

Lek. Anna Skowrońska-Szcześniak

**Ocena przydatności przedoperacyjnego badania  
ultrasonograficznego u chorych z chorobą guzkową  
tarczycy oraz z nadczynnością przytarczyc**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

**Promotor: Dr hab. n. med. Urszula Ambroziak  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Warszawa 2023**

## 2. STRESZCZENIE

Choroba guzkowa tarczycy wraz z nadczynnością przytarczyc tworzą jedne z najczęstszych patologii endokrynnych. Podstawą i wartościową techniką obrazowania w postępowaniu diagnostyczno – terapeutycznym, w obu tych schorzeniach, jest badanie ultrasonograficzne. W chorobie guzkowej, USG selekcjonuje i wskazuje zmiany wymagające poszerzenia diagnostyki, natomiast w nadczynności przytarczyc ma za zadanie zlokalizować patologiczny gruczoł, ograniczając zasięg pola operacyjnego i przyczyniając się do zminimalizowania efektów działań chirurgicznych. Z kolei, proces diagnostyczny dotyczący obrazowania w chorobach przytarczyc jest dość niejasny i nierzadko dostarczający wątpliwości na każdym etapie postępowania. Nieodłączną wadą każdego obrazowania ultrasonograficznego, w tym również szyi i tarczycy, jest duża zmienność oceny wyników zależna od operatora oraz warunków technicznych. Przez to, wyniki mogą wykazywać rozbieżności i znaczne różnice w ocenie nawet tego samego narządu.

Celem niniejszej pracy była ocena roli i wpływu badania ultrasonograficznego wykonanego w ośrodku referencyjnym przez operatora z doświadczeniem w obrazowaniu obu wspomnianych chorobach. Prace podzielono na dwie części: pierwszą dotyczącą oceny chorych przed leczeniem operacyjnym tarczycy oraz drugą, która obejmowała pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu z powodu nadczynności przytarczyc. Badanie wykonano do tygodnia przed planowanym leczeniem operacyjnym. Analizie poddano wpływ na leczenie operacyjne, znaczenie oraz dodatkowe korzyści i możliwości, które może przynieść wspomniane dodatkowe badanie USG.

W części dotyczącej pacjentów przed planowaną resekcją tarczycy, do prospektywnej oceny zakwalifikowano 202 pacjentów, wśród których łącznej ocenie ultrasonograficznej poddano 335 zmian. Badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego potwierdziło w 264 (79%) guzkach charakter niezłośliwy, natomiast u pozostałej części (21%, n=71) rozpoznano raka tarczycy (RT). Rozpoznanie histopatologiczne występujące w guzkach łagodnych, najczęściej obejmowały zmiany koloidowe (70%, n=185) oraz hiperpalstyczne (25%, n=66). W grupie nowotworowej dominował typ brodawkowaty raka tarczycy (*ang. papillary thyroid cancer – PTC*) (80%, n=57), w dalszej kolejności rdzeniasty (*ang. medullary thyroid cancer – MTC*) (6%, n=4), pęcherzykowy (*ang. follicular thyroid cancer - FTC*) (6%, n=4), przerzuty do tarczycy (4%, n=3) oraz chłoniak (4%, n=3). Średnia ilość guzków poddanych ocenie i przypadająca na pacjenta wynosiła 1.5 ( $\pm 1.1$ , zakres: 1-6 zmian/pacjenta). W obu grupach –

pacjenci z rozpoznaniem raka tarczycy oraz ze zmianami nienowotworowymi – pod względem liczebności dominowały kobiety, których udział procentowy wynosił odpowiednio: 82% (n=89) oraz 72% (n=67).

Analiza obrazów ultrasonograficznych wykazała, iż w ponad połowie przypadków zmiany łagodne prezentowały cechy hiper/normoechogenne (54%, n=143), strukturę mieszaną (58%, n=153), równe granice (89%, n=235) oraz owalny kształt (88%, n=232). Przeciwnie, zmiany złośliwe w większości posiadały głęboko obniżoną echogeniczność (68%, n=48), litą strukturę (90%, n=64), nierówne brzegi (89%, n=63) oraz nieregularny kształt (56%, n=40). Mikrozwapnienia dotyczyły 68% zmian o charakterze nowotworowym. Zmiany nowotworowe innych typów niż PTC cechował różnorodny przekrój obrazów i nakładanie cech ultrasonograficznych łączonych z niezłośliwym charakterem.

Wykazano wysoką przydatność diagnostyczną polskiej modyfikacji skali EU-TIRADS (EU-TIRADS-PL). Czulość dla rozpoznania RT wynosiła 100% i 98.9% w klasie 4 i 5 przy wartości predykcyjnej ujemnej: 100% i 98.9%, swoistości i PPV odpowiednio: 98.5%, 94.4% oraz 71.5% i 40.3%. Nieco niższe wyniki zaobserwowano w ocenie, innych niż PTC, rodzajów RT: EU-TIRADS-PL w klasie 5 wynosił: czulość 78.6%, swoistość 71.5%, PPV 100%, NPV 78.6%. Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej wykazała, że spośród analizowanych parametrów ultrasonograficznych nierówne granice (OR,8.1), głęboko obniżona echogeniczność (OR,7.5), kształt „wyższy niż szeroki” (OR,6.9) oraz szczególnie obecność mikrozwapnień (OR,35.8) były związane z istotnie wyższym ryzykiem złośliwości. Podobne wnioski uzyskano w odniesieniu do ultrasonograficznych cech nacieku pozatarczycowego (OR,57.6) oraz obecności patologicznych węzłów chłonnych (OR,35.3), jednakże cechy te, w każdym przypadku współwystępowały z innymi, wspomnianymi wcześniej cechami podwyższającymi ryzyko złośliwości. Wśród danych klinicznych młody wiek oraz rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (*ang. autoimmune thyroid disease - AITD*) były niekorzystnymi czynnikami występowania raka tarczycy, z kolei obecność wola guzkowego zmniejszało ryzyko rozpoznania nowotworu.

W drugiej części, do prospektywnej oceny włączono 257 pacjentów z rozpoznaniem nadczynności przytarczyc i zakwalifikowanych do resekcji zmienionych chorobowo przytarczyc. Dominowali chorzy z rozpoznaniem pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP), stanowiąc 81% grupy (n=209), kolejno pacjenci z wtórną i trzeciorzędową nadczynnością (WNP/TNP) (10%, n=26) oraz z zespołem MEN-1 (8.5%, n=22). Wśród pacjentów z PNP dominowały kobiety (86%, n=180), zakwalifikowane do operacji

między 5-7 dekadą życia; we wtórnej i trzeciorzędowej nadczynności kobiety stanowiły jedynie 23% (n=6); w zespole MEN-1 – 45% (n=10) i chorzy operowani byli między 3. a 5. dekadą życia.

Analizy dotyczące przydatności diagnostycznej ultrasonografii oraz 99mTc-MIBI w prawidłowej lokalizacji nadczynnych przytarczyc wykazały następujące wyniki: czułość USG odpowiednio 86.4%, 56.8% i 65.5%, przy swoistości 98%, 50% i 78.6%; 99mTc-MIBI 61.3%, 41.9% i 57.9%, przy swoistości wynoszącej: 96.7%, 100% i 90.9%. Wyszczególniono w częściach analiz, podgrupę chorych z rozpoznaniem PNP na podłożu choroby jednogruzołowej (*ang. single gland disease – SGD*), w której prawidłowa lokalizacja ma kluczowe znaczenie dla rozległości zakresu operacyjnego. Uzyskano następujące parametry diagnostyczne: USG – czułość – 94.3%, swoistość – 97.9%; PPV – 93.8%, NPV – 98.1%; 99mTc-MIBI – czułość – 70.6%, swoistość – 98.4%, PPV – 93%, NPV – 91.8%. Czułość badania USG przewyższała badanie scyntygraficzne w każdej z analizowanych grup, przy czym 99mTc-MIBI cechowała wyższa swoistość wyników, szczególnie w nadczynnościach wielogruzołowych (*ang. multiple gland disease – MGD*). Istotnym ograniczeniem badania ultrasonograficznego były dodatkowe, współistniejące choroby tarczycy, które szczególnie często były obserwowane w grupie wyników fałszywie negatywnych (*ang. false negative - FN*) i pozytywnych (*ang. false positive – FP*).

Wśród czynników w sposób istotny wpływający na prawidłowość lokalizacji zaobserwowano zależność pomiędzy wyższą czułością badania USG oraz scyntygrafii 99mTc-MIBI z lokalizacją nadczynnych przytarczyc w kwadrantach dolnych oraz zmianach potwierdzonych w histopatologii jako gruczolaki. Z kolei, na podstawie analizy krzywej ROC, wykazano, że wartości przedoperacyjnego stężenia PTH oraz kalcemii nie były predyktorami wyższej czułości diagnostycznej, zarówno w USG oraz scyntygrafii 99mTc-MIBI [wartości pola pod krzywą ROC (*ang. area under curve – AUC*) wynosiły odpowiednio 0.512 i 0.457]. Wielkość gruczołu definiowana zarówno jako parametr ultrasonograficzny (objętość wyliczana za pomocą wzoru na nieregularną elipsoidę, maksymalny wymiar podłużny (MWP) oraz uzyskane z leczenia operacyjnego (objętość, maksymalny wymiar) nie były czynnikami wpływającymi na prawidłową wizualizację w obu technikach obrazowych. Dodatkowo, jednoczynnikowa analiza regresji logistycznych wykazała wyższe prawdopodobieństwo prawidłowej lokalizacji w USG, w grupie pacjentów z wyższymi wartościami przedoperacyjnymi fosfatazy zasadowej (*ang. alkaline phosphatase – ALP*).

Analiza obrazów ultrasonograficznych naczynnych przytarczyc wykazała znaczną heterogenność i zróżnicowanie morfologii obrazów szczególnie w grupach chorych z pierwotnym oraz wtórnym rozrostem (WNP/TNP, z. MEN-1), ale również w grupie chorych z PNP. Wykazano również istotne ultrasonograficzne różnice pomiędzy gruczolakami i zmianami hiperplastycznymi. Stopień nasilenia naczynności przytarczyc w PNP był związany z określonymi cechami ultrasonograficznymi - stopniem zróżnicowania morfologii, unaczynienia oraz obecnością części torbielowatej. Podobnych zależności nie stwierdzono w pozostałych grupach (WNP/TNP i z. MEN-1). Badanie ultrasonograficzne na etapie przedoperacyjnym wskazało dwie zmiany wymagające pilnego poszerzenia diagnostyki, które potwierdzono jako rak tarczycy.

Podsumowując, ultrasonografia wykonana w ośrodku referencyjnym przez operatora z doświadczeniem w obrazowaniu patologii tarczycy i przytarczyc jest wartościowym i przydatnym badaniem diagnostycznym.