

# Autoreferat

**1. Imię i Nazwisko:** Bartosz Migda

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe.**

**13 kwietnia 2010** – uzyskanie tytułu lekarza Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**29 grudnia 2015** – rozpoczęcie specjalizacji w zakresie Radiologii i Diagnostyki Obrazowej

**19 kwietnia 2017** – uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych oraz wyróżnienia nadanych uchwałą Rady II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, po przedłożeniu rozprawy doktorskiej pod tytułem „Przydatność nowych technik ultrasonograficznych w diagnostyce różnicowej raka tarczycy w wolu guzkowym”,

promotor: Dr. hab. n. med. Rafał Słapa

Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński;

prof. dr hab. n. med. Andrzej Paweł Wieczorek

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.**

**2010-2011** – staż podyplomowy w Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie

**Od 2011** – młodszy asystent Zakładu Diagnostyki Ultrasonograficznej w Mazowieckim Szpitalu Bródnowskim w Warszawie

**2012-2015** – realizacja programu studiów doktoranckich w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

**Od 2017** – zatrudniony na stanowisku asystenta – pracownika naukowo-dydaktycznego w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

**4. Doświadczenie zawodowe.**

**Od 2010** – wykonywanie badań ultrasonograficznych w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w zakresie jamy brzusznej i narządów położonych powierzchownie, ultrasonografii dopplerowskiej, układu mięśniowo-

szkieletowego

**2010** – staż w Instytucie Radiologii w Centralnym Kampusie Szpitala Charité w Berlinie, podczas którego wykonywałem badania narządów jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej z zastosowaniem ultrasonograficznych środków kontrastujących, badania sutków z wykorzystaniem elastografii, badania dopplerowskie naczyń obwodowych kończyn górnych, dolnych oraz dużych naczyń jamy brzusznej, Berlin 1.11.2019-12.11.2010

**2011** – EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) – Euroson School International Course in CEUS (Contrast Enhanced Ultrasound – USG z ultrasonograficznym środkiem kontrastującym), 4-6.11.2011, Hannover, Germany

**2011** – Euroson School - Microbubble Ultrasound Imaging Course (Contrast Enhanced Ultrasound – USG z ultrasonograficznym środkiem kontrastującym) 22-25.06.2011, Windsor, UK

**Od 2011** – opieka nad studentami English Division oraz organizacja zajęć i egzaminów w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej II WL WUM

**Od 2012** – Konsultant i Wykładowca i Egzaminator Roztoczańskiej Szkoły Ultrasonografii z zakresu ultrasonografii jamy brzusznej, tarczycy i sutka. Wykłady: Klasyfikacja TIRADS. Nowe techniki obrazowania w diagnostyce usg chorób tarczycy.

**Od 2012** - prowadzenie praktyczne szkolenia z zakresu ultrasonografii narządów położonych powierzchownie oraz ultrasonografii dopplerowskiej dla rezydentów w ramach specjalizacji z Radiologii i Diagnostyki Obrazowej w Zakładzie Diagnostyki Ultrasonograficznej Mazowieckiego Szpitala Bródnowskiego

**Od 2015** – recenzent European Radiology

**Od 2015** – recenzent Journal of Ultrasonography

**5. Wskazanie osiągnięcia\* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):**

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego, „Ocena przydatności klasyfikacji zmian ogniskowych tarczycy Kwak TIRADS” , łączny (IF=7,368)

**1. Migda B, Migda M, Migda AM, Bierca J, Słowniska-Szrednicka J, Jakubowski W, Słapa RZ. (2018) Evaluation of Four Variants of the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) Classification in Patients with Multinodular Goitre - initial study. Endokrynol Pol. 2018;69(2):156-62. Epub 2018/01/16. doi: 10.5603/EP.a2018.0012. PubMed PMID: 29334119 (IF=1.059)**

2. **Migda B**, Migda M, Migda MS, Slapa RZ. (2018) Use of the Kwak Thyroid Image Reporting and Data System (K-TIRADS) in differential diagnosis of thyroid nodules: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018. Epub 2018/01/03. doi: 10.1007/s00330-017-5230-0. PubMed PMID: 29294156. (IF=4.027)

3. **Migda B**, Migda M, Migda MS. (2018) A systematic review and meta-analysis of the Kwak TIRADS for the diagnostic assessment of indeterminate thyroid nodules. *Clin Radiol.* 2018. Epub 2018/11/30. doi: 10.1016/j.crad.2018.09.009. PubMed PMID: 30482561. (IF=2.282)

b) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

### **Wstęp:**

Badanie ultrasonograficzne (usg) pozwala na stwierdzanie zmian ogniskowych tarczycy w dużym odsetku w populacji sięgającym 30-70%<sup>(1)</sup>. Obecnie w piśmiennictwie znajduje się wiele rekomendacji dotyczących postępowania ze zmianami ogniskowymi w tarczycy<sup>(2-5)</sup>. Badaniem pierwszego rzutu dla weryfikacji zmiany ogniskowej jest biopsja aspiracyjna celowana cienkoigłowa (BACC), natomiast ostateczne potwierdzenie uzyskuje się na podstawie badania histopatologicznego materiału uzyskanego w trakcie zabiegu chirurgicznego<sup>(4,5)</sup>.

Połączenie badania ultrasonograficznego i BACC stanowi obecnie podstawowe narzędzie diagnostyczne zmian ogniskowych tarczycy<sup>(5,6)</sup>.

Badanie usg w różnicowaniu zmian ogniskowych tarczycy charakteryzuje się dużą czułością jednakże niską swoistością<sup>(7)</sup>, dlatego też zmiany ogniskowe bez cech podejrzanych w obrazowaniu w skali szarości (B-mode), obrazowaniu kolorowym Dopplerem (CDUS), bez dodatkowych cech obciążających (obecność przerzutowych węzłów chłonnych, przerzutów odległych; przebyta radioterapia narządów szyi; dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka tarczycy; wielkość guzka powyżej 40mm, palpacyjnie twardy guzek nieprzemieszczający się względem podłoża, pojawienie się zmiany ogniskowej poniżej dwudziestego i powyżej sześćdziesiątego roku życia; istotne powiększanie się zmiany, porażenie nerwów krtaniowych wstecznych – szczególnie jednostronne) może być obserwowana zachowawczo bez potrzeby poszerzenia diagnostyki o BACC<sup>(5,8,9)</sup>.

Podstawową ultrasonograficzną techniką obrazową jest obrazowanie w skali szarości (B-mode). Uznaną grupą cech projekcji B-mode zwiększających ryzyko złośliwego charakteru zmiany ogniskowej stanowią: lita budowa zmiany; niska bądź bardzo niska echogeniczność (porównując odpowiednio do miększu i mięśni podgnykowych); nieregularne bądź lobularne granice; pionowy kształt zmiany oraz obecność mikrozwapnień<sup>(8,10)</sup>.

W doświadczeniach własnych, w ramach rozprawy doktorskiej oceniłem przydatność nowych

technik ultrasonograficznych: obrazowania B-mode (z zastosowaniem obrazowania harmonicznego – *THI Tissue Harmonic Imaging*, obrazowania harmonicznego różnicującego – *DTHI Differential Tissue Harmonic Imaging* oraz obrazowania złożonego przestrzennie – *SCI Spatial Compound Imaging*), obrazowania Power Doppler (*PD Power Doppler*), obrazowania elastografii odkształceń względnych (*SE Strain Elastography*) oraz obrazowania MicroPure (opcja do mapowania mikrozwapnień) w różnicowaniu raka tarczycy w wolu guzkowym. Ocenilem każdą z tych technik jako samodzielne narzędzie diagnostyczne oraz w każdej możliwej kombinacji z pozostałymi (w sumie 15 modeli diagnostycznych).

- Użycie opcji MicroPure w połączeniu z obrazowaniem B-mode zwiększyło czułość, swoistość i dokładność diagnostyczną w różnicowaniu zmian ogniskowych w wolu guzkowym, jednakże różnice te w porównaniu z samodzielnym obrazowaniem B-mode okazały się nieistotne statystycznie.
- Obrazowanie Power Doppler i Elastografia Odkształceń względnych, samodzielnie oraz w kombinacji z innymi technikami obrazowania, nie okazały się być istotne w różnicowaniu raka tarczycy w wolu guzkowym.
- Obrazowanie B-mode z zastosowaniem nowych technik ultrasonograficznych jest jedyną i samodzielną metodą różnicowania zmian ogniskowych w wolu guzkowym.
- Cechami obrazowania B-mode różnicującymi zmiany ogniskowe tarczycy okazały się być:
  - Pionowy kształt zmiany,
  - Bardzo niska echogeniczność,
  - Brak obecności zwyródnień płynowych – lita budowa zmiany,
  - Brak otoczki halo,
  - Zatarte, bądź policykliczne granice.

W oparciu o uzyskane wnioski kontynuowałem dalsze badania dotyczące stratyfikacji zmian ogniskowych tarczycy w oparciu o cechy prezentacji B-mode.

Okazuje się, że otrzymane wyniki wykazują, podobieństwo wyselekcjonowanych cech i w bezpośredni sposób nawiązują do klasyfikacji TIRADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*) będącej przedmiotem wielu prac w ostatnim czasie<sup>(11-21)</sup>. Koncepcja klasyfikacji TIRADS została zapożyczona od uznanego i szeroko stosowanego konceptu BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*), służącego do opisu zmian ogniskowych sutków w mammografii, ultrasonografii i mammografii rezonansu magnetycznego szacując jednocześnie ryzyko złośliwości oraz określając dalsze postępowanie. Po raz pierwszy klasyfikacja TIRADS została zaproponowana przez dwa niezależne zespoły w 2009 roku<sup>(11,12)</sup> i analizowana oraz modyfikowana w kolejnych latach doprowadzając do różnych jej odmian<sup>(11-15,20,21)</sup>.

Natomiast do momentu rozpoczęcia badań nad tą klasyfikacją zdecydowana większość prac opierała się o dwie klasyfikacje zaproponowaną w 2009 przez Horvath i wsp.<sup>(11)</sup>, oraz w 2011 przez Kwak i wsp.<sup>(13)</sup>. Wśród tych dwóch częstością stosowania w publikacjach przeważała oparta o Kwak TIRADS, która to również została zarekomendowana w 2017 roku przez WFUMB (*World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology*) do opisu guzków tarczycy<sup>(22)</sup>. Z doniesień literaturowych na zwrócenie uwagi zasługują dwie kolejne klasyfikacje: z 2009 roku zaproponowana przez Park i wsp. – charakteryzująca się najlepszymi parametrami diagnostycznymi<sup>(12,23)</sup>, ale ze względu na jej skomplikowaną formułę nie była przedmiotem dalszych rozważań, oraz druga z 2013 roku przedstawiona przez Russ i zesp, która jako jedyna, w czasie prowadzonych przeze mnie badań, zaimplementowała do klasyfikacji TIRADS Elastografię oraz uwzględniała patologiczne węzły chłonne<sup>(14)</sup>.

## Cel

Celem niniejszego cyklu prac była ocena klasyfikacji Kwak TIRADS. Realizację przeprowadziłem dwuetapowo. W pierwszym wykonałem badanie pilotażowe mające na celu oceny jej parametrów diagnostycznych jako samodzielnej klasyfikacji u pacjentów w wolem guzkowym oraz porównanie do drugiej co do częstości stosowania Horvath TIRADS<sup>(11)</sup>, klasyfikacji o najlepszych parametrach diagnostycznych Park TIRADS<sup>(12)</sup>, oraz wykorzystującą dodatkowo elastografię odkształceń względnych Russ TIRADS<sup>(14)</sup>. W drugim etapie postanowiłem odpowiedzieć na pytanie czy klasyfikacja Kwak TIRADS jest przydatnym narzędziem diagnostycznym w różnicowaniu zmian ogniskowych u osób dorosłych jak również przydatność tej klasyfikacji przy różnicowaniu nieokreślonych guzków tarczycy. W tym celu wykorzystałem narzędzia dostępne w protokole meta-analizy umożliwiające przeprowadzenie badań na dużej grupie zmian ogniskowych.

## Omówienie

**W pracy nr 1** porównano cztery klasyfikacje TIRADS w odniesieniu do zmian ogniskowych u chorych z wolem guzkowym.

Klasyfikacja Horvath TIRADS opierała się na 10 wzorcach ultrasonograficznych zmian ogniskowych, które następnie zostały skategoryzowane oraz obliczone zostało dla nich ryzyko złośliwości. W ten sposób dla tej klasyfikacji autorzy stworzyli:

- trzy typy wzorca koloidowego = TIRADS 2:
  - Typ 1 – zmiana bezechowa z hiperechogenicznymi drobnymi ogniskami,

nieunaczynione,

- Typ 2 – zmiana nieotorebkowana, o mieszanej echogeniczności, z hiperechogenicznymi drobnymi ogniskami, unaczyniona, guzek gąbczasty,
- Typ 3 – zmiana nieotorebkowana, o mieszanej echogeniczności z elementem litym, izoechogeniczna, rosnąca ekspansywnie z hiperechogenicznymi ogniskami;
- wzorzec zmian stwierdzanych w przebiegu choroby Hashimoto (zmiana hiper- izo- lub hipoechogeniczna z unaczynieniem obwodowym w przebiegu zapalenia typu Hashimoto) = TIRADS 3;
- prosty wzorzec nowotworowy z cienką torebką (zmiana lita lub o mieszanej budowie, hiper- izo- lub hipoechogeniczna, z cienką torebką) = TIRADS 4a
- wzorzec zmiany w przebiegu choroby de Quervaina (zmiana hypoechogeniczna ze źle zdefiniowanymi granicami, bez zwapnień) = TIRADS 4a
- wzorzec zmiany podejrzanej (zmiana hiper- izo- lub hipoechogeniczna, o wzmożonym unaczynieniu, z grubą torebką, ze zwapnieniami makro- lub mikrozwapnieniami) = TIRADS 4a;
- trzy wzorce zmiany o charakterze złośliwym:
  - wzorzec typu A (zmiana hypoechogeniczna, nieotorebkowana, o nieregularnym kształcie i nieregularnych granicach, z naczyniami penetrującymi w głąb zmiany, z lub bez zwapnień) = TIRADS 4b,
  - wzorzec typu B (zmiana izo- lub hypoechogeniczna, nieotorebkowana, z licznymi obwodowymi mikrozwapnieniami i o wzmożonym unaczynieniu) = TIRADS 5;
  - wzorzec typu C (zmiana nieotorebkowana, izoechogeniczna, o mieszanym unaczynieniu, z lub bez zwapnień, bez wewnętrznych drobnych ognisk o wysokim echu) = TIRADS 6.

Park TIRADS opierała się na pięciu kategoriach TUS od 1 do 5, które były ustalane na podstawie wyliczonej wartości  $P^{US}$  i przyporządkowaniu jej do poszczególnych przedziałów zgodnie ze granicami:

TUS 1 jeżeli  $P^{US}$  mniejsze niż 0.07

TUS 2 jeżeli  $P^{US}$  mniejsze niż 0.23

TUS 3 jeżeli  $P^{US}$  pomiędzy 0.24 a 0.5

TUS 4 jeżeli  $P^{US}$  pomiędzy 0.51 a 0.9

TUS 5 jeżeli  $P^{US}$  pomiędzy 0.91 a 1.0

Wartość  $P^{US}$  była liczona z zależności:  $P^{US} = 1/(1+e^{-z})$ ,

gdzie  $e=2.71828\dots$ ,

a „z” było wyliczone z wielomianu opartego o dwanaście dychotomicznych cech prezentacji B-mode i wyrazu wolnego:

$$z = -2.862 + 0.581X_1 - 0.481X_2 - 1.435X_3 + 1.178X_4 + 1.405X_5 + 0.700X_6 + 0.648X_8 - 1.715X_9 + 0.463X_{10} + 1.964X_{11} + 1.739X_{12},$$

gdzie  $X_1\dots X_{12}$  są zdefiniowane jako:

$X_1$  kształt: wyższa = 1, szersza = 0

$X_2$  halo: obecne = 1, brak = 0

$X_3$  dobre odgraniczenie zmiany: obecne = 1, nieobecne = 0

$X_4$  mikrolobulacje: obecne = 1, brak = 0

$X_5$  brzeg z naciekaniem: obecny = 1, brak = 0

$X_6$  bardzo niska echogeniczność: obecna = 1, brak = 0

$X_7$  zmiana hypoechogeniczna: obecna = 1, brak = 0

$X_8$  jednorodna echostruktura: tak = 1, nie = 0

$X_9$  zmiana głównie płynowa: tak = 1, nie = 0

$X_{10}$  lita budowa zmiany: tak = 1, nie = 0

$X_{11}$  mikrozwapnienia: tak = 1, nie = 0

$X_{12}$  węzły chłonne: nieprawidłowe = 1, prawidłowe = 0

Klasyfikacja Russ TIRADS składa się z pięciu kategorii gdzie kategoria 4 została podzielona na dwie podkategorie 4a i 4b. Przydzielenie guzka do poszczególnych kategorii następowało po ocenie prezentacji B-mode. Wyróżniono tutaj 5 cech podejrzanych: pionowy kształt zmiany, nieregularne granice, mikrozwapnienia, bardzo niska echogeniczność oraz słaba odkształcalność zmiany w elastografii (zmian twarda/sztywna) – jeśli elastografia była dostępna w trakcie badania.

TIRADS 2 – obejmuje zmiany o charakterze prostych torbieli, guzków gąbczastych, zmian typu „biały rycerz” hiperechogeniczne zmiany ogniskowe w przebiegu choroby Hashimoto, izolowane makrozwapnienia, normoechogeniczne zmiany ogniskowe z otoczkami halo,

TIRADS 3 – bez cech podejrzanych; o regularnych granicach i kształcie, bez mikrozwapnień, izo- lub hiperechogeniczna,

TIRADS 4a – bez cech podejrzanych, umiarkowanie hipoechogeniczna,

TIRADS 4b – zmiana z 1 lub 2 cechami podejrzany (pionowy kształt zmiany, nieregularne granice, mikrozwapnienia, bardzo niska echogeniczność oraz niska odkształcalność zmiany w

elastografii (zmian twarda/sztywna)) oraz bez patologicznych węzłów chłonnych,  
TIRADS 5 – zmiana z 3 do 5 cechami podejrzanymi (pionowy kształt zmiany, nieregularne granice, mikrozwapnienia, bardzo niska echogeniczność oraz niska odkształcalność zmiany w elastografii (zmian twarda/sztywna)) i/lub patologiczne węzły chłonne.

Klasyfikacja Kwak TIRADS opiera się na liczbie cech podejrzanym do których autorzy zaliczyli: litą budowę zmiany ogniskowej, niską bądź bardzo niską echogeniczność (w porównaniu odpowiednio do mięszu i mięśni podgnykowych), nieregularne granice, mikrozwapnienia oraz pionowy kształt zmiany.

Przydzielenie zmiany ogniskowej do poszczególnych kategorii Kwak TIRADS ze stwierdzenia w ocenianym guzku obecności cech podejrzanym oraz ich liczności i tak:

TIRADS 3 – brak cech podejrzanym,

TIRADS 4a – 1 cecha podejrzana,

TIRADS 4b – 2 cechy podejrzanym,

TIRADS 4c – 3 lub 4 cechy podejrzanym,

TIRADS 5 – 5 cech podejrzanym.

**W pracy nr 1**, w przeprowadzonej analizie wykazałem, że czułość i swoistość dla klasyfikacji Horvath, Park, Kwak i Russ TIRADS wynosiły odpowiednio 0.625 i 0.769, 0.813 i 0.864, 0.938 i 0.667, oraz 0.875 i 0.293. Dodatnia i ujemna wartość predykcyjna (PPV i NPV) wyniosły odpowiednio 0.227 i 0.95, 0.394 i 0.977, 0.234 i 0.99, oraz 0.119 i 0.956. Najwyższą dokładność diagnostyczną (ACC) zaobserwowałem w klasyfikacji Park TIRADS 0.859, następnie Horvath 0.755, Kwak 0.693 i Russ 0.35. Najwyższe RR (*Risk Ratio*) uzyskałem dla klasyfikacji Kwak TIRADS (23.1, 95% CI 2.991-179.977) oraz Park TIRADS (17.1, 95% CI 4.596-63.41)

Następnie wykonałem analizę w opartą o krzywe ROC wykazując, że każda z tych klasyfikacji może być przydatna w przypadku różnicowania zmian ogniskowych w wolu guzkowym ( $p < 0.0001$ ). Jednakże dopiero kolejne porównanie za pomocą pól pod krzywymi ROC dla tych klasyfikacji (AUC) wskazało najlepsze z nich. Okazało się, że największe wartości AUC uzyskałem dla klasyfikacji Park 0.872 oraz Kwak 0.896, natomiast dla pozostałych wyniosły Horvath 0.774 i Russ 0.729. W kolejnym kroku postanowiłem odpowiedzieć na pytanie czy uzyskane różnice pomiędzy tymi klasyfikacjami są istotne, innymi słowy czy można te klasyfikacje traktować jako równoważne. Porównałem te wyniki między sobą i okazało się, że AUC dla Kwak TIRADS istotnie różniło się w odniesieniu do klasyfikacji Horvath i Russ, natomiast nie różniła się w odniesieniu do Park TIRADS.

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń stwierdziłem, że najlepszymi parametrami



diagnostycznymi cechowały się klasyfikacje Park i Kwak TIRADS. Park TIRADS charakteryzowała się wyższą swoistością (0.864 vs 0.667), PPV (0.394 vs 0.234) i dokładnością diagnostyczną (0.859 vs 0.693) w porównaniu do Kwak TIRADS oraz cechowała się niższym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich (*FPR – False Positive Rate*) co mogłoby ostatecznie zmniejszyć ilość niepotrzebnych biopsji. Z drugiej strony Kwak TIRADS cechowała się wyższą wartością NPV i niższym odsetkiem wyników fałszywie ujemnych co mogłoby zmniejszyć odsetek pominiętych zmian złośliwych.

Gorsze wyniki dla klasyfikacji Russ z wykorzystaniem elastografii odkształceń względnych rozczarowują, jednakże mogą wynikać z obecności dużej ilości zmian ogniskowych w wolu guzkowym, które mogły wpływać na nierównomierny rozkład odkształcenia w badanej okolicy i tym samym wpływać na ostateczną ocenę odkształcenia względnego (*Strain Ratio, Elasticity Index*).

Z tej pracy w oparciu o krzywe ROC wywnioskowałem, że największą przydatność diagnostyczną w wolu guzkowym posiada klasyfikacja Kwak TIRADS (AUC 0.896), natomiast drugą w kolejności jest Park TIRADS (AUC 0.872). Nie stwierdziłem istotnych różnic w uzyskanych wynikach wartości AUC dla tych klasyfikacji ( $p=0.4464$ ), co może przemawiać za tym, że są one równo cenne, jednakże ze względu na skomplikowaną formułę Park TIRADS jest ona nieprzydatna w codziennym użytkowaniu.

W drugim etapie, zgodnie z założonym celem, po opracowaniu i ustaleniu tematu do przeprowadzenia meta-analiz rozpocząłem dalsze badania. **W pracy nr 2**, wykonałem i opisałem meta-analizę na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa zgodnie z wytycznymi PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)<sup>(24)</sup> w odniesieniu do zastosowania klasyfikacji Kwak TIRADS w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych tarczycy u osób dorosłych. Włączałem publikacje do analizy bazując na zadanych tzw. „PICOS questions” (*participants, interventions, comparators, outcomes and study desing*): osoby dorosłe ze zmianami ogniskowymi tarczycy; użycie klasyfikacji Kwak TIRADS jako narzędzia diagnostycznego; weryfikacja na podstawie badania histopatologicznego i/lub badania cytologicznego, kontrola usg przez minimum 12 miesięcy w przypadku zmian nie wymagających poszerzenie diagnostyki; prace pro- i retrospektywne opublikowane w języku angielskim i niemieckim. Niezależnie wraz z jednym ze współautorów przeszukałem cztery bazy piśmiennictwa (*PubMed, Cochrane database, ScienceDirect and EMBASE*) w zakresie roczników od stycznia 2009 (pierwsze prace dotyczące TIRADS pojawiły się w 2009 roku) do stycznia 2017 (do momentu rozpoczęcia meta-analizy trwającej kolejny rok) posługując się tymi samymi zapytaniami ‘TIRADS’; ‘TI-RADS’; ‘thyroid imaging reporting and data system’; ‘reporting system for thyroid nodules’.

Uzyskałem wyjściowo 643 prace, które poddałem weryfikacji w oparciu o kryteria włączenia: „PICOS questions” z uwzględnieniem dostępu do danych umożliwiających przeprowadzenia obliczeń w oparciu o tabele przestawne 2x2. Włączałem tylko te publikacje, które spełniały wszystkie założenia. Z uzyskanej bazy odrzuciłem 601 prac: prace te nie spełniały ustalonych założeń, bądź stanowiły przeglądy systematyczne piśmiennictwa, bądź były duplikatami w innej bazie, bądź były napisane w innym języku niż angielski lub niemiecki. Spośród 42 prac 30 dotyczyło innych klasyfikacji TIRADS. Ostatecznie do dalszej analizy włączyłem 6 prac. Do oceny błędów publikacji posłużyłem się wykresem tunelowym, natomiast do oceny jakościowej wykorzystałem narzędzie QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*)<sup>(25)</sup>. Wstępna ekstrakcja danych umożliwiła uzyskanie informacji o grupach badanych (rok publikacji, wielkość grup; dystrybucja płci; średni wiek/zakres wieku; liczbę guzków w pracy; rodzaj pracy pro- vs retrospektywna; metoda referencyjna; wyniki z pracy).

W przeprowadzonej przeze mnie meta-analizie posłużyłem się modelem z efektem zmiennym (*REM Random Effects Model*). Do wyliczeń zbiorczych wartości czułości, swoistości, PPV, NPV, ACC, diagnostycznego ilorazu szans (*Diagnostic Odds Ratio DOR*), dodatniego ilorazu prawdopodobieństwa (*Positive Likelihood Ratio LR+*), ujemnego ilorazu prawdopodobieństwa (*Negative Likelihood Ratio LR-*) posłużyłem się tabelami 2x2. Do określenia progu odcięcia klasyfikacji Kwak TIRADS wykorzystałem współczynnik korelacji Spearmana. Do oceny niejednorodności posłużyłem się prawdopodobieństwem statystyki  $\chi^2$ , a wynik przedstawiłem w postaci wartości statystyki  $I^2$ , która to jest niezależna od ilości włączanych prac do meta-analizy. Wartości tej statystyki powyżej 50% sugerują istotną niejednorodność w analizowanych pracach. W przypadku stwierdzenia istotnej niejednorodności wykonałem meta-analizę w podgrupach oraz jednoczynnikową meta-regresję względem: rok publikacji, liczba guzków, kraj pochodzenia, metoda referencyjna, próg odcięcia, projekt badania.

Wykres tunelowy wykonałem w celu oceny możliwych błędów publikacji, a istotność jego asymetrii zweryfikowałem w oparciu o testy Egger'a oraz Begg'a i Mazumdar'a.

Diagnostyczną przydatność klasyfikacji Kwak TIRADS w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych tarczycy zweryfikowałem w oparciu o sumacyjną krzywą ROC (*Summarized Receiver Operating Characteristic curves*) podając wartość AUC z błędem standardowym (*Standard Error SE*), wartość statystyki  $Q^*$  z jej błędem standardowym.

W sumie do ostatecznej analizy włączyłem 10926 guzków pochodzących z 6 prac z lat 2014-2017. Dwie z nich były prospektywne a cztery retrospektywne. Liczność guzków w pracach różniła się w zakresie od 204 do 4696. Średnia wieku pacjentów wynosiła 47.8 lat. W czterech pracach autorzy posłużyli się wynikiem badania histopatologicznego i cytologicznego, a w pozostałych dwóch również aktywną kontrolą ultrasonograficzną trwającą minimum 12 miesięcy. Wyjściowo punkt odcięcia w analizowanych pracach różnił się, w czterech z nich

użyto 4a/4b, a w pozostałych dwóch 3/4a.

Zbiorne wartości czułości i swoistości wyniosły 0.983 (95% CI 0.976-0.989) i 0.552 (95% CI 0.542-0.562). We wszystkich pracach czułość była wysoka i wahała się między 0.972 a 0.985. Swoistość była bardziej zróżnicowana i zawierała się w przedziale od 0.261 do 0.911. Diagnostyczny iloraz szans (DOR) wyniósł 51.020 (95% CI 15.241-170.79). Wartość AUC dla SROC wyniosła 0.938, potwierdzając tym samym przydatność tej klasyfikacji w stratyfikacji zmian ogniskowych w tarczycy.

W przeprowadzonej jednoczynnikowej meta-regresji istotne różnice w podgrupach stwierdziłem względem projektu badania (prospektywne vs retrospektywne) oraz miejsca z którego prace pochodziły (Korea vs inne). Zwracają uwagę istotnie wyższe parametry diagnostyczne dla prac prospektywnych swoistość 0.911, DOR 361.91 w porównaniu do prac retrospektywnych 0.263 i 23.023, czułość była nieco niższa 0.972 vs 0.985 ( $p < 0.0001$ ). W drugim przypadku prace pochodzące z Korei cechowały się niższymi parametrami diagnostycznymi swoistość 0.261, DOR 22.237 w porównaniu do prac z innych ośrodków (Chiny i Indie) 0.878 i 156.13, czułość była nieco wyższa 0.985 vs 0.978 ( $p = 0.0037$ ). Różnice w progu odcięcia, metodzie referencyjnej, roku publikacji, wielkości grupy badanej nie okazały się być istotne statystycznie.

Zwróciła moją uwagę wyraźnie wyższa swoistość w grupie prac z niższym progiem odcięcia 3/4a 0.874 vs 4a/4b 0.392 podczas gdy wartości czułości były zbliżone i wyniosły odpowiednio 0.979 i 0.971.

Z tej pracy wynika, że przypadku Kwak TIRADS stosowanie wyższego progu odcięcia może nie przynosić pozytywnego zysku diagnostycznego. Kwak TIRADS przy niższym progu odcięcia (3/4a) cechuje się wysoką czułością i swoistością pozwalając wykluczyć zmiany łagodne i zmniejszyć liczbę niepotrzebnych biopsji.

Podczas pierwszej meta-analizy na kilku etapach spotykałem problem nieokreślonych guzków tarczycy, które również były oceniane w oparciu o klasyfikację Kwak TIRADS. Dlatego też jako poszerzenie, uzupełnienie i kontynuacje badań nad tą klasyfikacją, **praca nr 3**, oceniłem przydatność klasyfikacji Kwak TIRADS w diagnostyce różnicowej zmian nieokreślonych tarczycy w odniesieniu do klasyfikacji Bethesda (*BSRTC Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*) dotyczących zmian kategorii III (*atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined Significance AUS/FLUS*), IV (*follicular neoplasm or suspicious for follicular neoplasm FN/SFN*), V (*suspicious for malignancy SM*). W sumie te kategorie stanowią heterogenną grupę rozpoznań liczącą 20-25% wszystkich wyników cytologii, stanowiąc tym samym wyzwanie dla klinicyistów.

Postępowanie chirurgiczne w tych przypadkach jest częste, jednakże ze względu na wysoki

odsetek zmian łagodnych w tej grupie sięgający do 80%, wydaje się być zasadne poszukiwanie narzędzia mogącego zredukować odsetek niepotrzebnych resekcji<sup>(3,26)</sup>. Spośród wszystkich dostępnych narzędzi diagnostycznych usg stanowi podstawowe narzędzie, które mogłoby pomóc w podejmowaniu decyzji w związku z dalszym postępowaniem, między innymi poszerzenia diagnostyki o BACC<sup>(8,27)</sup>.

W tej pracy również, zgodnie z założonym celem, po opracowaniu i ustaleniu tematu meta-analzy wykonałem systematyczny przegląd piśmiennictwa i meta-analizę zgodnie z wytycznymi PRISMA<sup>(24)</sup> w odniesieniu do zastosowania klasyfikacji Kwak TIRADS w diagnostyce różnicowej nieokreślonych zmian ogniskowych tarczycy u osób dorosłych, dla zachowania rzetelności uzyskanych wyników. Po wstępnej ocenie analizowanego tematu ustaliłem kryteria włączenia: nieokreślone zmiany ogniskowe u osób dorosłych; użycie klasyfikacji Kwak TIRADS w różnicowaniu zmian nieokreślonych; weryfikacja na podstawie badania histopatologicznego i/lub badania cytologicznego ale tylko w sytuacji ostatecznego rozpoznania np. po re-BACC BSRTC II lub VI, kontrola usg przez minimum 12 miesięcy gdy zmiana nie posiadała cech podejrzanych Kwak TIRADS 2 i 3; dane umożliwiające wykonanie obliczeń w tabelach przestawnych 2x2; prace opublikowane w języku angielskim i niemieckim. Niezależnie wraz z jednym ze współautorów przeszukałem cztery bazy piśmiennictwa (*PubMed, Cochrane database, ScienceDirect and EMBASE*) w zakresie roczników od stycznia 2009 (pierwsze prace dotyczące TIRADS pojawiły się w 2009 roku) do grudnia 2017 (do momentu zakończenia pierwszej meta-analzy, dalsze analiza trwała kolejny rok) posługując się tymi samymi zapytaniem 'TIRADS'; 'indeterminate cytology'; 'undetermined significance'; 'Bethesda system'; 'Bethesda category III'; 'Bethesda category IV'; 'Bethesda category V'; 'atypia of undetermined significance'; 'follicular lesion of undetermined significance'; 'follicular neoplasm'; 'suspicious for follicular neoplasm'; 'suspicious for malignancy'.

Podobnie jak w **pracy nr 2** wstępna ekstrakcja danych umożliwiła mi uzyskanie informacji dotyczących badanych grup (rok publikacji, kraj pochodzenia, liczba pacjentów, liczba guzków, średni wiek – w części prac autorzy podawali zakres wieku, dystrybucja płci; rodzaj pracy pro- vs retrospektywna; metoda referencyjna). Jak poprzednio do oceny jakościowej artykułów wykorzystałem narzędzie QUADAS-2<sup>(25)</sup>.

Ze względu na niejednorodność w badanych pracach posłużyłem się modelem z efektem zmiennym (*REM*). Jak poprzednio do oceny niejednorodności wykorzystałem wartość statystyki  $I^2$ . Wykres tunelowy posłużył mi do oceny możliwych błędów publikacji. Do oceny istotności asymetrii wykresu tunelowego posłużyłem się testem Begg i Mazumdar. Do ostatecznej oceny przydatności klasyfikacji Kwak TIRADS w różnicowaniu zmian nieokreślonych tarczycy posłużyłem się sumacyjnymi krzywymi ROC (*SROC*).

W dalszej analizie uzyskałem niejednorodność publikacji (oznacza to, że są różnice między

tymi pracami względem np. grupy pacjentów, sposobu weryfikacji rozpoznania, uzyskanych wyników, projektu badania) i podjąłem decyzje o przeprowadzaniu jednoczynnikowej meta-regresji, w oparciu o następujące czynniki: metoda referencyjna, wyniki BSRTC III vs III-V, punkt odcięcia 3/4a vs 4a/4b, celem określenia możliwych przyczyn.

W pierwszym etapie uzyskałem 298 potencjalnych publikacji. Wstępna ocena pozwoliła mi na odrzucenie 276 ze względu na inny przedmiot analizy, część była przeglądem systematycznym bądź stanowiło duplikaty prac, język był inny niż angielski i niemiecki.

Dalej wspólnie ze współautorem poddaliśmy ocenie 11 prac w oparciu o kryteria włączenia, z których 5 musiało zostać wykluczonych.

Ostatecznie do meta-analizy włączyliśmy 6 prac z łączną liczbą guzków równą 1096 z lat 2015-2017 i wszystkie dotyczyły retrospektywnej oceny zmian nieokreślonych tarczycy w oparciu o Kwak TIRADS. Liczność guzków w pracach różniła się w zakresie od 31 do 453. W czterech pracach jako metodą referencyjną autorzy posłużyli się wynikiem badania histologicznego, a w pozostałych dwóch wynikiem histologicznego, cytologicznego oraz aktywną kontrolą ultrasonograficzną trwającą minimum 12 miesięcy w przypadku zmian nie posiadających cech podejrzanych Kwak TIRADS 2 i 3 – zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia.

Zbiorcze wartości czułości i swoistości wyniosły 0.913 (95% CI 0.884-0.936) i 0.347 (95% CI 0.311-0.386). Diagnostyczny iloraz szans (DOR) wyniósł 5.832 (95% CI 2.517-13.515). Wartość AUC dla SROC wyniosła 0.7180, potwierdzając tym samym przydatność tej klasyfikacji w stratyfikacji nieokreślonych zmian ogniskowych w tarczycy.

W przeprowadzonej jednoczynnikowej meta-regresji istotne różnice w otrzymanych wynikach związane były jedynie z metodą referencyjną. Zwracają uwagę wyższe parametry diagnostyczne dla prac w których metodą referencyjną był tylko wynik badania histologicznego czułość 0.923 i DOR 10.491 vs 0.879 i 2.706. Swoistość była nieco niższa i wyniosła 0.322 vs 0.377 ( $p < 0.0316$ ). Uzyskane wyniki mogą prowadzić do wniosku, że w przypadku zmian nieokreślonych BSRTC III-V powinno się dążyć do histologicznej weryfikacji zmian ogniskowych, jednakże w tym momencie wydaje się być nieetyczne zalecenia częściowej bądź całkowitej tyroidektomii we wszystkich przypadkach.

Zwróciła moją uwagę wyraźna zmiana dystrybucji swoistości, ponad dwukrotne jej zwiększenie, w przypadku podwyższenia progu odcięcia z 3/4a na 4a/4b. Czułość niestety zmniejszyła się, ale nadal pozostała na wysokim poziomie 0.762. W takim przypadku stosowanie wyższego progu odcięcia dla klasyfikacji Kwak TIRADS dla nieokreślonych zmian ogniskowych tarczycy na podstawie uzyskanych wyników wydaje się być zasadne i może zmniejszyć ilość niepotrzebnych resekcji.

Autorzy zwrócili uwagę na fakt, że w przypadku raka pęcherzykowego, oraz wariantu

pęcherzykowego raka brodawkowatego wzorzec ultrasonograficzny często pokrywa się z kategorią Kwak TIRADS 3. Dlatego w tym przypadku wielkość guzka powinna być czynnikiem decydującym o dalszym postępowaniu. Częstość występowania raka pęcherzykowego tarczycy może się zwiększać w dużych guzkach, dlatego w ich przypadku i Kwak TIRADS 3 nie zawsze zaleca się podejścia zachowawczego i wydaje się być zasadne wykonanie re-BACC w przypadku stwierdzenia powiększania się zmiany.

Z uzyskanych danych wynika, że w przypadku zmian z rozpoznaniem AUS i obecnością cech podejrzanych Kwak TIRADS >3, oraz FLUS niezależnie od cech podejrzanych sugeruje się lobektomię<sup>(28)</sup>. W przypadku powtórnego rozpoznania AUS/FLUS po pierwszej BACC zaleca się rozważenie leczenia chirurgicznego niezależnie od obrazu ultrasonograficznego<sup>(29)</sup>. W sytuacji rozpoznania AUS/FLUS bez subkategoryzacji i TIRADS 3 postępowanie zachowawcze może być rozważone, natomiast w przypadku zmian BSRTC III-V i Kwak TIRADS>4a zaleca się postępowanie chirurgiczne<sup>(30)</sup>.

Powyższe prace stanowią oryginalne opracowanie problemu klasyfikacji Kwak TIRADS. Jest to pierwsza i jak do tej pory jedyna tak szeroka monotematyczna analiza poświęcona przydatności klasyfikacji Kwak TIRADS dostępna w piśmiennictwie obejmująca w sumie ponad 12,000 zmian ogniskowych. Obecnie chcąc odpowiedzieć na pytanie czy dana metoda diagnostyczna, klasyfikacja czy inne narzędzie diagnostyczne jest przydatne np. w stratyfikacji guzków tarczycy w sposób wiarygodny, należy przeanalizować dostępne dane w piśmiennictwie zgodnie z zalecanymi i przyjętymi standardami – wytyczne PRISMA, QUADAS-2, gwarantujące rzetelność przeprowadzonych analiz.

Do tej pory pojawiały się doniesienia oceniające przydatność tej klasyfikacji (Kwak TIRADS) w różnicowaniu zmian ogniskowych w tarczycy, jak również w szczególnej grupie zmian nieokreślonych tarczycy. W międzyczasie zostały opublikowane również dwie meta-analizy oceniające klasyfikację TIRADS, oraz pojedyncza oceniająca ją pośrednio w odniesieniu do zmian nieokreślonych BSRTC III<sup>(31-33)</sup>. W cytowanych trzech meta-analizach autorzy nie oceniali konkretnej klasyfikacji TIRADS łącząc je i traktując różne jej warianty jako równo cenne w rozumieniu diagnostycznym. W pierwszej pracy będącej badaniem pilotażowym do dalszej analizy (w momencie planowania badań oceniłem dwie najczęściej stosowane klasyfikacje Kwak TIRADS i Horvath TIRADS oraz kolejne dwie Park TIRADS o najlepszych parametrach diagnostycznych, oraz Russ TIRADS wykorzystującą dodatkowo Elastografię Odkształceń Względnych) wykazałem, że różnice w tych klasyfikacjach istnieją i są istotne, szczególnie w odniesieniu do drugiej co do częstości stosowania przez autorów, Horvath TIRADS. Różnice pojawiają się nie tylko w stosunku do uzyskiwanych wyników, ale i szczególnie w odniesieniu do samego konceptu TIRADS. Dlatego też ujednoclenie i wspólne

ocenie wszystkich odmian wydaje się być nieuzasadnione i może być obarczone błędem wpływającym na uzyskiwane wyniki w tych pracach. Z przeprowadzonych przeze mnie meta-analiz wynika, że nawet w przypadku oceny homogennej grupy prac dotyczącej jednej klasyfikacji mogą wystąpić niejednorodności wpływające na uzyskiwane wyniki (np. projekt badania, kraj pochodzenia). Dzięki przeprowadzonej dokładnej analizie homogennej grupy prac można w precyzyjny sposób ustalić czynniki mające wpływ na ten fakt oraz dokładnie poznać cechy danej klasyfikacji.

Z niniejszego opracowania opublikowanego cyklu prac wynika, że :

- klasyfikacja Kwak TIRADS ze względu na jej prostotę, może stanowić użyteczne narzędzie do stratyfikacji guzków tarczycy w wolu guzkowym oraz poprawić komunikację z klinicystami,
- klasyfikacja Kwak TIRADS jest przydatna w różnicowaniu zmian ogniskowych w wolu guzkowym,
- klasyfikacja Kwak TIRADS w porównaniu do Horvath, Park i Russ TIRADS, w oparciu o krzywe ROC, jest najlepsza w różnicowaniu zmian ogniskowych w wolu guzkowym,
- klasyfikacja Kwak TIRADS przy progu odcięcie 3/4a charakteryzuje się wysokimi czułością i swoistością pozwalając tym samym na zmniejszenie ilości niepotrzebnych biopsji,
- klasyfikacja Kwak TIRADS pozwala na wykluczenie zmian łagodnych z grupy zmian nieokreślonych oraz zmniejszenie odsetka niepotrzebnych resekcji,
- stwierdza się zysk diagnostyczny z przesunięcia progu odcięcia z 3/4a na wyższy 4a/4b w przypadku zmian nieokreślonych,
- w przypadku zmian nieokreślonych i Kwak TIRADS  $\leq 3$  (z wykluczeniem zmian dużych  $> 20\text{mm}$  oraz zmian o pęcherzykowych o nieokreślonej istotności - FLUS) zaleca się podejście zachowawcze z kontrolą ultrasonograficzną.
- w przypadku dużych zmian nieokreślonych i Kwak TIRADS 3 ze względu na wyższe ryzyko raka pęcherzykowego oraz częstego pokrywania się wzorca ultrasonograficznego dla raka pęcherzykowego i wariantu pęcherzykowego raka brodawkowatego z kategorią Kwak TIRADS 3, nie zaleca się podejścia zachowawczego i wydaje się być zasadne wykonanie re-BACC w przypadku stwierdzenia powiększania się zmiany.
- w przypadku zmiany z atypią o nieokreślonej istotności (AUS) z obecnością cech podejrzanych Kwak TIRADS  $\geq 4a$  lub zmiany pęcherzykowej o nieokreślonej istotności (FLUS) niezależnie od obecności cech podejrzanych można rozważyć lobektomię<sup>(28)</sup>,
- w przypadku zmian AUS/FLUS po re-BACC i powtórny wyniku AUS/FLUS zaleca się postępowanie chirurgiczne, niezależnie od obrazu ultrasonograficznego<sup>(29)</sup>,
- w przypadku zmian z rozpoznaniem AUS/FLUS bez subkategoryzacji (wielkość  $< 20\text{mm}$ ) i

Kwak TIRADS 3 postępowanie zachowawcze może być rozważone, natomiast w przypadku zmian BSRTC III-V i Kwak-TIRADS >4a zaleca się postępowanie chirurgiczne<sup>(30)</sup>.

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

Moje zainteresowanie dotyczące potencjału diagnostycznego ultrasonografii i szerokiego jej zastosowania.

### Klasyfikacja TIRADS

W zespole badawczym, w którym pracowałem, podjęliśmy próbę stworzenia klasyfikacji TIRADS w oparciu o zebrany prospektywnie materiał 208 pacjentów oceniając 305 guzków. Do oceny wykorzystano prezentację B-mode oraz nowej generacji elastografię odkształceń względnych (*Strain Elastography SE*) w porównaniu do tej użytej w **pracy 1**. Ocena zmian ogniskowych przed planowanym leczeniem operacyjnym została wykonana zgodnie z Rekomendacjami Polskich Towarzystw Naukowych przygotowanymi z inicjatywy Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych z 2018 roku w połączeniu z badaniem SE. Oceniliśmy budowę zmian, echogeniczność, granice, kształt, obecność zwapnień, torebkę gruczołu i wielkość zmian. Do oceny wyniku badania SE posłużyliśmy się czterostopniową skalą Asteria<sup>(34)</sup>. W uzyskanych wynikach stwierdziliśmy zwiększone ryzyko złośliwości w przypadku gdy zmiana ogniskowa była > 50% lita, była bardzo niskiej echogeniczności, miała źle określone granice, posiadała mikro- i makrozwapnienia, była wyższa niż szersza, nie stwierdzano obecności halo bądź było ono niekompletne, stwierdzano cechy nacieku na torebkę gruczołu oraz w elastografii stwierdzono kategorię 4 wg skali Asteria. Analiza wieloczynnikowa obrazu B-mode wskazała, że źle określone granice zmiany (OR 10.77), bardzo niska echogeniczność (OR 5.12), makrozwapnienia (OR 4.85), naciekanie torebki gruczołu (OR 3.2), makrozwapnienia (OR 3.01) i twardego charakteru zmiany w SE (OR 6.85) były związane z wyższym ryzykiem złośliwości. Ponadto analiza ta wykazała, że połączenie dwóch cech zwiększa OR, a najlepszą kombinacją okazało się być połączenie źle określonych granic oraz Asteria 4 (OR 20.21). Co ciekawe dodanie trzeciej cechy nie wpływało na zwiększenie OR.

Elastografia odkształceń względnych (*SE*) zwiększa przewidywane ryzyko zmiany złośliwej mogąc powodować w efekcie zmianę postępowania i konieczność poszerzenia diagnostyki. Na podstawie uzyskanych danych wynika, że Asteria 4 jako samodzielny parametr pozwala na przydzielenie kategorii TIRADS 4, ale w przypadku współwystępowania cech wysokiego ryzyka pozwala przesunąć taką zmianę do kategorii TIRADS 5. Źle zdefiniowane brzegi stanowiły



najsilniejszą cechą pozwalającą, w przypadku jej stwierdzenia, na przypisanie litej zmianie kategorii TIRADS 5. Największą dokładność diagnostyczną stwierdzono w przypadku połączenia następujących cech: wieku (poniżej 34), źle zdefiniowanych granic, bardzo niskiej echogeniczności, naciekania torebki, mikrozwapnień oraz kategorii Asteria 3 i 4 (czułość 69.39%, swoistość 92.24%, PPV 82.93%, NPV 86.55%, ACC 85.57%, AUC 0.871).

Dobruch-Sobczak KS, Krauze A, Migda B, Mlosek K, Słapa RZ, Bakuła-Zalewska E, Adamczewski Z, Lewiński A, Jakubowski W, Dedecjus M. (2019) Integration of Sonoelastography Into the TIRADS Lexicon Could Influence the Classification. *Front. Endocrinol.*, 11 March 2019 <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00127> (IF=3.519)

### Klasyfikacja GI-RADS

W tej pracy celem była przedoperacyjna ocena zmian przydatków za pomocą klasyfikacji GI-RADS (*Gynecological Imaging Reporting and Data System*) i weryfikacja czy ocena antygenu CA-125 wpływa na możliwości diagnostyczne tej klasyfikacji.

Ostatecznie do tego badania włączyliśmy 215 kobiet z guzami jajników ocenionych w oparciu o klasyfikację GI-RADS w połączeniu z poziomem antygenu CA-125 przy predykcji złośliwego charakteru zmian. Wszystkie zmiany były weryfikowane w badaniu histologicznym. Ostatecznie do kategorii 2 przydzieliliśmy 2 zmiany (0.9%), 118 zmiany określono jako GI-RADS 3 (54.9%), 86 jako GI-RADS 4 (40.0%) i 9 zmian jako GI-RADS 5 (4.2%). Czuość, swoistość, PPV, NPV ACC oraz OR dla tej klasyfikacji wyniosły odpowiednio 94.3, 72.2, 52.6, 97.5, 77.7% i 43.3. (95% CI 12.0-146.0). Te same parametry po wzbogaceniu klasyfikacji GI-RADS o poziom CA-125 wyniosły 66.0, 93.8, 77.8, 89.4, 87.0% i 29.6 (95% CI 12.6-69.6) ( $p < 0.001$ ). Dla samego poziomu CA-125  $> 30$  IU/ml parametry te wyniosły 70.0, 80.3, 53.8, 89.1, 77.7% i 9.5 (95% CI 4.6-19.6) ( $p < 0.0001$ ). Poza tym klinicznie 47.8% nie zgłaszało objawów, u 36.5% wystąpił ból pleców, w 5.2% widoczne było zwiększenie obwodu brzucha, 4.3% pacjentek miało nieregularne miesiączki, a 2.6% zgłaszało zaparcia.

Ostatecznie, stwierdzono 152 zmiany łagodne i 18 zmian złośliwych w grupie kobiet niskiego ryzyka (GI-RADS 1-3 i GI-RADS 4 + CA-125  $< 30$  IU/ml) oraz 10 zmian łagodnych i 35 złośliwych w grupie wysokiego ryzyka (GI-RADS 4 + CA125  $> 30$  IU/ml i GI-RADS 5). Ostatecznie klasyfikacja GI-RADS cechowała dobrymi parametrami diagnostycznymi w przedoperacyjnym różnicowaniu zmian ogniskowych jajników. Wzbogacenie jej o poziom antygenu CA-125 poprawiło swoistość, dodatnią wartość predykcyjną (PPV) oraz dokładność diagnostyczną (ACC) w trakcie oceny przedoperacyjnej.

Migda M, Migda B, Migda MS, Kierszk M, Katarzyna G, Maleńczyk M. (2018) Diagnostic value of the gynecology imaging reporting and data system (GI-RADS) with the ovarian malignancy marker CA-125 in preoperative adnexal tumor assessment. J Ovarian Res. 2018 Nov 3;11(1):92. doi: 10.1186/s13048-018-0465-1.(IF=2.367)

#### Ultrasonografia w badaniach skóry sromu

Aktualnie do oceny struktur sromu stosowana jest ocena makroskopowa, badanie fizykalne, vulvoskopia, badania mikrobiologiczne próbek pobranych z powierzchni skóry oraz biopsja. Leczenie patologii sromu najczęściej bazuje w oparciu o subiektywną ocenę lekarza prowadzącego oraz doświadczenie własne. Za cel główny postanowiono sprawdzić czy ultrasonografia wysokich częstotliwości wykorzystywana w badaniu innych okolic skóry, może okazać się przydatna w ocenie skóry sromu.

Od 2016 roku czynnie uczestniczyłem w badaniu dotyczącym oceny ultrasonograficznej skóry sromu. Pierwszym etapem było sprawdzenie czy ta technika jest możliwa do zastosowania w przypadku sromu ze względu na wielkość okolicy, warunki badania (wykorzystywana głowica mechaniczna aparatu Episcan firmy LongPort International UK jest całościowo większa w porównaniu do klasycznej głowicy typu convex, natomiast czoło tej głowicy jest zdecydowanie krótsze i wynosi ok 10mm). Samo badanie jest też trudniejsze w porównaniu do klasycznej ultrasonografii, dlatego że jest to głowica mechaniczna z szybkością odświeżania obrazu 1 klatki/s. Dlatego też w pierwszej pracy postawiliśmy za cel opracowanie metody badania oraz możliwości wizualizacji poszczególnych struktur sromu: naskórka, skóry właściwej, tkanki podskórnej, oraz przydatków skóry: mieszki włosowe, gruczoły i naczynia krwionośne. Grupę badaną stanowiło 50 kobiet w wieku 18-81 lat, z czego 22 kobiety były przed menopauzą a pozostałe po okresie menopauzy, bez widocznych klinicznie zmian patologicznych w obrębie skóry sromu. Oceniono wargi łonowe, wargi sromowe większe, wargi sromowe mniejsze, łechtaczkę, okolicę ujścia cewki moczowej oraz okolicę spoidła tylnego. Analizie statystycznej poddano grubość naskórka i skóry właściwej warg sromowych większych, warg sromowych mniejszych oraz warg łonowych. To badanie pozwoliło na ustalenie prawidłowej metody badania oraz potwierdzenie możliwości wizualizacji poszczególnych warstw sromu. Aktualnie badania są kontynuowane, a wyniki uzyskane do tej pory są w opracowaniu.

Migda MS, Migda M, Migda B, Słapa RZ, Młosek RK. Feasibility of using high-frequency skin ultrasound (HFSU) in vulvar skin assessment – initial report with the description of HFSU anatomy. GinekPol.2016,87,19-25 (IF=0.576)

### Ultrasonograficzna ocena nadnerczy

Prace dotyczące ultrasonograficznej oceny nadnerczy były efektem realizowanego grantu N N402 4812 39 „Wizualizacja i różnicowanie w chorobach nadnerczy z zastosowaniem ultrasonograficznego środka kontrastującego drugiej generacji oraz nowych technik ultrasonograficznych”, którego byłam wykonawcą.

Pierwsza praca dotyczyła wykorzystania ultrasonograficznych środków kontrastujących (UŚK) w ocenie niezłośliwych zmian ogniskowych nadnerczy. W tym celu posłużono się obrazowaniem parametrycznym. Grupę badawczą stanowiły 34 zmiany niezłośliwe stwierdzone u 29 pacjentów. Do oceny posłużono się wzorcami obrazu parametrycznego czasu napływu UŚK do gruczołu. Do ostatecznej weryfikacji posłużyliśmy się obrazami TK, MR oraz wynikami badań laboratoryjnych i/lub wynikami badań histologicznych. W analizowanej grupie zmian stwierdzono 12 gruczolaków, 10 przypadków guzkowego rozrostu nadnerczy, 7 myelolipoma, 3 zmiany o charakterze guza chromochłonnego, po jednym naczyniaku z krwakiem oraz torbiel. Wzorzec obwodowego warstwowego napływu UŚK charakteryzował się 100% czułością i 83% swoistością dla rozpoznawania rozrostu guzkowego w porównaniu z gruczolakami. Obrazowanie parametryczne z wykorzystaniem UŚK pozwalało na dokładne zróżnicowanie guzkowego rozrostu nadnerczy z gruczolakami i ta technika mogłaby stanowić uzupełnienie dla TK i MR.

Slapa R, Kasperlik-Zaluska AA, Migda B, Otto M, Jakubowski WS. Application of parametric ultrasound contrast agent perfusion studies for differentiation of hyperplastic adrenal nodules from adenomas—Initial study. *European Journal of Radiology* 84 (2015) 1432-1435 (IF=2.593)

W drugiej pracy celem była ocena przydatności elastografii fali poprzecznej (SWE) w diagnostyce zmian łagodnych nadnerczy. Badaną grupę stanowiło 13 pacjentów i łączna liczba 16 zmian ogniskowych nadnerczy. Posłużono się SWE w celu oceny swoistości tych zmian, natomiast ostateczne rozpoznanie były postawione w oparciu o badania TK, MR, badań biochemicznych, operacji bądź aktywne monitorowanie przez ponad rok. W analizowanej grupie stwierdzono 6 zmian ogniskowych o typie guzkowego rozrostu nadnerczy, 6 gruczolaków, 3 torbiele i 1 myelolipoma. Obraz elastogramu dla SWE uzyskano dla wszystkich zmian litych, w przeciwieństwie do zmian torbielowatych, zgodnie z zasadą, że fala poprzeczna nie rozchodzi się w płynie. Badanie z użyciem SWE, w przypadku jej dostępności, jest możliwe do wykonania w odniesieniu do nadnerczy. Może być zastosowana w trakcie badań

ultrasonograficznych jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej. Technika ta wykazała potencjał dla różnicowania litych i torbielowatych zmian ogniskowych nadnerczy, co w niektórych przypadkach może skracać tor diagnostyczny.

Ślapa RZ, Kasperlik-Zaluska AA, **Migda B**, Jakubowski WS. Shear wave elastography of adrenal masses is feasible and may help to differentiate between solid and cystic lesions – an initial report. Endokrynologia Polska DOI: 10.5603/EP.2014.0017 Tom/Volume 65; Numer/Number 2/2014 ISSN 0423–104X (IF=0.993)

W trzeciej pracy oceniono echogeniczność zmian ogniskowych nadnerczy z zastosowaniem nowych technik ultrasonograficznych. Badanie stanowiło retrospektywną ocenę grupy 34 zmian łagodnych u 29 pacjentów. Ocenie został poddany zebrany materiał w prezentacji B-mode z użyciem nowych technik ultrasonograficznych: obrazowania harmonicznego i obrazowania złożonego przestrzennie. Analizie poddano wielkość zmian, echogeniczność oraz jednorodność. Oceniono w sumie 12 gruczolaków, 10 przypadków guzkowego rozrostu kory nadnerczy, 7 guzów myelolipoma, 3 guzy chromochłonne, naczyniak z krwawieniem oraz torbiel. Nie stwierdziliśmy istotnej różnicy w wielkości pomiędzy guzkowym rozrostem kory nadnerczy a gruczolakami. Wykazano możliwość różnicowania rozrostu guzkowego kory nadnerczy oraz gruczolaka z zastosowaniem parametru hipoechogeniczności lub jednorodności z czułością i swoistością równymi odpowiednio 100% i 41,7%. Im większy był guz nadnercza, tym częściej zmiany okazywały się mieć mieszaną i niejednorodną echogeniczność ( $P < 0.05$ ; AUC odpowiednio 0.832 i 0.805). Ostatecznie stwierdzono, że obraz guza koreluje z jego wielkością. Badanie ultrasonograficzne poza niewątpliwą korzyścią w wykrywaniu i monitorowaniu guzów nadnerczy może pozwalać na różnicowanie w zakresie zmian o łagodnym charakterze, jednakże w sytuacjach przypadkowo wykrytych zmian obowiązuje algorytm oceny nadnerczowych incydentaloma, oparty na badaniach TK i MR.

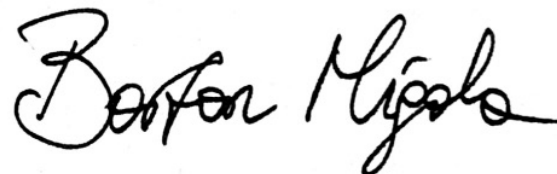
Ślapa RZ, Kasperlik-Zaluska AA, **Migda B**, Dobruch–Sobczak K, Jakubowski WS. Echogenicity of benign adrenal focal lesions on imaging with new ultrasound techniques – report with pictorial presentation. Journal of Ultrasonography 2015; 15: 359-367 (MNI<sub>SW</sub>=10)

Podsumowanie dorobku:

Jestem autorem lub współautorem 35 streszczeń i wystąpień (19 zagranicznych i 16 krajowych), 28 publikacji naukowych, oraz dwóch rozdziałów w monografii których łączny współczynnik oddziaływania wynosi **IF=24,631 MNiSW 385** (w tym **IF=7.368** to monotematyczny cykl 3 publikacji na temat „Ocena przydatności klasyfikacji zmian ogniskowych tarczycy Kwak TIRADS” oraz **17.263** pozostałe prace). Po doktoracie liczba punktów **MNiSW 140** i **IF=15.732**

**LICZBA CYTOWAŃ** z bazy **Web of Science** z dn. 27.03.2019 wynosi  
(bez autocytowań) **29**,

**Indeks Hirscha** z bazy **Web of Science** z dn. 27.03.2019 = **5**

Handwritten signature in black ink, reading "Bartosz Mięsko".

Piśmiennictwo:

1. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules--managing an epidemic. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(5):1938-1940.
2. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
3. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules--2016 Update. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016;22(5):622-639.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
5. Jarzab B, Dedecjus M, Slowinska-Klencka D, Lewinski A, Adamczewski Z, Anielski R, et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynol Pol*. 2018;69(1):34-74.
6. Sidoti M, Marino G, Resmini E, Augeri C, Cappi C, Cavallero D, et al. The rational use of fine needle aspiration biopsy (FNAB) in diagnosing thyroid nodules. *Minerva endocrinologica*. 2006;31(2):159-172.
7. Morris LF, Ragavendra N, Yeh MW. Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. *World J Surg*. 2008;32(7):1253-1263.
8. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(3):687-691.
9. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med*. 2004;23(11):1455-1464.
10. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008;247(3):762-770.
11. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(5):1748-1751.
12. Park JY, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, et al. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19(11):1257-1264.
13. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892-899.
14. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;168(5):649-655.
15. Choi YJ, Baek JH, Baek SH, Shim WH, Lee KD, Lee HS, et al. Web-Based Malignancy Risk Estimation for Thyroid Nodules Using Ultrasonography Characteristics: Development and Validation of a Predictive Model. *Thyroid*. 2015;25(12):1306-1312.
16. Schenke S, Rink T, Zimny M. TIRADS for sonographic assessment of hypofunctioning and indifferent thyroid nodules. *Nuklearmedizin*. 2015;54(3):144-150.
17. Xu SY, Zhan WW, Wang WH. Evaluation of Thyroid Nodules by a Scoring and Categorizing Method Based on Sonographic Features. *J Ultrasound Med*. 2015;34(12):2179-2185.
18. Aleksandrov Y, Beliakov I, Sergeeva E, Sokolova E, Yanovskaya E. The complexity of the application TIRADS. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2016;37(S 01):SL2\_1.
19. Ha EJ, Moon W-J, Na DG, Lee YH, Choi N, Kim SJ, et al. A Multicenter Prospective Validation Study for the Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System in Patients with Thyroid Nodules. *Korean journal of radiology*. 2016;17(5):811-821.
20. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRAD. *European thyroid journal*. 2017.
21. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017.
22. Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Dighe M, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(1):4-26.
23. Migda B, Migda M, Migda AM, Bierca J, Slowinska-Srzednicka J, Jakubowski W, et al. Evaluation of

- Four Variants of the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) Classification in Patients with Multinodular Goiter. *Endokrynol Pol.* 2018.
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine.* 2009;151(4):264-269, W264.
  25. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine.* 2011;155(8):529-536.
  26. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer (vol 20, pg 674, 2010). *Thyroid.* 2010;20(8):942-942.
  27. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB, Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2003;22(10):1083-1090.
  28. Yoon JH, Kwon HJ, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Subcategorization of atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS): a study applying Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS). *Clinical endocrinology.* 2016;85(2):275-282.
  29. Park VY, Kim EK, Kwak JY, Yoon JH, Moon HJ. Malignancy risk and characteristics of thyroid nodules with two consecutive results of atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance on cytology. *Eur Radiol.* 2015;25(9):2601-2607.
  30. Maia FF, Matos PS, Pavin EJ, Zantut-Wittmann DE. Thyroid imaging reporting and data system score combined with Bethesda system for malignancy risk stratification in thyroid nodules with indeterminate results on cytology. *Clinical endocrinology.* 2015;82(3):439-444.
  31. Wei X, Li Y, Zhang S, Gao M. Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) in the diagnostic value of thyroid nodules: A systematic review. *Tumor Biology.* 2014;35(7):6769-6776.
  32. Wei X, Li Y, Zhang S, Gao M. Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. *Head & neck.* 2016;38(2):309-315.
  33. Gao L-Y, Wang Y, Jiang Y-X, Yang X, Liu R-Y, Xi X-H, et al. Ultrasound is helpful to differentiate Bethesda class III thyroid nodules: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2017;96(16):e6564.
  34. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid.* 2008;18(5):523-531.