

KLASIFIKACIJA I HIRURŠKO LEČENJE PACIJENATA SA KARCINOMOM ŠTITASTE ŽLEZDE

*Ivan Paunović, Aleksandar Diklić, Ksenija Krgović, Vladan Živaljević,
Svetislav Tatić, Marija Havelka, Rastko Živić, Radovan Janković*

Sažetak: Zbog raznovrsnosti kliničke slike, klasifikacija karcinoma štitaste žlezde je od ogromne važnosti za kliničara s obzirom da mu ona pruža podatke kako od prognostičkog tako i terapijskog značaja. Svetska zdravstvena organizacija (WHO) je 1988. god. izdala je novu, revidiranu klasifikaciju karcinoma štitaste žlezde. Karcinomi štitaste žlezde su podeljeni u karcinome koji potiču od folikulskih ćelija i medularne karcinome porekla C ćelija. Histološka klasifikacija karcinoma štitaste žlezde zasnovana je na morfološkoj slici, njen nedostatak sa kliničkog aspekta je odsustvo uvida u proširenost tumora. Za označavanje proširenosti karcinoma štitaste žlezde koristi se TNM klasifikacija i podela u kliničke stadijume. Prvi prognostički scoring sistem uveden je od strane European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC). Sada su najčešće u upotrebi AGES, AMES i MACIS scoring sistem.

U periodu 1987 – 2001. godina, u Centru za endokrinu hirurgiju, Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KC Srbije, totalna tiroidektomija zbog karcinoma štitaste žlezde načinjena je kod 1009 pacijenata (papilarni karcinom 684, folikularni karcinom 233, medularni karcinom 66 i anaplastični karcinom 26). Preoperativna paraliza donjeg laringealnog nerva konstatovana je kod 67(6.6%) pacijenata. Postoperativna paraliza donjeg laringealnog nerva dijagnostikovana je kod 33 (3.3%), prolazna 20 (2.0%), trajna 13 (1.3%) pacijenata. Postoperativni hipoparatiroidizam imalo je 80 (7.8%) prolazni 68 (6.7%), trajni 12 (1.1%). Učestalost dve najvažnije postoperativne komplikacije u hirurgiji štitaste žlezde (paraliza n.recurrensa i hipoparatiroidizam) zavisi pre svega od ekstenzivnosti operacije, anatomskih odnosa i primenjenih mera za zaštitu n.recurrensa, odnosno paratiroidnih žlezdi. Prikazani rezultati Centra za endokrinu hirurgiju pokazuju da je :

- a) Hirurško lečenje karcinoma štitaste žlezde inicijalno jedina uspešna terapija,
- b) Najmanje totalna tiroidektomija operacija izbora
- b) Minuciozna operativna tehnika smanjuje rizik nastanka postoperativnih komplikacija,
- d) Rizik od trajnih komplikacija nakon totalne tiroidektomije u visoko specijalizovanim ustanovama je mali.

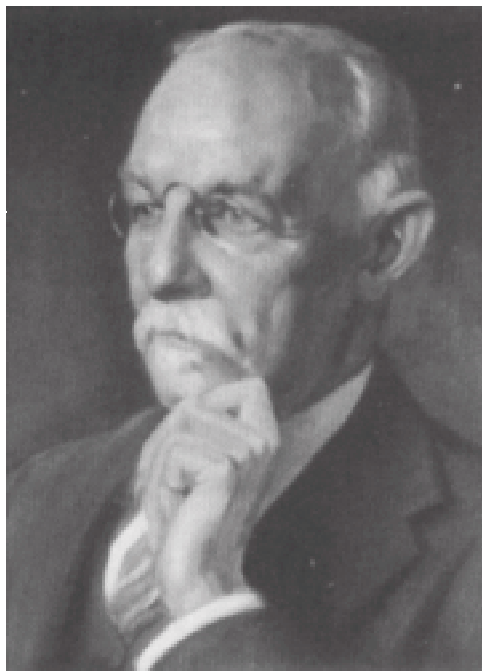
Ključne reči : Karcinom štitaste žlezde, tiroidektomija totalna, paraliza donjeg laringealnog nerva, hipoparatiroidizam

Centar za endokrinu hirurgiju
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije, Beograd
1000 Beograd, Dr Subotića 13; Tel. 011 361 7777 l. 32-62; Fax 011 685 357; E mail : kpaun@eunet.yu

Summary: Thyroid cancer ranges from well- differentiate lesions with excellent prognosis to anaplastic carcinoma which is almost uniformly fatal. Thus, methods to assess the behavior of thyroid malignancis are necessary to arrive at appropriate treatment decisions. We discus the factors (TNM staging system; Staging of the disease; AGES, AMES and MACIS scoring system) that affect the prognosis of patients with thyroid cancer. 1009 patients underwent total thyroidectomy for thyroid cancer (papillary carcinoma 684, follicular carcinoma 233, medullary carcinoma 66 and anaplastic carcinoma 26) in the Center of Endocrine Surgery between January 1, 1987 and December 31, 2001. Morbidity is today's concern in thyroid surgery. Temporary and permanent paralysys of the recurrent laryngeal nerve rates were 2.0% and 1.3%. Temporary and permanent hypothyroidism rates were 6.7% and 1.1%. Our results represents that : a) Surgical treatment of thyroid cancer is initially only successful therapy, b) Total thyroidectomy is the treatment of choice for thyroid cancer, c) Precise operative technique diminishes the risk of postoperative complications, d) Risk of permanent complications after total thyroidectomy is acceptable in specialized institution

Key words : Thyroid carcinoma, Thyroidectomy, Recurrent nerve palsy, Hypothyroidism

OPERACIJA ŠTITASTE ŽLEZDE SVEDOČI MOŽDA BOLJE NEGO BILO KOJA DRUGA OPERACIJA O TRIJUMFU HIRURŠKE VEŠTINE



Slika 1. William Stewart Halsted (1868 – 1926)

UVOD

Hirurško lečenje karcinoma štitaste žlezde ne prestaje da bude izazov. Tokom poslednje tri decenije hirurzi su raspravljali o „najboljem” metodu lečenja. Studije slučajnih uzoraka ne postoje u ovoj oblasti hirurgije, a njihovo izvođenje je otežano zbog niske incidence karcinoma štitaste žlezde i relativno spore evolucije ovih malignih tumora. Rezultati lečenja najčešće se procenjuju na osnovu retrospektivnih analiza uglavnom heterogenih grupa pacijenata. Iz tog razloga mnogi autori gotovo uniformno zaključuju da su predložene i primenjene metode lečenja optimalne i one se preporučuju, a u stvari moguće je samo govoriti o preliminarnim zaključcima. Zagovornici ekstenzivnijeg hirurškog zahvata u teoretskoj argumentaciji nalaze potvrdu svog stava, dok oni koji se zalažu za konzervativniji pristup naglašavaju da ne postoji dovoljno dokaza o prednostima agresivnijeg pristupa. Situacija je istovetna kako u raspravama o ekstenzivnosti tiroidektomije, tako i kad je u pitanju hirurško lečenje metastaza u regionalnim limfnim nodusima. Pa ipak, napredak je načinjen i sada sve više autora smatra da je totalna tiroidektomija metoda izbora u hirurškom lečenju karcinoma štitaste žlezde.

PATOHISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

Karcinomi štitaste žlezde su retki maligni tumori. Obično ih karakteriše spor rast i „indolentan” klinički tok. Iz tog razloga većina karcinoma štitaste žlezde je kurabilna ukoliko se odgovarajuće lečenje sprovede na vreme. Sa druge strane, mali broj karcinoma štitaste žlezde ima izražene agresivne osobine koje dovode do bržeg fatalnog završetka bolesti. Zbog raznovrsnosti kliničke slike, pato-histološka diferencijacija karcinoma štitaste žlezde je od ogromne važnosti za kliničara s obzirom da mu ona pruža podatke kako od prognostičkog tako i terapijskog značaja.

Svetska zdravstvena organizacija (WHO) je 1988. god. izdala novu, revidiranu klasifikaciju karcinoma štitaste žlezde (1,2). Karcinomi štitaste žlezde su podeljeni u karcinome koji potiču od folikulskih ćelija i medularne karcinome porekla C ćelija, koji su histogenetski potpuno različiti (Tabela 1). Histološka klasifikacija karcinoma štitaste žlezde zasnovana je na morfološkoj slici, njen nedostatak sa kliničkog aspekta je odsustvo uvida u proširenost tumora. Za označavanje proširenosti karcinoma štitaste žlezde koristi se TNM klasifikacija i podela u kliničke stadijume.

TNM KLASIFIKACIJA

TNM klasifikacija malignih tumora razvijena je od strane Pierre Denoix-a (Francuska) između 1943. god. i 1952. god. TNM klasifikacija, koja se sada primenjuje,

uvedena je 1987. godine (3) od strane The International Union Against Cancer, u Sjedinjenim Američkim Državama i prihvaćena godinu dana kasnije od strane American Joint Committee on Cancer (4). Od 1992. god. u upotrebi je druga revizija TNM klasifikacije iz 1987. godine (5).

TNM KLASIFIKACIJA KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

Klasifikacija se primenjuje samo na karcinome štitaste žlezde za koje je sprovedena predhodna mikroskopska potvrda dijagnoze čime se omogućava podela na osnovu histološkog tipa (Tabela 2).

KLINIČKI STADIJUMI BOLESTI KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

Klasifikacijom na osnovu TNM sistema primarna bolest se precizno opisuje i numerički označava stepen uočene anatomske proširenosti bolesti. U svrhu analize i tabelarnog prikaza neophodno je kondenzovati različite kategorije TNM, jer tumor sa četiri stepena T tri stepena N i dva stepena M ima 24 TNM kategorija, u manji broj TNM stadijuma bolesti (Tabela 3, Tabela 4). Pacijenti sa anaplastičnim karcinomom uvek su u Stadijumu IV(Tabela 3) bez obzira na godine starosti i TNM klasifikaciju.

PROGNOSTIČKI FAKTORI KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

Prognostičke varijable koje utiču na prognozu pacijenata sa dobro diferentovanim karcinomom štitaste žlezde(papilarni, folikularni, Hurthle-ov karcinom) kao i medularnim karcinomom date su na Tabeli 5. Prvi prognostički scoring sistem uveden je od strane European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) (6). Sada su najčešće u upotrebi AGES (starost, veličina tumora, histološki gradus, histološki tip, ekstratiroidna infiltracija, udaljene metastaze)(7), AMES (starost, pol, veličina tumora, histološki tip, ekstratiroidna infiltracija, udaljene metastaze) (8) i MACIS (starost, veličina tumora, histološki tip, ekstratiroidna infiltracija, udaljene metastaze, nekompletna operacija) (9) scoring sistem.

HIRURŠKO LEČENJE KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

U periodu 1987 – 2001. godine, u Centru za endokrinu hirurgiju, Instituta za nedokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KC Srbije, totalna tiroidektomija zbog karcinoma štitaste žlezde načinjena je kod 1009 pacijenata (papilarni karcinom 684, folikularni karcinom 233, medularni karcinom 66 i anaplastični karcinom 26).

U 2001. godini u Centru za endokrinu hirurgija 887 pacijenata je operisano zbog oboljenja tiroideje, a od toga 150 pacijenata (papilarni karcinom 126, folikularni 14, medularni 4 i anaplastični 6) zbog karcinoma štitaste žlezde. U istom periodu kod 127 pacijenata kod kojih razlog za operaciju nije bila sumnja na karcinom tiroideje nađen je okultni papilarni karcinom.

Preoperativna paraliza donjeg laringealnog nerva konstatovana je kod 67(6.6%) pacijenata. Postoperativna paraliza donjeg laringealnog nerva uočena je kod 33(3.3%) /prolazna 20(2.0%), trajna 13(1.3%)/ pacijenata.

Postoperativni hipoparatiroidizam imalo je 80 (7.8%), prolazni 68 (6.7%), trajni 12 (1.1%).

Učestalost dve najvažnije postoperativne komplikacije u hiruriji štitaste žlezde (paraliza n.recurrensa i hipoparatiroidizam) zavisi pre svega od ekstenzivnosti operacije, anatomskih odnosa i primenjenih mera za zaštitu n.recurrensa, odnosno paratiroidnih žlezdi(10). Najveći broj naših pacijenata je na operaciji imao tumor veći od 4 cm ili je tumor bio proširen izvan kapsule štitaste žlezde i u ovakvim slučajevima nerv je najizloženiji povredi. Postoperativnu privremenu paralizu rekurentnog nerva (PPR) imala su 20 (2.0 %) pacijenata, dok je trajnu paralizu (TPR) imalo 13(1.3%) pacijenata. Ovakav nalaz je u skladu ili bolji od rezultata drugih autora /Wedrychowicz B. (11) 7.74% - TPR; Jung H. (12) 7.5% - PPR, 1.7% - TPR; Lo C.Y. (13) 6.6% - PPR, 1% - TPR; Sturniolo G. (14) 2.04% - PPR; Andreassen U.K. (15) 3.5% - PPR. Sa praktičnog stanovišta treba znati da n.recurrens prolazi iza stabla donje tiroidne arterije, ispred ili između njenih grana i da je bezbednije tražiti nerv iza arterije. Grane donje tiroidne arterije, a posebno njena pobočna grana donja laringealna arterija, mogu pogrešno biti prepoznate kao n.recurrens iako je ovaj izgledom manje pravilan, zaobljen i rastegljiv. Medijalna mobilizacija lobusa ma koliko neophodna za identifikaciju donje tiroidne arterije, može sa druge strane da ugrozi n.recurrens. Ovim manevrom „zateže” se stablo donje tiroidne arterije, njene grane i Berryjev ligament, a posledica je „istezanje” i dislociranje n.recurrensa napred ka lateralnoj strani traheje (16,17).

Kod identifikacije nerv treba preparirati samo sa prednje strane duž njegovog puta do ulaska u larinks (10,18). Iako dilema da li nerv treba identifikovati i preparirati pripada po našem mišljenju istoriji medicine, još uvek ima hirurga koji ne identifikuju nerv u toku operacije. Tako na primer Wahl R.A. (19) pokazuje da je kod operacija

benignih oboljenja štitaste žlezde incidenca TPR veća ($p < 0.05$) kod onih hirurga koji ne preparišu nerv (TPR – 1.3%) u odnosu na hirurge koji primenjuju tehniku identifikacije i preparisanja (TPR – 0%). Nekoliko mehanizama može biti odgovorno za nastanak postoperativne promuklosti:

1. Edem u operativnom polju, intraoperativna nepažljiva upotreba sukcije, elektrokoagulacije ili plasiranje drena medijalno iznad „ogoljenog” nerva (između drugog i petog postoperativnog dana);

2. “Istezanje” u toku mobilizacije lobusa (nerv ostao intaktan, međutim zbog njegovog „istezanja” aksoni nerva su oštećeni, dugotrajna promuklost u trajanju do 6 meseci);

3. Presecanje ili hvatanje nerva instrumentima.

U slučaju kada je nerv infiltrisan tada tumorsko tkivo treba da se oštro odvoji od nerva ili da se deo zahvaćenih vlakana uzdužno ekscidira (10,20). Žrtvovani nerv može se rekonstruisati direktnom anastomozom (termino-terminalna), graftovanjem nerva, anastomozom sa vagusom ili anastomozom sa ansom cervikalis, ali su izgledi da se pokretljivost glasnica ponovo uspostavi minimalni (18,21). Rekonstrukcija i pored toga može biti korisna, jer se time sprečava atrofija i fibroza glasnica (21,22).

Kod 67 (6.6%) pacijenta je dijagnostikovana preoperativna paraliza n.recurrensa. U ovom slučaju hirurg je pred delikatnim zadatkom da po svaku cenu sačuva n.recurrens na suprotnoj strani. Bilateralna paraliza n.recurrensa ili kako ju je Riddell (23) nazvao „jatrogeni užas”, u savremenoj hirurgiji tumora štitaste žlezde je nedopustiva. I pored toga i dalje se publikuju radovi o lečenju ove izuzetno teške komplikacije u hirurgiji štitaste žlezde. Tako Jori J. (24) iznosi podatke za četiri pacijenta sa bilateralnom paralizom rekurrensa kod kojih je načinjena lateralna fiksacija glasnica.

Učestalost hipoparatiroidizma posle totalnih tiroidektomija, pogotovo ako je istovremeno načinjena i disekcija limfnih nodusa u visceralnom prostoru vrata i gornjem medijastinumu, prema literaturnim podacima kreće se od 4.2% Kato A. (25) do 36% Wilson R.B. (26), i u najvećoj meri zavisi od iskustva hirurga i načina intraoperativne zaštite paratiroidnih žlezdi. U našoj seriji pacijenata postoperativni prolazni hipoparatiroidizam imalo je 68 (6.7%), trajni 12 (1.1%) pacijenata. Prevencija trajnog hipoparatiroidizma predstavlja nesumnjivo najdelikatniji zadatak kod opsežnih operacija na štitastoj žlezdi. Aktivne mere zaštite (identifikacija, očuvanje vaskularizacije i autotransplantacija) preduzete su kod svih operisanih pacijenata. Najbolja mera zaštite od ove postoperativne komplikacije je identifikacija sve četiri paratiroidne žlezde. Međutim, ona je moguća samo ukoliko je operator iskusni endokrini hirurg. Ovo najbolje ilustruju rezultati Kikumori T. i sar. (27) koji su u seriji od 84 pacijenta, kod kojih su autotransplantirali sve četiri paratiroidne žlezde u toku totalne tiroidektomije, kod 78 (93%) pacijenata postoperativno imali normalne vrednosti parathormona i kalcemije. Hirurg koji ne vlada ovom tehnikom

najverovatnije bi postigao suprotan efekat. Tako Burge M.R. (28) navodi da je 9 (29%) od 31 pacijenta, kojima je načinjena totalna tiroidektomija od strane otorinolaringologa, imalo trajni postoperativni hipoparatiroidizam. U slučaju da se hirurg odluči za autotransplantaciju paratiroidne žlezde treba da ima na umu i iskustvo D'Avanzo A. i sar. (29) koji su kod tri pacijenta /jedan - totalna tiroidektomija i disekcija; dva - manje opsežna operacija zbog benignog oboljenja/ uočili hiperparatiroidizam, što je ove autore navelo da zaključe da se hiperparatiroidizam može javiti posle autotransplantacije paratiroidne žlezde pogotovu ako je pacijent bio hipoparatiroidan posle operacije. U čemu je problem intraoperativne identifikacije paratiroidnih žlezdi? Paratiroidne žlezde mogu biti različitog oblika (ovalan, jezičak, list, disk) (30). Boja zavisi od količine masnog tkiva i vaskularizacije žlezde: svetlo-braon ili boje kafe kada je prisutna veća količina masnog tkiva, i tamnija mrko-žuta ili crvenkasto-braon boja kada je paratiroidna žlezda više celularna ili ima bolju (veću) prokrvljenost. Paratiroidne žlezde su palpatorno meke ali elastične konzistencije. U toku razvoja nodusa u štitastoj žlezdi mogu biti spljoštene, međutim svoj normalan oblik ponovo dobijaju odvajanjem od površine nodusa (31,32). Zbog njihovog posebnog afiniteta prema masnom tkivu, od koga se lako mogu odvojiti, najčešće ih nalazimo potpuno ili delimično uronjene u masno tkivo, tako da zajedno sa njim formiraju „masnu loptu”. Bez obzira na varijacije u veličini, boji i obliku, paratiroidne žlezde su uvek inkapsulirane što im daje poseban izgled predominantno žute boje, dok je njihova konzistencija meko elastična. Sa druge strane, masno tkivo je mekše konzistencije, bleđe i bez definitivnog oblika. Ponekad je teško napraviti razliku između paratiroidnih žlezdi i limfnih nodusa ili tkiva štitaste žlezde. Limfni nodusi su čvršći, više okrugli, manje homogeni, beli ili prljavo sivi sa crnim tačkama i teško se odvajaju od okolnog masnog tkiva, a najčešće ih ima više. Tkivo štitaste žlezde je čvršće, tamno crvene boje do svetloplavo sive na pritisak, dok je tkivo timusa bleđe, sivo žuto ili sivo ružičasto, granulirano i adherentno za masno tkivo. Zbog svog embriološkog porekla gornji par paratiroidnih žlezdi ima konstantniju lokalizaciju i češće je izložen devaskularizaciji. Donji par paratiroidnih žlezdi je najčešće izvan zone opasnosti pod uslovom da se prepariše striktno uz kapsulu štitaste žlezde.

ZAKLJUČAK

- Hirurško lečenje karcinoma štitaste žlezde je inicijalno jedina uspešna terapija.
- Najmanje totalna tiroidektomija je operacija izbora.
- Minuciozna operativna tehnika smanjuje rizik nastanka paralize donjeg laringalnog nerva i hipoparatiroidizma.
- Rizik od trajnih komplikacija nakon totalne tiroidektomije u visoko specijalizovanim ustanovama je mali.

Tabela 1. Histološka klasifikacija karcinoma štitaste žlezde

FOLIKULSKI KARCINOM

Minimalno invazivni

Maksimalno invazivni

Varijante

Tip oksifilnih ćelija

Tip svetlih ćelija

PAPILARNI KARCINOM

Varijante

Mikrokarcinom

Inkapsulirani tip

Folikularna varijanta

Difuzno sklerozirajući

MEDULARNI KARCINOM(karcinom C ćelija)

Varijante

Mešovita medularno-folikulska varijanta

NEDIFERENTOVANI(ANAPLASTIČNI) KARCINOM

OSTALI KARCINOMI

Tabela 2. TNM klasifikacija karcinoma štitaste žlezde

T - primarni tumor

TX - tumor ne može biti dokazan;

T0 - ne postoji primarni tumor;

T1 - Tumor 1 cm ili manje u najvećem promeru, ograničen na štitastu žlezdu;

T2 - Tumor veći od 1 cm ali manji od 4 cm u najvećem promeru, ograničen na štitastu žlezdu;

T3 - Tumor veći od 4 cm u najvećem promeru, ograničen na štitastu žlezdu;

T4 - Tumor bilo koje veličine koji se širi van tiroidne kapsule.

Sve kategorije mogu se podeliti na :

a) solitarne tumore;

b) multifokalne tumore - najveći određuje klasifikaciju.

N - regionalni limfni nodusi

NX - Regionalni limfni nodusi ne mogu biti procenjeni;

N0 - nema metastaza u regionalne limfne noduse;

N1 - postoje metastaze u regionalne limfne noduse;

N1a - metastaze u ipsilateralne cervikalne limfne nodus(e);

N1b - metastaze u bilateralne, središnje ili kontralateralne cervikalne ili medijastinalne limfne noduse.

M - udaljene metastaze;

MX - postojanje udaljenih metastaza se ne može dokazati;

M0 - nema udaljenih metastaza;

M1 - postoje udaljene metastaza.

Tabela 3. Stadijumi bolesti za karcinome štitaste žlezde porekla folikulskih ćelija

STADIJUM BOLESTI	< 45 god. STAROSTI	> 45 god. STAROSTI
I	Bilo koji T, N, MO	T1 NO MO
II		T2 NO MO
	Bilo koji T, N, M1	T3 NO MO
III		T4 NO MO
		Bilo koji T, N1, MO
IV		Bilo koji T, N, M1

Tabela 4. Stadijumi bolesti za karcinome štitaste žlezde porekla C ćelija

Stadijum I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadijum II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stadijum III	Bilo koji T	N1	M0
Stadijum IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

Table 5. Prognostičke varijable

PROGNOSTIČKA VARIJABLA
PACIJENT - SPECIFIČNI FAKTORI
Starost
Pol
TUMOR - SPECIFIČNI FAKTORI
Veličin a
Multicentričnos t
Histološki gradus
Histološki tip
Ekstratiroidna propagacija
Metastaze u cervikalne limfne noduse
Udaljene metastaze
OPERACIJA - SPECIFIČNI FAKTORI
Nekompletna operacija

LITERATURA

1. Hedinger C., Williams E. D., Sobin L. H.: Histological typing of thyroid tumors. WHO International Histological Classification of Tumours, 2nd ed., Berlin, Springer-Verlag, 1988.
2. Hedinger C., Williams E. D., Sobin L. H.: The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989; 63:908-911.
3. Hermanek P., Sobin L. H.: TNM Classification of Malignant Tumours: International Union Against Cancer, 4th ed. Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag, 1987.
4. Beahrs O. H., Henson D. E., Hutter R. V. P. et al.: Manual for Staging of Cancer. American Joint Commission in Cancer, 3rd Philadelphia, JB Lippincott, 1988.
5. Hermanek P., Sobin L. H.: TNM Classification of Malignant Tumours: International Union Against Cancer, 4th ed., 2nd revision. Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag, 1992.
6. Byar D. P., Green S. B., Dor P., et al.: A prognostic index for thyroid carcinoma: a study of the EORTC Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur. J. Cancer* 1979;15:1033-1041.
7. Hay I. D., Grant C. S., Taylor W. F., et al.: Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987;102:1088-1095.
8. Cady B., Rossi R.: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-953.
9. Hay I. D., Bergstralh E. J., Goellner J. R., et al.: Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114:1050-1058.
10. Paunović I.: Hirurške, pato-histološke i imunohistohemijske karakteristike medularnog karcinoma štitaste žlezde. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet u Beogradu, 2001.
11. Wedrychowicz B., Szuber D., Betkowski A., Pogorzelski A., Godlewski K., Orłowski A., Portas L., Warchalowski P.: The recurrent laryngeal nerve paralysis as a complication after thyroid surgery. *Otolaryngol. Pol.* 2000; 54(2):167-170.
12. Jung H., Schlager B.: Recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroidectomy. *Laryngorhinootologie* 2000; 79(5):297-303.
13. Lo C. Y., Kwok K. F., Yuen P. W.: A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. *Arch. Surg.* 2000; 135(2):204-207.

14. Sturniolo G., D'Alia C., Tonante A., Gagliano E., Taranto F., Lo Schiavo M. G.: The recurrent laryngeal nerve related to thyroid surgery. *Am. J. Surg.* 1999; 177(6):485-488.
15. Andreassen U. K., Nielsen T. R., Thomsen J. C., Balle V. H., Brown C. L.: Is the use of surgical microscope justified in thyroid surgery? 10-year experience with thyroid surgery performed by means of microsurgical technique. *Ugeskr Laeger* 1999; 161(17):2532-2536
16. Henry J. F.: Surgical Anatomy and Embriology of the Thyroid and Parathyroid Glands and Recurrent and External Laryngeal Nerves. In: *Textbook of Endocrine Surgery*, eds Clark O. H. and Duh Q. Y., Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1997; 8-14.
17. Sasou S., Nakamura S., Kurihara H.: Suspensory ligament of Berry: its relationship to recurrent laryngeal nerve and anatomic examination of 24 autopsies. *Head Neck* 1998; 20(8):695-698.
18. Thermann M., Feltkamp M., Elies W., Windhorst T.: Recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid gland operations. Etiology and consequences. *Chirurg* 1998; 69(9):951-956.
19. Wahl R. A., Rimpl I.: Selective (= morphology and function dependent) surgery of nodular struma: relationship to risk of recurrent laryngeal nerve paralysis by dissection and manipulation of the nerve. *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd* 1998; 115:1051-1054
20. Nishida T., Nakao K., Hamaji M., Kamiike W., Kurozumi K., Matsuda H.: Preservation of recurrent laryngeal nerve invaded by differentiated thyroid cancer. *Ann. Surg.* 1997; 226 (1):85-91.
21. Miyauchi A., Matsusaka K., Kihara M., Matsuzuka F., Hirai K., Yokozawa T., Kobayashi K., Kobayashi A., Kuma K.: The role of ansa-to-recurrent-laryngeal nerve anastomosis in operations for thyroid cancer. *Eur. J. Surg.* 1998; 164(12):927-923.
22. Schilling M. K., Seiler C., Schafer M., Buchler M. W.: Prevention of N. recurrens paresis after thyroidectomy-a meta-analysis. *Ther Umsch* 1999; 56(7):396-399.
23. Riddell V.: Thyroidectomy. Prevention of bilateral recurrent nerve palsy. *Br. J. Surg.* 1970; 57:1-8.
24. Jori J., Rovo L., Czigner J.: Vocal cord laterofixation as early treatment for acute bilateral abductor paralysis after thyroid surgery. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 1998; 255(7):375-378.
25. Kato A., Yamada H., Ishinaga H.: Parathyroid function after total or subtotal thyroidectomy. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2000; 103(2):160-164.
26. Wilson R. B., Erskine C., Crowe P. J.: Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. *World J. Surg.* 2000; 24(6):722-726.

27. Kikumori T., Imai T., Tanaka Y., Oiwa M., Mase T., Funahashi H.: Parathyroid autotransplantation with total thyroidectomy for thyroid carcinoma: long-term follow-up of grafted parathyroid function. *Surgery* 1999; 125(5):504-508.
28. Burge M. R., Zeise T. M., Johnsen M. W., Conway M. J., Qualls C. R.: Risks of complication following thyroidectomy. *J. Gen. Intern. Med.* 1998; 13(1):24-31.
29. D'Avanzo A., Parangi S., Morita E., Duh Q. Y., Siperstein A. E., Clark O. H.: Hyperparathyroidism after thyroid surgery and autotransplantation of histologically normal parathyroid glands. *J. Am. Coll. Surg.* 2000; 190(5):546-552.
30. Akerstrom G., Malmaeus J., Bergstrom R.: Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; 95: 14-21.
31. Gilmour J. R., Martin W. J.: The weight of the parathyroid glands. *J. Pathol. Bact.* 1987; 34: 431-434.
32. Wang C. A.: The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann. Surg.* 1976; 183: 271-275.