznosi 12,3%.

Tabela 124. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na opsežnost primarne operacije

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod totalne tiroidektomije (%)	Stopa preživljavanja kod lobektomije (%)
6 meseci	99,3	94,7
12 meseci	99,3	94,7
36 meseci	99,3	94,7
60 meseci	96,2	92,0
120 meseci	96,2	83,9



Grafikon 38. Kaplan-Majerova kriva preživljanja vezanog za boleest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na opsežnost primarne operacije

Prosečno vreme preživljanja vezanog za boleest kod pacijenata kojima je načinjena totalna tiroidektomije je bilo statistički značajno duže u odnosu na pacijente kojima je načinjena lobektomija ili Dunhilova operacija, 221,3 u odnosu na 206,1 mesec, $p=0,042$ (Tabela 125).

Tabela 125. Srednje vreme preživljanja vezanog za boleest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na opsežnost primarne operacije

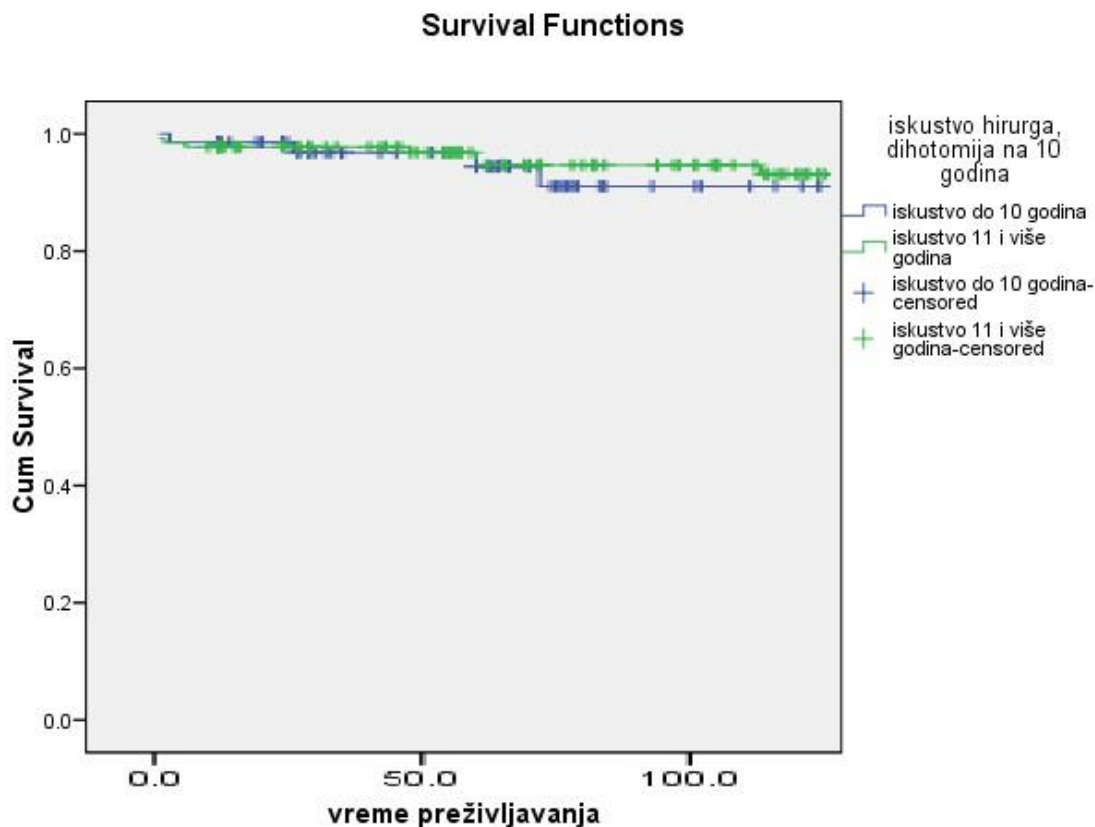
Opsežnost primarne operacije	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Totalna tiroidektomija	221,3	4,3	212,8-229,7
Lobektomija i Dunhill op.	206,1	10,8	184,9-227,1

Log rank $p = 0,042$

Na Tabeli 126 i Grafikonu 39 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na iskustvo hirurga. Stope preživljavanja vezanog za bolest nisu bile zavisne u odnosu na iskustvo hirurga, odnosno dužinu specijalističkog staža.

Tabela 126. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na iskustvo hirurga

Period praćenja	Stopa preživljavanja specijalista do 10 godina (%)	Stopa preživljavanja specijalista preko 11 godina (%)
6 meseci	98,6	97,8
12 meseci	98,6	97,8
36 meseci	96,8	97,8
60 meseci	94,4	94,7
120 meseci	91,1	93,1



Grafikon 39. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na iskustvo hirurga

Na Tabeli 127 je prikazano prosečno vreme preživljavanja vezanog za bolest u odnosu na iskustvo hirurga. Pacijenti koji su operisani od strane iskusnijih hirurga imali su duže prosečno vreme preživljavanja, 219,2 u odnosu na 187,7 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,416$.

Tabela 127. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na iskustvo hirurga

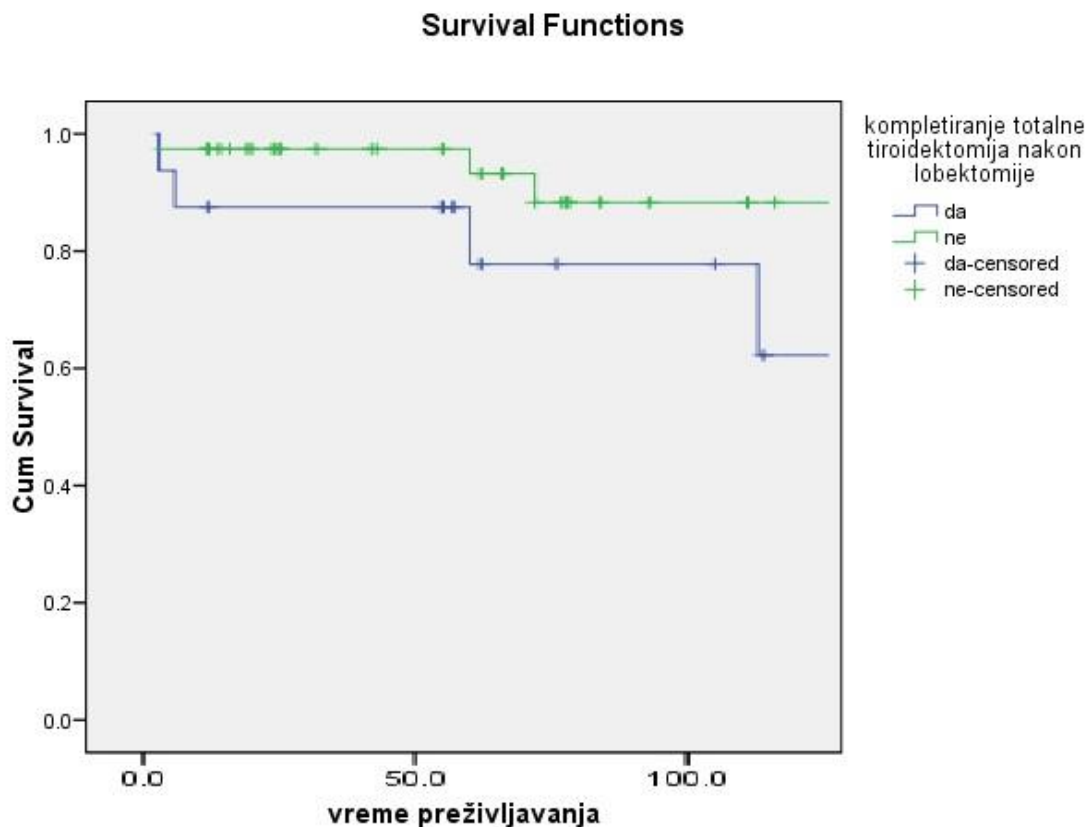
Godine specijalističkog staža	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Do 10 godina	187,7	8,7	170,7-204,6
Preko 10 godina	219,2	5,1	209,2-229,1

Log rank $p = 0,416$

Na Tabeli 128 i Grafikonu 40 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde kojima je načinjena lobektomija ili Dunhilova procedura kao inicijalna operacija. Pacijenti su poređeni u odnosu na to da li im je rađeno kompletiranje totalne tiroidektomije ili ne. Stope preživljavanja su bile veće kod pacijenata kojima nije načinjeno kompletiranje totalne tiroidektomije, i najveće razlike su u petogodišnjem i desetogodišnjem periodu praćenja, 15,4% i 26,1%.

Tabela 128. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod kompletiranja totalne tiroidektomije (%)	Stopa preživljavanja kod lobektomije (%)
6 meseci	87,5	97,4
12 meseci	87,5	97,4
36 meseci	87,5	97,4
60 meseci	77,8	93,2
120 meseci	62,2	88,3



Grafikon 40. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije

Na Tabeli 129 je prikazano prosečno vreme preživljavanja vezanog za bolest u odnosu na kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom. Kod pacijenata kojima nije načinjeno kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde bilo je duže prosečno vreme preživljavanja vezanog za bolest, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Pacijenti kojima nije načinjeno kompletiranje totalne tiroidektomije nisu imali promene na kontralateralnoj strani, pa verovatno imali manje agresivan tumor, i imali su duže vreme preživljavanja, $p=0,096$.

Tabela 129. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije

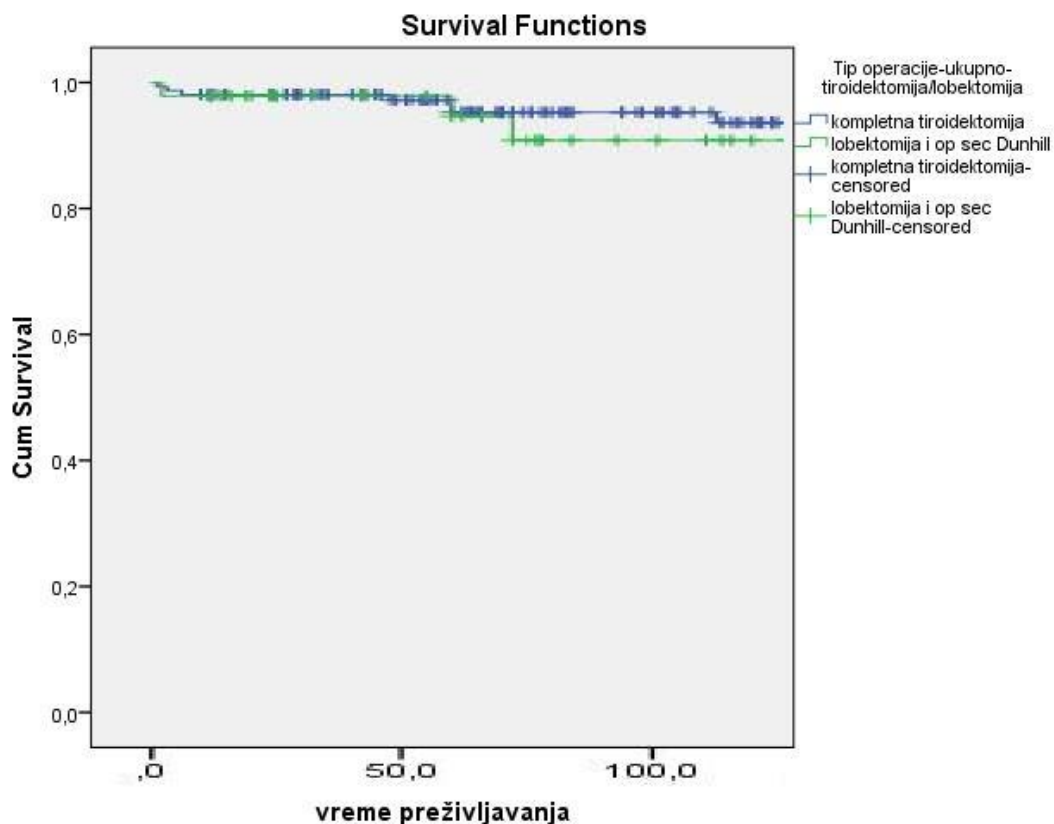
Kompletiranje totalne tiroidektomije	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	147,2	21,1	105,8-188,5
Ne	181,8	9,4	163,4-200,3

Log rank $p = 0,096$

Na Tabeli 130 i Grafikonu 41 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na to da li je načinjena kompletna tiroidektomija ili lobektomija, računajući i kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije. Stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde se nisu značajno razlikovale u odnosu na to da li je načinjena kompletna tiroidektomija ili lobektomija.

Tabela 130. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip operacije ukupno

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod kompletne tiroidektomije (%)	Stopa preživljavanja kod lobektomije (%)
6 meseci	98,1	97,9
12 meseci	98,1	97,9
36 meseci	98,1	97,9
60 meseci	95,3	94,6
120 meseci	93,6	90,8



Grafikon 41. Kaplan-Majerova kriva preživljanja vezanog za boleest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip operacije ukupno

Na Tabeli 131 je prikazano prosečno vreme preživljanja vezanog za boleest u odnosu na tip operacije kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom. Prosečno vreme preživljanja vezanog za boleest kod pacijenata kojima je načinjena kompletna tiroidektomija se nije statistički značajno razlikovalo u odnosu na pacijente kojima je načinjena samo lobektomija, $p=0,817$

Tabela 131. Srednje vreme preživljanja vezanog za boleest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip operacije ukupno

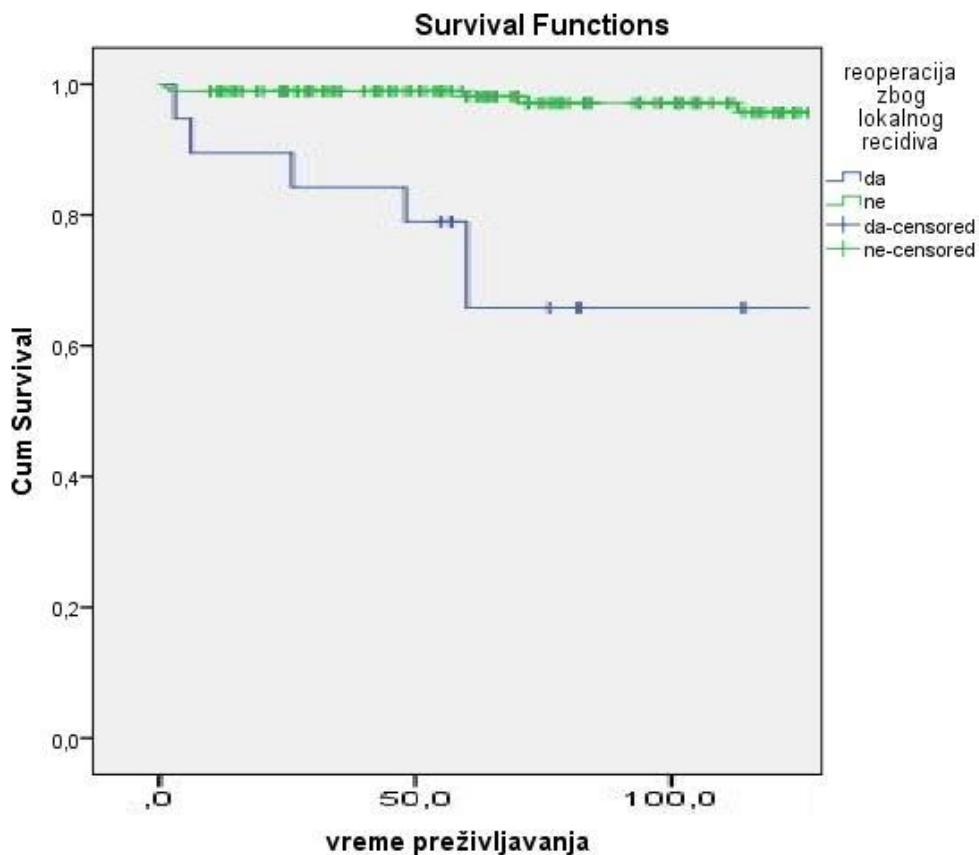
Tip operacije	Prosečno preživljanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Kompletna tiroidektomija	215,1	5,1	205,0-225,2
Lobektomija	217,3	9,3	199,0-235,5

Log rank $p = 0,817$

Na Tabeli 132 i Grafikonu 42 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu reoperaciju zbog lokalnog recidiva. Stope preživljavanja kod pacijenata kojima je rađena reoperacija zbog lokalnog recidiva su bile manje u svim periodima praćanja, a najveća razlika je bila na petogodišnjem nivou, 65,8% u odnosu na 98,1%.

Tabela 132. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na reoperaciju zbog lokalnog recidiva

Period praćanja	Stopa preživljavanja kod pacijenata kojima je rađena reoperacija (%)	Stopa preživljavanja kod pacijenata kojima nije rađena reoperacija (%)
6 meseci	89,5	98,9
12 meseci	89,5	98,9
36 meseci	84,2	98,9
60 meseci	65,8	98,1
120 meseci	65,8	95,7



Grafikon 42. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na reoperaciju zbog lokalnog recidiva

Na Tabeli 133 je prikazano prosečno vreme preživljavanja vezanog za bolest u odnosu na reoperaciju zbog lokalnog recidiva. Ukoliko je rađena reoperacija zbog lokalnog recidiva preživljavanja pacijenata je bilo statistički značajno kraće, 158,3 u odnosu na 222,4 meseci, $p=0,001$. Pacijenti kojima je rađena reoperacija zbog lokalnog recidiva su imali invazivniju formu bolesti, pa je verovatno zbog toga i kraće vreme preživljavanja.

Tabela 133. Srednje vreme cancer soecufuc preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na reoperaciju zbog lokalnog recidiva

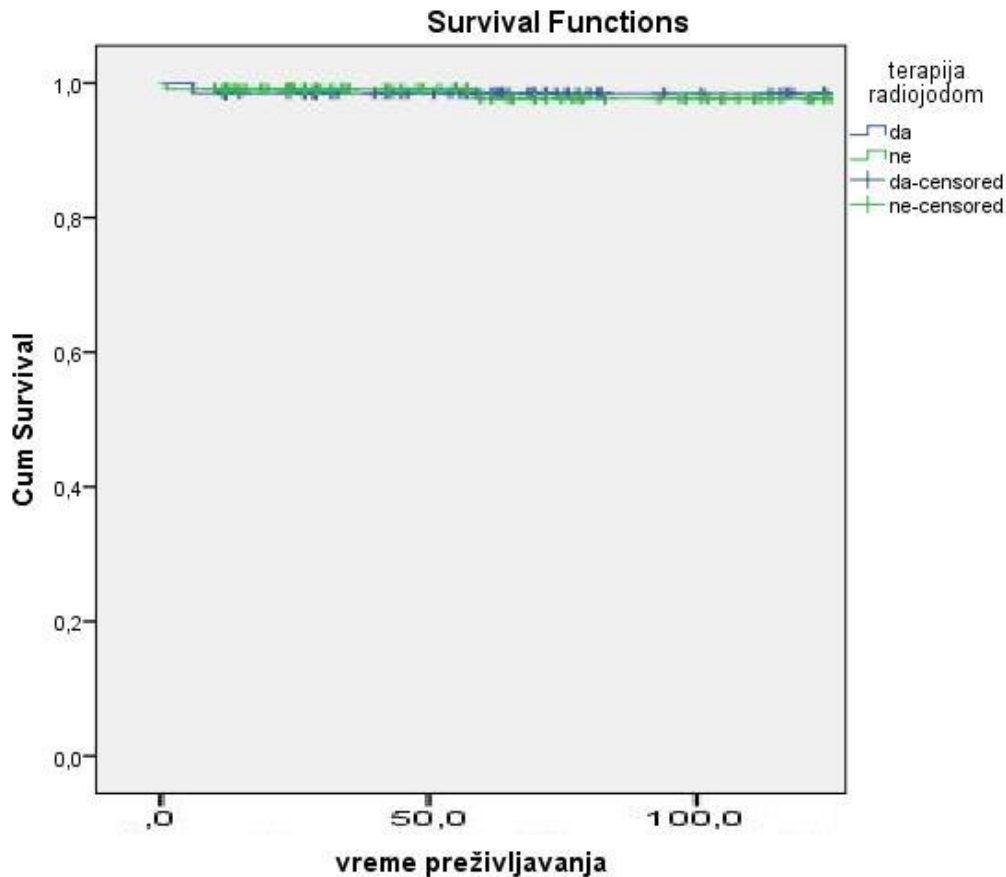
Reoperacija zbog lokalnog recidiva	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	158,3	21,4	116,3-200,3
Ne	222,4	4,3	213,9-230,9

Log rank $p = 0,001$

Na Tabeli 134 i Grafikonu 43 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na primenu ablativnu radiojod terapiju nakon hirurškog lečenja. Stope cancer specific preživljavanja kod pacijenata kojima je primenjena i kojima nije primenjena radiojod terapija je približno ista u svim posmatranim periodima.

Tabela 134. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na primenu radiojod terapiju

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod primenjene radiojod terapije (%)	Stopa preživljavanja kod neprimenjene radiojod terapije (%)
6 meseci	98,5	99,1
12 meseci	98,5	99,1
36 meseci	98,5	99,1
60 meseci	98,5	97,7
120 meseci	98,5	97,7



Grafikon 43. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na primenu radiojod terapije

Na Tabeli 135 je prikazano prosečno vreme preživljavanja u odnosu na primenu radiojod terapije. Prosečno preživljavanje vezano za bolest se nije statistički značajno razlikovalo u odnosu na to da li je primenjena radiojod terapija, $p=0,921$.

Tabela 135. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na primenu radiojod terapije

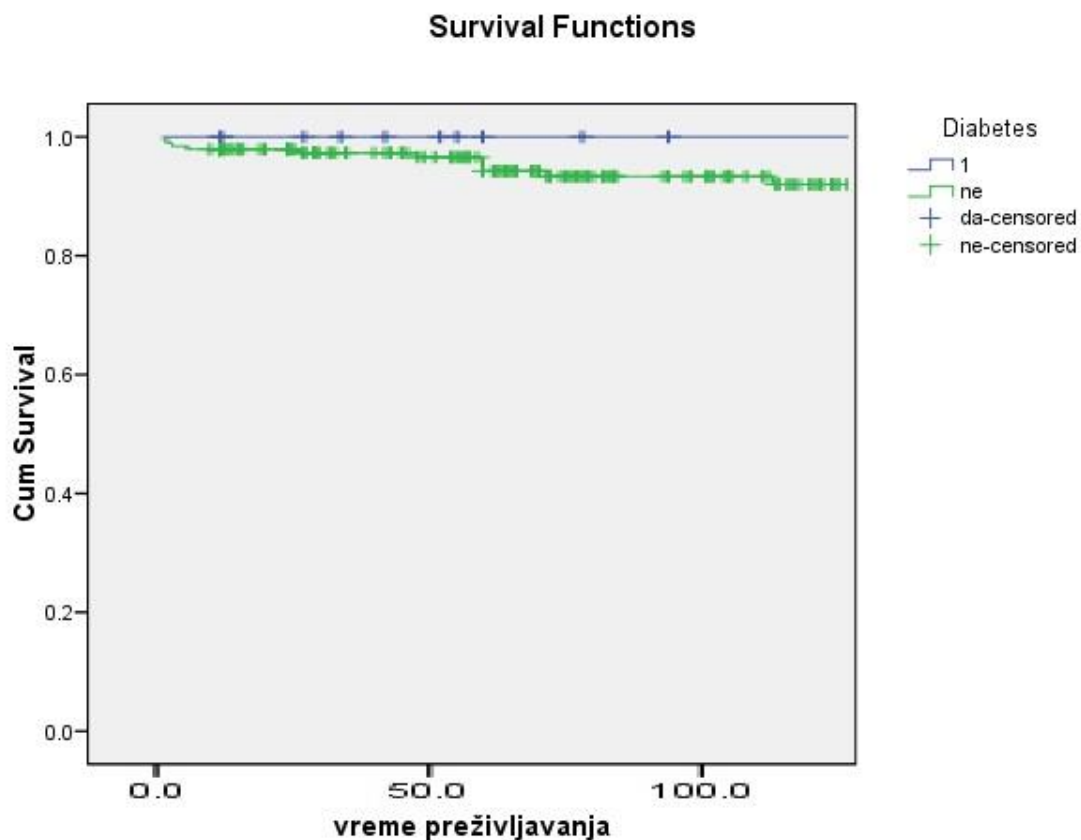
Primena radiojod terapije	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	227,5	3,4	220,8-234,3
Ne	229,5	3,1	223,4-235,7

Log rank $p = 0,921$

Na Tabeli 136 i Grafikonu 44 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na prisutan dijabetes melitus. Nije bilo pacijenata koji su preminuli od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde, a da su imali i dijabetes melitus.

Tabela 136. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na dijabetes melitus

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod pacijenata sa dijabetes melitusom (%)	Stopa preživljavanja kod pacijenata bez dijabetes melitusa (%)
6 meseci	100,0	97,9
12 meseci	100,0	97,9
36 meseci	100,0	97,3
60 meseci	100,0	94,2
120 meseci	100,0	92,0

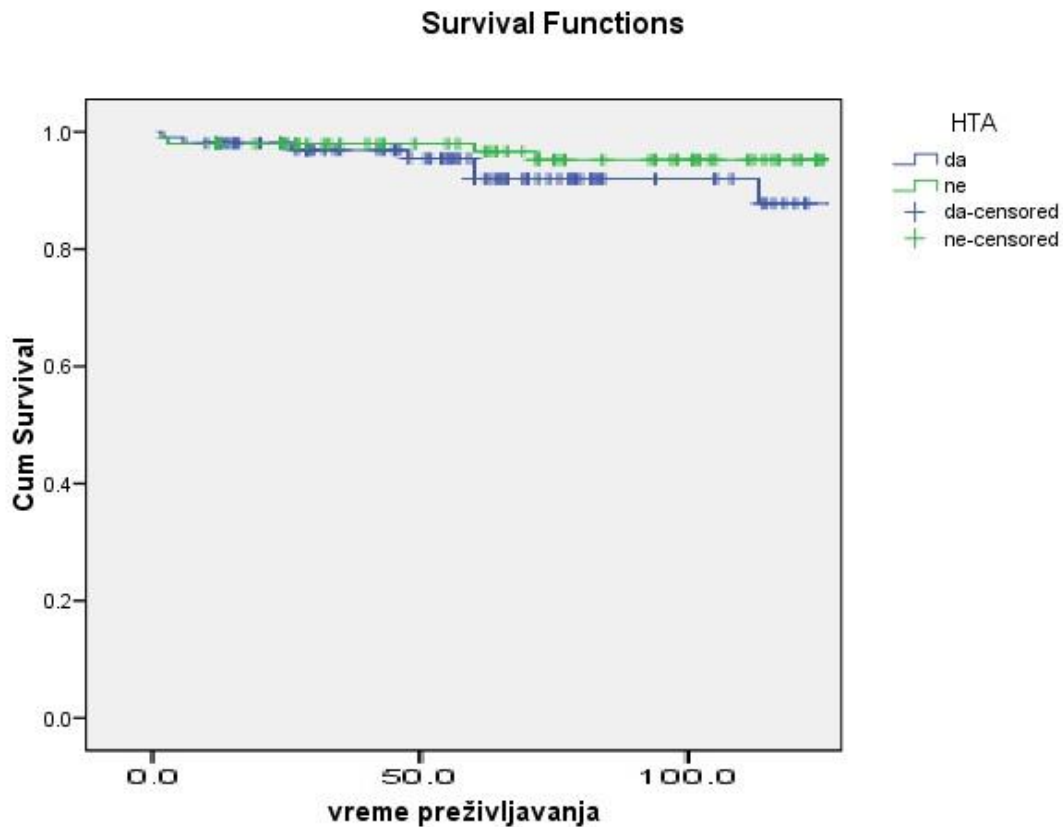


Grafikon 44. Kaplan-Majerova kriva preživljanja vezanog za boleest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na dijabetes melitus

Na Tabeli 137 i Grafikonu 45 su prikazane stope preživljanja vezanog za boleest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na pridruženu arterijsku hipertenziju. Pacijenti koji su imali arterijsku hipertenziju nakon perioda od 36 meseci ima manje stope preživljanja, i na desetogodišnjem nivou ta razlika iznosi 7,4%.

Tabela 137. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridruženu arterijsku hipertenziju

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod pacijenata sa HTA (%)	Stopa preživljavanja kod pacijenata bez HTA (%)
6 meseci	98,1	98,0
12 meseci	98,1	98,0
36 meseci	96,9	98,0
60 meseci	92,0	96,7
120 meseci	87,8	95,2



Grafikon 45. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridruženu arterijsku hipertenziju

Na Tabeli 138 je prikazano prosečno vreme preživljavanja vezanog za bolest u odnosu pridruženu arterijsku hipertenziju. Pacijenti koji su pored oksifilnog karcinoma imali i pridruženu arterijsku hipertenziju imali su kraće prosečno vreme preživljavanja vezanog za bolest , 190,5 u odnosu na 222,1 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna $p=0,284$.

Tabela 138. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridruženu arterijsku hipertenziju

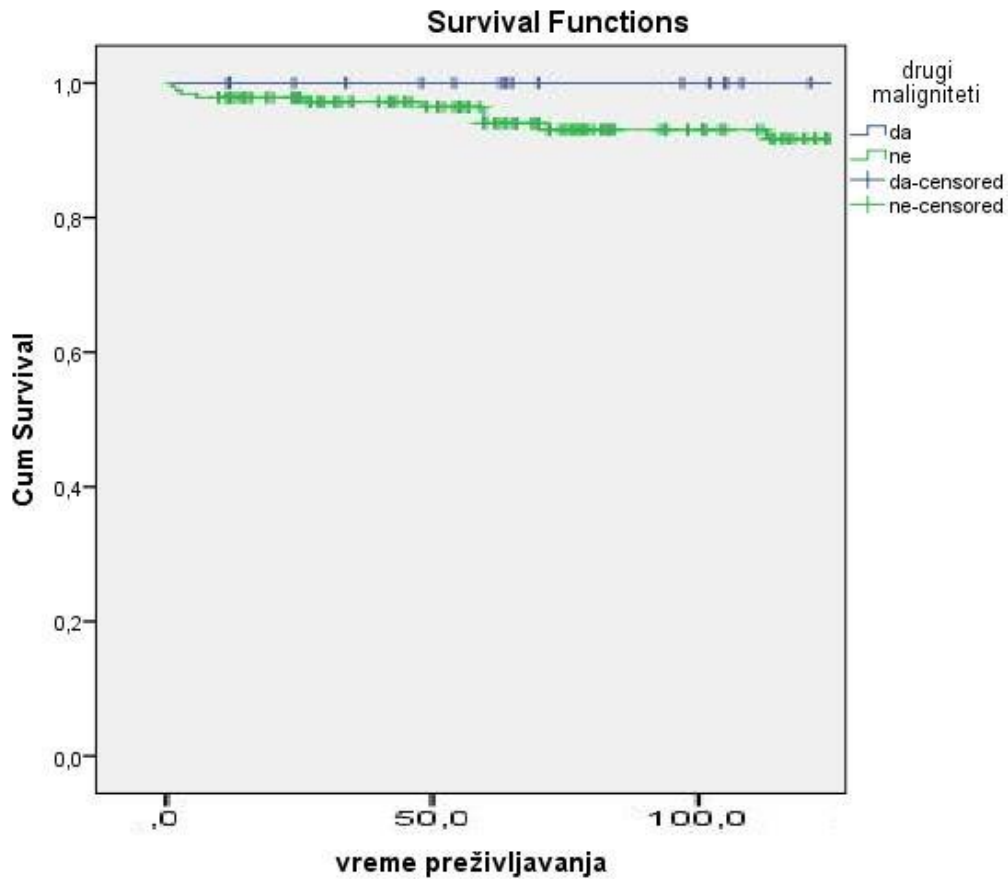
HTA	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	190,5	6,5	177,8-203,2
Odsutna	222,1	5,2	212,0-232,2

Log rank $p = 0,284$

Na Tabeli 139 i Grafikonu 46 su prikazane stope preživljavanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na pridružene druge malignitete. Nije bilo pacijenata koji su imali i druge malignitete, a da su umrli zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde.

Tabela 139. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridružene druge malignitete

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutnih drugih maligniteta (%)	Stopa preživljavanja kod odsutnih drugih maligniteta (%)
6 meseci	100,0	97,8
12 meseci	100,0	97,8
36 meseci	100,0	97,2
60 meseci	100,0	94,0
120 meseci	100,0	91,7

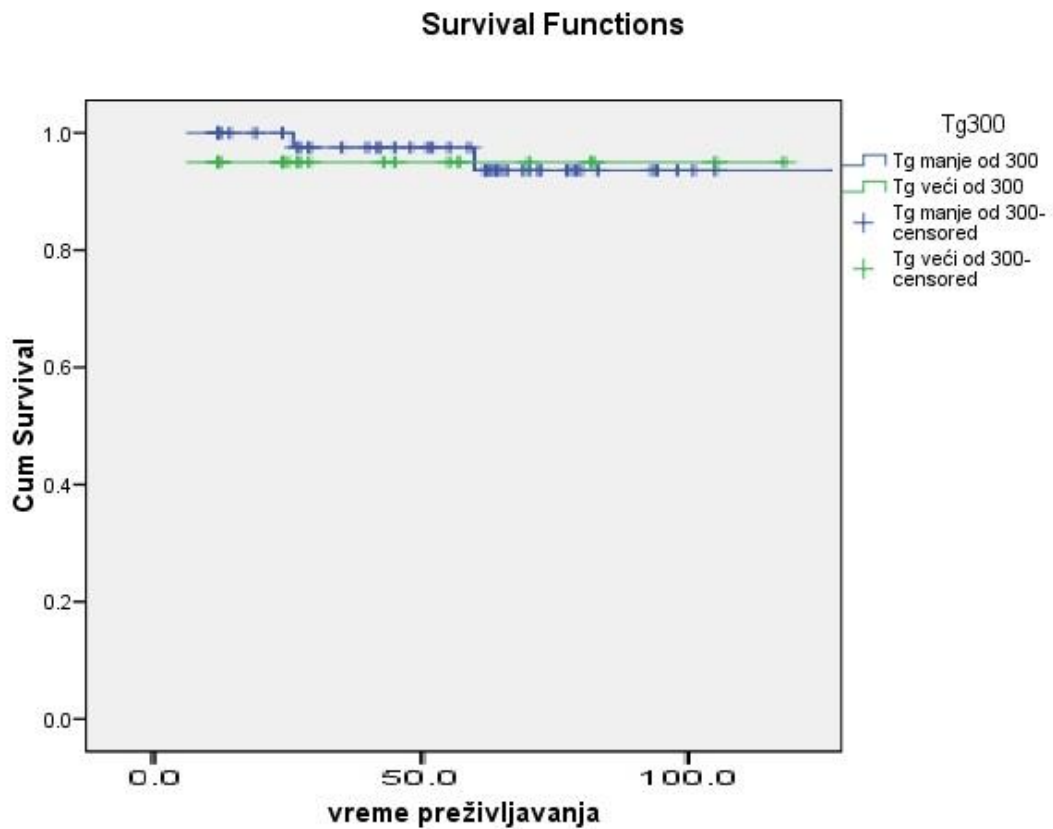


Grafikon 46. Kaplan-Majerova kriva preživljanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridružene druge malignitete

Na Tabeli 140 i Grafikonu 47 su prikazane stope preživljanja vezanog za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na preoperativne vrednost tireoglobulina. U grupi pacijenata sa tireoglobulinom preko 300 ng/l bio je samo jedan pacijent sa smrtnim ishodom, koji je preminuo nakon 6 meseci.

Tabela 140. Stope preživljavanja vezanog za bolest obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na preoperativne vrednosti tireoglobulina

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod tireoglobulina < 300 (%)	Stopa preživljavanja kod tireoglobulina > 300 (%)
6 meseci	100,0	95,0
12 meseci	100,0	95,0
36 meseci	97,5	95,0
60 meseci	93,6	95,0
120 meseci	93,6	95,0



Grafikon 47. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na preoperativne vrednosti tireoglobulina

Na Tabeli 141 je prikazano prosečno vreme preživljavanja vezanog za bolest u odnosu na preoperativne vrednosti tireoglobulina. Pacijenti koji su preoperativno imali vrednosti tireoglobulina manje od 300 imali su duže prosečno vreme preživljavanja (202,4 u odnosu na 112,4 meseci) ali ova razlika nije bila statistički značajna, zbog samo jednog smrtnog slučaja u grupi sa preoperativnim vrednostima tireoglobulina preko 300, $p=0,692$.

Tabela 141. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na preoperativne vrednosti tireoglobulina

Tireoglobulin	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
< 300	202,4	7,3	187,9-216,8
> 300	112,4	5,4	101,7-123,1

Log rank $p = 0,692$

Na tabeli 142 prikazani su rezultati univarijante logističke regresione analize za preživljavanje vezano za bolest kod pacijenata sa oksifilnim karcinom štitaste žlezde. Kao što se može videti sa preživljavanje vezano za bolest m statistički značajno su bili povezani: T stadijum, infiltracija okolnih tkiva, reoperacija zbog lokalnog recidiva. Granična statistička značajnost,. Sa druge strane sa preživljavanjem nisu bili statistički značajno povezani pol bolesnika, uzrast obolelih, trajanje bolesti, N stadijum, tip tumora, veličina tumora, invazija kapsule, vaskularna invazija, multicentričnost, zahvaćenost oba lobusa, tip operacije inicijalno, tip operacije ukupno, iskustvo hirurga, kompletiranje nakon totalne tiroidektomije, radiojod terapija, drugi maligniteti, arterijska hipertenzija, dijabetes melitus i preoperativna vrednost tireoglobulina.

Tabela 142. Rezultati univarijantne logističke regresione analize za preživljavanja vezanog za bolest od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Varijabla	<i>p</i>	OR	95% Inetrval poverenja
Pol (<i>muškarci vs. žene</i>)	0,126	0,42	0,13 – 1,28
Uzrast (<i>godine</i>) (<54 vs. ≥55)	0,056	3,3	0,97 – 11,26
Trajanje bolesti (<i>godine</i>) (<5 vs. ≥5)	0,941	1,04	0,34 – 3,19
T stadijum (<i>T1 i T2 vs. T3 i T4</i>)	0,03	4,18	1,14 – 15,19
N stadijum (<i>N0 i Nx vs. N1a i N1b</i>)	0,451	2,19	0,28 – 16,98
Tip tumora (<i>minimalno vs. široko invazivni</i>)	0,684	0,78	0,24 – 2,54
Veličina tumora (<i>mm</i>) (≤39 vs. >40)	0,328	1,99	0,49 – 7,99
Invazija kapsule (<i>da vs. ne</i>)	0,903	1,09	0,29 – 4,07
Vaskularna invazija (<i>da vs. ne</i>)	0,149	0,22	0,03 – 1,71
Multicentičnost (<i>ne vs. da</i>)	0,374	1,72	0,52 – 5,73
Zahvaćenost oba lobusa (<i>da vs. ne</i>)	0,057	3,09	0,97 – 9,85
Infiltracija okolnih tkiva (<i>da vs. ne</i>)	0,027	0,28	0,92 – 0,86
Tip operacije inicijalno (<i>totalna tiroidektomija vs. lobektomija i op sec. Dunhill</i>)	0,052	3,24	0,99 – 10,64
Kompletiranje nakon lobektomije (<i>da vs. ne</i>)	0,118	0,3	0,68 – 1,35
Tip operacije ukupno (<i>totalna tiroidektomija vs. lobektomija i op sec. Dunhill</i>)	0,817	1,17	0,31 – 4,31
Reoperacija zbog lokalnog recidiva (<i>da vs. ne</i>)	0,001	0,117	0,04 – 0,35
Hirurg (<i>godine iskustva</i>) (<10 vs. 10+)	0,421	0,63	0,2 – 1,95
Radiojod terapija (<i>da vs. ne</i>)	0,921	1,12	0,1 – 12,45
Dijabetes melitus (<i>da vs. ne</i>)	0,603	21,78	0,001 - 2393431
Arterijska hipertenzija (<i>da vs. ne</i>)	0,292	0,53	0,16 – 1,71
Drugi maligniteti (<i>da vs. ne</i>)	0,519	23,03	0,002 - 315487
Tireoglobulin (<300 vs. > 300)	0,695	1,62	0,14 – 18,38

Primenom multivarijantne logističke regresione analize u koju su uključene sve varijable koje su bile povezane sa dužinom preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde na nivou značajnosti $p \leq 0,05$, kao nezavisni prediktori preživljavanja

izdvojile su zahvaćenost jednog lobusa i totalna tiroidektomija kao inicijalna operacija kao pozitivni prediktivni faktori, a reoperacija zbog lokalnog recidiva kao negativni prediktivni faktor (Tabela 143). S obzirom da u trenutku primarne operacije nije poznato da li će se raditi reoperacija zbog lokalnog recidiva, posebna multivarijantna regresiona analiza je sprovedena bez učešća ove varijable. Tada su se kao nezavisni pozitivni prediktori preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde ponovo dobijeni zahvaćenost jednog lobus i totalna tiroidektomija kao inicijalna operacija (Tabela 144).

Tabela 143. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize (sa reoperacijom)

Varijabla	<i>p</i>	OR	95% Inetrval poverenja
Zahvaćenost oba lobusa (<i>ne vs. da</i>)	0,002	8,09	2,12 – 30,79
Tip operacije inicijalno (<i>totalna tiroidektomija vs. lobektomija i op sec. Dunhill</i>)	0,002	8,46	2,21 – 32,31
Reoperacija zbog lokalnog recidiva (<i>da vs. ne</i>)	0,001	0,10	0,03 – 0,39

Tabela 144. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize (bez reoperacije)

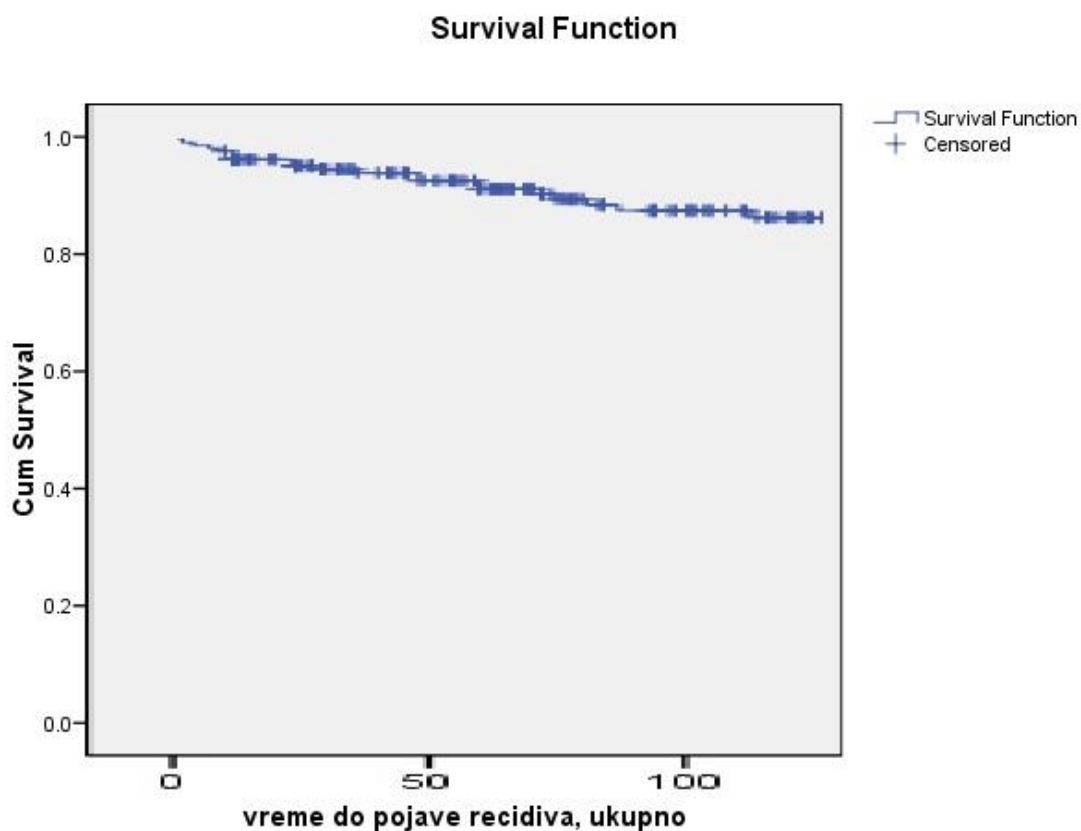
Varijabla	<i>p</i>	OR	95% Inetrval poverenja
Zahvaćenost oba lobusa (<i>ne vs. da</i>)	0,002	8,35	2,14 – 32,55
Tip operacije inicijalno (<i>totalna tiroidektomija vs. lobektomija i op sec. Dunhill</i>)	0,003	7,88	1,99 – 31,11

4.6. Preživljavanje bez znakova bolesti (*Disease free interval*)

Na Tabeli 145 i Grafikonu 48 prikazane su stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinom štitaste žlezde. U toku prvih 9 meseci nakon primarne operacije kod 4 pacijenta je rađena reoperacija zbog recidiva bolesti, pa jednogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti iznosi 96,1%. Nakon 5 godina kod 91,1% pacijenata nije bilo znakova recidiva bolesti.

Tabela 145. Stope preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Period praćenja	Stopa preživljavanja bez znakova bolesti (%)
6 meseci	98,6
12 meseci	96,1
36 meseci	93,9
60 meseci	91,1
120 meseci	86,2



Grafikon 48. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti pacijenata nakon operacije zbog oksifilnog karcinoma je iznosilo 222,4 meseca, a medijana 252 meseca (Tabela 146).

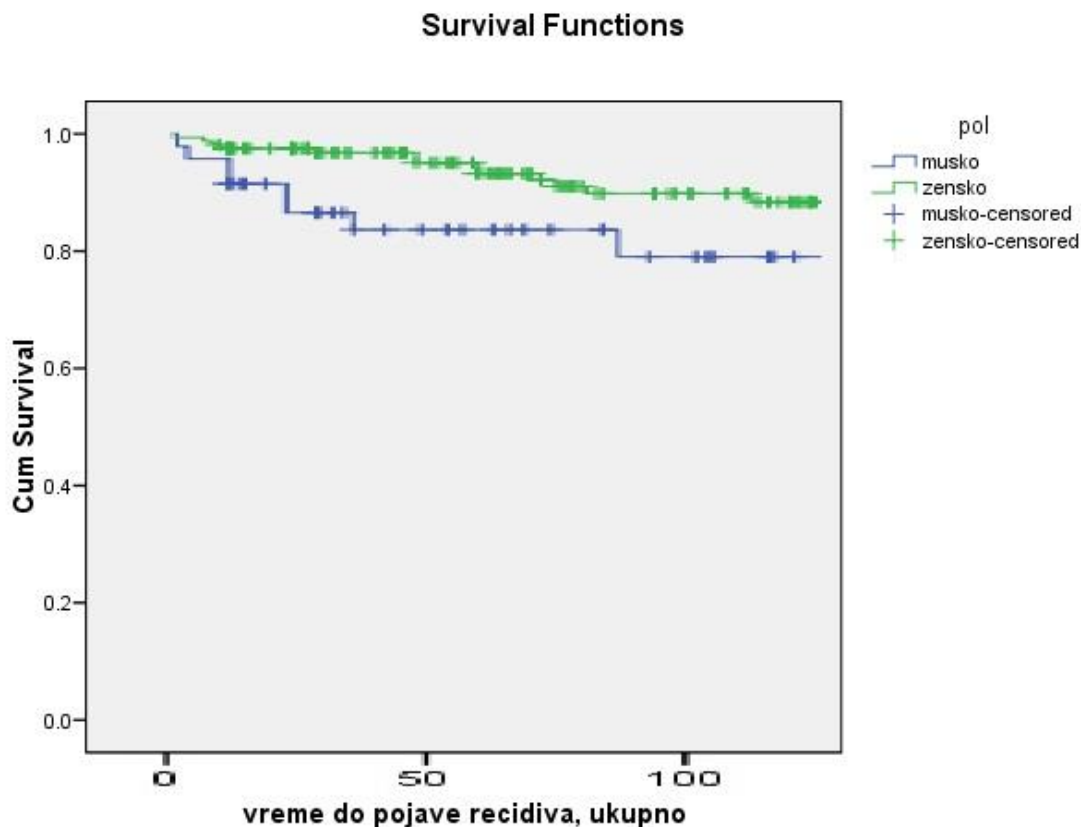
Tabela 146. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
222,4	12,5	197,8-246,9

Na tabeli 147 i grafikonu 49 prikazane su stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pol. Muškarci su imali manje stope preživljavanja tokom celog perioda praćenja, ali razlika nije bila statistički značajna.

Tabela 147. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pol

Period praćenja	Stopa preživljavanja za žene (%)	Stopa preživljavanja za muškarce (%)
6 meseci	99,4	97,9
12 meseci	97,5	91,5
36 meseci	96,8	83,7
60 meseci	93,2	83,7
120 meseci	88,4	79,0



Grafikon 49. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pol

Prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti je bilo duže za 46 meseci kod osoba ženskog pola u odnosu na muškarce, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,155$

(Tabela 148)

Tabela 148. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pol

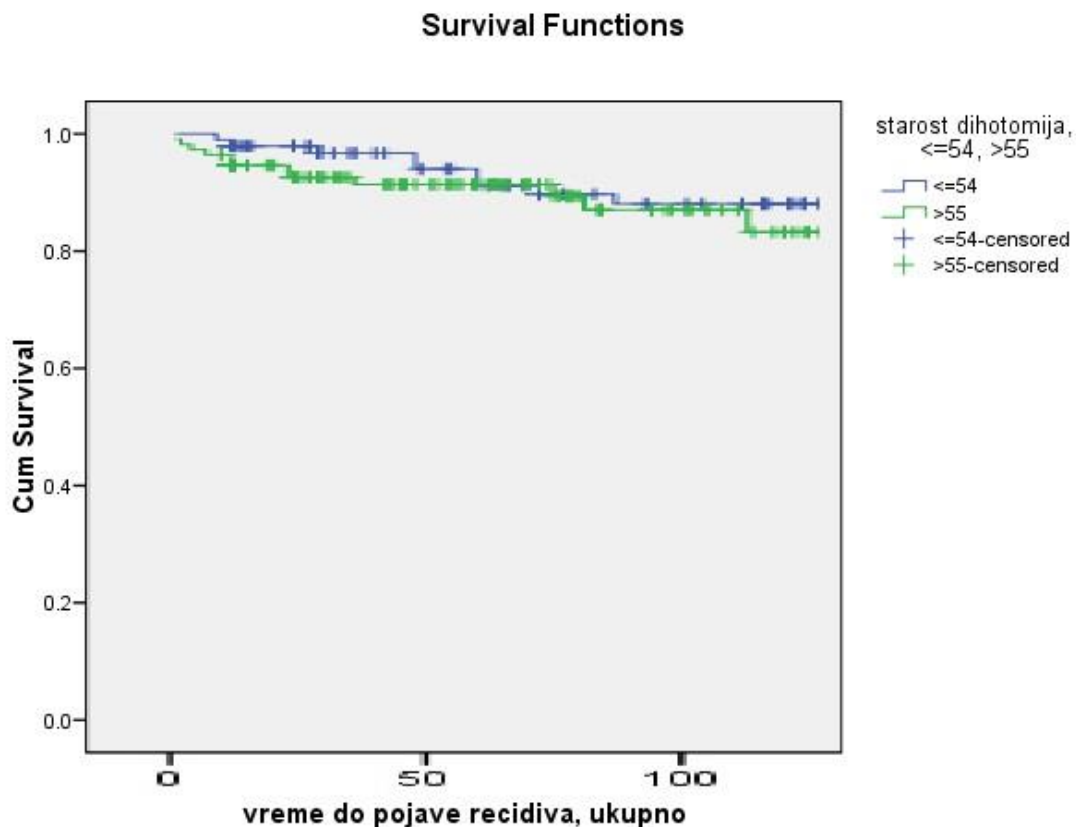
Pol	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Žene	225,2	13,1	199,4-250,9
Muškarci	179,1	12,5	154,6-203,6

Log rank $p = 0,155$

Na tabeli 149 i grafikonu 50 prikazane su stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na starost. Dihotomoja je napravljena u odnosu na 55 godina. U grupi pacijenata mlađih od 54 godine unutar 6 meseci od primarne operacije nije bilo znakova recidiva bolesti, dok je u grupi pacijenata starijih od 6 meseci prvi pacijent operisan nakon mesec dana. Na desetogodišnjem nivou stopa preživljavanja bez znakova bolesti je veća kod pacijenata mlađih od 54 godine, 88,1% u odnosu na 83,3%.

Tabela 149. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na starost

Period praćenja	Stopa preživljavanja	Stopa preživljavanja
	< 54 godina (%)	≥ 55 godina (%)
6 meseci	100,0	97,3
12 meseci	97,9	94,6
36 meseci	96,7	91,4
60 meseci	91,2	91,4
120 meseci	88,1	83,3



Grafikon 50. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na starost

Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti je duže kod osoba koje su bile mlađe od 54 godine, 207,2 u odnosu na 195,5 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,099$ (Tabela 150)

Tabela 150. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na starost

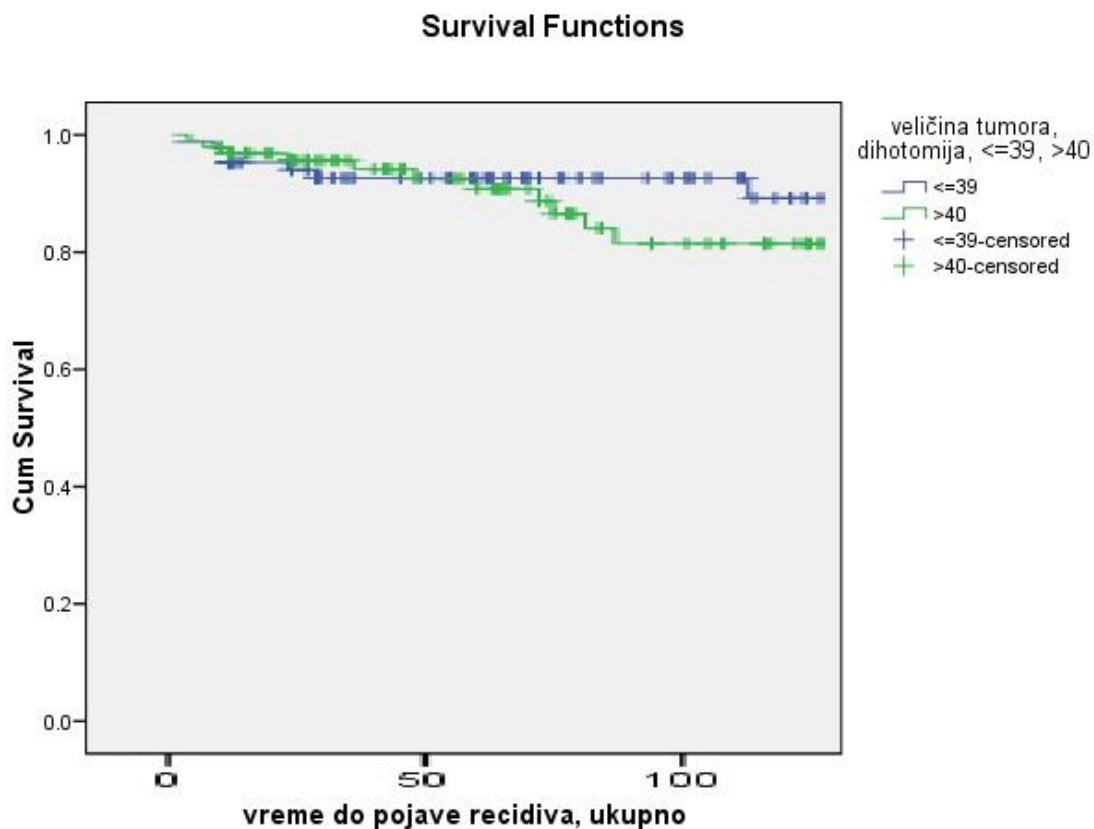
Starost	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
< 54 god	207,2	7,5	192,5-221,8
≥ 55 god	195,5	17,9	160,4-230,5

Log rank $p = 0,099$

Na tabeli 151 i grafikonu 51 prikazane su stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na veličinu tumora. Dihotomija je napravljena u odnosu na prosečnu veličinu tumora, koja je iznosila 40 mm. Stope preživljavanja su u svi posmatranim periodima bile približno iste u odnosu na veličinu tumora, osim na desetogodišnjem nivou, gde je stopa preživljavanja veća za 7,7% kod pacijenata sa tumorom manjim od 39 mm.

Tabela 151. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na veličinu tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja	Stopa preživljavanja
	< od 39 mm (%)	≥ 40 mm (%)
6 meseci	98,8	99,0
12 meseci	95,3	96,9
36 meseci	92,6	94,2
60 meseci	92,6	90,8
120 meseci	89,2	81,5



Grafikon 51. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na veličinu tumora

Prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti je u grupi pacijenata koji su imali primarni tumor manji od 39 mm iznosilo 254,2 meseci, dok je u grupi sa tumorom većim od 40 mm iznosilo 209 meseci. Ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,334$ (Tabela 152).

Tabela 152. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na veličinu tumora

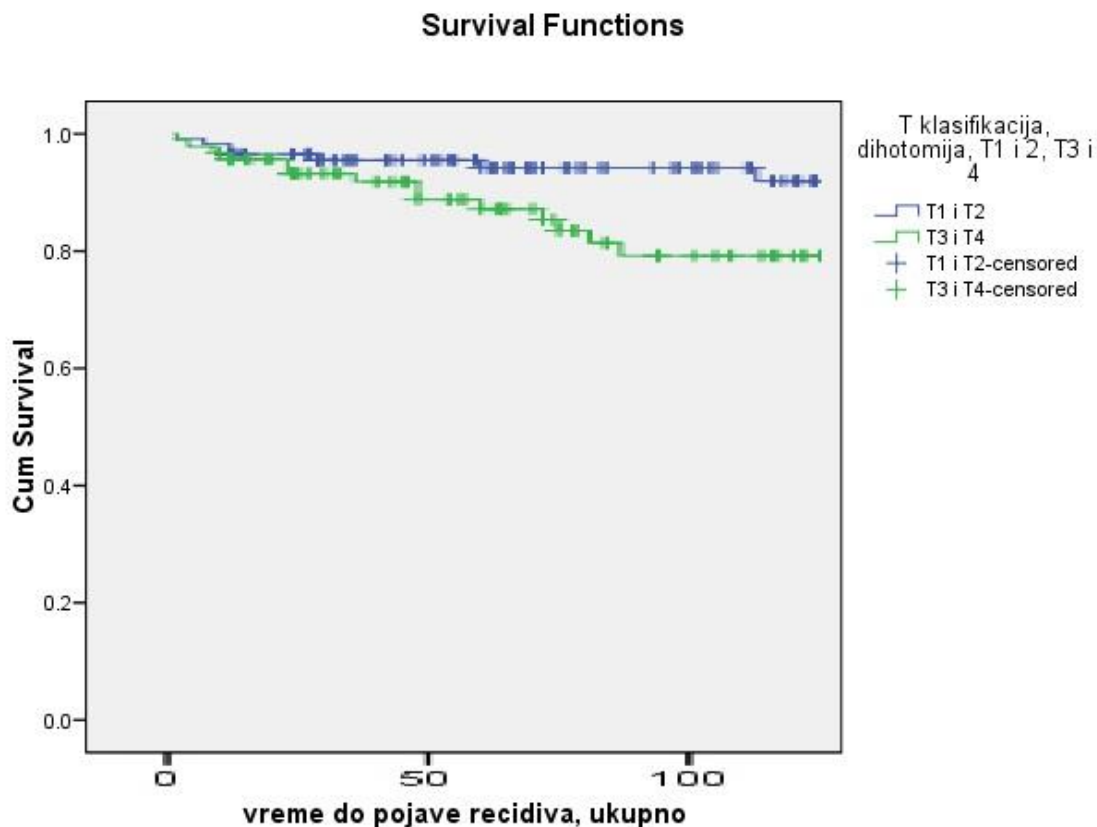
Veličina tumora	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
< 39	254,2	12,7	229,2-279,1
≥ 40	209,0	12,1	185,4-232,7

Log rank $p = 0,334$

Da bi se ispitaio uticaj stadijuma tumora na preživljavanja bez znakova bolesti pacijenti su podeljeni u dve grupe, grupu pacijenata sa stadijumom T1 i T2, i drugu grupu pacijenata sa stadijumom T3 i T4 (Tabela 153 i Grafikon 52). Preživljavanja bez znakova bolesti pacijenata sa oksifilnim karcinomom nižeg stadijuma je bolje, a najveća razlika se vidi na desetogodišnjem nivou, gde 92% pacijenata sa stadijumom T1 i T2 nemaju znakove recidiva bolesti, do 79,2% pacijenata sa stadijumom T3 i T4 nemaju znakove recidiva bolesti.

Tabela 153. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na T stadijum tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja T1 I T2 stadijum (%)	Stopa preživljavanja T3 I T4 stadijum (%)
6 meseci	99,1	97,8
12 meseci	96,5	95,7
36 meseci	95,5	91,8
60 meseci	94,2	87,2
120 meseci	92,0	79,2



Grafikon 52. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na T stadijum tumora

Prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti je u grupi pacijenata koji su imali primarni tumor u T1 ili T2 stadijumu je iznosilo 238,9 meseci, dok je u grupi sa tumorom u stadijumu T3 ili T4 iznosilo 198,3 meseci. Ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,051$ (Tabela 154).

Tabela 154. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na T stadijum tumora

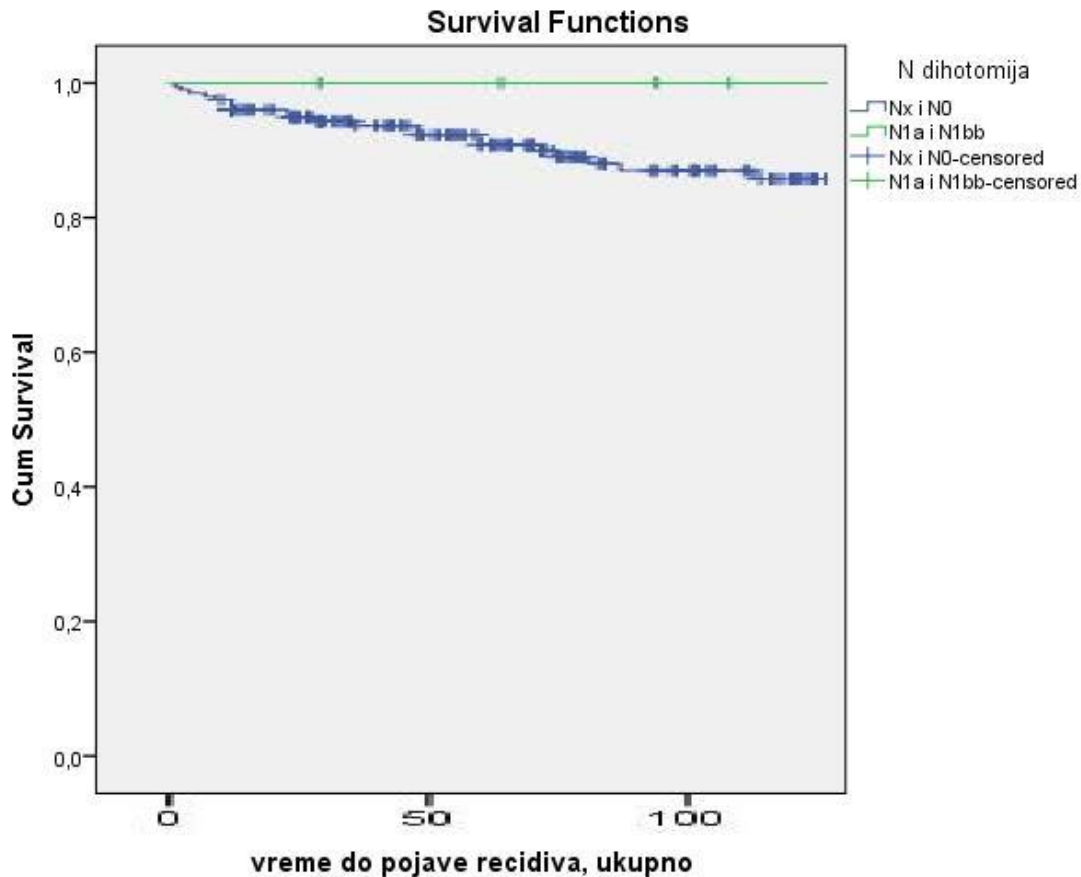
T stadijum	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
T1 i T2	238,9	18,1	203,4-274,3
T3 i T4	198,3	11,6	175,5-221,1

Log rank $p = 0,051$

Na Tabeli 155 i Grafikonu 53 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na N stadijum bolesti na inicijalnoj operaciji. Pacijenti su podeljeni u dve grupe; grupu pacijenata sa N0 ili Nx stadijumom i grupu pacijenata sa N1a i N1b stadijumom. U grupi pacijenata koji su imali N1a ili N1b stadijum je bilo 6 pacijenata, od kojih je kod jednog pacijenta došlo do razvoja recidiva nakon 14 godina, sa smrtnim ishodom.

Tabela 155. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na N stadijum tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja	Stopa preživljavanja
	Nx i N0 stadijum (%)	N1a i N1b stadijum (%)
6 meseci	98,5	100,0
12 meseci	96,0	100,0
36 meseci	93,7	100,0
60 meseci	90,8	100,0
120 meseci	85,8	100,0



Grafikon 53. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na N stadijum tumora

Prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti je u grupi pacijenata koji nisu imali dokazane metastaze u regionalnim limfnim nodusima na inicijalnoj operacije je iznosilo 222,9 meseci, dok je u grupi sa dokazanim regionalnim limfogenim metastazama bilo 186,5 meseci. Ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,994$ (Tabela 156).

Tabela 156. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na N stadijum tumora

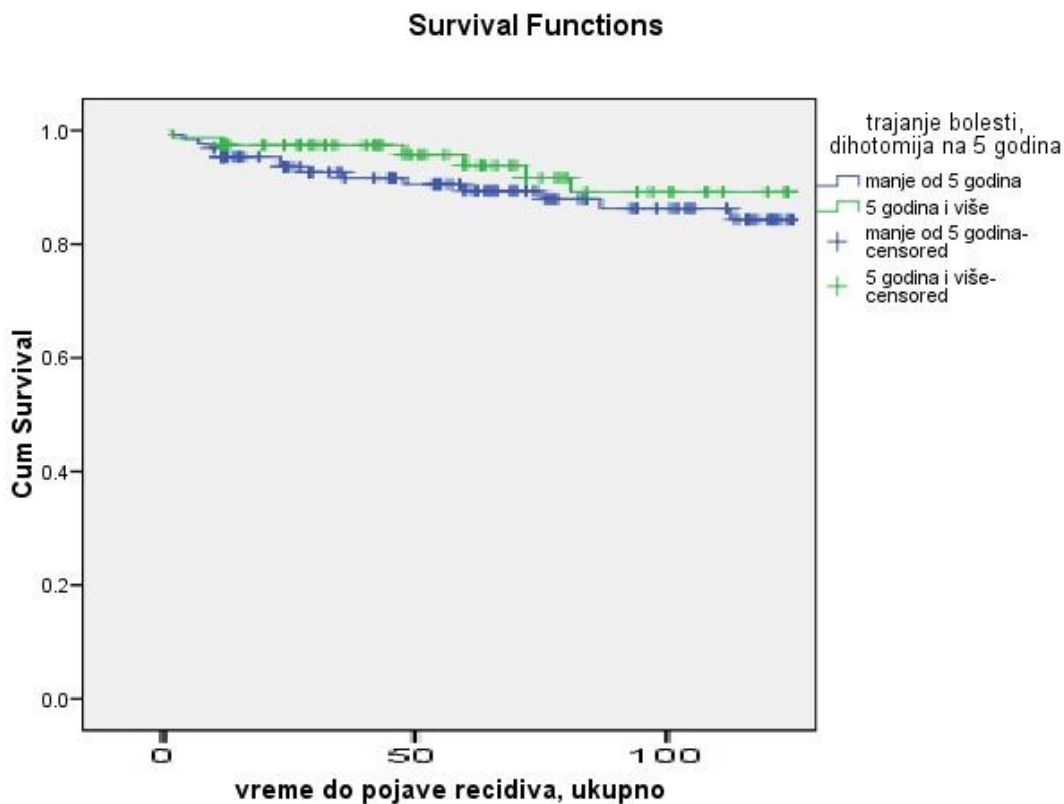
T stadijum	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Nx i N0	222,9	12,7	197,9-247,9
N1a i N1b	186,5	13,1	160,8-212,1

Log rank $p = 0,994$

Na Tabeli 157 i Grafikonu 54 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom u odnosu na dužinu trajanja bolesti. Pacijenti su podjeljeni na dve grupe u odnosu na prosečno trajanje bolesti od 5 godina. Pacijenti koji su imali dužinu trajanja bolesti preko 5 godina su imali nešto veće stope preživljavanja bez znakova bolesti, sa najvećom razlikom na trogodišnjem nivou, 5,8%.

Tabela 157. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vreme trajanja bolesti

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod trajanja bolesti < 5 godina (%)	Stopa preživljavanja kod trajanja bolesti ≥ 5 godina (%)
6 meseci	98,5	98,7
12 meseci	95,4	97,4
36 meseci	91,6	97,4
60 meseci	89,4	93,8
120 meseci	84,3	89,2



Gr

afikon 54. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vreme trajanja bolesti

Na Tabeli 158 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na dužinu trajanja bolesti. Prosečno preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata kojima je dužina trajanja bolesti bila manja od 5 godina je iznosilo 201,5 meseci, a onima koji su promenu u štitastoj žlezdi imali duže pd 5 godina 216 meseci. Nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na dužinu trajanja bolesti, $p=0,99$.

Tabela 158. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na dužinu trajanja bolesti

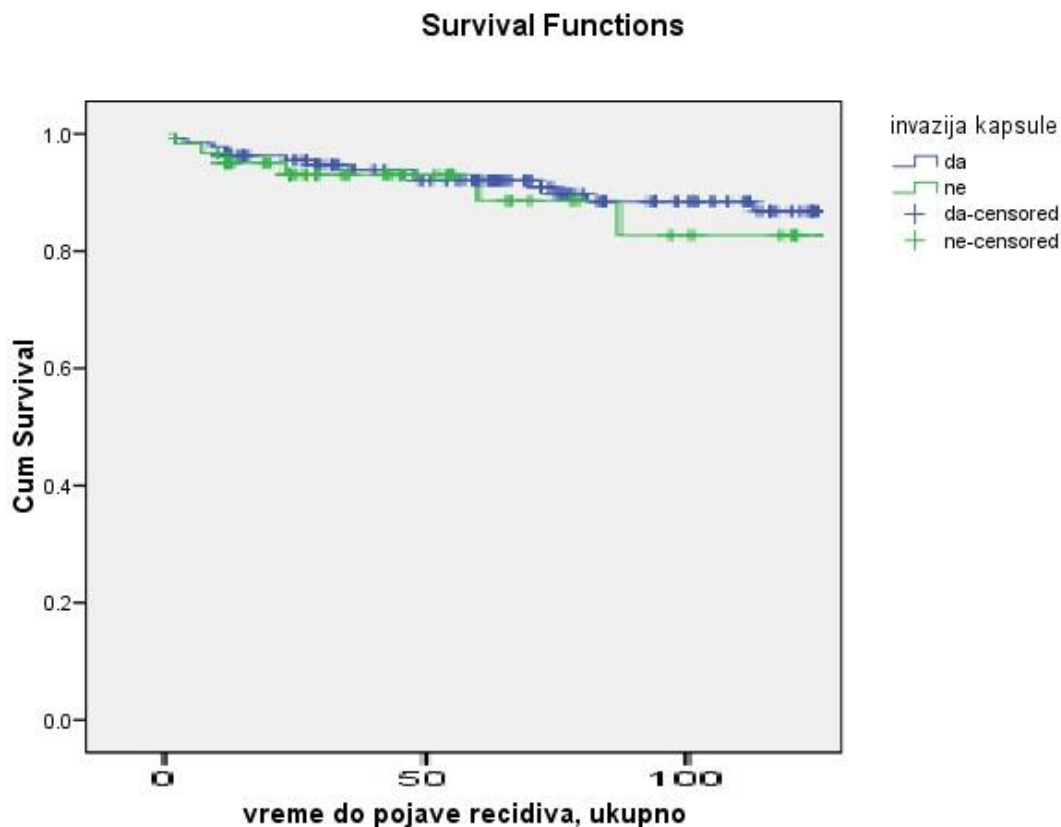
Trajanje bolesti	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
<5 godina	201,5	7,6	186,6-216,4
≥ 5 godina	216,0	16,1	184,4-247,6

Log rank $p = 0,99$

Na Tabeli 159 i Grafikonu 55 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom u odnosu na invaziju kapsule. Stope preživljavanja bez znakova bolesti su u svim ispitivanim periodima bile približno iste u odnosu kod dve posmatrane grupe.

Tabela 159. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na invaziju kapsule

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutne invazije kapsule	Stopa preživljavanja kod odsutne invazije kapsule
	(%)	(%)
6 meseci	98,5	98,4
12 meseci	96,3	95,1
36 meseci	93,8	93,0
60 meseci	92,1	88,6
120 meseci	86,8	82,7



Grafikon 55. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na invaziju kapsule

Na Tabeli 160 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na invaziju kapsule. Kod pacijenata koji nisu imali invaziju kapsule prosečno preživaljavnje je bilo nešto kraće, 205,1 u odnosu na 239,3 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,473$.

Tabela 160. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na invaziju kapsule

Invazija kapsule	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	239,3	11,2	217,4-261,3
Odsutna	205,1	18,2	169,5-240,7

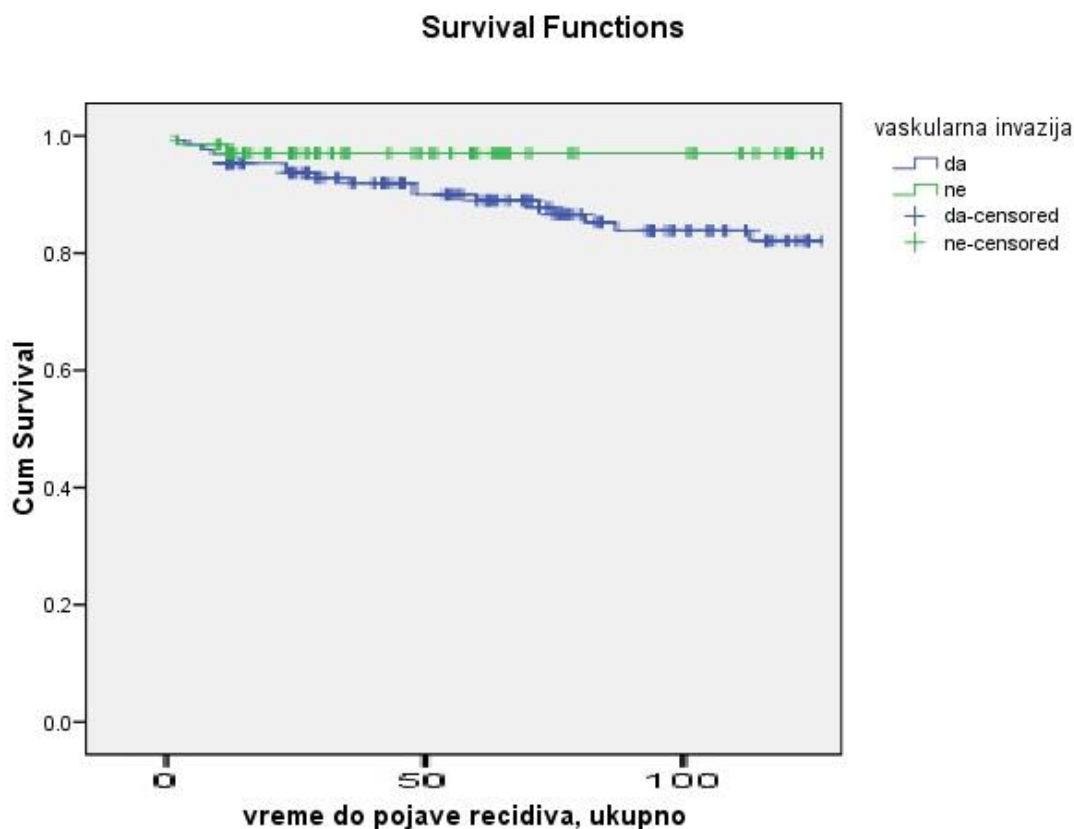
Log rank $p = 0,473$

Na Tabeli 161 i Grafikonu 56 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na vaskularnu invaziju.

Pacijenti koji nisu imali vaskularnu invaziju imali su veće stope preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na one pacijente koji su imali vaskularnu invaziju. Ova razlika se tokom vremena uvećavala, i na desotogodišnjem nivou je iznosila 15%.

Tabela 161. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vaskularnu invaziju

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutne vaskularne invazije (%)	Stopa preživljavanja kod odsutne vaskularne invazije (%)
6 meseci	98,4	98,5
12 meseci	95,3	97,0
36 meseci	91,9	97,0
60 meseci	89,0	97,0
120 meseci	82,1	97,0



Grafikon 56. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vaskularnu invaziju

Na Tabeli 162 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na vaskularnu invaziju. Pacijenti koji su imali vaskularnu invaziju tumora imali su kraće prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti, 227,4 meseci u odnosu na 234,8 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,095$.

Tabela 162. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na vaskularnu invaziju

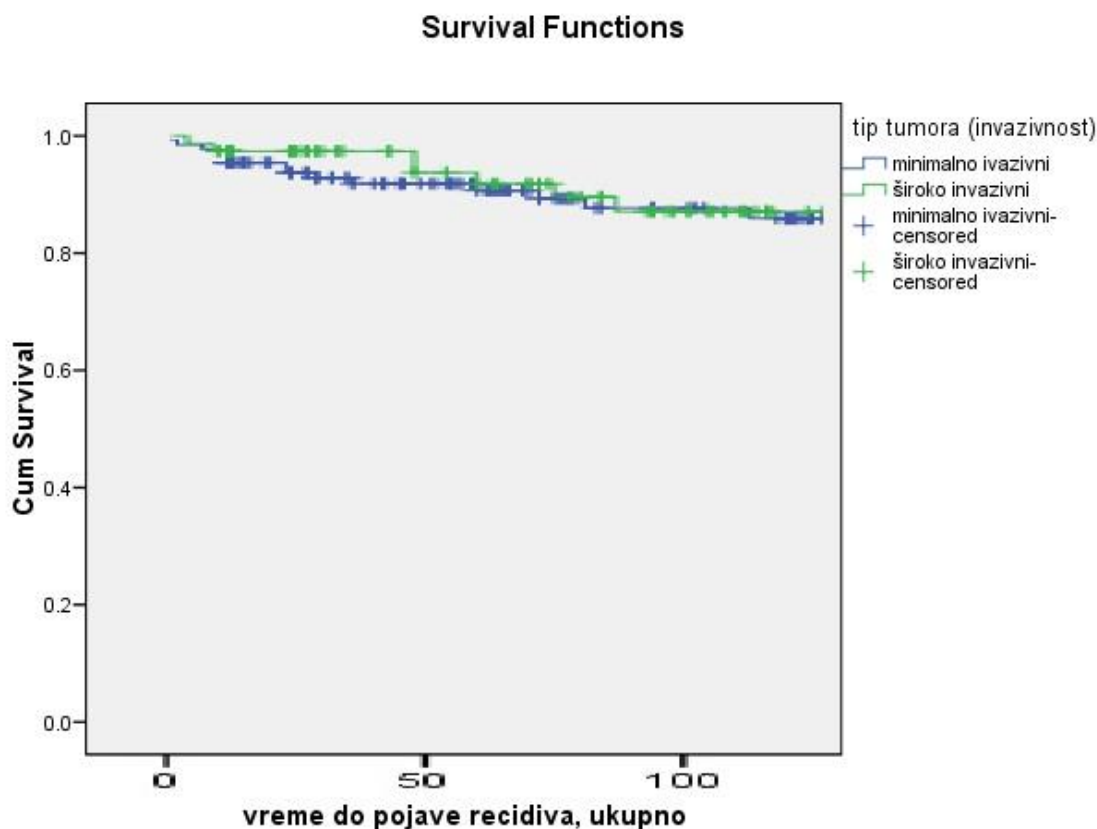
Vaskularna invazija	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	227,4	12,2	203,6-251,3
Odsutna	234,8	12,0	211,1-258,4

Log rank $p = 0,095$

Na Tabeli 163 i Grafikonu 57 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na tip tumora, odnosno da li se radi o minimalno invazivnom ili široko invazivnom tumoru. Preživljavanja bez znakova bolesti se nije razlikovalo u odnosu na tip tumora.

Tabela 163. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod minimalno invazivnog tumora (%)	Stopa preživljavanja kod široko invazivnog tumora (%)
6 meseci	98,5	98,7
12 meseci	95,4	97,4
36 meseci	91,9	97,4
60 meseci	90,7	91,8
120 meseci	85,9	87,1



Grafikon 57. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip tumora

Na Tabeli 164 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na tip tumora. Prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti je bilo duže u grupi pacijenata sa minimalno invazivnim tipom tumora, 238,7 u odnosu na 210,5, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,998$.

Tabela 164. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip tumora

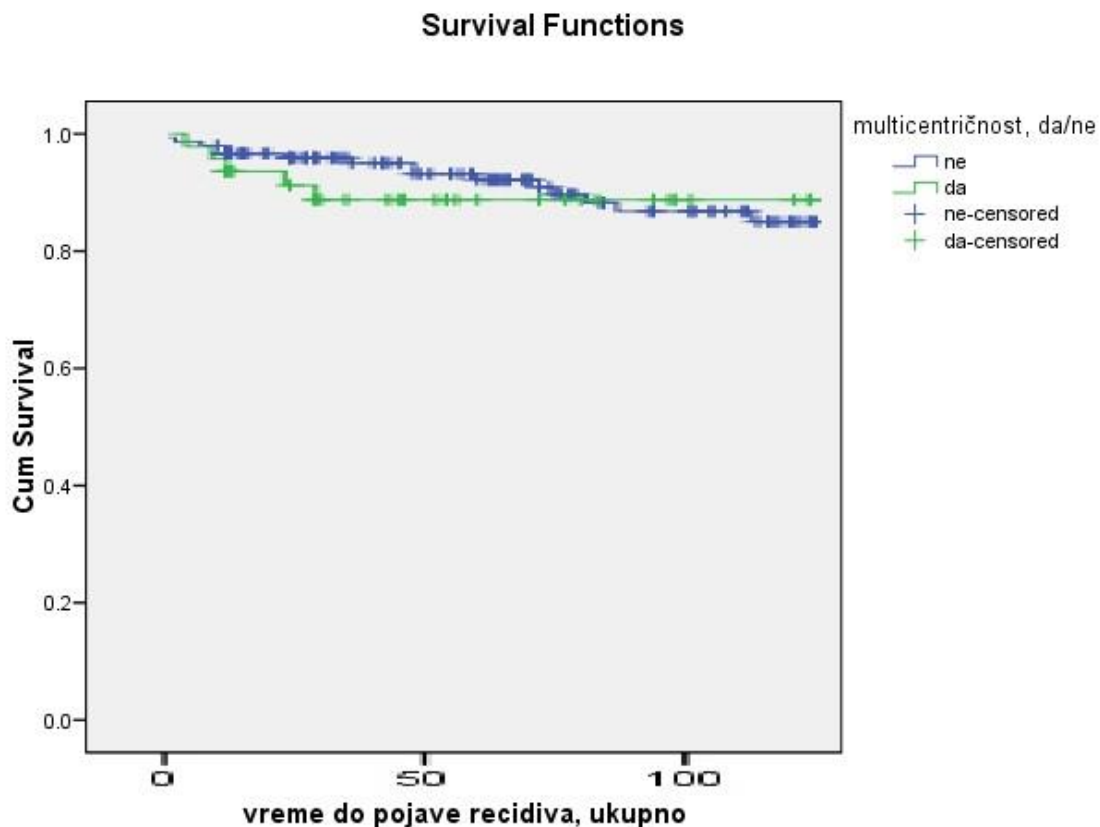
Tip tumora	Prosečno preživljavanje (meseći)	Stand. greška	95% interval poverenja
Minimalno invazivni	238,7	11,9	215,5-262,0
Široko invazivni	210,5	12,2	186,6-234,4

Log rank $p = 0,998$

Na Tabeli 165 i Grafikonu 58 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na multicentričnost tumora, odnosno prisustvo jednog ili više fokusa karcinoma. Stope preživljavanja bez znakova bolesti su bile na približno istom nivou u svim posmatranim periodima.

Tabela 165. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na multicentričnost tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutne multicentričnosti tumora (%)	Stopa preživljavanja kod odsutne multicentričnosti tumora (%)
6 meseci	97,9	98,7
12 meseci	93,6	96,7
36 meseci	88,8	95,0
60 meseci	88,8	92,2
120 meseci	88,8	85,0



Grafikon 58. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na multicentričnost tumora

Na Tabeli 166 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na multicentričnost tumora. Pacijenti koji su imali multicentričnu formu bolesti imali su duže prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti, 205,9 meseci u odnosu na 189,7 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,313$.

Tabela 166. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na multicentričnost tumora

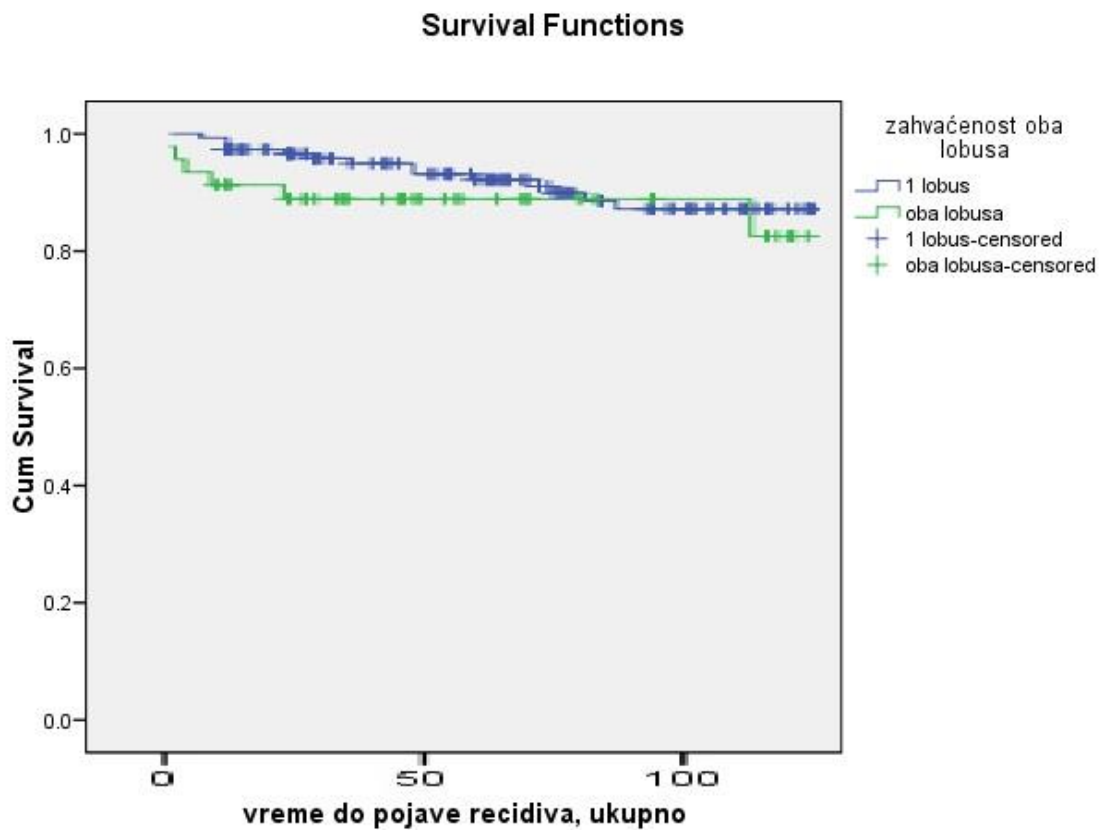
Multicentričnost tumora	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	205,9	22,3	162,2-249,7
Odsutna	189,7	6,3	177,4-202,1

Log rank $p = 0,313$

Na Tabeli 167 i Grafikonu 59 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na zahvaćenost oba lobusa tumorskim procesom. Ukoliko je tumor bio prisutan u oba lobusa štitaste žlezde stope preživljavanja bez znakova bolesti su bile kraće. Stopa petogodišnjeg preživljavanja bez znakova bolesti je bila manja za 3,6%, dok je stopa desetogodišnjeg preživljavanja bez znakova bolesti bila kraća za 4,6% kod pacijenata koji su imali zahvaćena oba lobusa štitaste žlezde tumorom.

Tabela 167. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na zahvaćenost oba lobusa tumorskim procesom

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod zahvaćenosti oba lobusa tumorom (%)	Stopa preživljavanja kod zahvaćenosti jednog lobusa tumorom (%)
6 meseci	93,5	100,0
12 meseci	91,3	97,4
36 meseci	88,9	94,9
60 meseci	88,9	92,2
120 meseci	82,6	87,2



Grafikon 59. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na zahvaćenost oba lobusa tumorskim procesom

Na Tabeli 168 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na zahvaćenost oba lobusa. Prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenta koji su imali oba lobusa štitaste žlezde zahvaćena oksifilnim karcinomom je bilo duže u odnosu na pacijente koji su imali zahvaćen samo jedan lobus, 245,8 meseci u odnosu na 211,5 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,747$.

Tabela 168. Srednje vreme preživljavanja vezanog za bolest kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na zahvaćenost oba lobusa tumorskim procesom

Zahvaćenost oba lobusa	Prosečno preživljavanje (meseći)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	245,8	17,8	210,9-280,7
Odsutna	211,5	8,7	194,5-225,5

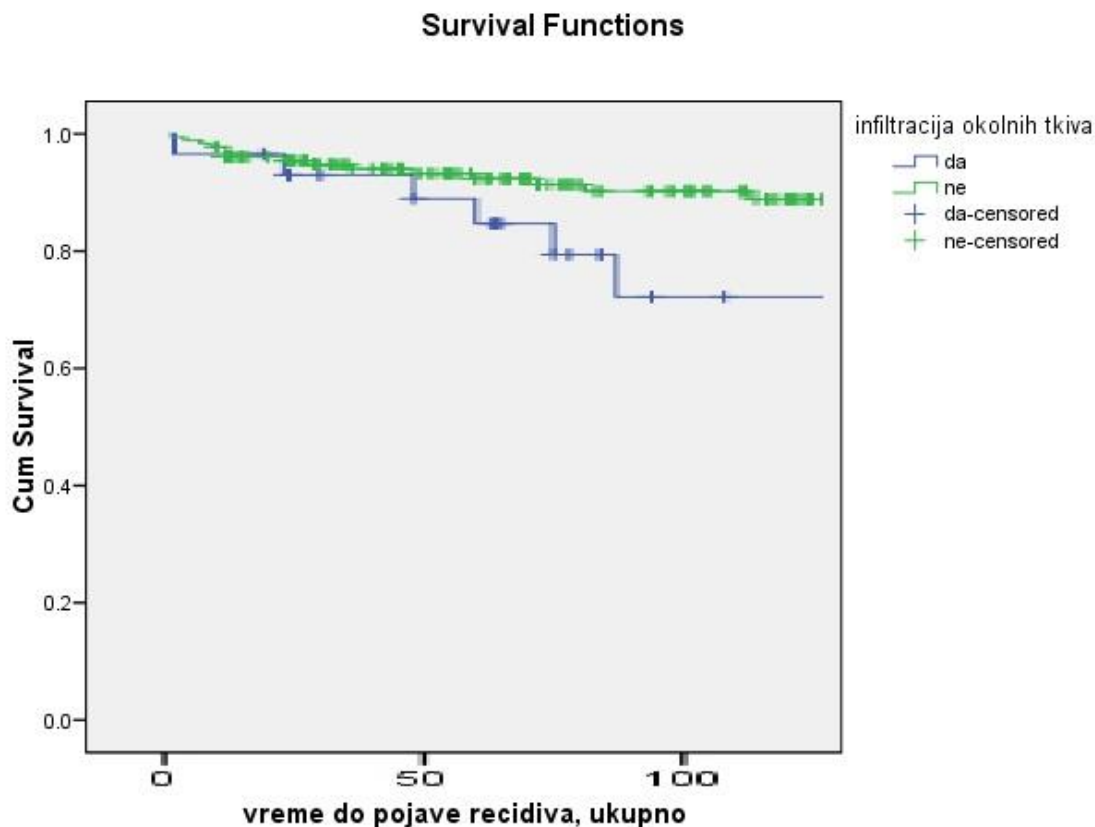
Log rank $p = 0,747$

Na Tabeli 169 i Grafikonu 60 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva.

U 3 godine stope preživljavanja bez znakova bolesti su približno iste kada se posmatra prisustvo infiltracije okolnih tkiva. Nakon ovog perioda, u petogodišnjem i desetogodišnjem preživljavanju prisutne su statistički značajne razlike, koje su najveće u desetogodišnjem periodu, i iznose 16,6 %.

Tabela 169. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutne infiltracije okolnih tkiva (%)	Stopa preživljavanja kod odsutne infiltracije okolnih tkiva (%)
6 meseci	96,6	98,9
12 meseci	96,6	96,1
36 meseci	93,0	94,0
60 meseci	84,7	92,4
120 meseci	72,2	88,8



Grafikon 60. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva

Na Tabeli 170 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva. Prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti je kod pacijenata sa infiltracijom okolnih tkiva statistički značajno kraće, 150,9 meseci u odnosu na 232,5 meseci, $p=0,008$.

Tabela 170. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na infiltraciju okolnih tkiva

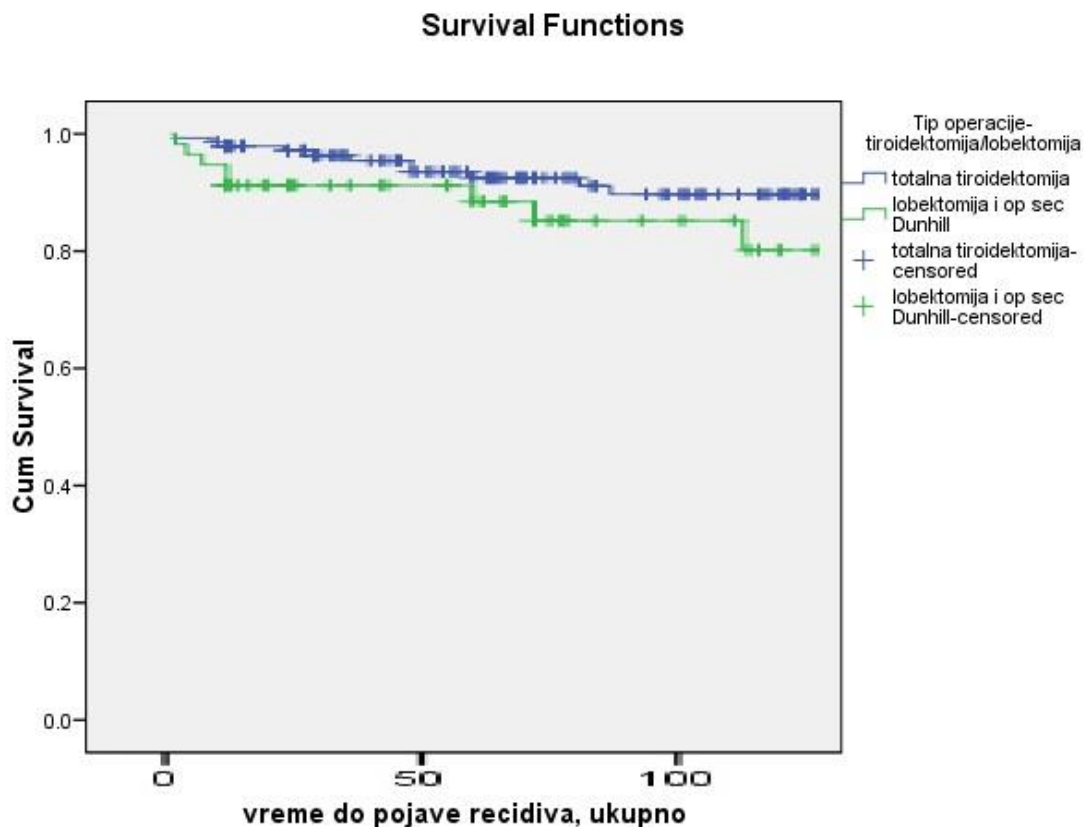
Infiltracija okolnih tkiva	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	150,9	14,3	122,9-178,9
Odsutna	232,5	13,5	205,9-259,0

Log rank $p = 0,008$

Na Tabeli 171 i Grafikonu 61 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na opsežnost primarne operacije. Pacijenti su podeljeni u dve grupe, jednu kojima je načinjena totalna tiroidektomija, i drugu kojima je načinjena operacija manja od totalne tiroidektomije, lobektomija ili Dunhill-ova operacija. Kod pacijenata kojima je urađena operacija manja od totalne tiroidektomije stopa preživljavanja bez znakova bolesti je manja u odnosu na totalnu tiroidektomiju, i tokom vremena se ova razlika povećava, i na desetogodišnjem nivou iznosi 9,5%.

Tabela 171. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na opsežnost primarne operacije

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod totalne tiroidektomije (%)	Stopa preživljavanja kod lobektomije (%)
6 meseci	99,3	96,5
12 meseci	97,9	91,2
36 meseci	95,4	91,2
60 meseci	92,5	88,5
120 meseci	89,7	80,2



Grafikon 61. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na opsežnost primarne operacije

Prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata kojima je načinjena totalna tiroidektomije je bilo duže u odnosu na pacijente kojima je načinjena lobektomija ili Dunhilova operacija, 235,5 u odnosu na 197,9 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,272$ (Tabela 172).

Tabela 172. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na opsežnost primarne operacije

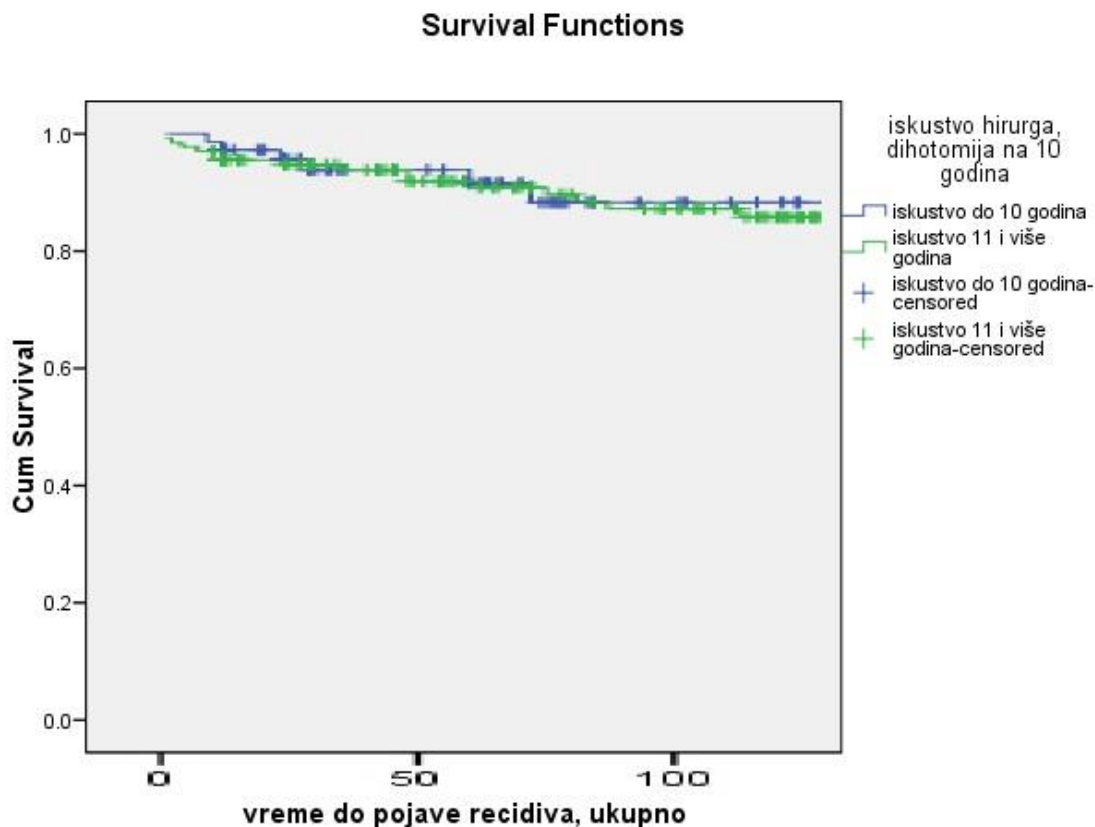
Opsežnost primarne operacije	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Totalna tiroidektomija	235,5	13,9	208,2-262,8
Lobektomija i Dunhill op.	197,9	11,8	174,7-221,1

Log rank $p = 0,272$

Na Tabeli 173 i Grafikonu 61 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na iskustvo hirurga. Stope preživljavanja bez znakova bolesti nisu bile zavisne u odnosu na iskustvo hirurga, odnosno dužinu specijalističkog staža.

Tabela 173. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na iskustvo hirurga

Period praćenja	Stopa preživljavanja specijalista do 10 godina (%)	Stopa preživljavanja specijalista preko 11 godina (%)
6 meseci	100,0	97,8
12 meseci	97,3	95,5
36 meseci	93,9	93,8
60 meseci	91,6	90,9
120 meseci	88,3	85,8



Grafikon 61. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na iskustvo hirurga

Na Tabeli 174 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na iskustvo hirurga. Pacijenti koji su operisani od strane iskusnijih hirurga imali su duže prosečno vreme preživljavanja, 225,3 u odnosu na 179,5 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,9$.

Tabela 174. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na iskustvo hirurga

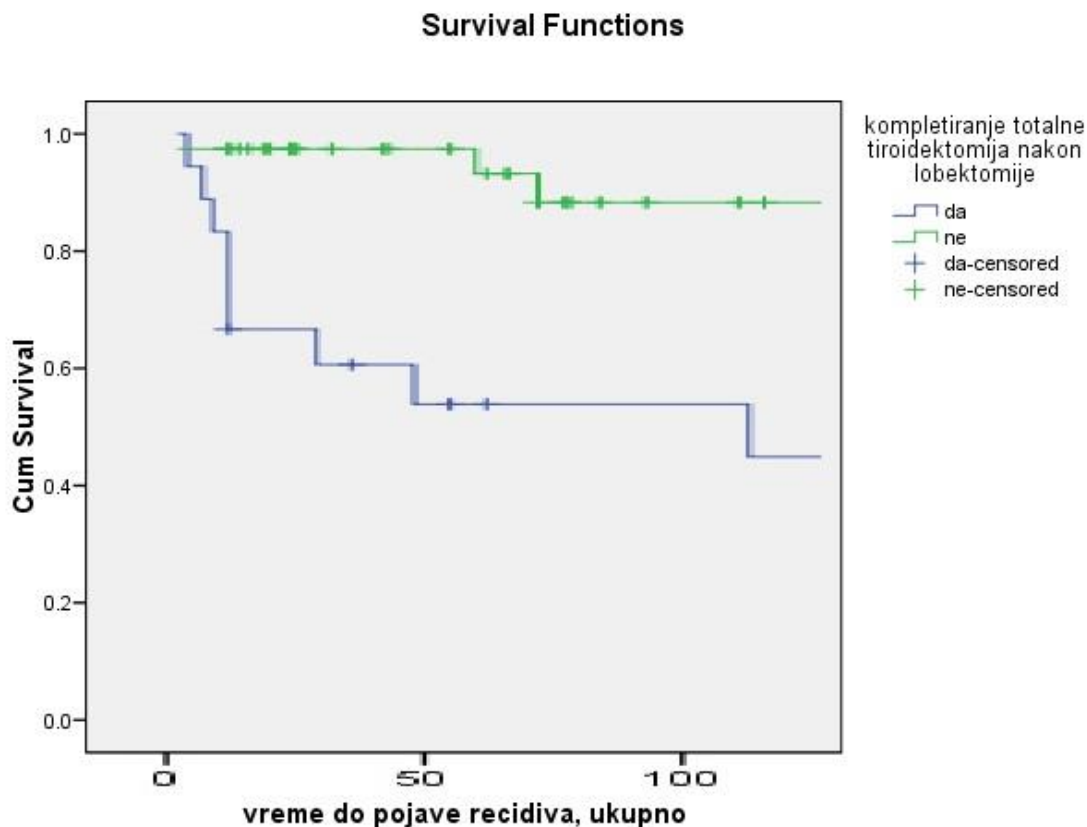
Godine specijalističkog staža	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Do 10 godina	179,5	8,9	162,1-196,9
Preko 10 godina	225,3	13,6	198,7-251,9

Log rank $p = 0,9$

Na Tabeli 175 i Grafikonu 62 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde kojima je načinjena lobektomija ili Dunhilova procedura kao inicijalna operacija. Pacijenti su poređeni u odnosu na to da li im je rađeno kompletiranje totalne tiroidektomije ili ne. Stope preživljavanja bez znakova bolesti su bile veće kod pacijenata kojima nije načinjeno kompletiranje totalne tiroidektomije, i najveće razlike su u petogodišnjem i desetogodišnjem periodu praćenja, 39,7% i 43,4%.

Tabela 175. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod kompletiranja totalne tiroidektomije (%)	Stopa preživljavanja kod lobektomije (%)
6 meseci	94,4	97,4
12 meseci	66,7	97,4
36 meseci	60,6	97,4
60 meseci	53,9	93,2
120 meseci	44,9	88,3



Grafikon 62. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije

Na Tabeli 176 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom. Kod pacijenata kojima nije načinjeno kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde bilo je duže prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti, 119 u odnosu na 181,8 meseci, i ova razlika je bila statistički značajna, $p=0,001$.

Tabela 176. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije

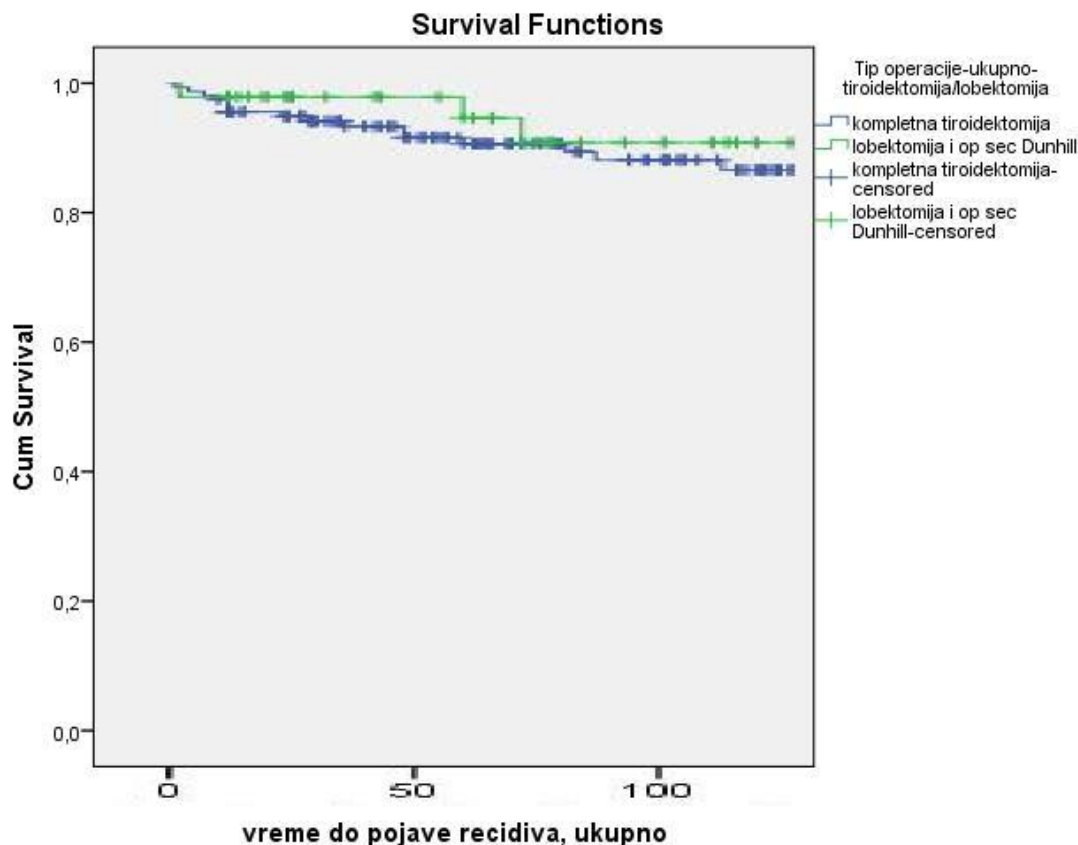
Kompletiranje totalne tiroidektomije	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	119,0	28,5	63,1-174,8
Ne	181,8	9,4	163,4-200,3

Log rank $p = 0,001$

Na Tabeli 177 i Grafikonu 63 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na to da li je načinjena kompletna tiroidektomija ili lobektomija, računajući i kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije. Stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde se nisu značajno razlikovale u odnosu na to da li je načinjena kompletna tiroidektomija ili lobektomija.

Tabela 177. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip operacije ukupno

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod kompletne tiroidektomije (%)	Stopa preživljavanja kod lobektomije (%)
6 meseci	98,7	97,9
12 meseci	95,6	97,9
36 meseci	93,3	97,9
60 meseci	90,6	94,6
120 meseci	86,6	90,8



Grafikon 63. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip operacije ukupno

Na Tabeli 178 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na tip operacije kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom. Prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata kojima je načinjena kompletna tiroidektomija se nije statistički značajno razlikovalo u odnosu na pacijente kojima je načinjena samo lobektomija, $p=0,277$.

Tabela 178. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na tip operacije ukupno

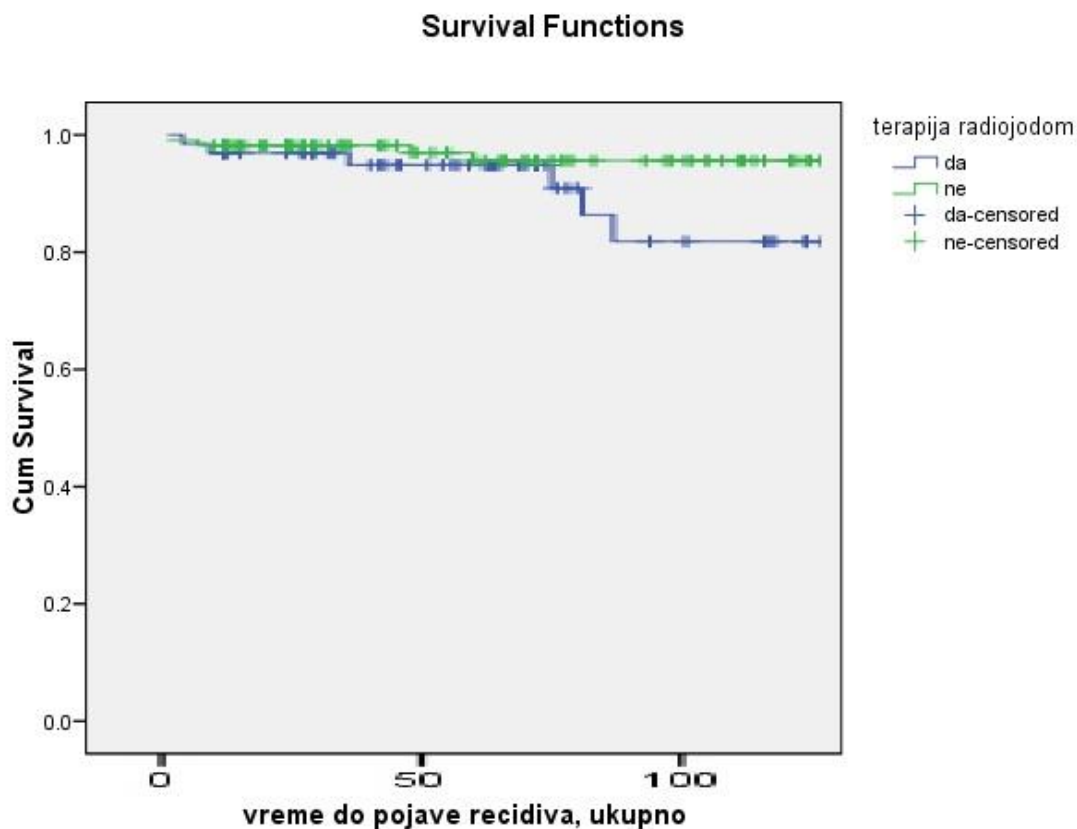
Tip operacije	Prosečno preživljavanje (meseći)	Stand. greška	95% interval poverenja
Kompletna tiroidektomija	223,7	13,3	197,7-249,7
Lobektomija	217,3	9,3	199,0-235,5

Log rank $p = 0,277$

Na Tabeli 179 i Grafikonu 64 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na primenu ablativnu radiojod terapiju nakon hirurškog lečenja. Stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata kojima je primenjena i kojima nije primenjena radiojod terapija je približno ista u svim posmatranim periodima, osim na desetogodišnjem nivou, gde su pacijenti kojima je primenjena radiojod terapija imali manju stopu preživljavanja za 13,8%.

Tabela 179. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na primenu radiojod terapiju

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod primenjene radiojod terapije (%)	Stopa preživljavanja kod neprimenjene radiojod terapije (%)
6 meseci	98,5	99,1
12 meseci	96,9	98,2
36 meseci	94,9	98,2
60 meseci	94,9	95,6
120 meseci	81,8	95,6



Grafikon 64. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na primenu radiojod terapije

Na Tabeli 180 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na primenu radiojod terapije. Prosečno preživljavanja bez znakova bolesti se nije statistički značajno razlikovalo u odnosu na to da li je primenjena radiojod terapija, $p=0,139$.

Tabela 180. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na primenu radiojod terapije

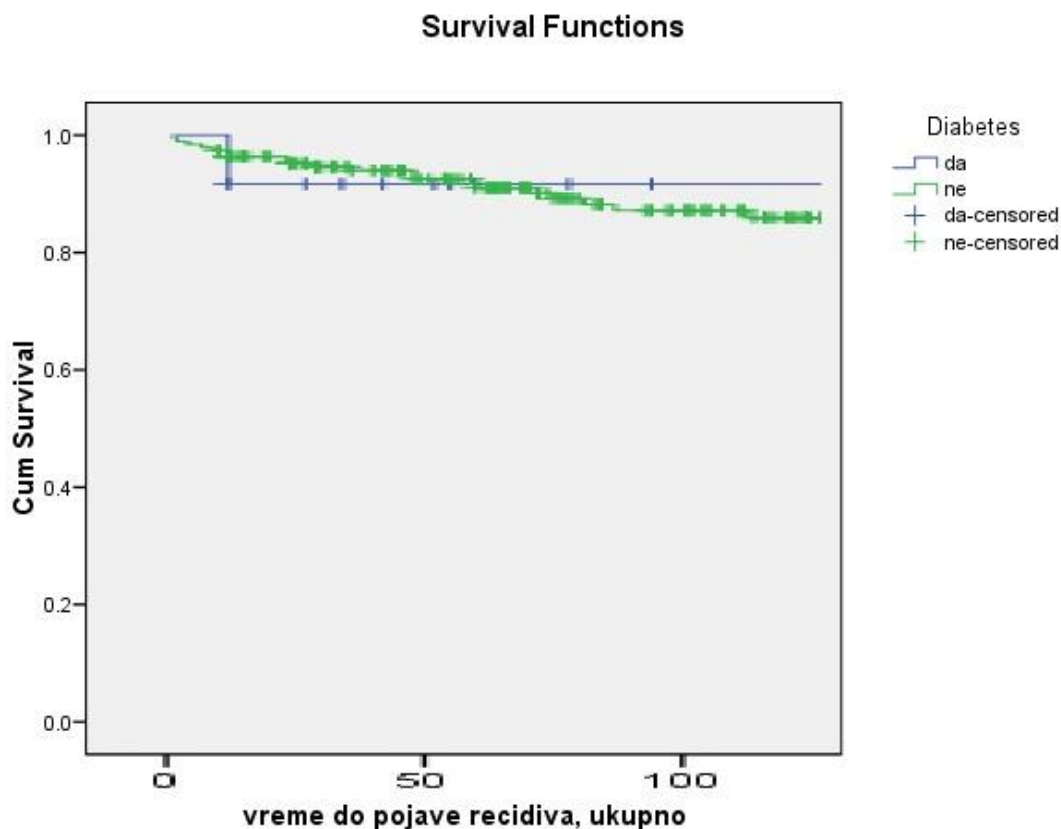
Primena radiojod terapije	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	200,5	11,9	177,2-223,8
Ne	251,6	14,3	223,5-279,7

Log rank $p = 0,139$

Na Tabeli 181 i Grafikonu 65 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na prisutan dijabetes melitus. Samo kod jednog pacijenta sa dijabetes melitusom došlo je do razvoja recidiva oksifilnog karcinoma.

Tabela 181. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na dijabetes melitus

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod pacijenata sa dijabetes melitusom (%)	Stopa preživljavanja kod pacijenata bez dijabetes melitusa (%)
6 meseci	100,0	98,5
12 meseci	91,7	96,4
36 meseci	91,7	94,0
60 meseci	91,7	91,0
120 meseci	91,7	85,9



Grafikon 65. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na dijabetes melitus

Na Tabeli 182 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na dijabetes melitus. Pacijenti koji nisu imali dijabetes melitus imali su duže prosečni preživljavanje bez znakova bolesti, 223,3 u odnosu na 191,7 meseci, ali ova razlika nije bila statistički značajna, $p=0,892$.

Tabela 182. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na dijabetes melitus

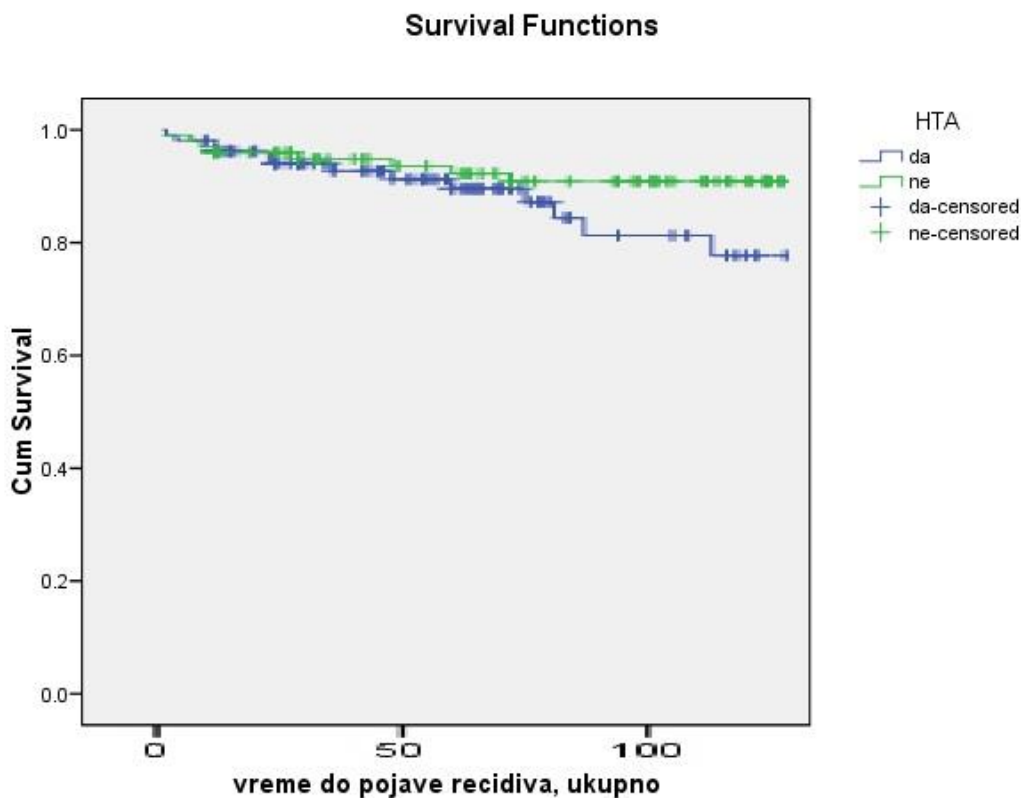
Dijabetes melitus	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	191,7	15,6	161,0-222,3
Ne	223,3	12,7	198,3-248,3

Log rank $p = 0,892$

Na Tabeli 183 i Grafikonu 66 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na pridruženu arterijsku hipertenziju. Pacijenti koji su imali arterijsku hipertenziju nakon perioda od 36 meseci imali su manje stope preživljavanja bez znakova bolesti, i na desetogodišnjem nivou ta razlika iznosi 13,2%.

Tabela 183. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridruženu arterijsku hipertenziju

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod pacijenata sa HTA (%)	Stopa preživljavanja kod pacijenata bez HTA (%)
6 meseci	98,1	99,0
12 meseci	96,2	96,0
36 meseci	92,7	94,8
60 meseci	89,6	92,3
120 meseci	77,7	90,9



Grafikon 66. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridruženu arterijsku hipertenziju

Na Tabeli 184 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na pridruženu arterijsku hipertenziju. Pacijenti koji su pored oksifilnog karcinoma imali i pridruženu arterijsku hipertenziju nisu se statistički značajno razlikovali po prosečnom vremenu preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na one bez pridružene hipertenzije, $p=0,142$.

Tabela 184. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridruženu arterijsku hipertenziju

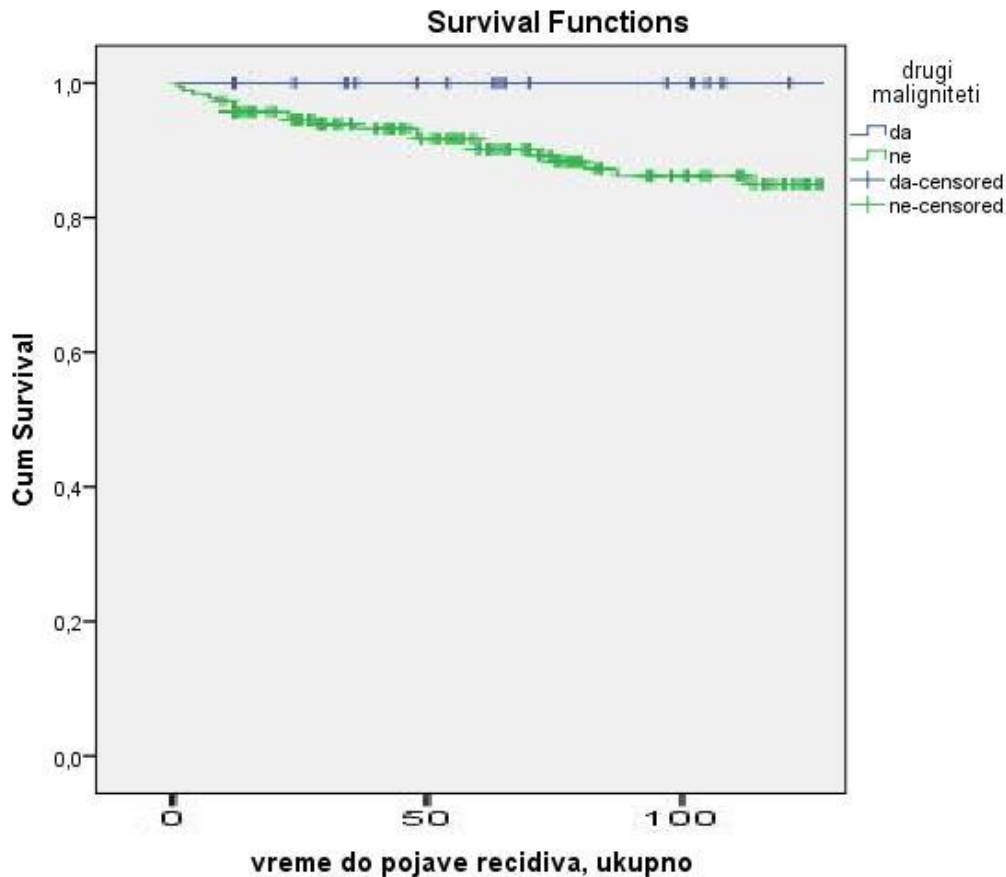
HTA	Prosečno preživljavanje (meseći)	Stand. greška	95% interval poverenja
Prisutna	206,8	17,3	173,0-240,7
Odsutna	207,6	7,4	193,2-222,1

Log rank $p = 0,142$

Na Tabeli 185 i Grafikonu 67 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na pridružene druge malignitete. Nije bilo pacijenata koji su imali i druge malignitete, a da su imali recidiv oksifilnog karcinoma štitaste žlezde.

Tabela 185. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridružene druge malignitete

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod prisutnih drugih maligniteta (%)	Stopa preživljavanja kod odsutnih drugih maligniteta (%)
6 meseci	100,0	98,4
12 meseci	100,0	95,7
36 meseci	100,0	93,2
60 meseci	100,0	90,2
120 meseci	100,0	85,0



Grafikon 67. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridružene druge malignitete

Na Tabeli 186 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na pridružene druge malignitete. Nije bilo pacijenata koji su reoperisani zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde a da su imali i neki drugi karcinom, $p=0,169$.

Tabela 186. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na pridružene druge malignitete

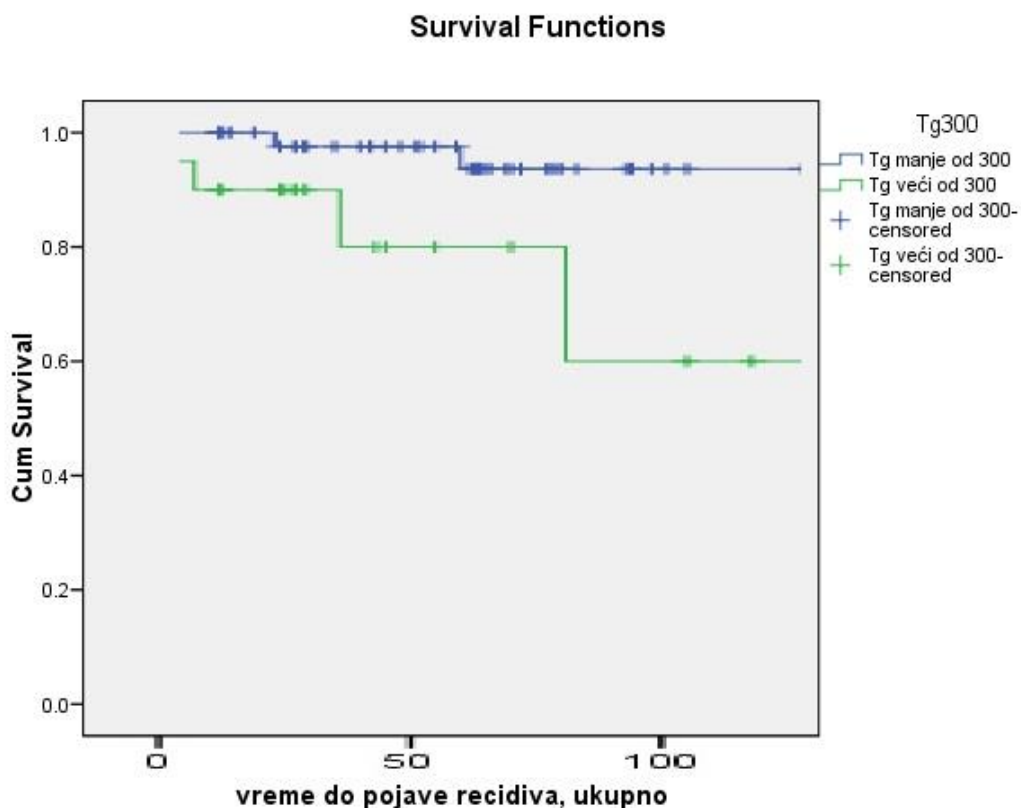
Drugi maligniteti	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da			
Ne			

Log rank $p = 0,169$

Na Tabeli 187 i Grafikonu 68 su prikazane stope preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde u odnosu na preoperativne vrednost tireoglobulina.

Tabela 187. Stope preživljavanja bez znakova bolesti obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na preoperativne vrednosti tireoglobulina

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod tireoglobulina < 300 (%)	Stopa preživljavanja kod tireoglobulina > 300 (%)
6 meseci	100,0	95,0
12 meseci	100,0	90,0
36 meseci	97,6	80,0
60 meseci	93,7	80,0
120 meseci	93,7	60,0



Grafikon 68. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na preoperativne vrednosti tireoglobulina

Na Tabeli 188 je prikazano prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na preoperativne vrednosti tireoglobulina. Pacijenti koji su preoperativno imali vrednosti tireoglobulina manje od 300 nisu se statistički značajno razlikovali po prosečnom vremenu preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na pacijente sa tireoglobulinom preko 300, $p=0,1$.

Tabela 188. Srednje vreme preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na preoperativne vrednosti tireoglobulina

Tireoglobulin	Prosečno preživljavanje (meseci)	Stand. greška	95% interval poverenja
< 300	171,5	7,2	157,4-185,6
> 300	171,6	40,3	92,6-250,5

Log rank $p = 0,1$

Na tabeli 189 prikazani su rezultati univarijante logističke regresione analize za preživljavanje bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinom štitaste žlezde. Kao što se može videti sa preživljavanjem bez znakova bolesti statistički značajno su bili povezani: uzrast, invazija kapsule, vaskularna invazija, iskustvo hirurga, primena radiojod terapije, arterijska hipertenzija i drugi maligniteti. Sa druge strane sa preživljavanjem nisu bili statistički značajno povezani pol bolesnika, trajanje bolesti, T stadijum, N stadijum, tip tumora, veličina tumora, multicentričnost, zahvaćenost oba lobusa, infiltracija okolnih tkiva, tip operacije inicijalno, tip operacije ukupno, iskustvo hirurga, kompletiranje nakon totalne tiroidektomije, dijabetes melitus i preoperativna vrednost tireoglobulina.

Tabela 189. Rezultati univarijantne logističke regresione analize za preživljavanja bez znakova bolesti od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

Varijabla	<i>p</i>	OR	95% Inetrval poverenja
Pol (<i>muškarci vs. žene</i>)	0,188	0,79	0,55 – 1,12
Uzrast (<i>godine</i>) (<54 vs. ≥55)	0,001	1,65	1,22 – 2,22
Trajanje bolesti (<i>godine</i>) (<5 vs. ≥5)	0,073	0,75	0,55 – 1,02
T stadijum (<i>T1 i T2 vs. T3 i T4</i>)	0,337	0,86	0,64 – 1,16
N stadijum (<i>N0 i Nx vs. N1a i N1b</i>)	0,438	0,70	0,29 – 1,71
Tip tumora (<i>minimalno vs. široko invazivni</i>)	0,485	0,89	0,65 – 1,22
Veličina tumora (<i>mm</i>) (≤39 vs. >40)	0,723	1,06	0,77 – 1,44
Invazija kapsule (<i>da vs. ne</i>)	0,001	1,71	1,23 – 2,37
Vaskularna invazija (<i>da vs. ne</i>)	0,002	1,64	1,19 – 2,23
Multicentičnost (<i>ne vs. da</i>)	0,364	0,84	0,58 – 1,22
Zahvaćenost oba lobusa (<i>da vs. ne</i>)	0,123	1,33	0,92 – 1,9
Infiltracija okolnih tkiva (<i>da vs. ne</i>)	0,19	1,37	0,86 – 2,18
Tip operacije inicijalno (<i>totalna tiroidektomija vs. lobektomija i op sec. Dunhill</i>)	0,335	1,18	0,84 – 1,63
Tip operacije ukupno (<i>totalna tiroidektomija vs. lobektomija i op sec. Dunhill</i>)	0,254	1,22	0,86 – 1,71
Hirurg (<i>godine iskustva</i>) (10+ vs. <10)	0,001	0,58	0,42 – 0,79
Radiojod terapija (<i>da vs. ne</i>)	0,026	0,69	0,49 – 0,95
Dijabetes melitus (<i>da vs. ne</i>)	0,097	0,59	0,32 – 1,09
Arterijska hipertenzija (<i>da vs. ne</i>)	0,009	0,67	0,5 – 0,9
Drugi maligniteti (<i>da vs. ne</i>)	0,001	0,45	0,27 – 0,73
Tireoglobulin (<300 vs. > 300)	0,976	1,01	0,55 – 1,83

Primenom multivarijantne logističke regresione analize u koju su uključene sve varijable koje su bile povezane sa dužinom preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde na nivou značajnosti $p \leq 0,05$, kao nezavisni prediktori preživljavanja bez znakova bolesti izdvojili su se uzrast ispod 54 godina i

odusustvo invazije kapsule, a iskustvo hirurga ispod 10 godina i prisutni drugi maligniteti kao negativni prediktivni faktor (Tabela 190). S obzirom da u trenutku primarne operacije nije poznato da li će se primeniti radiojod terapija, posebna multivarijantna regresiona analiza je sprovedena bez učešća ove varijable (Tabela 191). Tada su se kao nezavisni pozitivni prediktori preživljavanja bez znakova bolesti kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde dobijeni odsutna vaskularna invazija kao pozitivni prediktivni factor, a iskustvo hirurga do 10 godina, prisustvo arterijske hipertenzije i drugi maligniteti kao negativan prediktivni faktor.

Tabela 190. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize (radiojod terapijom)

Varijabla	<i>p</i>	OR	95% Inetrval poverenja
Uzrast (<i>godine</i>) (<54 vs. ≥55)	0,043	1,4	1,01 – 1,93
Invazija kapsule (<i>da vs. ne</i>)	0,007	1,59	1,13 – 2,22
Hirurg (<i>godine iskustva</i>) (<10 vs 10+)	0,003	0,62	0,44 – 0,85
Drugi maligniteti (<i>da vs. ne</i>)	0,034	0,58	0,35 – 0,96

Tabela 191. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize (bez radiojod terapije)

Varijabla	<i>p</i>	OR	95% Inetrval poverenja
Vaskularna invazija (<i>da vs. ne</i>)	0,005	1,57	1,14 – 2,15
Hirurg (<i>godine iskustva</i>) (<10 vs 10+)	0,02	0,6	0,44 – 0,83
Arterijska hipertenzija (<i>da vs. ne</i>)	0,043	0,73	0,53 – 0,99
Drugi maligniteti (<i>da vs. ne</i>)	0,021	0,55	0,33 – 0,91

5. DISKUSIJA

Prema podacima naše studije prosečna starost operisanih pacijenata zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde je iznosila 54,3 godine, i najveći broj pacijenata je bio u šestoj deceniji života. Udeo žena među obolelima je značajno veći, o odnos žena prema muškarcima je iznosio 3,6:1.

Kod naših pacijenata prosečna veličina tumora je iznosila 41,8 mm. Najveći broj pacijenata je imalo minimalno invazivni tip tumora (67,1%). Invaziju kapsule je imalo 69,7% pacijenata, a vaskularnu invaziju 67,1%. Karcinom je najčešće bio sa jednim fokusom, kod 76,6%.

U grupi pacijenata kojima je načinjena operacija na oba lobusa, karcinom je najčešće bio prisutan samo u jednom lobusu, kod 71,6%. Tumor je najčešće bio u T2 stadijumu, kod skoro polovine pacijenata, 46,9%.

U našoj studiji preoperativne vrednosti tireoglobulina su bile povišene kod većine pacijenata kojima je tireoglobulin određivan, 73,2%. U trenutku operacije regionalne limfne metastaze su bile prisutne kod 2,8% pacijenata, a infiltracija okolnih struktura kod 13,8%.

Pacijenti operisani zbog oksifilnog karcinoma iz naše studije su u 5% slučajeva imali i mikropapilarni karcinom. Pre i nakon operacije štitaste žlezde pacijenti iz naše studije su u 8% slučajeva imali i neki drugi malignitet.

U našoj seriji najčešća operacije kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom je bila totalna tiroidektomija, kod 66,9%, a zatim lobektomija, kod 27,6%. Kompletiranje totalne tiroidektomije nakon lobektomije je sprovedeno kod 21 pacijenta, odnosno 31,8% svih

onih kojima je načinjena lobektomija. Od ovih pacijenata, kod 12 je nađen fokusa karcinoma i na kontralateralnoj strani.

U našoj studiji je kod 36,9% pacijenata sprovedena ablativna radiojod terapija.

U trenutku zaključenja naše studije, sa prosečnim praćenjem od 89,5 meseci, 36 pacijenata nije bilo živo. Karcinom štitaste žlezde kao razlog za smrt je bio kod 13 pacijenata, ili 36,1% svih umrlih.

Prosečno opšte preživljavanje pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde je iznosilo 186,6 meseci, a desetogodišnje opšte preživljavanje 77,2%. Univarijantnom analizom je pokazano da su sledeći faktori povezani sa kraćim opštim preživljavanjem: starost, T stadijum, tip tumora, lokalna infiltracija, zahvaćenost oba lobusa, reopracija zbog recidiva i hipertenzija. Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori za kraće preživljavanje starost preko 55 godina, viši T stadijum i reopracija zbog recidiva.

Prosečno preživljavanje vezano za bolest kod naših pacijenata je iznosilo 216,4 meseci, a desetogodišnje preživljavanje 92,5%. Univarijantnom analizom je pokazano da su sledeći faktori povezani sa kraćim preživljavanjem vezano za bolest: starost, T stadijum, lokalna infiltracija, zahvaćenost oba lobusa, vrsta primarne operacije i reopracija zbog recidiva. Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori za kraće preživljavanje vezano za bolest zahvaćenost oba lobusa i reoperacija zbog recidiva, dok je kao nezavisni faktor za duže preživljavanje totalna tiroidektomija kao prva operacija.

U našoj studiji je kod 22 pacijenta rađena reoperacija zbog lokalnog recidiva ili limfogenih metastaza. Još 7 pacijenata je umrlo zbog oksifilnog karcinoma, ali nisu operisani zbog uznapredovalog stadijuma bolesti, tako da je ukupno kod 12,1%

pacijenata bio prisutan recidiv bolesti. Prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti je iznosilo 222,4 meseci, a desetogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti je bilo prisutno kod 86,2% pacijenata. Univarijantnom analizom je pokazano da su sledeći faktori povezani sa kraćim preživljavanjem bez znakova bolesti: starost, kapsularna invazija, vaskularna invazija, iskustvo hirurga, ablativna radiojod terapija, hipertenzija i prisustvo drugog maligniteta. Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori za kraće preživljavanje bez znakova bolesti starost preko 55 godina, kapsularna invazija, a faktori koji su povezani sa dužim preživljavanjem bez znakova bolesti su iskustvo hirurga i prisustvo drugih maligniteta.

Najveću studiju koja je obuhvatala pacijente sa oksifilnim karcinomom sprovedi su *Goffredo* i saradnici (94). Oni su analizirali kliničke karakteristike i preživljavanje 3311 pacijenata sa potvrđenom dijagnozom oksifilnog karcinoma, i upoređivani su u odnosu na ostale dobro diferentovane karcinome štitaste žlezde. Podaci su dobijeni iz registra koji je obuhvatao 28% populacije Sjedinjenih Američkih Država od 1988. do 2009. godine. Prosečna starost pacijenata sa oksifilnim karcinomom u trenutku operacije je bila 57,6 godina i češće se javljao kod osoba ženskog pola, 68,9%. Kod najvećeg broja pacijenata načinjena je totalna tiroidektomija (74,9%). Prosečna veličina tumora je iznosilo 36,1 mm. Kod 82,5% pacijenata je karcinom bio lokalizovan u štitastoj žlezdi, a distalne mestastaze su bile prisutne kod 4,7% pacijenata. Ukupno preživljavanje kod pacijenata operisanih zbog oksifilnog karcinoma u ovoj studiji je iznosilo 89,2%, dok je preživljavanje vezano za bolest iznosilo 94,1%. Univarijantnom regresionom analizom nekoliko faktora je identifikovano koji su bili povezani sa kraćim preživljavanjem vezanim za bolest: muški

pol, starije životno doba u trenutku operacije, oni koji nisu bili venčani, viši stadijum bolesti, bez hirurškog lečenja, invazija kapsule, tumor veći od 4 cm, metastaze u limfne noduse i neprimena radiojod terapije. Nezavisni prediktorni faktori za preživljanje vezano za bolest su bili: oni koji nisu bili venčani, bez hirurškog lečenja, ekstratiroidno širenje i veličina tumora veća od 4 cm. Najveća povezanost sa lošijim preživljavanjem je nađena kod pacijenata sa višim stadijumom bolesti i starijim od 45 godina. (94)

Bhattacharyya i saradnici su analizirali podatke pacijentima operisanih zbog oksifilnog karcinoma iz SEER programa (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) za period od 1988-1998. Godine (92). U toku ovog perioda operisano je 555 pacijenata zbog nemetastatskog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde, prosečne starosti 55,9 godina, a 67,9% pacijenata su bile žene. Prosečna veličina tumora je bila 3,5 cm, a 83,8% je bio ograničen na štitastu žlezdu. Kod 11,2% pacijenata bila je prisutna minimalna lokalna proširenost bolesti, dok je kod 2,7% pacijenata bile prisutne limfne metastaze. Petogodišnje preživljavanje je iznosilo 85,1%, dok je desetogodišnje bilo 71,1%. Multivarijantnom regresionom analizom kao nezavisni prognostički faktori su se izdvojili starost, muški pol i veličina primarnog tumora. (92)

Studija *Petrića* i saradnika je jedna od većih studija koja je obrađivala pacijente iz jednog centra operisanih zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde (100). Tokom četrdesetogodišnjeg perioda (1972-2011) na Institutu za onkologiju u Ljubljani operisano je 108 pacijenata, prosečne starosti 62 godine, o žensko-muškim odnosom 3,2:1. Prosečna veličina tumora je bila 4 cm, ekstratiroidno širenje je bilo prisutno kod 22% pacijenata, a 7% je imalo metastaze u limfnim nodusima. Udaljene metastaze su bile prisutne kod 11% pacijenata. Desetogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti je

iznosilo 68%. Nezavisni prognostički faktori koji su bili povezani sa preživljavanjem bez znakova bolesti su bili: pol, uzrast, regionalne metastaze u rezidua tumora nakon operacije. Desetogodišnje preživljavanje vezano za bolest je iznosilo 88%. Nezavisni prognostički faktori za ovo preživljavanje su bili uzrast pacijenata, prisustvo distalnim metastaza i rezidua tumora nakon operacije. (100)

Velika serija iz Mejo klinike u Ročesteru (SAD) *Chindrisa* i saradnika je obuhvatila 173 pacijenta operisana od 2001. do 2012. godine zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde (110). Prosečna starost u trenutku postavljenja dijagnoze je bila 62 godine, a 54% pacijenata je bilo ženskog pola. Srednja vrednost veličine primarnog tumora 3,5 cm, a 73% je bilo klasifikovano kao široko invazivni tip oksifilnog karcinoma. Kod 11% pacijenata su bile prisutne udaljene metastaze u trenutku bolesti. Kod 70 pacijenata je inicijalno načinjena totalna tiroidektomija, dok je kod 63 načinjena lobektomija (kod 54 je načinjena kompletirana tiroidektomija). Kod 148 pacijenata je primenjena ablativna radioterapija. Stopa petogodišnjeg ukupnog preživljavanja je bila 85%. Među pacijentima sa minimalno invazivnim tipom oksifilnog karcinoma nije bilo slučajeva rekurentne bolesti ili smrti. Među pacijentima sa široko invazivnim tipom kao nezavisni prognostički faktori za rekurentnu bolest ili smrt izdvojili su se muški pol i TNM stadijum. (110)

Studija *Sugino* i saradnika je analizirala 73 pacijenta operisanih zbog oksifilnog karcinoma u periodu od 1989. do 2010. godine, i upoređivala njihove karakteristike sa pacijentima operisanih zbog folikularnog karcinoma (104). Prosečna starost pacijenata operisanih zbog oksifilnog karcinoma je bila 58 godina, i oni su bili u proseku 10 godina stariji u odnosu na pacijente operisane zbog folikularnog karcinoma. Oksifilni karcinom se češće javljao kod osoba ženskog pola, 1,92:1. Distalne metastaze su bile prisutne kod

4,1% pacijenata sa oksifilnim karcinomom. Totalna tiroidektomija je načinjena kod 27,4% pacijenata sa oksifilnim karicnomom. Desetogodišnje preživljavanje vezano za bolest je iznosilo 93,1%. Faktori rizika povezani a kraćim preživljavanjem su bili godine starosti preko 45 godina u trenutku operacije, primarni tumor veći od 4 cm, široko invazivni tip i prisutne distalne metastaze. Multivarijantnom regresionom analizom kao nezavisni prognostički faktori izdvojili su se godine starosti u trenutku operacije, veličina tumora i udaljene metastaze. (104)

U studiji *Zavitsanosa* i saradnika obrađeno je 16 pacijenata operisanih zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde, proščene starosti 57 godina (111). Tri četvrtine pacijenata je bio u T1 i T2 stadijumu (31% i 44%), kod 6% su bile prisutne limfonodalne metastaze, a nije bilo dokazanih udaljenih metastaza u trenutku operacije. Svi pacijenti su primili ablativnu radiojod terapiju nakon totalne tiroidektomije, a kod 19% je primenjena i zračna terapija. Petogodišnje preživljavanje je iznosilo 92%. (111)

Stojadinović i saradnici su analizirali 56 pacijenta koji je operisan zbog oksifilnog karcinoma u *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centru* tokom 60-godišnjeg perioda, od 1940. do 2000. Godine (101). U ovoj studiji je poseban akcenat stavljen na upoređivanje karakteristika između minimalno invazivnog i široko invazivnog tipa. Veličina tumora je bila veća u grupi sa široko invazivnim tipom (4,5 cm u odnosu na 3 cm). Miltifokalnost tumora je bila prisutna kod 9% pacijenata, i svi su bili široko invazivni tip. Kod 21% pacijenata bio je prisutatan i mikropapilarni karcinom štitaste žlezde. Limfonodalne metastaze su bile prisutne kod 13% pacijenata, i svi su bili širokoinvazivni tip; svi ovi pacijenti su imali kasnije rekurentnu bolest. Pacijenti sa minimalno invazivnim tipom nisu imali dokazane udaljene metastaze, dok su kod 5 pacijenata sa široko invazivnim

tipom udaljene metastaze bile prisutne u trenutku postavljanja dijagnoze. Pacijenti sa sinhronim udaljenim metastazama su imali značajno kraće preživljavanje vezano za bolest u odnosu na one koji nisu imali metastaze (2 godine u odnosu na 7,9). Pacijentima kojima je urađena operacija manja od totalne tiroidektomije nisu se značajno razlikovali od pacijenata kojima je urađena totalna tiroidektomija u lokalnoj kontroli bolesti ili preživljavanju. Prediktivni faktori za preživljavanje vezano za bolest su bili široko invazivni tip oksifilnog karcinoma, tumor veći od 4 cm, ekstratiroidno širenje bolesti i udaljene ili lokalne metastaze u trenutku postavljenaj dijagnoze. Najznačajniji prediktivni faktor se izdvojio široko invazivni tip. (101)

Još jedna studija koja je obrađivala pacijente tokom dugog preioda iz jedne ustanove je studija *Millsa* i saradnika, iz *Royal Marsden Hospital* iz Londona (103). Tokom perioda o 1946. do 2003. godine u ovoj ustanovi je operisano 62 pacijenta zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde, prosečne starosti 59 godina, i odnosom ženskog prema muškom polu od 1,6:1. Kod najvećeg broja pacijenata je primenjena totalna tiroidektomija (32 pacijenta). Kod dve trećine pacijenata primenjena je radiojod terapija, paliјativna zračna terapija kod 14 pacijenata. Ukupno desetogodišnje preživljavanje je iznosilo 64%, a desetogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti 43%. Kada se posmatra preživljavanje vezano za bolest, faktori koji utiču na kraće preživljavanja su viši stadiјum tumora, T4 stadiјum, limfne i udaljene metastaze. Od primenjenih načina lečenja samo je ekstenzivnost operacije uticala na preživljavanje, pacijenti kojima je načinjena totalna tiroidektomija su imali najduže preživljavanje. Kao jedini nezavisni prediktivni faktor za preživljavanje vezano za bolest u multivariјantnoj analizi se izdvojila ekstenzivnost operacije. Što se tiče preživljavanja bez znakova bolesti, faktori

rizika za lošiju prognozu u univarijatnoj analizi su bili stadijum tumora, limfne i udaljene metastaze. Kao nezavisni prediktivni faktori za lošije preživljavanje bez znakova bolesti su se izdvojili limfne metastaze, udaljene metastaze i uznapredovali stadijum tumora. (103)

Nagar i saradnici su analizirali podatke iz SEER programa (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), koji je obuhvatao 9,5% populacije Sjedinjenih Američkih Država, od 1975. do 2009 (93). godine. Identifikovali su 1416 slučajeva oksifilnog karcinoma štitaste žlezde, što je činilo 2,9% svih diferentovanih karcinoma štitaste žlezde. Petogodišnje preživljavanje pacijenata sa oksifilnim karcinomom je iznosilo 86,8%, a desetogodišnje 77,1%. Poseban akcenat istraživanja je bio upoređivanje preživaljvanja između petogodišnjeg perioda na početku (1975-1979) i na kraju ispitivanog perioda (2000-2004). Primećeno je došlo do porasta petogodišnjeg i desetogodišnjeg preživljavanja, za 21,7, odnosno 21,3%. Takođe, ova studija je poredila karakteristike pacijenata operisanih zbog oksifilnog karcinoma i folikularnog karcinoma štitaste žlezde. Došlo se do zaključka da se tokom perioda od 40 godina značajno povećalo preživaljvanje kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom, i da je sada na istom nivou kao i preživljavanje kod pacijenata sa folikularnim karcinomom. Najverovatniji razlog predstavlja češća primena radikalnijih operacija tokom vremena (totalna ili skoro totalna tiroidektomija), kako za veće tako i za manje tumore. Takođe, bolje praćenje rezultuje i boljim preživljavanjem. (93)

Lopez-Panabal i saradnici su u svojoj studiji analizirali karakteristike pacijenata sa oksifilnim tumorom, odnosno poredili su oksifilne adenoma i oksifilne karcinome štitaste žlezde (102). Tokom perioda od 1944. do 1995. godine operisano je 89 pacijenata zbog oksifilnog karcinoma i 38 zbog oksifilnog adenoma štitaste žlezde. Pacijenti sa oksifilnim

karcinomom su bili značajno stariji u trenutku postavljanja dijagnoze (51,8 u odnosu na 43,1 godinu) i imali su veći tumor (4,3 cm u odnosu na 2,9 cm). Kod 9% pacijenata sa oksifilnim karcinomom u trenutku operacije su bile prisutne distalne metastaze, a ekstratiroidno širenje je postojalo kod 39% pacijenata. Kod 47% pacijenata je načinjena totalna ili skoro totalna tiroidektomija. Ukupno desetogodišnje preživljavanje kod pacijenata operisanih zbog oksifilnog karcinoma je iznosilo 55%, dok je preživljavanje vezano za bolest iznosilo 64%. Kraće ukupno preživljavanje i preživaljvanje vezano za bolest prema univarijantnoj analizi je bilo kod starijih pacijenata, većeg stadijuma tumora, većih tumora, prisutne ekstratiroidne invazije, multifokalnih tumora, limfnih i udaljenih metastaza. Primena ablativne radiojod terapije nije imala uticaja na preživaljvanje; samo kod 38% pacijenata je bilo prisutno preuzimanje radiojoda od strane metastaza. Nezavisni prediktorni faktori za ukupno preživljavanje prema multivarijantnoj regresionoj analizi su ekstratiroidno širenje, multifokalnost i prisusvo distalnih metastaza, dok su za preživljavanje vezano za bolest bili ekstratiroidno širenje i prisustvo distalnih metastaza. (102)

Kushchayeva i saradnici su u svojoj studiji analizirali 33 pacijenta sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde operisanih u periodu od 1976-2002 (85). Prosečna starost pacijenata je bila 55,2 godine, a najveći broj pacijenta je bio u T2 stadijumu (45,5%). Kod 36,4% pacijenata su se razvile metastaze oksifilnog karcinoma. Desetogodišnje preživljavanje vezano za bolest kod ovih pacijenata je iznosilo 49%, dok je preživljavanje bez znakova bolesti bilo 40,5%. Prema univarijantnoj analizi pacijenti kojima je načinjena operacija manja od totalna tiroidektomije su imali lošiju prognozu, ali ne i po multivarijantnoj analizi. (85)

Jillard i saradnici su analizirali podatke iz *National Cancer Data Base* za Sjedinjene Američke Države o uticaju ablative radiojod terapije na preživaljvanje kod pacijenata sa oksifilnim karicnomom štitaste žlezde (106). U ovoj bazi se nalaze podaci oko 70% svih novodijagnostikovanih maligniteta u SAD. U ovu studiju su uključeni svi pacijenti kojima je načinjena totalna tiroidektomija zbog T1 tumora sa N1 i/ili M1 stadijumom, i T2-T4 tumorom sa bilo kojim N i M stadijumom. Tokom perioda od 1998-2006. godine identifikovano je 1909 pacijenata koji su ispunjavali zadate kriterijume. Od ovih pacijenta 60,9% je primilo radiojod terapiju. Desetogodišnje preživljavanje je bilo značajno duže kod pacijenata koji su primili radiojod terapiju u odnosu na one koji nisu primili (74,4% u odnosu na 65%). Takođe, primena radiojoda je rezultovala smanjenjem mortaliteta za 30%. (106)

Glavni nedostatak ove studije predstavlja retrospektivni dizajn studije. Takođe ova studija je opservaciona i nije randomizovana. Dalje, jedan od nedostataka predstavlja relativno mali broj ispitanika, iako spada u veće serije obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde koji su operisani u jednoj ustanovi. Nedostatak je i relativno visok procenat nedostajućih podataka za pojedine varijable, ali on uglavnom nije veći od 20% koliko se smatra prihvatljivim. Činjenice da je ova studija sprovedena u jednom centru, da su podaci uniformni i da su svi pacijenti tretirani pod istom doktrinom predstavljaju glavne prednosti.

ZAKLJUČCI RADA

- Prosečna starost pacijenata operisanih zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde je 54,3 godine,
- Od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde češće oboljevaju osobe ženskog pola, 3,6:1,
- Prosečna veličina tumora je 41,8 mm
- Najveći broj pacijenata je imalo minimalno invazivni tip oksifilnog karcinoma, 67,1%,
- Karcinom je najčešće bio prisutan u jednom fokusu, 76,6%, i u jednom lobusu štitaste žlezde, 71,6%.
- Vrednosti tireoglobulina su bile povišene kod većine pacijenata, 73,2%,
- Regionalne limfne metastaze su bile prisutne kod 2,8% pacijenata, a infiltracija okolnih tkiva kod 13,8%,
- Najčešća operacija kod pacijenata sa oksifilnog karcinoma je bila totalna tiroidektomija, 66,9%,
- Prosečno opšte preživljavanje pacijenata sa oksifilnim karcinomom je iznosilo 186,6 meseci, dok je desetogodišnje opšte preživljavanje 77,2%,
- Faktori rizika povezani sa kraćim opštim preživljavanjem su bili starost, T stadijum, tip tumora, lokalna infiltracija, zahvaćenost oba lobusa, reoperacija zbog recidiva i hipertenzija,
- Nezavisni prediktori za kraće preživljavanje starost preko 55 godina, viši T stadijum i reoperacija zbog recidiva.

- Prosečno preživljavanje vezano za bolest je iznosilo 216,4 meseci, a desetogodišnje preživljavanje 92,5%,
- Faktori rizika povezani sa kraćim preživljavanjem vezanim za bolest su bili starost, T stadijum, lokalna infiltracija, zahvaćenost oba lobusa, vrsta primarne operacije i reoperacija zbog recidiva,
- Nezavisni prediktivni faktori za kraće preživljavanje vezano za bolest su bili zahvaćenost oba lobusa i reoperacija zbog recidiva, dok je kao nezavisni faktor za duže preživljavanje totalna tiroidektomija kao prva operacija.
- U našoj studiji su 22 pacijenta reoperisani zbog lokalni recidiva ili limfogenih metastaza, dok je još 7 pacijenata umrlo zbog oksifilnog karcinoma, ali nisu reoperisani, što čini 12,1% recidiva.
- Prosečno vreme preživljavanja bez znakova bolesti je iznosilo 222,4 meseci, a desetogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti je bilo prisutno kod 86,2% pacijenata.
- Faktori rizika povezani sa kraćim preživljavanjem bez znakova bolesti su bili starost, kapsularna invazija, vaskularna invazija, iskustvo hirurga, ablativna radiojod terapija, hipertenzija i prisustvo drugog maligniteta,
- Nezavisni prediktivni faktori za kraće preživljavanje bez znakova bolesti su bili starost preko 55 godina, kapsularna invazija, a faktori koji su povezani sa dužim preživljavanjem bez znakova bolesti su iskustvo hirurga i prisustvo drugih maligniteta.

LITERATURA

1. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM 2009 Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 39:699-706
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
3. Davies L, Welch HG 2014 Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:317-322
4. Asa SL. The evolution of differentiated thyroid cancer. *Pathology*. 2017;49(3):229-237
5. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Lyons: IARC Press, 2004.
6. Xu B, Ghossein R. Evolution of the histologic classification of thyroid neoplasms and its impact on clinical management. *Eur J Surg Oncol*. 2017;18.
7. Zafon C, Díez JJ, Galofré JC, Cooper DS. Nodular Thyroid Disease and Thyroid Cancer in the Era of Precision Medicine. *Eur Thyroid J*. 2017;6(2):65-74.
8. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK, Holzer S. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000; 89: 202-217.
9. Phitayakorn R, McHenry CR. Follicular and Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006;15(3):603-23
10. Yutan E, Clark OH. Hürthle cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2(4): 331-335
11. Hürthle K. Beiträge zur Kenntnis des Secretionsvorgangs in der Schilddrüse. *Arch Gesamte Physiol* 1894; 56: 1-44
12. Askanazy M. Pathologisch anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. *Dtsch Arch Klin Med* 1898; 61: 118-186
13. Langhans T. Über die Epithelialen Formen der Malignen Struma. *Virchows Arch* 1907; 189: 69
14. Ewing, J: *Neoplastic Diseases: A Textbook on Tumors*. Philadelphia, W. B. Saunders, and London, 1919
15. Clark OH, Gerard PL. Thyrotropin receptor-adenylate cyclase system in Hurthle cell neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 773,
16. Roediger WE. The oxyphil and C cells of the human thyroid gland. *Cancer* 1975;36:1758.

17. Máximo V, Lima J, Prazeres H, Soares P, Sobrinho-Simões M. The biology and the genetics of Hürthle cell tumors of the thyroid. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:X2.
18. Valenta LJ, Michel-Bechet M, Warshaw JB, Maloof F1974 Human thyroid tumors composed of mitochondrion-rich cells: electron microscopic and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab* 39:719,
19. Bondeson L, Bondeson AG, Ljungberg D, Tibblin S 1981 Oxyphil tumors of the thyroid. *Ann Surg* 194:677
20. Máximo V, Sobrinho-Simões M. Hürthle cell tumours of the thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. *Virchows Arch*. 2000;437(2):107-15
21. Asa SL. My approach to oncocytic tumors of the thyroid. *J Clin Pathol* 2004; 57: 225-232.
22. Miller RH, Estrada R, Sneed WF, Mace ML. Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Laryngoscope*. 1983;93:884-8.
23. Hanief MR, Igali L, Grama D. Hürthle cell carcinoma: diagnostic and therapeutic implications. *World J Surg Oncol*. 2004;11;2:27.
24. Ahmadi S, Stang M, Jiang XS, Sosa JA. Hürthle cell carcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther*. 2016 Nov 7;9:6873-6884.
25. Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The thyroid Hurthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(8):1241–1250
26. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004
27. Solis LM, Raso MG, Kalhor N, Behrens C, Wistuba II, Moran CA. Primary oncocytic adenocarcinomas of the lung: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biologic analysis of 16 cases. *Am J Clin Pathol*. 2010;133:133-40.
28. Mearini L, Del Sordo R, Costantini E, Nunzi E, Porena M. Adrenal oncocytic neoplasm: a systematic review. *Urol Int*. 2013;91:125-33.
29. Máximo V, Rios E, Sobrinho-Simões M. Oncocytic lesions of the thyroid, kidney, salivary glands, adrenal cortex, and parathyroid glands. *Int J Surg Pathol*. 2014;22:33-6
30. Canberk S, LiVolsi VA, Baloch Z. Oncocytic lesions of the neuroendocrine system. *Adv Anat Pathol*. 2014;21:69-82.
31. Baloch ZW, LiVolsi VA. Oncocytic lesions of the neuroendocrine system. *Semin Diagn Pathol*. 1999;16:190-9.
32. Mete O, Asa SL. Oncocytes, oxyphils, Hürthle, and Askanazy cells: morphological and molecular features of oncocytic thyroid nodules. *Endocr Pathol*. 2010;21(1):16-24
33. Hong JH, Yi HS, Yi S, Kim HW, Lee J, Kim KS. Implications of oncocytic change in papillary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(5):797-804.
34. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol*. 2011;5(1):51-6

35. Vinciguerra GL, Noccioli N, Cippitelli C, Minucci A, Capoluongo E, Bartolazzi A. Oncocytic Variant of Medullary Thyroid Carcinoma: A Rare Case of Sporadic Multifocal and Bilateral RET Wild-Type Neoplasm with Revision of the Literature. *Rare Tumors*. 2016; 20;8(4):6537
36. Canberk S, Onenerk M, Gunes P, Sayman E, Kilicoglu G. Oncocytic Variant of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocr Pathol*. 2015;26:320-3
37. Raïkhlin NT, Smirnova EA, Satylganov IZh. Histological variants of thyroid medullary carcinoma. *Arkh Patol*. 2001;63:10-4.
38. Bai S, Baloch ZW, Samulski TD, Montone KT, LiVolsi VA. Poorly differentiated oncocytic (hürthle cell) follicular carcinoma: an institutional experience. *Endocr Pathol*. 2015;26:164-9.
39. Wakely PE Jr. Oncocytic and oncocyte-like lesions of the head and neck. *Ann Diagn Pathol*. 2008 Jun;12(3):222-30.
40. Zedenius J, Auer G, Bäckdahl M, Falkmer U, Grimelius L, Lundell G, Wallin G. Follicular tumors of the thyroid gland: diagnosis, clinical aspects and nuclear DNA analysis. *World J Surg*. 1992;16(4):589-94.
41. Rosai J, Kuhn E, Carcangiu ML. Pitfalls in thyroid tumor pathology. *Hystopathology* 2006; 49: 107-120
42. Sobrinho-Simões M, Máximo V, Castro IV, Fonseca E, Soares P, Garcia-Rostan G, Oliveira MC. Hürthle (oncocytic) cell tumors of thyroid: etiopathogenesis, diagnosis and clinical significance. *Int J Surg Pathol*. 2005;13(1):29-35
43. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol* 2011; 24: 1545–52.
44. Ahmadi S, Stang M, Jiang XS, Sosa JA. Hürthle cell carcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther*. 2016 Nov 7;9:6873-6884
45. Tuzun D, Ersoy R, Yazgan AK, Kiyak G, Yalcin S, Cakir B. Cytomorphologic features and ultrasonographic characteristics of thyroid nodules with Hurthle cells. *Ann Diagn Pathol*. 2015;19:175-9.
46. Parikh PP, Allan BJ, Lew JI. Surgeon-performed ultrasound predictors of malignancy in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *J Surg Res*. 2013;184:247-52
47. Kocharyan D, Schwenter F, Bélair M, Nassif E. The relevance of preoperative ultrasound cervical mapping in patients with thyroid cancer. *Can J Surg*. 2016;59:113-7.
48. Reginelli A, Urraro F, di Grezia G, Napolitano G, Maggialetti N, Cappabianca S, Brunese L, Squillaci E. Conventional ultrasound integrated with elastosonography and B-flow imaging in the diagnosis of thyroid nodular lesions. *Int J Surg*. 2014;12;1:S117-22.
49. Maizlin ZV, Wiseman SM, Vora P, Kirby JM, Mason AC, Filipenko D, Brown JA. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: sonographic appearance and histologic characteristics. *J Ultrasound Med*. 2008;27:751-7
50. McLeod MK, Thompson NW. Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23(3): 441-452
51. Tuluc M, Solomides C. Thyroid cytology. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47:475-89

52. Wong LQ, Baloch ZW. Analysis of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology and similar precursor thyroid cytopathology reporting schemes. *Adv Anat Pathol.* 2012;19(5):313-9.
53. Sullivan PS, Hirschowitz SL, Fung PC, Apple SK. The impact of atypia/follicular lesion of undetermined significance and repeat fine-needle aspiration: 5 years before and after implementation of the Bethesda System. *Cancer Cytopathol.* 2014;122(12):866-72
54. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer.* 2017 1;123(3):372-381
55. Renshaw AA, Gould EW. Impact of specific patterns on the sensitivity for follicular and Hurthle cell carcinoma in thyroid fine-needle aspiration. *Cancer.* 2016;124:729-736.
56. Pu RT, Yang J, Wasserman PG, Bhuiya T, Griffith KA, Michael CW. Does Hurthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration? *Diagn Cytopathol.* 2006;34:330-4.
57. Wu HH, Clouse J, Ren R. Fine-needle aspiration cytology of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Diagn Cytopathol.* 2008;36:149-54.
58. Elliott DD, Pitman MB, Bloom L, Faquin WC. Fine-needle aspiration biopsy of Hurthle cell lesions of the thyroid gland: A cytomorphic study of 139 cases with statistical analysis. *Cancer.* 2006;108:102-9.
59. Chen H, Udelsman R. Hurthle cell adenoma and carcinoma. In: Clark OC, Duh QY (eds), *Textbook of endocrine surgery.* Philadelphia: WB Saunders Company, 1997, p 103-107
60. Janković R. *Hirurgija tiroidne i paratiroidnih žlezda.* Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2001
61. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2):S150-S160
62. Arganini M, Behar R, Wu TC, Straus F 2nd, McCormick M, DeGroot LJ, Kaplan EL. Hürthle cell tumors: a twenty-five-year experience. *Surgery* 1986; 100(6): 1108-1115.
63. Watkinson JC, Franklyn JA, Olliff JF. Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16(2):187-94.
64. Glenn JA, Yen TW, Fareau GG, Carr AA, Evans DB, Wang TS. Institutional experience with lateral neck dissections for thyroid cancer. *Surgery.* 2015;158(4):972-8
65. Guerrero MA, Suh I, Vriens MR, Shen WT, Gosnell J, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Age and tumor size predicts lymph node involvement in Hürthle Cell Carcinoma. *J Cancer.* 2010; 2;1:23-6.
66. Bishop JA, Wu G, Tufano RP, Westra WH. Histological patterns of locoregional recurrence in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid.* 2012;22:690-4.
67. Ito Y, Miyauchi A. Lateral lymph node dissection guided by preoperative and intraoperative findings in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2008;32:729-39.

68. Vogrin A, Besic H, Besic N, Music MM. Recurrence rate in regional lymph nodes in 737 patients with follicular or Hürthle cell neoplasms. *Radiol Oncol*. 2016; 19;50:269-73.
69. Kumar S, Burgess C, Moorthy R. The extent of lateral lymph node dissection in differentiated thyroid cancer in the N+ neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(11):2947-52
70. Honings J, Stephen AE, Marres HA, Gaissert HA. The management of thyroid carcinoma invading the larynx or trachea. *Laryngoscope*. 2010;120(4):682-9.
71. Hartl DM, Zago S, Leboulleux S, Mirghani H, Déandreis D, Baudin E, Schlumberger M. Resection margins and prognosis in locally invasive thyroid cancer. *Head Neck*. 2014;36(7):1034-8.
72. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(2): 344-350.
73. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(12): 4318-4323.
74. Görges R, Saller B, Eising EG, Quadbeck B, Mann K, Bockisch A. Surveillance of TSH-suppressive levothyroxine treatment in thyroid cancer patients: TRH testing versus basal TSH determination by a third generation assay. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110:355-60.
75. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(6): 1184-1188
76. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134(7): 561-568
77. Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, Saccà L, Bellastella A, Lombardi G. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(2): 334-338.
78. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331(19): 1249-1252.
79. Besic N, Vidergar-Kralj B, Frkovic-Grazio S, Movrin-Stanovnik T, Auersperg M. The role of radioactive iodine in the treatment of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13(6): 577-584
80. Sabra MM, Tuttle RM. Recombinant human thyroid-stimulating hormone to stimulate 131-I uptake for remnant ablation and adjuvant therapy. *Endocr Pract*. 2013;19:149-56.
81. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid*. 2012;22:1007-15.

82. Ma C, Xie J, Liu W, Wang G, Zuo S, Wang X, Wu F. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;:CD008302.
83. McDonald MP, Sanders LE, Silverman ML, Chan HS, Buyske J. Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors and results of surgical treatment. *Surgery.* 1996; 120(6): 1000-1004; discussion 1004-1005
84. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995; 118(6): 1131-1136; discussion 1136-8.
85. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, Prognostic indications for Hürthle cell cancer. Clark OH. *World J Surg* 2004; 28(12): 1266-1270
86. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, Nishiyama RH. Hürthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1974 Oct; 139(4): 555-560.
87. Watson RG, Brennan MD, Goellner JR, van Heerden JA, McConahey WM, Taylor WF. Invasive Hürthle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management. *Mayo Clin Proc* 1984; 59(12): 851-855
88. Caplan RH, Abellera RM, Kiskan WA. Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland: reassessment of functional capacity. *Thyroid* 1994; 4(3): 243-248
89. Paunovic I, Krgovic K, Tatic S, Diklic A, Zivaljevic V, Kalezic N, Havelka M. Surgery for thyroid Hürthle cell tumours-a single institution experience. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(4): 458-461
90. Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R. Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(12): 1512-1520
91. Barnabei A, Ferretti E, Baldelli R, Procaccini A, Spriano G, Appetecchia M. Hurthle cell tumours of the thyroid. Personal experience and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009; 29(6): 305-311.
92. Bhattacharyya N. Survival and prognosis in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(2): 207-210.
93. Nagar S, Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Angelos P, Grogan RH. Hurthle cell carcinoma: an update on survival over the last 35 years. *Surgery* 2013; 154(6): 1263-1271; discussion 1271.
94. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma: a population-level analysis of 3311 patients. *Cancer* 2013; 119(3): 504-511.
95. Kuo EJ, Roman SA, Sosa JA. Patients with follicular and Hurthle cell microcarcinomas have compromised survival: a population level study of 22,738 patients. *Surgery.* 2013;154:1246-53.
96. Kim WG, Kim TY, Kim TH, Jang HW, Jo YS, Park YJ, Kim SW, Kim WB, Shong M, Park DJ, Chung JH, Shong YK, Cho BY. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid in iodine-sufficient area: retrospective analysis of Korean multicenter data. *Korean J Intern Med.* 2014;29:325-33.
97. Shin DY, Jo YS. Clinical implications of follicular and Hurthle cell carcinoma in an iodine-sufficient area. *Korean J Intern Med.* 2014;29:305-6.
98. McHenry CR1, Sandoval BA. Management of follicular and Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland. *Surg Oncol Clin N Am.* 1998;7:893-910.
99. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1991; 68(9): 1944-1953.

100. Petric R, Gazic B, Besic N. Prognostic factors for disease-specific survival in 108 patients with Hürthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience. *BMC Cancer* 2014; 14: 777
101. Stojadinovic A, Hoos A, Ghossein RA, Urist MJ, Leung DH, Spiro RH, Shah JP, Brennan MF, Singh B, Shaha AR. Hürthle cell carcinoma: a 60-year experience. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(2): 197-203
102. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez NG, Sherman SI. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer* 2003; 97(5): 1186-1194.
103. Mills SC, Haq M, Smellie WJ, Harmer C. Hürthle cell carcinoma of the thyroid: Retrospective review of 62 patients treated at the Royal Marsden Hospital between 1946 and 2003. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(3): 230-234.
104. Sugino K, Kameyama K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H et al. Does Hürthle cell carcinoma of the thyroid have a poorer prognosis than ordinary follicular thyroid carcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2944-50,
105. Haigh PI, Urbach DR. The treatment and prognosis of Hürthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hürthle cell counterpart. *Surgery*. 2005;138(6):1152-7,
106. Jillard CL, Youngwirth L, Scheri RP, Roman S, Sosa JA. Radioactive Iodine Treatment Is Associated with Improved Survival for Patients with Hürthle Cell Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26(7):959-64
107. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017.
108. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18:40.
109. García J, López M, López L, Bagué S, Granell E, Quer M, León X. Validation of the pathological classification of lymph node metastasis for head and neck tumors according to the 8th edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *Oral Oncol*. 2017;70:29-33.
110. Chindris AM, Casler JD, Bernet VJ, Rivera M, Thomas C, Kachergus JM, Necela BM, Hay ID, Westphal SA, Grant CS, Thompson GB, Schlinkert RT, Thompson EA, Smallridge RC. Clinical and molecular features of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:55-62.
111. Zavitsanos P, Amdur RJ, Drew PA, Cusi K, Werning JW, Morris CG. Favorable Outcome of Hurthle Cell Carcinoma of the Thyroid Treated With Total Thyroidectomy, Radioiodine, and Selective Use of External-Beam Radiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2015 Feb 26

Biografija

Branislav D. Oluić, rođen 15.08.1977 godine u Beogradu, gde je završio osnovnu školu i XI Beogradsku gimnaziju.

Medicinski fakultet upisao je 1997. godine u Beogradu, koji je završio sa prosečnom ocenom 9,34. U toku studija medicine bio je demonstrator na predmetu Histologija sa embriologijom. Nakon pripravničkog staža položio je stručni ispit.

U oktobru 2009. godine upisao je postdiplomske studije - akademske specijalističke studije iz oblasti Vaskularne hirurgije sa angiologijom na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Nakon položenih predviđenih ispita uspešno je odbranio završni akademsko specijalistički rad u julu 2010. godine na temu „Dijagnostika i lečenje bolesnika sa traumatskom disekcijom abdominalne aorte“, čiji je mentor Prof. Dr Lazar Davidović, a komentor Prof. dr Vladimir Đukić.

Od oktobra 2010. godine je na doktorskim studijama iz oblasti endokrinologije. Marta 2015. godine, na Medicinskom fakultetu u Beogradu, prijavljuje temu za izradu doktorske disertacije pod nazivom: “Ispitivanje prediktivnih faktora za pojavu recidiva i dužinu preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde“, čiji je mentor Doc. dr Vladan Živaljević, koja je odobrena od strane Nastavno-naučnog veća.

Od marta 2012. godine zaposlen je na Klinici za Grudnu hirurgiju KCS, a od novembra 2013. godine prelazi u Urgentni centar KCS, gde radi na Odeljenju za Transplantaciju organa. Specijalistički ispit iz opšte hirurgije položio je 2017. godine sa odličnom ocenom. Član je nacionalnog tima za transplantaciju jetre i pankreasa.

Boravio je 2015. godine u KC Merkur u Zagrebu, gde se stručno usavršavao iz oblasti transplantacije jetre i pankreasa kod Prim. dr Branislava Kocmana i Prof. dr Stipislava Jadrijevića.

Član je Evropskog udruženja endoskopskih hirurga (EAES), Udruženja endoskopskih hirurga Srbije (UEHS) i Srpskog lekarskog društva.

Dr Branislav Oluić je do sada objavio više radova u Science Citation Index-u, kao i u više domaćih časopisa.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Branislav Oluić

broj upisa EN 08/10

Izjavljujem

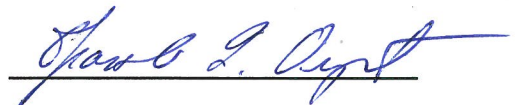
da je doktorska disertacija pod naslovom

“Ispitivanje prediktivnih faktora za pojavu recidiva i dužinu preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 24.07.2017 god.



Branislav Oluić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Branislav Oluić

Broj upisa EN 08/10

Studijski program ENDOKRINOLOGIJA

Naslov rada "Ispitivanje prediktivnih faktora za pojavu recidiva i dužinu preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde"

Mentor Doc. Dr Vladan Živaljević

Potpisani Branislav Oluić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 24.07.2017 god.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Ispitivanje prediktivnih faktora za pojavu recidiva i dužinu preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 24.07.2017 god.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.