

# Ultrasonograficzna charakterystyka wola guzkowego w polskiej populacji pacjentów z uwzględnieniem oceny ryzyka procesu nowotworowego

## Ultrasound characteristic of a Polish patient population with nodular goiter, with estimation of risk factors of malignancy

Maciej Jędrzejowski

*Praca na stopień doktora nauk medycznych wykonana w Akademii Medycznej w Warszawie*

*Promotor:*

*Prof. dr hab. med. Ewa Bar-Andziak*

*Warszawa 2006*

### Streszczenie:

Badanie ultrasonograficzne odgrywa istotną rolę w ocenie wielkości tarczycy oraz obecności zmian ogniskowych, cechuje się jednak mniejszą przydatnością w ocenie ryzyka nowotworowego guzków tarczycy. Powszechnie zaakceptowanym sposobem weryfikacji zmian ogniskowych pod kątem obecności procesu nowotworowego jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa, zajmująca obecnie kluczową pozycję w algorytmie postępowania diagnostycznego. Biopsja tarczycy wykonywana jest z reguły pod kontrolą usg, co umożliwia zwiększenie dokładności badania, a w przypadku wola wieloguzkowego wybór najbardziej podejrzanej zmiany ogniskowej. Ultrasonograficzne kryteria kwalifikacji guzków tarczycy do biopsji są przedmiotem kontrowersji i nie zostały dotychczas jednoznacznie określone.

Celem pracy było dokonanie szczegółowej ultrasonograficznej charakterystyki populacji pacjentów z wolem guzkowym w Polsce, określenie przydatności elementów badania ultrasonograficznego w ocenie ryzyka procesu nowotworowego oraz podjęcie próby ustalenia algorytmu kwalifikacji zmian ogniskowych do biopsji.

Grupę badaną stanowiło 1005 pacjentów (913 kobiet i 92 mężczyzn) poddanych badaniu ultrasonograficznemu w okresie od I 2003 r do XI 2005r, z powodu wola guzkowego. Średni wiek pacjentów wynosił 48,1 lat (SD 14,9). 988 pacjentów zakwalifikowano do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tarczycy. W sumie przeprowadzono biopsję 1041 guzków.

W analizowanym materiale na podstawie badania ultrasonograficznego dokonano oceny objętości tarczycy, wielkości i liczby zmian ogniskowych oraz morfologii guzków kwalifikowanych do biopsji ze szczególnym uwzględnieniem ich echogeniczności, obecności hipoechogenicznej otoczki, zwyrodnienia torbielowatego, zwapnień oraz typu unaczynienia. Ponadto oceniono echogeniczność mięszu pozaguzkowego, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, dodatni wywiad w kierunku strumektomii i leczenia radiojodem. Dokonano statystycznej analizy zależności pomiędzy ultrasonograficznymi cechami zmian ogniskowych a wynikami biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, co pozwoliło na określenie w analizowanej grupie pacjentów ultrasonograficznych czynników ryzyka nowotworowego. Na podstawie uzyskanych wyników oraz danych z piśmiennictwa podjęto próbę opracowania algorytmu kwalifikacji zmian ogniskowych do biopsji.

W analizowanej grupie pacjentów średnia objętość tarczycy wynosiła 31,7 ml (SD 28,6 ml) i wahała się od 1 ml (w przypadku osoby po strumektomii) do 410 ml. U 34,9% pacjentów stwierdzono obecność pojedynczej zmiany ogniskowej, w pozostałych przypadkach występowało wole wieloguzkowe. Wielkość zmian ogniskowych poddanych biopsji wahała się od 4 mm do 72 mm i średnio wynosiła 21 mm.

Wśród wszystkich 1041 guzków zakwalifikowanych do biopsji 42,7% stanowiły guzki hipoechogeniczne, 25% normoechogeniczne a 26,6% hiperechogeniczne. Zwyrodnienie torbielowate występowało w 50,5% guzków, otoczka hipoechogeniczna w 58,3%, makrozwapnienia w 7,4%, mikrozwapnienia w 1,1% guzków.

Rozpoznanie raka brodawkowatego w badaniu cytologicznym postawiono u 19 pacjentów (1,83%). W 1 przypadku postawiono rozpoznanie raka brodawkowatego. Do rozpoznanych podejrzanych zaliczono 18 przypadków guza pęcherzykowego (1,73%) oraz 15 przypadków guza onkocytarnego (1,44%). Wśród rozpoznanych łagodnych dominowały zmiany zwyrodnieniowe w obrębie wola guzkowego. W sumie na podstawie biopsji łagodny charakter guzka rozpoznano w 867 przypadkach (83,3%), podejrzany w 33 przypadkach (3,17%), nowotwór złośliwy w 20 przypadkach (1,92%). Częstość wyników niediagnostycznych wynosiła 11,6%.

Zmiany ogniskowe zweryfikowane na podstawie biopsji jako złośliwe lub podejrzane, w porównaniu z guzkami łagodnymi istotnie częściej wykazywały obniżoną echogeniczność w usg, brak zwyrodnienia torbielowatego oraz brak otoczki lub za-

tarte zarysy. Ponadto guzki te częściej niż guzki łagodne występowały jako zmiany pojedyncze, w tarczycach o prawidłowej objętości i w grupie osób poniżej 40 roku życia. W grupie guzków niewyczuwalnych klinicznie o maksymalnym wymiarze <1 cm rzadziej niż pozostałych guzkach stwierdzano wynik biopsji wskazujących na zmianę złośliwą lub podejrzaną. Maksymalny wymiar guzków ocenianych w biopsji jako złośliwe i podejrzanę najczęściej mieścił się w przedziale 2-3 cm.

Na podstawie analizy ryzyka względnego według modelu wielowymiarowej regresji logistycznej ustalono, że niezależnym czynnikiem ryzyka procesu nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym jest: obniżona echogeniczność, lity charakter zmiany, średnica guzka pomiędzy 2 a 3 cm oraz młodszy wiek pacjentów. Wśród cech przemawiających za łagodnym charakterem guzka wymienić należy obecność torbieli oraz podwyższoną echogeniczność guzka.

Na podstawie przeprowadzonych analiz oraz danych z literatury zaproponowano następujący algorytm kwalifikacji guzków tarczycy do biopsji:

1. wykonanie biopsji w przypadku wszystkich pojedynczych guzków hipo- i normoechogenicznych o maksymalnym wymiarze powyżej 1 cm oraz guzków hiperechogenicznych o maksymalnym wymiarze 2-3 cm,
2. wykonanie biopsji guzków dominujących hipo- i normoechogenicznych o maksymalnym wymiarze powyżej 1 cm oraz guzków hiperechogenicznych o maksymalnym wymiarze 2-3 cm w wolu wieloguzkowym. Biopsja dodatkowej zmiany ogniskowej o odmiennej morfologii niż zmiana dominująca w wolu wieloguzkowym, wykazującej obniżoną echogeniczność i jedną lub kilka z następujących cech: lity charakter, brak otoczki, obecność mikrozwapnień,
3. wykonanie biopsji w każdym przypadku współistnienia klinicznych cech ryzyka, takich jak obecność powiększonych węzłów chłonnych o nieprawidłowej strukturze, obciążony wywiad rodzinny (rak rdzeniasty tarczycy, występowanie zespołu MEN2), przebyte napromienianie głowy lub szyi, szybki wzrost guzka,
4. odstąpienie od biopsji w pozostałych przypadkach i zastosowanie okresowej kontroli klinicznej i ultrasonograficznej.

## Summary:

Ultrasonography has an important role in evaluation of thyroid size and detection of thyroid nodules but seems to be less useful in prediction of the risk of malignancy in thyroid nodules. Fine-needle aspiration biopsy is a widely accepted diagnostic test for evaluating thyroid nodules and seems to be mainstay in the diagnosis of nodular goiter. Thyroid biopsy is usually performed as ultrasonography-guided, what improves diagnostic accuracy and allows to select the most suspected thyroid nodule in multinodular goiter. Sonographic criteria of qualification of thyroid nodules for biopsy are still matter of controversy and are not clearly defined.

The aim of this study was to evaluate a population of Polish patient with multinodular goiter, to estimate usefulness of sonographic findings as risk factors of malignancy and an attempt to establish criteria of qualification for fine-needle biopsy.

The ultrasonography was performed on 1005 patients (913 women and 92 men) with nodular goiter in the period between January 2003 and November 2005. Average age in the group was 48,1 years (SD 14,9). 998 patient had fine-needle thyroid biopsy and the cytological material was obtained from 1041 nodules.

During ultrasound examination thyroid volume, size and number of thyroid nodules was estimated as well as sonographic features of nodules qualified for biopsy (echogenicity, presence of hypoechoic halo, fluid components, calcifications and vascular pattern). Moreover echogenicity of extranodular thyroid parenchyma, enlargement of cervical lymph nodes, past thyroid surgery or radioiodine treatment were evaluated.

Statistic correlation between sonographic features of thyroid nodules and fine-needle aspiration biopsy results was performed, which allowed to identify risk factors of malignancy in the analyzed population. An attempt to establish qualification criteria for fine-needle biopsy was performed.

Average thyroid volume was 31,7 ml (SD 28,6 ml) and ranged from 1 ml (in case of patients after thyroid surgery) to 410 ml. In 34,9% cases single thyroid nodule was detected, in all other cases multinodular goiter was found. Size of nodules qualified for biopsy ranged from 0,4 cm do 7,2 cm, with average 2,1 cm. 42% of nodules were detected on clinical examination.

Among 1041 thyroid nodules, which were qualified for biopsy, 42,7% were hypoechoic, 25% isoechoic and 26,6% hyperechoic. Fluid component was detected in 50,5%, hypoechoic halo in 58,8%, coarse calcifications in 7,4%, and microcalcifications in 1,1% of nodules.

Diagnosis of papillary thyroid cancer was established in cytological evaluation in 19 cases (1,83%). In 1 case diagnosis of medullary carcinoma was established. There were 18 cases of follicular neoplasms (1,73%) and 15 cases (1,44%) of Hürtle's neoplasms among suspected cytological results. The most frequent benign cytological result were degenerative changes in nodular goiter. Finally benign cytological result was established in 867 cases (83,3%), suspected cytological results in 33 cases (3,17%), malignant cytological result in 20 cases. (1,92%). 11,6% of biopsies were nonconclusive.

Thyroid nodules evaluated in biopsy as malignant or suspected more frequently than benign nodules were characterized by decreased echogenicity, solid appearance, absence of halo and blurred margins. They also occurred more frequently as solitary thyroid nodule, without thyroid enlargement and in patients below 40 years of age. Malignant or suspected cytological evaluation was less frequent among nonpalpable thyroid nodules smaller than 1 cm. Maximum diameter of nodules evaluated as malignant or suspected in biopsy most frequently ranged between 2 and 3 cm.

Multiple regression analysis demonstrated that independent sonographic risk factor of malignancy is hypoechogenicity, solid appearance, maximum diameter of nodule between 2 and 3 cm and younger (<40) age of patients. Sonographic features of benign thyroid nodules include cystic appearance and hyperechogenicity.

Based on performed analysis and the data from the medical literature following criteria for qualifying thyroid nodules for thyroid biopsy were proposed:

1. fine-needle biopsy should be considered in the case of all solitary hypo- and isoechoic thyroid nodules with largest diameter greater than 1 cm and hyperechoic thyroid nodules with largest diameter ranging between 2 and 3 cm,
2. in case of multinodular goiter fine-needle biopsy should be considered in all dominant hypo- and isoechoic thyroid nodules with largest diameter greater than 1 cm and hyperechoic thyroid nodules with largest diameter ranging between 2 and 3 cm. Moreover fine-needle biopsy should be considered in the case of thyroid nodule with different sonographic characteristic than dominant nodule, that include decreased echogenicity and one or more of such features as: solid appearance, absence of halo, presence of microcalcifications,
3. fine-needle biopsy should be performed in the presence of clinical risk factors, such as presence of enlarged cervical lymph nodes of abnormal appearance, positive family history for thyroid cancer or MEN2 syndrome, history of head and neck irradiation and rapid growth or nodule,
4. in other cases clinical and sonographic follow-up can be recommended without fine-needle aspiration biopsy.

## Słowa kluczowe:

tarczycyca, guzki tarczycy, wole guzkowe

## Key Words:

thyroid, thyroid nodules, nodular goiter

## Wstęp

### 1. Etiologia, etiopatogeneza i epidemiologia wola guzkowego

Wolem obojętnym określa się powiększenie gruczołu tarczowego przekraczające 18 ml u kobiet i 25 ml u mężczyzn, spowodowane pobudzeniem rozrostu tarczycy przez TSH lub czynniki o podobnym działaniu, przebiegające bez towarzyszących zaburzeń funkcji tarczycy.<sup>1</sup> Najczęstszą przyczyną wola obojętnego jest niedobór jodu w pożywieniu. Do innych przyczyn należą: duża zawartość związków wolotwórczych w diecie, zapalenie typu Hashimoto, podostre zapalenie tarczycy, niedostateczne wytwarzanie hormonów tarczycy w przebiegu defektów enzymatycznych, nowotwory tarczycy oraz uogólniona oporność na hormony tarczycy.<sup>2</sup>

Wolem guzkowym określa się powiększenie tarczycy przebiegające z zaburzeniem prawidłowej struktury miąższu na skutek ogniskowego rozrostu tyreocytów, któremu towarzyszy rozwój sieci naczyń włosowatych oraz tworzenie zrębu łącznotkankowego. Oba procesy warunkują powstanie obszarów o wzmożonej spistości, odpowiadających wyczuwalnym klinicznie guzkom. Nieodłączną cechą wola guzkowego jest również występowanie zmian degeneracyjnych, krwotoków śródkomórkowych i stref martwicy.<sup>3</sup>

Ogniskowy rozrost tyreocytów związany jest z obecnością dwóch zjawisk, stanowiących następstwo oddziaływania czynników stymulujących, takich jak TSH. Pierwszym z nich jest niejednorodna proliferacja komórek tarczycy, wynikająca z ich naturalnej heterogeniczności i dużego zróżnicowania potencjału wzrostowego. Oddziaływanie czynników stymulujących na obecną w tarczycy subpopulację komórek pęcherzykowych o nadmiernym potencjale wzrostowym prowadzi do rozwoju wielogniskowej hiperplazji, złożonej z komórek poliklonalnych.<sup>4</sup> Drugim mechanizmem rozwoju guzków w tarczycy jest występowanie mutacji somatycznych zapoczątkowujących monoklonalny rozrost komórek. Za czynnik sprzyjający powstawaniu mutacji uważa się zwiększoną ilość H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oraz wolnych rodników powstających w procesie syntezy hormonów tarczycy, związaną z podwyższoną aktywnością metaboliczną i proliferacyjną gruczołu w przebiegu stymulacji TSH.<sup>5</sup> W przypadku wola guzkowego oba mechanizmy współistnieją ze sobą powodując powstanie zarówno guzków hiperplastycznych jak i gruczolaków, będących łagodnymi nowotworami tarczycy. Wśród mutacji odpowiedzialnych za powstawanie monoklonalnego rozrostu komórek wymienić należy mutacje powodujące konstytutywną aktywację szlaku przekazywania cAMP, takie jak aktywująca mutacja receptora dla TSH lub podjednostki alfa białka Gs, odgrywające zasadniczą rolę w rozwoju guzków autonomicznych<sup>6</sup> oraz mutacje onkogenu *ras* lub kaskady RAS/RAF/MEK/ERK/MAP stymulujące proliferację m.in. w guzkach „zimnych”.<sup>7</sup>

Rozwój wola guzkowego uwarunkowany jest współdziałaniem czynników środowiskowych oraz genetycznych. Wśród czynników środowiskowych zasadniczą rolę odgrywa niedobór jodu w diecie. Do innych środowisko-

wych czynników ryzyka powstania wola guzkowego zaliczyć należy palenie papierosów (wykazujące poprzez obecność tiocjanów hamujący efekt na wychwyt i organifikację jodu)<sup>8</sup>, promieniowanie jonizujące<sup>9</sup> oraz masę ciała.<sup>10</sup> O roli czynników genetycznych w rozwoju wola guzkowego świadczyć może fakt częstszego występowania guzków tarczycy u kobiet oraz rodzinnego występowania wola. Wśród potencjalnych genów mogących odpowiadać za rozwój wola guzkowego obojętnego wymienia się gen tyreoglobuliny, peroksydazy tarczycowej, symportera Na/I, pendryny oraz receptora dla TSH. Na podstawie analizy genomu rodzin z wolem guzkowym obojętnym metodą mikromacierzy wykazano obecność podejrzanego regionu (MNG-1) na chromosomie 14q31.<sup>11</sup>

Częstość występowania wola guzkowego różni się istotnie w zależności od badanej populacji oraz zastosowanych kryteriów badawczych. W populacji dorosłych pacjentów na terenach długotrwałego niedoboru jodu częstość wola guzkowego oceniana na podstawie usg wynosi około 30-40% u kobiet i 20-30% u mężczyzn.<sup>4</sup> Z kolei na obszarach o dostatecznej podaży jodu, według badania populacji w Whickham w Wielkiej Brytanii, częstość wola guzkowego sięga 23% u kobiet i 5% u mężczyzn.<sup>12</sup> Przeprowadzone ostatnio w Polsce badania populacyjne szacują występowanie wola guzkowego na ponad 2% u dzieci i młodzieży oraz ponad 10% u dorosłych.<sup>13</sup> Częstość wola guzkowego w populacji pacjentów bez rozpoznanych schorzeń tarczycy, oceniana na podstawie badania autopsyjnego, sięga 50%.<sup>14</sup>

### 2. Diagnostyka wola guzkowego

Podstawowym zadaniem w diagnostyce wola guzkowego jest wyodrębnienie pacjentów wymagających leczenia operacyjnego. U większości chorych, u których wykluczy się obecność procesu nowotworowego oraz nadczynność tarczycy, postępowanie można ograniczyć do okresowych kontroli i monitorowania wielkości wola. Postępowanie z pacjentem z wolem guzkowym powinno uwzględniać klasyczne elementy diagnostyczne, takie jak wywiad, badanie przedmiotowe oraz badania dodatkowe. Wykonanie badań laboratoryjnych służy przede wszystkim ocenie czynności hormonalnej wola. Wśród badań obrazowych największe znaczenie ma ultrasonografia i scyntygrafia tarczycy. Badanie scyntygraficzne odgrywające w przeszłości kluczową rolę w diagnostyce schorzeń tarczycy, ma obecnie ograniczone zastosowanie.<sup>15</sup> Wykonuje się je w przypadku wątpliwości diagnostycznych co do obecności wola guzkowego, zwłaszcza przy lokalizacji zamostkowej, w celu oceny stanu czynnościowego guzka w wolu wieloguzkowym, oceny gromadzenia izotopu w guzku zdiagnozowanym w biopsji jako „nowotwór pęcherzykowy” oraz diagnostyce wariantu guzkowego choroby Graves-Basedowa.<sup>16</sup>

Badaniem obrazowym znajdującym obecnie największe zastosowanie w diagnostyce wola guzkowego jest ultrasonografia. Wprowadzenie tej metody diagnostycznej do praktyki klinicznej w latach 80-tych XX wieku miało znaczenie przełomowe, wpływając na zmianę sposobu leczenia większości pacjentów.<sup>17</sup> Badanie usg charakteryzu-



je się dużo wyższą czułością w wykrywaniu guzków tarczycy w porównaniu z badaniem palpacyjnym, umożliwia precyzyjną ocenę ich wielkości, liczby oraz morfologii, a także różnicowanie zmian litych i torbielowatych. Usg pozwala również na zwiększenie wartości diagnostycznej biopsji cienkoigłowej poprzez wybór najbardziej podejrzanej zmiany ogniskowej, wybór litego fragmentu guzka oraz kontrolę położenia igły w trakcie biopsji.<sup>9</sup> Ultrasonograficzne monitorowanie wielkości tarczycy i guzków umożliwia ocenę przebiegu choroby i skuteczności leczenia.

Największe znaczenie wśród badań dodatkowych wykorzystywanych w diagnostyce wola guzkowego ma biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC). Umożliwia ona najbardziej bezpośrednią i dokładną ocenę guzka pod kątem obecności procesu nowotworowego, zajmując obecnie kluczową pozycję w algorytmie postępowania diagnostycznego. Do zalet biopsji należy niski koszt, prostota wykonania oraz znikoma ilość powikłań. Głównym ograniczeniem tej metody jest brak możliwości oceny przestrzennego układu komórek w tkance i w konsekwencji brak możliwości oceny naciekania struktur otaczających guzek i naczyń krwionośnych. Powoduje to, że w części przypadków biopsja cienkoigłowa nie pozwala na zróżnicowanie pomiędzy nowotworem łagodnym i złośliwym, tak jak to ma miejsce w guzkach pęcherzykowych i onkocytarnych. W przypadkach tych wynik biopsji określa się jako „podejrzany”, zalecając weryfikację charakteru zmiany na podstawie histologicznej oceny materiału pooperacyjnego. BAC charakteryzuje się czułością rzędu 83% i swoistością rzędu 92%.<sup>18</sup>

### 3. Wprowadzenie do ultrasonografii tarczycy

#### Zastosowanie ultradźwięków

Ultrasonografia jest metodą diagnostyczną wykorzystującą zjawisko odbicia fali dźwiękowej na granicy dwóch ośrodków o różnym oporze akustycznym. Do badań ultrasonograficznych wykorzystuje się fale ultradźwiękowe o częstotliwościach 1-10 MHz. Wraz ze zwiększaniem częstotliwości ultradźwięków poprawie ulega rozdzielczość osiowa obrazu ultrasonograficznego, maleje zaś zasięg penetracji ultradźwięków. Optymalne parametry obrazu usg w diagnostyce schorzeń tarczycy uzyskuje się przy zastosowaniu głowic o częstotliwości 5-10 MHz, co pozwala na osiągnięcie rozdzielczości osiowej rzędu 1 mm. Do uwidocznienia tarczycy wykorzystuje się tzw. prezentację B (ang. brightness) w której natężenie odbitej fali akustycznej kodowane jest za pomocą jasności punktu świecącego na ekranie monitora. Badanie ultrasonograficzne wykonywane jest w tzw. czasie rzeczywistym (ang. real-time), co oznacza wyższą częstotliwość odświeżania obrazu usg od rejestrowanej przez ludzkie oko.<sup>19</sup> Ponadto w badaniach tarczycy znajduje zastosowanie ocena przepływów naczyniowych metodą Color-Doppler lub Power-Doppler.

#### Anatomia ultrasonograficzna tarczycy

Prawidłowa tarczyca zlokalizowana jest w przedniodolnej części szyi, symetrycznie po obu stronach tchawicy. Sąsiaduje ona od tyłu z mięśniami długimi szyi, z boków z tętnicą szyjną wspólną i żyłą szyjną wewnętrzną, od przodu zaś z mięśniami mostkowo-sutkowo-obojęzycznymi, mięśniami mostkowo-tarczowymi i mostkowo-gnykowymi. Echogeniczność tarczycy, czyli intensywność odbitego sygnału akustycznego, jest jednorodna i wyższa od

echogeniczności warstwy mięśni zlokalizowanej przed tarczycą.<sup>20</sup> Objętość płatów tarczycy obliczana jest według wzoru na objętość elipsoidy obrotowej (długość płata x szerokość płata x grubość płata x  $\pi/6$ ) i wynosi do 18 ml u kobiet i 25 ml u mężczyzn.

Obraz ultrasonograficzny gruczołu tarczowego ulega wyraźnym zmianom w większości chorób tarczycy. Zmiany echogeniczności mogą mieć charakter rozsiały, tak jak to ma miejsce w autoimmunologicznych chorobach tarczycy (chorobie Gravesa-Basedowa i chorobie Hashimoto) lub ogniskowy, tak jak w przypadku wola guzkowego lub nowotworów. Obniżenie echogeniczności mięszu (hipo-echogeniczność) kodowane jest w obrazie ultrasonograficznym ciemniejszym odcieniem szarości. Z kolei podwyższenie echogeniczności (hiperechogeniczność) kodowane jest odcieniem jaśniejszym. Obszary nie odbijające ech fali ultradźwiękowej, takie jak np. torbiele, kodowane są kolorem czarnym. Cechą charakterystyczną zwapnień, odbijających falę akustyczną niemal w całości, jest obecność silnego jasnego echa przedniej powierzchni oraz położonego za nim pasa bezchowego, czyli tzw. cienia akustycznego.

#### Patofizjologiczne podstawy obrazów ultrasonograficznych

Echogeniczność tkanki tarczycowej zależy od intensywności sygnału akustycznego odbitego od powierzchni granicznych ośrodków o różnym oporze akustycznym. W praktyce o echogeniczności mięszu tarczycy i zmian ogniskowych decydują następujące czynniki: wielkość pęcherzyków tarczycowych<sup>21</sup>, zawartość płynu tkankowego i koloidu<sup>22</sup>, obecność nacieków limfocytarnych oraz zawartość tkanki łącznej.

Wielkość pęcherzyków zależy od stopnia gromadzenia i resorpcji koloidu. W warunkach prawidłowych tarczyca zbudowana jest z pęcherzyków tarczycowych o średnicy 75-250  $\mu\text{m}$ , których wielkość zależy od stanu czynnościowego tarczycy. W autoimmunologicznych chorobach tarczycy wielkość pęcherzyków ulega zmniejszeniu, czego wynikiem jest obniżenie echogeniczności gruczołu. Z kolei w guzkach tarczycy stwierdza się obecność zarówno mikropęcherzyków o średnicy poniżej 75  $\mu\text{m}$ , pęcherzyków o prawidłowej średnicy, jak również makropęcherzyków o średnicy powyżej 250  $\mu\text{m}$ . Guzki tarczycy zbudowane jednorodnie z mikropęcherzyków wykazują obniżoną echogeniczność, guzki zbudowane z makropęcherzyków są hiperechogeniczne.<sup>19</sup>

Za obniżenie echogeniczności tkanki tarczycowej odpowiada również zwiększona zawartość koloidu, jak to ma miejsce w torbielach koloidowych oraz zwiększona ilość płynu tkankowego, gromadzącego się w guzkach na skutek zmian degeneracyjnych. Nacieki limfocytarne powodują obniżenie echogeniczności w chorobie Hashimoto oraz chłoniakach tarczycy. Za podwyższenie echogeniczności tkanki tarczycowej odpowiada z kolei zwiększona ilość tkanki włóknistej w przebiegu procesów naprawczych w guzkach i włóknienia w chorobie Hashimoto, a zwłaszcza w wolu Riedla.

Zwapnienia w mięszu tarczycy, widoczne jako obszary intensywnych hiperchogenicznych odbić z następczym cieniem akustycznym, występują w 3 głównych formach: jako makrozwapnienia, mikrozwapnienia oraz w postaci uwapnionej otoczki guzków. Makrozwapnienia są często odzwierciedleniem zmian degeneracyjnych zachodzących

w guzkach tarczycy. Mikrozwapnienia odpowiadać mogą tzw. ciałkom piaszczakowatym, spotykanym w raku brodawkowatym tarczycy lub też zwapnieniom z złogami amyloidu w raku rdzeniastym. Z kolei zwapnienia otoczki guzka występują najczęściej w zmianach łagodnych.

Obecność hipoechogenicznej otoczki wokół zmian ogniskowych może wynikać z obecności dobrze rozwiniętej sieci naczyń krwionośnych przebiegających dookoła guzka lub też z ucisku otaczającego miększu tarczycy.<sup>23</sup>

#### Ultrasonografia a ocena ryzyka nowotworowego

Badanie ultrasonograficzne tarczycy odgrywa kluczową rolę w ocenie wielkości gruczołu oraz zmian ogniskowych, cechuje się jednak mniejszą przydatnością w ocenie zmiany ogniskowej pod kątem obecności procesu nowotworowego. Mimo teoretycznych podstaw do powiązania obniżonej echogeniczności guzków ze zwiększonym ryzykiem procesu nowotworowego, wynikającym z bogatokomórkowego utkania raków tarczycy oraz gruczolaków pęcherzykowych o typie zarodkowym i embrionalnym, badanie ultrasonograficzne nie pozwala na jednoznaczne określenie charakteru guzka. Wynika to z obecności wielu wspomnianych powyżej czynników modyfikujących echogeniczność. Brak pełnej korelacji pomiędzy echogenicznością zmian ogniskowych a ryzykiem nowotworowym jest przyczyną poszukiwania dodatkowych ultrasonograficznych cech mogących ułatwić wybór guzka wymagającego biopsji, takich jak wielkość, obecność hipoechogenicznej otoczki, obecność zwapnień czy typ unaczynienia. Obecnie za ultrasonograficzne czynniki ryzyka procesu nowotworowego przyjmuje się najczęściej obniżoną echogeniczność guzka, lity charakter guzka, bogate unaczynienie wewnętrzne oraz obecność mikrozwapnień.

#### Podstawy oceny cytologicznej i histopatologicznej guzków tarczycy

Histologiczny podział guzków nowotworowych wyróżnia nowotwory łagodne, do których zalicza się gruczolaki pęcherzykowe oraz złośliwe, do których zalicza się raka brodawkowatego, raka pęcherzykowego, raka rdzeniastego i raka nieodróżnionego.<sup>20</sup> W zależności od morfologii komórek i zdolności do produkcji koloidu, gruczolaki pęcherzykowe dzieli się na gruczolaki koloidowe, zarodkowe, płodowe i z komórek Hürtle. W przypadku gruczolaków pęcherzykowych w obrazie histologicznym stwierdza się obecność wypełnionych koloidem pęcherzyków, w gruczolakach zarodkowych i płodowych stwierdza się utkanie bogatokomórkowe. Nowotwory złośliwe w zależności od typu charakteryzują się mniej lub bardziej nasilonymi cechami atypii komórkowej (zwiększoną wielkością jądra, nadbarwliwością jąder komórkowych, obecnością jąder, licznymi figurami podziałów mitotycznych, wakuolami i inkluzjami wewnątrzjądrowymi, rowkami lub pęknięciami chromatyny), naciekiem torebki guza, naczyń krwionośnych lub limfatycznych, otaczającej tkanki tarczycowej lub sąsiednich narządów.<sup>20</sup>

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa zajmuje kluczową pozycję w algorytmie diagnostycznym guzków tarczycy. Jej zasadniczym celem jest identyfikacja zmian podejrzanych o obecność nowotworu złośliwego, wymagających leczenia operacyjnego. Wyniki biopsji podzielić można na 4 kategorie rozpoznania cytologicznego: nowotwory złośliwe, zmiany podejrzane, zmiany łagodne oraz wyniki niediagnostyczne.

Do pierwszej grupy rozpoznania należy zaliczyć raka brodawkowatego, raka rdzeniastego, raka anaplastycznego, pierwotnego chłoniaka tarczycy oraz zmiany przerzutowe do tarczycy. Za rozpoznaniem raka brodawkowatego przemawia obecność w rozmazie struktur brodawkowatych, wakuoli i inkluzji wewnątrzjądrowych, rowków i pęknięć chromatyny oraz ciał piaszczakowatych. Za rozpoznaniem raka anaplastycznego przemawia obecność wielobocznych lub wrzecionowatych komórek o dużym polimorfizmie i nadbarwliwości jąder komórkowych, z licznymi figurami podziałów mitotycznych. W przypadku chłoniaka w aspiratach z biopsji stwierdza się bogatokomórkowe rozmazy z limfocytów nie wykazujących cech różnicowania. Z kolei w raku rdzeniastym w obrazie cytologicznym obserwuje się liczne okrągłe komórki nowotworowe, komórki plazmocytoidalne oraz dwujądrowe. Do rozpoznania konieczne jest wykonanie specjalnych barwień w kierunku obecności amyloidu.

Do zmian podejrzanych zalicza się guzki, których na podstawie badania cytologicznego nie można zakwalifikować do zmian łagodnych lub złośliwych, ze względu na brak możliwości oceny inwazji torebki guzka lub naczyń krwionośnych. Kategoria ta obejmuje rozpoznanie nowotworu pęcherzykowego i nowotworu z komórek Hürtle. W preparatach cytologicznych uzyskuje się bogatokomórkowe rozmazy bez cech atypii komórkowej i obecności koloidu, tworzące jednopłaszczyznowe płaty komórkowe i twory syncytialne oraz struktury mikropecherzykowe. W preparatach cytologicznych guzów z komórek Hürtle stwierdza się bogatokomórkowe rozmazy z komórek o kwasochłonnej, ziarnistej cytoplazmie i zagęszczonej chromatynie jądrowej, tworzących płaty lub gniazda, bez obecności koloidu.

Do zmian łagodnych zalicza się guzki koloidowe i hiperplastyczne w wolu guzkowym, gruczolaki wielkopęcherzykowe, gruczolaki proste i torbiele tarczycy. Za rozpoznaniem wola guzkowego przemawia współistnienie procesów rozrostowych, zwyrodnieniowych, metaplastycznych i zapalnych. W preparatach cytologicznych stwierdza się zazwyczaj monomorficzne komórki pęcherzykowe, makrofagi zawierające hemosyderynę, niekiedy onkocyty i limfocyty oraz koloid, fragmenty zrębu łącznotkankowego, zhemolizowaną krew i zwapnienia w szklwiejącym zrębie łącznotkankowym. Obecność koloidu wraz z normotypowymi komórkami pęcherzykowymi jest cechą pozwalającą na rozpoznanie łagodnego charakteru zmiany.<sup>24</sup>

Wynik biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej uznaje się najczęściej za niediagnostyczny z powodu niedostatecznej ilości materiału cytologicznego. W przypadku zmiany łagodnej biopsję uznaje się za diagnostyczną wówczas, gdy uzyska się co najmniej 6 skupisk prawidłowych tyreocytów w co najmniej 2 rozmazach.<sup>25</sup> W przypadku zmian nowotworowych do rozpoznania wystarcza mniejsza ilość komórek, o ile powtarzają się w nich typowe cytologiczne cechy złośliwości. Wśród przyczyn uzyskiwania niewystarczającej ilości materiału komórkowego wymienia się niedostateczną ilość aspiratów, obecność zmian zwyrodnieniowych i degeneracyjnych oraz włóknienia w guzkach, a także niewystarczające doświadczenie personelu.

#### Kliniczne i społeczne znaczenie problemu wola guzkowego w Polsce

Przeprowadzone w Polsce badania populacyjne szacują częstość występowania wola guzkowego na ponad 2% u dzieci i młodzieży oraz ponad 10% u dorosłych, co na-

daje mu rangę choroby społecznej.<sup>13</sup> Najgroźniejszą konsekwencją wola guzkowego jest zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów tarczycy.<sup>26</sup>

Ze względu na wysoką częstość występowania wola guzkowego w Polsce oraz związane z tym podwyższone ryzyko występowania nowotworów złośliwych, uzasadnione wydaje się podjęcie działań mogących przynieść zwiększenie wykrywalności raka tarczycy. Wobec dużej, szacowanej na około 2 miliony, liczby pacjentów z wolem guzkowym, postępowanie zgodne z proponowanymi standardami diagnostycznymi<sup>27</sup>, polegające m.in. na wykonaniu biopsji zmian ogniskowych o średnicy powyżej 10 mm, jest niemożliwe zarówno z przyczyn kadrowych i ekonomicznych. W sytuacji tej konieczne staje się poszukiwanie tanich i łatwych dostępnych metod identyfikacji pacjentów o zwiększonym ryzyku nowotworowym. Badaniem szczególnie przydatnym w tej dziedzinie wydaje się być ultrasonografia.

## Cele pracy

W związku z rozpowszechnieniem wola guzkowego w polskiej populacji pacjentów zaplanowano ocenę przydatności usg w diagnostyce zmian nowotworowych tarczycy na podstawie własnych badań. W szczególności zaplanowano:

1. dokonanie ultrasonograficznej charakterystyki populacji polskich pacjentów z wolem guzkowym
2. określenie przydatności elementów badania ultrasonograficznego w ocenie ryzyka procesu nowotworowego
3. podjęcie próby ustalenia zasad kwalifikacji do biopsji zmian ogniskowych w wolu wieloguzkowym

## Materiał i stosowane metody

### 1. Grupa badana

Grupę badaną stanowiło 1005 pacjentów diagnozowanych z powodu wola guzkowego w Katedrze i Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie w latach 2003-2006. W badanej grupie 90,85% (913 osób) stanowiły kobiety a 9,15% (92 osoby) mężczyźni. Średnia wieku wynosiła 48,1 lat, mediana 49 lat (SD +/- 14,9). U wszystkich pacjentów wykonano badanie ultrasonograficzne, na podstawie którego dokonano kwalifikacji do biopsji. U 935 chorych wykonano biopsję 1 guzka, u 53 chorych biopsję 2 guzków. U 17 osób odstąpiono od biopsji z powodu niestwierdzenia istotnych nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym. W sumie wykonano biopsję 1041 guzków tarczycy. W grupie 38 pacjentów dokonano oceny typu unaczynienia guzków w badaniu Color-Doppler.

### 2. Metodyka badań

#### Kwalifikacja pacjentów do badania

Do badania zostali zakwalifikowani pacjenci kierowani do Kliniki z podejrzeniem wola guzkowego. Podejrzenie to wysuwano na podstawie badania przedmiotowego bądź też wcześniejszego wyniku badania ultrasonograficznego. Wszyscy pacjenci zostali poinformowani o celu i przebiegu badania oraz wyrazili na nie pisemną zgodę.

Postępowanie nie odbiegało od procedur przyjętych w Klinice dla diagnostyki zmian guzkowych w tarczycy. U wszystkich chorych wykonano badanie ultrasonograficz-

ne weryfikujące rozpoznanie wola guzkowego i kwalifikujące do wykonania biopsji. Badanie unaczynienia guzków wykonano w okresie od II 2004r do IV 2004r w stosunkowo małej grupie pacjentów, ze względu na ograniczoną dostępność do aparatury z opcją Color-Doppler. Biopsję aspiracyjną cienkoigłową wykonano w każdym przypadku obecności pojedynczej zmiany ogniskowej o średnicy przekraczającej 5 mm, zmiany dominującej lub wyróżniającej się w wolu wieloguzkowym. O wyborze guzka do biopsji w wolu wieloguzkowym decydowały takie czynniki jak wielkość, obniżenie echogeniczności, nieregularny zarys oraz obecność mikrozwapnień. W przypadku obecności dwóch zmian ogniskowych o morfologii wskazującej na możliwość nowotworu biopsję wykonywano w obu zmianach.

#### Badanie ultrasonograficzne tarczycy

Badania ultrasonograficzne wykonywane były za pomocą aparatu Aloka SSD-1100 przy użyciu głowicy liniowej o częstotliwości 7,5 MHz, o długości czoła 4 cm. Stwierdzone w trakcie badania nieprawidłowości dokumentowano za pomocą wydruków z wideoprintera. Badania usg wykonywano zgodnie z standardami badań Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego.<sup>28</sup> W ocenie morfologii guzków tarczycy uwzględniano następujące elementy: echogeniczność, obecność hipoechogenicznej otoczki, zwyrodnienia torbielowatego oraz zwapnień. Oceny unaczynienia guzków dokonywano za pomocą aparatu Esoate Technos MPX, znajdującego się w Klinice Neurologii Akademii Medycznej, przy użyciu głowicy liniowej 7,5 MHz, z wykorzystaniem opcji Color-Doppler. W zależności od charakteru uwidocznionego przepływu, typ unaczynienia guzka określano jako centralny lub brzeżny.

#### Interpretacja badań ultrasonograficznych oraz wyników biopsji

W analizowanym materiale dokonano ultrasonograficznej charakterystyki wola guzkowego, oceniając wielkość tarczycy, wymiary i liczbę zmian ogniskowych, echogeniczność miąższu pozaguzkowego, obecność powiększonych węzłów chłonnych szyjnych, a także morfologię guzków kwalifikowanych do biopsji. Przeprowadzono również statystyczną analizę zależności pomiędzy ultrasonograficznymi cechami zmian ogniskowych a rozpoznaniem cytologicznymi sugerującymi zmiany nowotworowe. Dla parametrów które osiągnęły poziom istotności statystycznej ( $p < 0,05$ ) oceniono czułość, swoistość oraz dodatnią wartość predykcyjną.

#### Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu statystycznego SAS/STAT (Statistical Analysis System). Ocenę zależności pomiędzy objętością tarczycy a wiekiem oraz liczbą guzków a wiekiem oceniono w modelu log-liniowym oraz teście Chi-kwadrat. Ocenę zależności pomiędzy parametrami obrazu usg a wynikami biopsji przeprowadzono na podstawie testu Chi-kwadrat oraz dokładnego testu Fishera. Zależności pomiędzy wynikami biopsji a wiekiem oraz objętością tarczycy oceniono na podstawie testu Wilcozona. Ocena istotności ultrasonograficznych czynników ryzyka nowotworowego została przeprowadzona w oparciu o ocenę ryzyka względnego (OR) według modelu jedno- i wielowymiarowej regresji logistycznej.



## Wyniki

### 1. Ultrasonograficzna charakterystyka zmian w gruczole tarczowym w badanej populacji

Średnia wieku pacjentów w badanej grupie wynosiła 48,1 lat (SD 14,6) i wahała się od 17 do 82 lat. Średnia objętość tarczycy wynosiła 31,7 ml (SD 28,6 ml) i wahała się od 1 ml (w przypadku osoby po strumektomii) do 410 ml. Średnia objętość tarczycy w badanej grupie pacjentów zwiększała się wraz z wiekiem ( $p < 0,0001$ ). Prawidłową objętość tarczycy ( $\leq 18$  ml u kobiet oraz  $\leq 25$  ml u mężczyzn) stwierdzono w 33% przypadków (332 pacjentów).

Obecność pojedynczej zmiany ogniskowej stwierdzono u 34,9% pacjentów. Wielkość zmian ogniskowych poddanych biopsji wahała się od 4 mm do 72 mm i średnio wynosiła 21 mm (SD 11,8). Wśród wszystkich 1041 guzków zakwalifikowanych do biopsji 42,7% stanowiły guzki hipoechogeniczne, 25% normoechogeniczne a 26,6% hiperechogeniczne. W 2,3% zmiany ogniskowe miały mieszaną echogeniczność, zaś w 3,4% były to torbiele.

W podgrupie 38 pacjentów, u których wykonano badanie przepływu naczyń, w 65,8% stwierdzono przepływ brzeżny, 31,6% centralny, a 2,6% mieszany. Szczegółowe dane dotyczące ultrasonograficznej charakterystyki wola guzkowego przedstawia tabela 1 i 2.

**Tabela 1.** Ultrasonograficzna charakterystyka wola guzkowego w badanej populacji pacjentów.

	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Wiek	48,1 lat	49 lat	14,9	16 lat	92 lata
Objętość tarczycy	31,7 ml	24 ml	28,6	1 ml	410 ml
Największy wymiar guzka	2,12 cm	1,9 cm	1,18	0,4 cm	7,2 cm

**Tabela 2.** Ultrasonograficzna charakterystyka wola guzkowego w badanej populacji pacjentów.

Parametr		Liczba przypadków	Wartość procentowa
Płeć (n=1005)	kobiety	913	90,85%
	mężczyźni	92	9,15%
Echogeniczność mięszu pozaguzkowego (n=988)	prawidłowa	332	33,3%
	niejednorodna	666	66,7%
Powiększenie węzłów chłonnych szyjnych (n=988)		43	4,2%
Przebyta strumektomia (n=988)		51	5,1%
Przebyta terapia radiojodem (n=988)		6	0,6%
Liczba zmian ogniskowych w tarczycy (n=988)	bez zmian ogniskowych	31	3,1%
	1	345	34,9%
	2	165	16,7%
	3	114	11,5%
	4	85	8,7%
	5	52	5,3%
	powyżej 5 zmian	197	19,8%
Maksymalny wymiar guzka wybranego do biopsji (n=1041)	5-9 mm	136	13,1%
	10-19 mm	397	38,1%
	20-29 mm	252	24,2%
	30-39 mm	164	15,7%
	40-49 mm	84	8,1%
	> 50 mm	8	0,8%
Echogeniczność zmiany ogniskowej wybranej do biopsji (n=1041)	torbiel	35	3,4%
	zmiana hipoechogeniczna	445	42,7%
	zmiana normoechogeniczna	260	25%
	zmiana hiperechogeniczna	277	26,6%
	zmiana o mieszanej echogeniczności	24	2,3%
Obecność zwyrodnienia torbielowatego w zmianie ogniskowej wybranej do biopsji (n=1041)		526	50,5%
Obecność otoczki hipoechogenicznej w zmianie ogniskowej wybranej do biopsji (n=1041)		607	58,3%
Obecność zwapnień w zmianie ogniskowej wybranej do biopsji (n=1041)	mikrozwapnienia	11	1,12%
	makrozwapnienia	77	7,43%
	uwapniona otoczka zmiany	3	0,3%
Przepływ naczyniowy w zmianie ogniskowej (n=38)	brzeżny	25	65,79%
	mieszany	1	2,63%
	centralny	12	31,58%

### 3. Wyniki biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej

W 121 przypadkach wynik biopsji był niediagnostyczny ze względu na niedostateczną ilość materiału cytologicznego, co stanowi 11,6% wszystkich wykonanych biopsji. Na podstawie wykonanej biopsji łagodny charakter guzka rozpoznano w 867 przypadkach (83,3%), podejrzany w 33 przypadkach (3,17%), nowotwór złośliwy w 20 przypadkach (1,92%). Wśród nowotworów złośliwych przeważającą większość stanowił rak brodawkowaty, rozpoznany u 19 pacjentów (1,83%). W 1 przypadku postawiono rozpoznanie raka rdzeniastego. Do rozpoznań podejrzanych zaliczono 18 przypadków guza pęcherzykowego (1,73%) i 15 przypadków guza onkocytarnego (1,44%). Wśród rozpoznań łagodnych dominowały zmiany zwyrodnieniowe w obrębie wola guzkowego. Szczegółowe dane dotyczące częstości rozpoznań cytologicznych przedstawiono w tabeli 3 i 4.

**Tabela 3.** Częstość rozpoznań biopsyjnych.

Rozpoznawanie na podstawie biopsji	Liczba wykonywanych biopsji n=1041	Wartość procentowa
Materiał niediagnostyczny	121	11,6%
Zmiany zwyrodnieniowe i koloidowe w obrębie wola guzkowego	688	66,1%
Guzek hiperplastyczny	103	9,1%
Proliferacja folikularna	36	3,46%
Choroba Hashimoto	40	3,84%
Guz onkocytarny	15	1,44%
Guz pęcherzykowy	18	1,73%
Rak brodawkowaty	19	1,83%
Rak rdzeniasty	1	0,1%

**Tabela 4.** Częstość kategorii rozpoznań biopsyjnych.

Kategoria rozpoznawania biopsyjnych	Liczba wykonywanych biopsji n=1041	Wartość procentowa
Nowotwór złośliwy	20	1,92%
Zmiana podejrzana	33	3,17%
Zmiana łagodna	867	83,3%
Wynik niediagnostyczny	121	11,6%

### 4. Histologiczna weryfikacja wyników biopsji

Spośród 53 przypadków z podejrzany wynik biopsji lub wynikiem wskazującym na nowotwór złośliwy w 26 przypadkach, po histopatologicznej weryfikacji materiału operacyjnego, rozpoznano zmianę łagodną. Dotyczyło to 22 przypadków „podejrzanego” wyniku biopsji i 4 przypadków cytologicznych rozpoznań raka brodawkowatego. Histologiczna weryfikacja materiału pooperacyjnego potwierdziła obecność 6 nowotworów złośliwych tarczycy: 4 raków brodawkowatych, 1 raka onkocytarnego i 1 raka rdzeniastego. Jedna osoba z rozpoznaniem raka brodawkowatego nie zgodziła się na proponowane leczenie operacyjne. W pozostałej grupie 20 pacjentów nie udało się uzyskać wyników badania histopatologicznego do chwili podsumowania materiału.

We wszystkich 6 przypadkach potwierdzonych histopatologicznie nowotworów złośliwych tarczycy, widoczne

w usg guzki wykazywały obniżoną echogeniczność w usg. Poza rakiem rdzeniastym wszystkie zmiany ogniskowe pozabawione były otoczki i wykazywały lity charakter. Wielkość zmian ogniskowych była zróżnicowana i wahała się od 8 mm do 45 mm. Objętość tarczycy była prawidłowa u 4 osób. Zmiany zweryfikowane jako nowotwory złośliwe były guzkami pojedynczymi w 4 przypadkach. Wiek pacjentów z nowotworami złośliwymi wahał się od 34 do 52 lat.

### 4. Ultrasonograficzne czynniki ryzyka procesu nowotworowego

#### Czynniki ryzyka istotne statystycznie

Zmiany ogniskowe zweryfikowane na podstawie biopsji jako złośliwe lub podejrzane, w porównaniu z guzkami łagodnymi wykazywały częściej obniżoną echogeniczność w usg (78,8% vs. 38,3%,  $p < 0,0001$ ), brak zwyrodnienia torbielowatego (75% vs. 48,8%  $p = 0,0003$ ) oraz brak otoczki lub zatarte zarysy (74% vs. 55,69%  $p = 0,01$ ). Ponadto guzki te częściej niż guzki łagodne w bac występowały jako zmiany pojedyncze (50% vs. 34,17%  $p = 0,02$ ), w tarczycach o prawidłowej objętości (55,3% vs. 31,5%  $p = 0,0008$ ) i w grupie osób poniżej 40 roku życia (56,5% vs. 29,2%  $p = 0,0001$ ).

Maksymalny wymiar zmian ocenianych jako złośliwe i podejrzane częściej mieścił się w przedziale 2-3 cm (40,3% vs. 23,7%  $p = 0,04$ ). W grupie guzków niewyczuwalnych klinicznie o maksymalnym wymiarze  $< 1$  cm rzadziej niż pozostałych guzkach stwierdzano wynik biopsji wskazujących na zmianę złośliwą lub podejrzaną (3,9% vs. 6,8%). Szczegółowe dane dotyczące czynników ryzyka przedstawiono w tabeli 5.

#### Niezależne czynniki ryzyka nowotworowego

Na podstawie analizy ryzyka względnego (OR) według modelu wielowymiarowej regresji logistycznej ustalono, że niezależnym czynnikiem ryzyka procesu nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym jest: obniżona echogeniczność guzka (OR 6,48 w porównaniu z guzkami normoechogenicznymi i 6,63 w porównaniu z guzkami hiperechogenicznymi), lity charakter zmiany (OR 4,99), maksymalny wymiar guzka pomiędzy 2 a 3 cm (OR 20,8 w porównaniu z guzkami o maksymalnym wymiarze poniżej 1 cm i OR 4,9 w porównaniu z guzkami o maksymalnym wymiarze 1-2 cm) oraz wiek (OR 0,26 dla pacjentów powyżej 40 roku życia).

#### Czułość, swoistość i wartość predykcyjna czynników ryzyka

Zidentyfikowane ultrasonograficzne czynniki ryzyka nowotworowego, takie jak obniżona echogeniczność guzka, brak zwyrodnienia torbielowatego, brak hipoechogenicznej otoczki lub nieregularne granice guzka, obecność pojedynczej zmiany ogniskowej, prawidłowa objętość tarczycy czy maksymalny wymiar guzka w przedziale 2-3 cm, charakteryzowały się czułością rzędu 40,3-78,8% oraz swoistością rzędu 44,31-76,25%. Powyższe dane potwierdzają niedostateczną przydatność usg w ocenie guzków pod kątem procesu nowotworowego i konieczność ich weryfikacji za pomocą biopsji.

Szczegółowe wartości czułości, swoistości i dodatkowej wartości predykcyjnej poszczególnych ultrasonograficznych czynników ryzyka procesu nowotworowego (w odniesieniu do wyników biopsji) przedstawiono w tabeli 6.



**Tabela 5.** Analizowane czynniki ryzyka procesu nowotworowego. W tabeli przedstawiono częstość występowania poszczególnych czynników ryzyka w grupie pacjentów z wynikiem biopsji wskazującym na nowotwór złośliwy lub zmianę podejrzaną oraz wynikiem wskazującym na zmianę łagodną. P – poziom istotności statystycznej w teście Chi-kwadrat.

Parametr		Nowotwór złośliwy lub zmiana podejrzana w BAC	Zmian łagodna w BAC	P
Echogeniczność guzka	hipoechogeniczny	78,8%	38,3%	<0,0001
	normoechogeniczny	11,5%	26,2%	
	hiperechogeniczny	5,77%	29,4%	
	mieszana	3,93%	2,7%	
	torbiel	0%	3,4%	
Wiek	<=40	56,52%	29,24%	0,0001
	>40	43,48%	70,76%	
Objętość tarczycy	powyżej normy	44,68%	68,41%	0,0008
	w normie	55,32%	31,59%	
Maksymalny wymiar guzka	>=2 i <3 cm	40,38%	23,75%	0,0472
	<2 i >=3cm	59,62%	76,25%	
Obecność zwyrodnienia torbielowatego	tak	25%	51,19%	0,0003
	nie	75%	48,81%	
Obecność otoczki hipoechogenicznej	tak	26%	44,31%	0,0113
	nie	74%	55,69%	
Liczba zmian ogniskowych	1	50%	34,17%	0,0205
	>1	50%	65,83%	
Płeć	kobiety	96,15%	91,04%	0,2037
	mężczyźni	3,85%	8,96%	
Echogeniczność mięszu pozaguzkowego	prawidłowa	44,23%	32,27%	0,0753
	zmieniona	55,77%	67,73%	
Powiększenie węzłów chłonnych	tak	7,69%	4,17%	0,2292
	nie	92,31%	95,83%	
Obecność makrozwapnień	tak	9,80%	7,63%	0,1345
	nie	90,20%	92,37%	
Obecność mikrozwapnień	tak	1,92%	0,88%	0,4484
	nie	98,08%	99,12%	
Większy wymiar strzałkowy niż poprzeczny	tak	4%	1,9%	0,3
	nie	96%	98,1%	
Przepływ naczyniowy	brzeżny	75%	64%	0,7680
	mieszany	0%	4%	
	centralny	25%	32%	

**Tabela 6.** Czulość, swoistość i dodatnia wartość predykcjna ultrasonograficznych czynników ryzyka procesu nowotworowego.

Czynnik ryzyka	Czulość	Swoistość	Wartość predykcjna
Obniżona echogeniczność guzka	78,8%	61,7%	11,8%
Łity charakter guzka	75%	51,19%	9,1%
Brak hipoechogenicznej otoczki	74%	44,31%	7,7%
Obecność pojedynczego guzka	50%	65,83%	8,7%
Prawidłowa objętość tarczycy	55,32%	68,41%	9,9%
Wiek <40 roku życia	56,52%	70,76%	11,7%
Maksymalny wymiar guzka pomiędzy 2-3 cm	40,3%	76,25%	9,8%

## 5. Wykorzystanie ultrasonografii do identyfikacji guzków łagodnych

### Ultrasonograficzne cechy guzków łagodnych

Najwyższą wartością predykcjną w przewidywaniu łagodnego charakteru guzków oraz swoistość miało stwierdzenie w usg obecności torbieli lub guzka hiperechogenicznego. Dodatkowe uwzględnienie kryterium wielkości guzków hiperechogenicznych pozwoliło na zwiększenie wartości predykcyjnej do 100%.

W oparciu o przeprowadzone analizy do grupy niskiego ryzyka nowotworowego zaliczyć można wszystkie osoby z torbielami tarczycy oraz osoby z guzkami hiperechogenicznymi o maksymalnym wymiarze <2 i >3 cm. W analizowanym materiale powyższe kryteria spełniało 190 osób. Ze względu na wysoką, 100-procentową wartość predykcjną stosowanie powyższych kryteriów może pozwolić na bezpieczne odstępianie od biopsji.

## 7. Algorytm kwalifikacji guzków tarczycy do biopsji

Wysoka częstość występowania zmian ogniskowych w tarczycy przy stosunkowo niskiej częstości zmian złośliwych uzasadnia wykonanie biopsji w wyselekcjonowanych grupach zwiększonego ryzyka nowotworowego. Na podstawie zaprezentowanych wyników oraz danych z literatury proponuję zastosowanie następującego algorytmu kwalifikacji guzków do biopsji.

### Algorytm diagnostyczny:

1. Guzek pojedynczy: biopsja wszystkich guzków hipoechogenicznych o maksymalnym wymiarze powyżej 1 cm oraz guzków hiperechogenicznych o maksymalnym wymiarze 2-3 cm,
2. Wole wieloguzkowe: biopsja dominujących zmian hipoechogenicznych o maksymalnym wymiarze powyżej 1 cm oraz guzków hiperechogenicznych o maksymalnym wymiarze 2-3 cm. Biopsja dodatkowej zmiany ogniskowej o odmiennej morfologii niż zmiana dominująca w wolu wieloguzkowym, wykazującej obniżoną echogeniczność i jedną lub kilka z następujących cech: lity charakter, brak otoczki, obecność mikrozwapnień,
3. Biopsja guzka w każdym przypadku współistnienia klinicznych cech ryzyka, takich jak obecność powiększonych węzłów chłonnych o nieprawidłowej strukturze, obciążony wywiad rodzinny (rak tarczycy, występowanie zespołu MEN2), przebyte napromienianie głowy lub szyi, szybki wzrost guzka,
4. Odstąpienie od biopsji w pozostałych przypadkach i zastosowanie okresowej kontroli klinicznej i ultrasonograficznej.

## Dyskusja

Wielokrotnie podejmowane próby oceny guzków tarczycy pod kątem ryzyka nowotworowego w usg nie przyniosły zadowalających rezultatów, ze względu na stosunkowo niską swoistość oraz wartość predykcyjną poszczególnych objawów ultrasonograficznych.<sup>35,29,30,31,32,33</sup> Obecnie powszechnie zaakceptowanym sposobem wykrywania zmian nowotworowych w tarczycy jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa.<sup>34</sup> Ze względu na wysoką częstość występowania zmian ogniskowych w tarczycy, stosunkowo niską częstość zmian złośliwych (5,4-12%.<sup>35,36,34</sup>) i łagodny przebieg większości raków tarczycy, wykonywanie biopsji wszystkich zmian ogniskowych wydaje się nieuzasadnione.<sup>37</sup> Racjonalnym postępowaniem jest wykonywanie biopsji w grupach zwiększonego ryzyka nowotworowego, wyodrębnianych na podstawie oceny klinicznej i ultrasonograficznej.

Kryteria kwalifikacji guzków tarczycy do biopsji ulegają w ostatnim okresie dużym modyfikacjom. O ile w przeszłości głównym kryterium było stwierdzenie obecności guzka w badaniu palpacyjnym, o tyle obecnie coraz większą wagę zwraca się na ultrasonograficzne czynniki ryzyka.<sup>38</sup> Do najczęściej wymienianych w piśmiennictwie czynników ryzyka zalicza się obniżoną echogeniczność guzka, zwapnienia, nieregularne granice, brak hipoechogenicznej otoczki, lity charakter guzka oraz wzmożone unaczynienie wewnątrzguzkowe.<sup>35,31,39,40,41,42,43</sup>

Potencjalne odmienności polskiej populacji pacjentów wynikające z występującego do niedawna niedoboru jodu w diecie oraz narażenia na promieniowanie jonizujące

związane z awarią jądrową w Czarnobylu, skłaniają do szczegółowej ultrasonograficznej charakterystyki wola guzkowego w Polsce z uwzględnieniem ryzyka nowotworowego. Identyfikacja ultrasonograficznych czynników ryzyka nowotworowego w grupie polskich pacjentów może pozwolić na opracowanie praktycznego algorytmu kwalifikacji do biopsji umożliwiającego uproszczenie diagnostyki wola guzkowego, zmniejszenie ilości wykonywanych biopsji oraz uzyskanie istotnych korzyści ekonomicznych.

### 1. Ultrasonograficzna charakterystyka zmian w gruczole tarczowym

W analizowanej grupie pacjentów przeważającą większość stanowiły kobiety (91% vs. 9%), co odzwierciedla fakt częstszego występowania guzków tarczycy u płci żeńskiej. Według danych z literatury wole guzkowe występuje od 5 do 15 razy częściej u kobiet,<sup>5</sup> wynikający prawdopodobnie z promującego wpływu estrogenów na proliferację komórkową.<sup>44</sup>

W analizowanym materiale zaobserwowano zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a objętością tarczycy. Dodatnia korelacja, obserwowana w wielu pracach dotyczących czynników epidemiologicznych wola,<sup>5,15,45</sup> jest prawdopodobnie efektem długotrwałego niedoboru jodu w danej populacji<sup>45</sup> i wynikającej z niego stymulacji czynników wzrostowych.

W analizowanej grupie pacjentów w 35% przypadków uwidoczniło pojedynczą zmianę ogniskową, w 62% wole wieloguzkowe. Odsetek wola wieloguzkowego w opisywanych w literaturze badaniach dotyczących biopsji tarczycy jest zazwyczaj niższy. W badaniach Kima i wsp.<sup>32</sup> wynosił on 17%, w badaniach Marqusee i wsp.<sup>17</sup> 50%, w badaniach Papiniego i wsp.<sup>35</sup> 52%, w badaniach Leenhardta i wsp.<sup>46</sup> 70%. Przyczyn wysokiego odsetka wola wieloguzkowego w badanej populacji można upatrywać w wyselekcjonowaniu grupy pacjentów, niemniej odsetek ten może w sposób istotny utrudniać diagnostykę raka tarczycy, poprzez możliwość wyboru niewłaściwej zmiany ogniskowej do biopsji.

### 2. Badania dotyczące wola guzkowego w Polsce

Badania dotyczące wola guzkowego w polskiej populacji pacjentów dokonywano również w przeszłości. Do największych badań populacyjnych przeprowadzonych w Polsce dotyczących chorób tarczycy, zaliczyć należy badania wykonane w ramach programu RMZ XVII (1987-1990) oceniającego skutki awarii jądrowej w Czarnobylu.<sup>47</sup> Badania te, przeprowadzone w dobranej losowo grupie ponad 1200 dzieci oraz 18 000 dorosłych, wykazały, że częstość wola guzkowego w populacji dzieci wynosiła 0,93%, a w populacji dorosłych 8,1%. Ocenę wola przeprowadzono w oparciu o badanie kliniczne. W przebadanej grupie dorosłych nie stwierdzono żadnego przypadku raka brodawkowatego.

Kontynuacją omówionych badań była przeprowadzona w ramach programu PBZ 38-08 (w latach 1997-2000) ponowna analiza przebadanej grupy pacjentów, ograniczonej jednak do populacji 7870 osób mających w momencie awarii czarnobylskiej poniżej 30 roku życia.<sup>13</sup> Do oceny tarczycy wykorzystywano w niej zarówno badanie kliniczne jak i usg. Stwierdzono zwiększenie odsetka wola guzkowego do 2,4% u dzieci i 11,4% u dorosłych. Badania w północno-wschodnim rejonie Polski wykazały po-

równywalną częstość wola wykrywania wola guzkowego za pomocą badania klinicznego (6,4%) i ultrasonografii (7,4%).<sup>48</sup> Dane dotyczące ilości zmian ogniskowych dostępne są dla podgrupy blisko 3 tysięcy dzieci: wśród 5,1% przypadków nieprawidłowych zmian w tarczycy w 2,6% stwierdzono obecność pojedynczego guzka litego, w 2,3% pojedynczej torbieli.<sup>13</sup> W całej badanej grupie stwierdzono 9 nowotworów złośliwych tarczycy, w tym 4 przypadki raka brodawkowego.

Wśród innych dużych opracowań dotyczących występowania wola guzkowego w Polsce (w populacji dorosłych lub dzieci) wymienić należy pracę Orłowska-Florek i wsp.,<sup>49</sup> Szybińskiego i wsp.,<sup>50</sup> Dorant i wsp.,<sup>51</sup> Bar-Andziak i wsp.,<sup>52</sup> oraz Niedzieli i wsp.<sup>53</sup> Wśród dostępnych publikacji, do których udało mi się dotrzeć, nie znalazłem dotychczas prac oceniających ultrasonograficzne kryteria kwalifikacji guzków tarczycy do biopsji w populacji polskich pacjentów.

### 3. Wyniki biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej

#### Wyniki niediagnostyczne

Częstość wyników niediagnostycznych w analizowanym materiale wynosiła 11,6%, co jest porównywalne z danymi z piśmiennictwa. Według dwóch metaanaliz obejmujących ponad 24 000 biopsji z 14 ośrodków, częstość niediagnostycznych biopsji wynosi średnio 17% i waha się w granicach 2-21%.<sup>34,54</sup> W badanej grupie pacjentów nie stwierdzono zależności pomiędzy ilością wyników niediagnostycznych a obecnością zwyrodnienia torbielowatego, co może wiązać się ze stosowaną techniką wykonywania biopsji, polegającą na usunięciu płynu z torbieli przed właściwą biopsją zmiany.

#### Częstość zmian nowotworowych

Stwierdzona w analizowanym materiale częstość raka tarczycy (1,92%) oraz podejrzanego wyniku biopsji (3,17%) była niższa niż opisywana w piśmiennictwie. Po weryfikacji histopatologicznej części przypadków grupę pacjentów z rozpoznaniem podejrzanym i nowotworami złośliwymi zawężono do 27 osób (z 4 rozpoznaniem raka brodawkowego, 1 rozpoznaniem raka onkocytarnego i 1 rozpoznaniem raka rdzeniastego potwierdzonymi w badaniu histopatologicznym), co stanowi 2,6% ogólnej liczby badanych guzków.

Według danych z literatury częstość raków tarczycy oceniana w grupach pacjentów poddanych biopsji tarczycy waha się w szerokim zakresie od 2,9% do 30%.<sup>30,32,35,36,46,55,56</sup> Ta duża rozpiętość jest prawdopodobnie wynikiem wpływu wielu różnorodnych czynników. Istotne znaczenie może mieć dobór badanej grupy, jej liczebność, zastosowany model analizy (prospektywny lub retrospektywny), indywidualne cechy badanej populacji (w szczególności niedobór jodu w diecie), kryteria kwalifikacji do biopsji, odsetek biopsji niediagnostycznych lub fałszywie ujemnych. W metaanalizie przeprowadzonej przez Ghariba i Goellnera, obejmującej ponad 18 tysięcy biopsji,<sup>34</sup> częstość zmian łagodnych w biopsji oceniono na 69%, zmian podejrzanых na 10%, złośliwych na 3,5% a częstość raków tarczycy po weryfikacji histologicznej na 5,4%.

Niższa częstość raków tarczycy w badanej grupie pacjentów może wynikać ze specyficznych cech polskiej populacji, co mogą potwierdzać przeprowadzone uprzednio badania epidemiologiczne.<sup>13,48</sup> Zasadniczym czynnikiem

kształtującym epidemiologię raków tarczycy w polskiej populacji może być występujący do niedawna niedobór jodu w diecie.<sup>57,58</sup>

Powszechnie uznawanym następstwem niedoboru jodu jest zwiększone występowanie wola guzkowego, którego związek z częstością raków tarczycy pozostaje przedmiotem kontrowersji. W przeszłości uważano, że częstość nowotworów tarczycy w wolu wieloguzkowym jest niższa niż w przypadku pojedynczych guzków tarczycy. Obecnie pojawia się coraz więcej głosów kwestionujących ten pogląd.<sup>45,59,60</sup> W badanej grupie pacjentów pojedynczą zmianę ogniskową stwierdzono w 35% przypadków, w około 65% występowało wole wieloguzkowe. Wydaje się, że czynnikiem modyfikującym częstość występowania raków tarczycy nie jest bezpośrednio występowanie wola guzkowego, lecz leżący u jego podłoża niedobór jodu. Zastosowanie suplementacji jodu w diecie wiąże się w skali populacyjnej ze zwiększeniem częstości występowania mikroraków brodawkowatych tarczycy.<sup>61</sup> W miarę upływu czasu i wydłużenia okresu adekwatnej podaży jodu należy spodziewać się zwiększenia odsetka mikroraków brodawkowatych również w polskiej populacji.

Wysoki odsetek wola wieloguzkowego w badanej populacji pacjentów może sprzyjać niedoszacowaniu częstości raków tarczycy z powodu wykonywania biopsji w ograniczonej liczbie guzków. Weryfikacja cytologiczna wszystkich guzków w wolu wieloguzkowym nie jest możliwa z przyczyn praktycznych, gdyż łączyłaby się w niektórych przypadkach z wykonaniem nawet kilkudziesięciu aspiracji materiału u jednego pacjenta (w badanej grupie u blisko 20% pacjentów stwierdzono obecność ponad 5 guzków). Zastosowane w niniejszej pracy kryteria wyboru zmiany ogniskowej do biopsji zawężyły ilość weryfikowanych cytologicznie guzków do 1 guzka dominującego (w przypadku jednakowej morfologii zmian ogniskowych) lub 2 guzków (w przypadku występowania oprócz guzka dominującego zmiany o odmiennej morfologii w usg, sugerującej proces nowotworowy). Przyjęta metodyka, powszechnie zaakceptowana w większości ośrodków, może łączyć się z trudnym do uniknięcia błędem niedoszacowania częstości nowotworów tarczycy w materiale biopsyjnym. Według doniesienia Kunreuther i wsp.<sup>62</sup> aż w 1/3 przypadków rak tarczycy występuje w innym guzku niż dominujący. Błąd ten eliminowany jest przy retrospektywnej ocenie częstości raka tarczycy w materiale pooperacyjnym. Możliwość histopatologicznej oceny wszystkich zmian ogniskowych wpływa na zwiększenie odsetka wykrywanych nowotworów tarczycy. Według przeprowadzonej przez Dadana i wsp. analizy grupy 661 pacjentów poddanych strumektomii, częstość raka tarczycy wynosiła 3,9%.<sup>63</sup>

Rzeczywisty odsetek utajonych raków tarczycy w polskiej populacji pacjentów może być jeszcze wyższy i sięgać 9%, o czym świadczą przeprowadzone w gliwickim Centrum Onkologii badania autopsyjne.<sup>64</sup> Badania te korelują z innymi doniesieniami na temat mikroraków tarczycy, według których odsetek ten wynosi 3-36%,<sup>65,66</sup> i wydaje się być związany ze stopniem podaży jodu w danej populacji<sup>65</sup> oraz zastosowaną metodą wykrywania nowotworów.<sup>67</sup> Pomimo częstego występowania, mikroraki tarczycy stosunkowo rzadko przebiegają w postaci jawnej klinicznie. Według regionalnego rejestru raków tarczycy prowadzonego przez ośrodek krakowski, liczba nowych zachorowań na raka tarczycy w 1999r wynosiła 3,86/100000, co odpowiada



około 1500 przypadkom w skali Polski.<sup>68</sup> Większość mikroraków tarczycy wykazuje powolny, nieagresywny przebieg i nie wpływa na wskaźniki śmiertelności.<sup>69</sup>

#### **Wyniki „podejrzane” biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej**

Częstość podejrzanych wyników biopsji, wynosząca w analizowanym materiale 3,17% (33 przypadki) była niższa niż opisywana w piśmiennictwie, gdzie wynosi średnio 10% i waha się od 5% do 23%.<sup>34</sup> Może to wynikać z zastosowania opisanych we wstępie, ścisłych kryteriów cytologicznych. W niektórych ośrodkach do wyników podejrzanych zaliczane są również rozpoznania guzka hiperplastycznego i proliferacji foliularnej,<sup>70</sup> kwalifikowane w niniejszej pracy jako zmiany łagodne, wymagające jednak zwiększonego nadzoru klinicznego i ewentualnej kontroli cytologicznej. Zsumowanie liczby guzków hiperplastycznych, proliferacji foliularnej, nowotworów pęcherzykowych i onkocytarnych zwiększyłoby w badanej grupie odsetek rozpoznań podejrzanych do 16,5%.

#### **4. Ultrasonograficzne cechy guzków złośliwych**

W grupie 53 guzków z wynikiem biopsji wskazującym na zmianę złośliwą lub podejrzaną stwierdzono istotne statystycznie, częstsze występowanie guzków pojedynczych, litych, o obniżonej echogeniczności, bez hipoechogenicznej otoczki, o maksymalnym wymiarze mieszczącym się w przedziale 20-30 mm, występujących w tarczycach o prawidłowej objętości, u osób poniżej 40 roku życia. Analiza ryzyk względnych wykazała, że niezależnym czynnikiem ryzyka procesu nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym jest obniżona echogeniczność guzka, lity charakter zmiany, maksymalny wymiar guzka pomiędzy 20 a 30 mm oraz młodszy wiek pacjentów wiek.

Wymienione ultrasonograficzne cechy nowotworów tarczycy cechują się stosunkowo wysoką czułością oraz niską swoistością. Były one dotychczas przedmiotem licznych prac badawczych, których wyniki często różnią się istotnie od siebie.

#### **Obniżona echogeniczność guzków**

Parametrem o najwyższej czułości (78,8%) i względnie wysokiej swoistości (61,7%) była w analizowanym materiale obniżona echogeniczność guzka. W pracy Papiniego i wsp.<sup>35</sup> stwierdzono wyższą czułość tego objawu (87,1%), przy niższej swoistości (43,4%) i porównywalnej dodatniej wartości predykcyjnej (11,4%). Z kolei w pracy Pecinego i wsp.<sup>40</sup> stwierdzono 44% czułość i 83% swoistość. Wśród 53 guzków, w których stwierdzono wynik biopsji wskazujący na nowotwór złośliwy lub wynik podejrzany, prawie 79% miało obniżoną echogeniczność.

#### **Lity charakter guzka**

Lity charakter guzka (cechujący się w badanej grupie 75% czułością i 51,19% swoistością) w części prac analizujących ultrasonograficzne czynniki ryzyka nowotworowego wykazuje podobną czułość (69%-75%) i swoistość (52%-56%),<sup>34,41,42</sup> w części zaś istotnie niższą czułość (58%).<sup>71</sup> W większości prac cecha ta wykazywała niską wartość predykcyjną (rzędu 15-27%).

#### **Maksymalny wymiar guzka 2-3 cm**

W grupie guzków o maksymalnym wymiarze 2-3 cm stwierdzono proporcjonalnie wyższy odsetek wyników

biopsji wskazujących na nowotwór złośliwy lub zmianę podejrzaną w porównaniu z pozostałymi guzkami. Oznacza to, że właśnie guzki tej wielkości charakteryzowały się najwyższym ryzykiem nowotworowym.

Poglądy dotyczące korelacji wielkości guzków tarczycy i ryzyka nowotworowego ewoluowały w ostatnich kilkunastu latach w miarę doskonalenia diagnostyki chorób tarczycy. Wprowadzenie ultrasonografii znacznie zwiększyło wykrywalność guzków tarczycy w porównaniu do badania palpacyjnego.<sup>72</sup> Możliwość wykrycia zmian ogniskowych niewyczuwalnych w badaniu klinicznym (incydentaloma), najczęściej o średnicy poniżej 15 mm (10 mm), zrodziła wątpliwości dotyczące diagnostyki i leczenia. Początkowo przeważał pogląd o niskim ryzyku nowotworowym zmian niemych klinicznie. W metaanalizie przeprowadzonej przez Tana i Gharibę<sup>73</sup> w 1997r, obejmującej prace z okresu 15 lat, ryzyko nowotworowe w niewyczuwalnych palpacyjnie guzkach tarczycy oszacowano na podstawie badań ultrasonograficznych i autopsyjnych jako mniejsze niż 5%. Ujemną stroną omawianej metaanalizy był brak badań bezpośrednio oceniających ryzyko nowotworowe w guzkach niemych klinicznie. Prace tego typu pojawiły się w ciągu ostatniej dekady<sup>32,33,35,36,56,74</sup> i wykazały obecność istotnego odsetka zmian złośliwych, sięgającego nawet 17%. Obecność nowotworów tarczycy w guzkach o niewielkich wymiarach wydaje się być zjawiskiem naturalnym w świetle danych dotyczących monoklonalnego charakteru zmian nowotworowych, wiążących ich powstanie z mutacją w pojedynczej komórce.<sup>75,76</sup> Pomimo dużego rozpowszechnienia, większość mikroraków wykazuje powolny przebieg i nie pogarsza rokowania.<sup>69</sup>

Przyczyna zaobserwowanego związku statystycznego pomiędzy maksymalnym wymiarem guzka mieszczącym się w granicach 2-3 cm, a zwiększonym odsetkiem rozpoznań cytologicznych wskazujących na nowotwór tarczycy jest niejasna. Najprawdopodobniej jest ona wynikiem nakładania się 2 zjawisk, wpływających na epidemiologię polskiej populacji pacjentów z wolem guzkowym. Pierwszym z nich jest niedoszacowanie ilości nowotworów tarczycy o średnicy poniżej 2 cm, ze względu na ich niemy przebieg kliniczny, drugim zaś większa częstość strumektomii u osób z dużymi guzkami o średnicy powyżej 3 cm, wpływająca na zmniejszenie odsetka nowotworów w tej grupie pacjentów. Współistnienie obu zjawisk prawdopodobnie przyczynia się do częstszego rozpoznawania w biopsji zmian nowotworowych w guzkach o maksymalnym wymiarze 2-3 cm.

#### **Obecność pojedynczego guzka tarczycy**

Obecność pojedynczego guzka tarczycy związana była w niniejszej pracy ze zwiększonym ryzykiem nowotworowym. Podobne zależności były często opisywane w literaturze w przeszłości.<sup>77,78,79</sup> W ostatnim okresie pojawiły się prace wskazujące na podobną częstość zmian złośliwych w guzkach pojedynczych i w wolu wieloguzkowym.<sup>38,59,60</sup> Przyczyny powyższej zmiany są nie do końca jasne. W grę wchodzić może zmiana metod diagnostycznych (zastąpienie scyntygrafii ultrasonografią i biopsją aspiracyjną) lub zmiana epidemiologii raka tarczycy. Wydaje się, że w wolu wieloguzkowym zmniejsza się częstość występowania raka w przeliczeniu na ilość guzków, nie ulega jednak zmianie częstość występowania raka tarczycy w przelicze-

niu na 1 pacjenta.<sup>36,55,62</sup> Powyższe rozbieżności wymagają dalszych badań w przyszłości.

#### **Brak hipoechogenicznej otoczki lub nieregularne granice guzka**

Brak hipoechogenicznej otoczki lub nieregularne granice guzka były cechą ryzyka nowotworowego o stosunkowo wysokiej czułości wynoszącej 74%, lecz niskiej swoistości i wartości predykcyjnej wynoszącej odpowiednio 44,31% i 7,7%. Dane z piśmiennictwa wykazują duże zróżnicowanie: czułość waha się od 17% do 77% i swoistość od 38% do 85%, zaś dodatnia wartość predykcyjna od 9% do 60%.<sup>35,32,33,40</sup>

#### **Mikrozwapnienia**

Mikrozwapnienia, mogące odpowiadać zwapnieniom w ciałach piaszczakowatych w raku brodawkowatym<sup>21</sup>, lub zwapnieniom w złogach amyloidu w raku rdzeniastym<sup>88</sup> są wymienianym w większości publikacji ultrasonograficznym czynnikiem predykcyjnym nowotworu złośliwego o największej swoistości (rzędu 86-96%) i dodatniej wartości predykcyjnej (24-70%). Ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie, charakteryzują się jednak niską czułością (26-59%).<sup>31,32,33,35,40</sup> W analizowanym materiale nie stwierdzono korelacji pomiędzy mikrozwapnieniami a ryzykiem nowotworowym. Występowały one w 11 przypadkach, z czego w 4 przypadkach wynik biopsji był niediagnostyczny, 6 łagodny, a w 1 przypadku wskazywał na raka brodawkowego. Uzyskany wynik może być częściowo związany z niskim odsetkiem raków oraz niskim odsetkiem mikrozwapnień w badanej grupie pacjentów.

#### **Badanie przepływów naczyniowych**

Ocena przepływów naczyniowych w badaniu Color-Doppler lub Power-Doppler pozwala na wyodrębnienie 3 typów unaczynienia: typu I, w którym nie stwierdza się przepływów w guzku, typu II, w którym stwierdza się przepływ głównie na obwodzie guzka i typu III w którym dominuje przepływ wewnątrzguzkowy. Za klasyczny objaw zwiększonego ryzyka nowotworowego uważa się dominujący przepływ wewnątrzguzkowy. Dane z piśmiennictwa dotyczące przydatności badania dopplerowskiego nie są jednoznaczne. Według części publikacji wzmożony wewnątrzguzkowy przepływ naczyniowy jest istotnym czynnikiem ryzyka nowotworowego<sup>41,80,81</sup> o czułości rzędu 54-74% i swoistości rzędu 78-80%<sup>56</sup>, według innych nie ma wartości diagnostycznej.<sup>29,43</sup>

Ze względu na ograniczony dostęp do aparatury z opcją Color-Doppler w niniejszej pracy wykonano badanie przepływów w grupie 38 pacjentów. Wzmożony przepływ wewnątrzguzkowy występował częściej w grupie pacjentów z łagodnym wynikiem biopsji, jednakże obserwowany związek nie był istotny statystycznie.

### **5. Ultrasonograficzne cechy guzków łagodnych**

#### **Torbiele tarczycy i zwyrodnienie torbielowate**

W analizowanym materiale we wszystkich 35 przypadkach torbiele tarczycy miały charakter łagodny. Obecność torbieli cechowała się 100% swoistością i dodatnią wartością predykcyjną w przewidywaniu łagodnego charakteru guzka. Wysoki odsetek zmian łagodnych wśród torbieli tarczycy potwierdza doniesienie Frates i wsp.<sup>33</sup>

W dostępnym piśmiennictwie nie brak doniesień wskazujących na obecność nowotworów złośliwych w zmianach torbielowatych. W badaniach McHenry'ego i wsp.<sup>82</sup> stwierdzono obecność zmian złośliwych u 8,6% z grupy 70 pacjentów ze zmianami torbielowatymi. Podobny odsetek wynoszący 8,9% stwierdzono w pracy Choi i wsp.<sup>83</sup> W badaniach Dadana i wsp.<sup>63</sup> oceniających występowanie zmian torbielowatych w rakach tarczycy, w 6 na 46 przypadków raka stwierdzono występowanie ogniska nowotworowego w ścianie torbieli lub obszarze tkankowym w jej wnętrzu.

Różnice w cytowanych doniesieniach wynikać mogą z różnorodnego klasyfikowania zmian torbielowatych. W niniejszej pracy pojęciem torbieli określano bezechową zmianę ogniskową w usg o cienkich ścianach, bez widocznych elementów tkankowych we wnętrzu. W przypadku mieszanego lito-torbielowatego charakteru zmiany, kwalifikowano ją jako guzek z nasilonym zwyrodnieniem torbielowatym. W spotykanych w piśmiennictwie pracach do torbieli często zaliczane są zmiany o mieszanej, torbielowato-litej strukturze, z dominującą komponentą torbielowatą.

Torbiele tarczycy mogą być torbielami prostymi lub wywodzić się z guzków koloidowych lub degenerujący litych zmian ogniskowych. W pracy de los Santos i wsp.<sup>84</sup> 4% torbieli stanowiły torbiele proste, 82% degenerujące gruczolaki lub guzki koloidowe i 14% degenerujące zmiany złośliwe. Zmiany złośliwe występują we fragmentach tkankowych wewnątrz torbieli lub wypukleniach ściany torbieli.<sup>85</sup> Ze względu na fakt, że diagnostyka cytologiczna guzków ze zwyrodnieniem płynowym często łączy się ze zwiększonym odsetkiem wyników niediagnostycznych, należy dążyć do wykonania aspiracji materiału z litej części zmiany<sup>86</sup> lub z obszaru pozostałego po usunięciu płynu.

#### **Guzki hiperechogeniczne**

Przeważająca większość guzków hiperechogenicznych w analizowanym materiale miała charakter łagodny. Wynik biopsji wskazujący na zmianę złośliwą lub podejrzaną stwierdzono jedynie w 3 przypadkach, co stanowi 5,7%. W każdym z tych przypadków stwierdzono obecność guza onkocytarnego.

### **6. Algorytm kwalifikacji guzków tarczycy do biopsji**

Problem wyboru zmiany ogniskowej do biopsji narodził się wraz z wprowadzeniem ultrasonografii do diagnostyki chorób tarczycy. Przed erą usg do biopsji kwalifikowano jedynie guzki wyczuwalne palpacyjnie. Wybór zmiany w wolu wieloguzkowym zależny był od jej klinicznej charakterystyki, obejmującej takie cechy jak wielkość, spistość, przesuwalność w stosunku do otoczenia, tempo wzrostu i powiększenie regionalnych węzłów chłonnych. Rozpowszechnienie ultrasonografii umożliwiło dokładną ocenę guzków wyczuwalnych palpacyjnie pod kątem ich wielkości, położenia i obecności komponenty torbielowatej, co zaowocowało poprawą wartości diagnostycznej biopsji.<sup>87,88</sup> Z drugiej strony ultrasonografia umożliwiła wykrycie dużej liczby niemych klinicznie zmian ogniskowych.

Zwiększenie ilości rozpoznawanych guzków tarczycy szybko przyniosło wątpliwości co do klinicznego znaczenia „incydentaloma” tarczycy, czyli przypadkowo wykrytych w usg zmian ogniskowych. Początkowo przeważał pogląd, że zmiany te cechują się niskim ryzykiem nowotworowym<sup>73</sup>.

Poglądy te znalazły wyraz w zaleceniach towarzystw naukowych.<sup>89</sup> W ciągu ostatniej dekady pojawiły się jednak prace świadczące o porównywalnej częstości raków tarczycy w guzkach niemych klinicznie oraz wyczuwalnych palpacyjnie,<sup>29,32,35,56,74</sup> co wywołało szeroką dyskusję i wpłynęło na modyfikację dotychczasowych zaleceń.

Występowanie raków tarczycy w niewielkich zmianach ogniskowych mogłoby skłonić do wykonywania biopsji wszystkich zdiagnozowanych guzków tarczycy o wielkości umożliwiającej przeprowadzenie badania cytologicznego. Postępowanie to nie jest jednak akceptowane przez większość autorytetów endokrynologicznych<sup>37,38,90</sup> z kilku istotnych powodów. Po pierwsze, pomimo stosunkowo częstego wykrywania utajonego raka tarczycy (ang. *occult thyroid carcinoma*) w badaniach autopsyjnych, wahającego się od 0,45% do nawet 36%,<sup>65</sup> jawny klinicznie rak tarczycy jest nowotworem rzadkim. Według prognoz amerykańskich dotyczących 2006r, rak tarczycy stanowić będzie 2,1% wszystkich nowo zdiagnozowanych nowotworów oraz spowoduje 0,5% wszystkich zgonów z powodu chorób nowotworowych.<sup>92</sup> Po drugie rak brodawkowaty tarczycy jest nowotworem o dobrym rokowaniu, w którym (według danych amerykańskich) 95% pacjentów osiąga 30-letni okres przeżycia.<sup>93</sup> Po trzecie wykonywanie biopsji w przypadku małych zmian ogniskowych w tarczycy oznaczałoby znaczne zwiększenie obciążenia ekonomicznych dla systemów opieki zdrowotnej oraz zwiększenie liczby powikłań potencjalnego leczenia operacyjnego.

Pomimo powolnego przebiegu oraz niewielkiego znaczenia klinicznego większości utajonych raków tarczycy, całkowite odstępianie od ich diagnostyki byłoby niewłaściwe, ze względu na występowanie w części przypadków agresywnego przebiegu z obecnością odległych przerzutów.<sup>66,94,95</sup> Sytuacja ta stwarza konieczność wyodrębnienia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nowotworowym w oparciu o inne kryteria niż wielkość guzka.

Problem wyboru zmiany ogniskowej do biopsji był przedmiotem konferencji zorganizowanej w X 2004 w Waszyngtonie przez Society of Radiologists in Ultrasound.<sup>38</sup> Cechą charakterystyczną opracowanych zaleceń było uzależnienie wskazań do biopsji od wielkości guzka, powiązanej z ultrasonograficznymi cechami ryzyka nowotworowego. Według uchwalonego konsensusu wykonanie biopsji zalecono w przypadku: 1) guzków o największym wymiarze wynoszącym co najmniej 1 cm z obecnością mikrozwęznień, 2) guzków o największym wymiarze wynoszącym co najmniej 1,5 cm wykazujących lity charakter lub obecność makrozwapnień, 3) guzków o największym wymiarze wynoszącym co najmniej 2 cm wykazujących lito-torbielowaty charakter lub cechy torbieli z widocznym odcinkowym pogrubieniem ściany, albo szybkie powiększanie się w porównaniu z poprzednim badaniem usg. Obecność nieprawidłowych węzłów chłonnych szyjnych uznano za niezależne od innych czynników ryzyka wskazanie do wykonania biopsji węzła oraz guzka. Przy formułowaniu omówionych kryteriów pominięto guzki o maksymalnym wymiarze poniżej 1 cm, ze względu na brak dowodów na poprawę oczekiwanej długości przeżycia oraz obawy przed nadmiernym zwiększeniem ilości biopsji. Autorzy konsensusu zalecili odstępianie od biopsji w przypadku zmian torbielowatych oraz w woli guzkowym z licznymi zmianami o podobnej morfologii w usg.

Omówiony powyżej konsensus amerykańskiego Society

of Radiologists in Ultrasound można traktować w kategoriach kompromisu pomiędzy dominującą dotychczas tendencją do wykonywania biopsji w guzkach wyczuwalnych palpacyjnie, a próbami kwalifikacji do biopsji na podstawie usg. Autorzy konsensusu podkreślają, że przyjęta przez nich granica 10 mm ustalona została na zasadzie empirycznej i może podlegać dalszym modyfikacjom.

Arbitralnie ustalona granica wielkości guzka kwalifikującej do wykonania biopsji znalazła się również w oficjalnych zaleceniach American Thyroid Association. Według rekomendacji ATA wydanych na początku 2006r,<sup>96</sup> biopsję tarczycy należy wykonywać w przypadku guzków o maksymalnym wymiarze powyżej 1 cm, ze względu na ich potencjalne znaczenie kliniczne. Odmienny punkt widzenia odnośnie zasad kwalifikacji guzków tarczycy do biopsji prezentuje American Association of Clinical Endocrinologists. W opublikowanych w 2006r rekomendacjach<sup>97</sup> zrezygnowano z arbitralnego ustalenia progu wielkości guzka kwalifikującego do biopsji. Wykonanie biopsji zostało zalecone w przypadku wszystkich hipoechogenicznych guzków, z obecnością jednej z następujących ultrasonograficznych cech ryzyka nowotworowego: mikrozwęznień, nieregularnych granic, bogatego unaczynienia wewnętrznego z chaotycznym układem naczyń oraz większym wymiarem strzałkowym niż poprzecznym.

Przytoczone powyżej rekomendacje wskazują, że problem kryteriów wyboru guzków tarczycy do biopsji nie został ostatecznie rozstrzygnięty. Sformułowany w niniejszej pracy algorytm jest próbą wypracowania zasad postępowania w polskiej populacji pacjentów, charakteryzującej się opisanymi uprzednio odmiennościami.

Najbardziej newralgicznym elementem prezentowanego algorytmu jest wskazanie dolnej granicy wielkości guzka kwalifikowanego do biopsji. Ze względu na niską częstość nowotworów złośliwych w badanej populacji pacjentów oraz istotnie niższe ryzyko zmian nowotworowych w guzkach o średnicy poniżej 1 cm, uzasadnione wydaje się na podstawie przeanalizowanego materiału wykonywanie biopsji w guzkach o średnicy powyżej 1 cm. Guzki o mniejszej średnicy powinny być poddane biopsji w szczególnych przypadkach, takich jak powiększenie węzłów chłonnych, dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka tarczycy czy też przebyte napromienianie okolicy głowy lub szyi. W pewnych przypadkach o niskim ryzyku nowotworowym (do których należą torbiele tarczycy i większość guzków hiperechogenicznych) możliwe jest odstępianie od biopsji z zastosowaniem okresowej kontroli. Wykonanie biopsji należy ponownie rozważyć w przypadku powiększania się zmiany.

W prezentowanym algorytmie nie uwzględniono wzmożonego unaczynienia guzków w badaniu dopplerowskim jako czynnika ryzyka nowotworowego, co wynika z braku istotności statystycznej tego parametru w analizowanej grupie chorych.

## Podsumowanie

W analizowanej populacji pacjentów z wolem guzkowym stwierdzono obecność pewnych odmienności w porównaniu z danymi z literatury. Wśród cech wyróżniających badaną populację można wymienić:

1. wysoki odsetek wola wieloguzkowego w stosunku do pojedynczych guzków tarczycy,



2. niski odsetek biopsji wskazujących na nowotwór złośliwy,
3. niski odsetek „podejrzanych” wyników biopsji,
4. niższe ryzyko nowotworowe w guzkach o maksymalnym wymiarze <1 cm,
5. wysoki odsetek zmian łagodnych w torbielach tarczycy i zmianach hiperechogenicznych.

Do zidentyfikowanych w niniejszej pracy niezależnych czynników ryzyka nowotworowego zaliczyć można obniżoną echogeniczność guzka, lity charakter zmiany, maksymalny wymiar guzka pomiędzy 2 a 3 cm oraz młodszy wiek pacjentów. Przeważająca większość rozpoznanych zmian nowotworowych wykazywała obniżoną echogeniczność. Podwyższoną echogeniczność guzków stwierdzono w niektórych przypadkach guzów onkocytarnych.

Badanie ultrasonograficzne nie pozwala na określenie z wystarczającą dokładnością ryzyka nowotworowego guzków tarczycy, odgrywa jednak zasadniczą rolę przy kwalifikacji guzków tarczycy do biopsji. Ultrasonografia pozwala również na wyodrębnienie pacjentów z niskim ryzykiem nowotworowym.

Algorytm kwalifikacji guzków tarczycy do biopsji powinien uwzględniać ultrasonograficzne i kliniczne czynniki ryzyka. Biopsję tarczycy należy rozważyć w przypadku:

1. pojedynczych guzków hipo- i normoechogenicznych o maksymalnym wymiarze powyżej 1 cm oraz guzków hiperechogenicznych o maksymalnym wymiarze 2-3 cm,
2. dominujących zmian hipo- i normoechogenicznych o maksymalnym wymiarze powyżej 1 cm oraz guzków hiperechogenicznych o maksymalnym wymiarze 2-3 cm w wolu wieloguzkowym, jak również zmian o odmiennej morfologii niż zmiana dominująca, wykazujących obniżoną echogeniczność i jedną lub kilka z następujących cech: lity charakter, brak otoczki, obecność mikrozwąpień
3. współistnienia klinicznych cech ryzyka, takich jak obecność powiększonych węzłów chłonnych o nieprawidłowej strukturze, obciążony wywiad rodzinny (rak rdzeniasty tarczycy, występowanie zespołu MEN2), przebyte napromienianie głowy lub szyi, szybki wzrost guzka.

W wybranych przypadkach, przy stwierdzeniu torbielei tarczycy, guzków hiperechogenicznych o maksymalnym wymiarze <2 i >3 cm, guzków hipoechogenicznych o maksymalnym wymiarze poniżej 1 cm można rozważyć rezygnację z biopsji z zachowaniem okresowej kontroli klinicznej i ultrasonograficznej.

#### Piśmiennictwo:

1. Thor P Podstawy Patofizjologii człowieka Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego Kraków 2001
2. Greenspan FS The Thyroid gland. W: Basic and Clinical Endocrinology Greenspan FS Gardner DG Sixth Edition 2001 The McGraw Hill Companies str. 201-272
3. Studer H, Gerber H Multinodular Goiter. W: Endocrinology De Groot LJ WB Saunders Company Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo 1995 str. 769-782

4. Studer H, Peter HJ, Gerber H Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis and understanding thyroid function and nodular goiter growth. *Endocr Rev* 1989;10: 125-135

5. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, Paschke R Molecular Pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocrine Reviews* 2005;26:504-24

6. Vassart G Activating mutations of the TSH receptor. *Thyroid* 2004;14:86-87

7. Wynford-Thomas D Origin and progression of thyroid epithelial tumors: cellular and molecular mechanisms. *Horm Res* 1997;47:145-157

8. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen I, Perrild H, Jrgensen T Association of tobacco smoking with goiter in low-iodine-intake area. *Arch Intern Med*. 2002;162:439-443

9. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD Jr Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259-277

10. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U The effect of body weight and weight loss on thyroid volume ad function in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:258-262

11. Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P, Mangion J, Hamoudi R, Rosenblatt J, Buu P, Sun S, Stoffer SS, Gollidgar DE, Romeo G, Houlston RS, Narod SA, Stratton MR, Foulkes WD Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. *Am J Hum Genet* 1997;61:1123-1130

12. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley EJ, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68

13. Nauman J Sprawozdanie końcowe z realizacji programu zamawianego 38-08 pt. „Wpływ awarii w Czarnobyli na rozwój chorób tarczycy w Polsce; faza II badań” realizowanego od 1 marca 1997 do 30 listopada 2000 – Kierownik programu: prof. dr hab. Janusz Nauman. *Endokrynol Pol* 2002;53 (supl. do z. 2): 139-179

14. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15:1270-1280

15. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedba FN Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. *Endocrine Reviews* 2003;24:102-132

16. Singer PA Evaluation and Management of the Euthyroid Nodular and Diffuse Goiter w Contemporary Endocrinology: Diseases of the Thyroid. Braqverman L.E. Humana Press Inc. Totowa NJ wyd. II str. 217-238

17. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000;133:696-700

18. Gharib H Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994;69:41-49

19. Kremer H, Dobrinski W Diagnostyka ultrasonograficzna. Wydanie I polskie Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner Wrocław 1996 str. 3-32
20. Białek EJ, Jakubowski W Diagnostyka ultrasonograficzna tarczycy, przysadki i węzłów chłonnych. Ultrasonografia Praktyczna Gdańsk 2001
21. Muller HW, Schroder S, Schneider C, Seifert G Sonographic tissue characterisation in thyroid gland diagnosis. A correlation between sonography and histology. *Klein Wochenschr.* 1985;63:706-10
22. Chang TC, Hong CT, Chang SL, Hsieh HC, Liaw KY, How SW Correlation between sonography and pathology in thyroid diseases. *J Formos Med Assoc* 1990;89:777-83
23. Ahuja AT, Evans RM Practical Head and Neck Ultrasound. GMM-Greenwich Medical Media Limited London 2000
24. Sporny S, Lewiński A Interpretacja wyników biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej gruczołu tarczowego. *Endokrynol Pol* 1995; (Supl. 1 do nr 3):15-36
25. Solomon D Fine-needle aspiration of the thyroid: an update. *Thyroid Today* 1993; 16:1-9
26. Sokal JE The problem of malignancy in nodular goiter – recapitulation and challenge. *JAMA* 1959;170:405-12
27. Zgliczyński S, Zgliczyński W Standardy endokrynologii. Narodowa fundacja endokrynologii im. Walentego Hartwiga Warszawa 2002
28. Jakubowski W Standardy badań ultrasonograficznych Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego. Roztoczańska Szkoła Ultrasonografii Warszawa 2003
29. 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;23:1455-1464
30. Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med* 2003;22:1027-1031
31. Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head Neck* 2002;24:651-655
32. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol* 2002;178:687-691
33. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Likelihood of thyroid cancer based on sonographic assessment of nodule size and composition [abstr]. In: Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting Program. Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America, 2004; 395
34. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-289
35. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-1946
36. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:21-28
37. Giuffrida D, Gharib H Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med* 1995;99:642-650
38. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 2005;237:794-800
39. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, Viacava P, Bogazzi F, Martino F, Pinchera A Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' Thyroid nodules. *Eur Journ Endocrinol* 1998;138:41-46
40. Peccin S, de Castro JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 2002;25:39-43
41. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med* 2003;22:127-31
42. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003;22:1083-1090
43. Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med* 2003;22:1027-31
44. Manole D, Schidknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M Estrogen promotes growth of human tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1072-77
45. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bulow I, Ovesen L, Jorgensen T Risk factors for goiter and thyroid nodules *Thyroid* 2002;12:879-88
46. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouziec D, Menegaux F, Guillausseau C, Hoang C, Turpin G, Aurengo A Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:24-8
47. Nauman J, Wolff J Iodide prophylaxis in Poland after the Chernobyl reactor accident: benefits and risks. *Am J Med* 1993;94:524-32
48. Kinalska I, Zonenberg A, Zarzycki W, Szelachowska M, Kretowski A, Rybaczuk M Zbadanie stanu czynnościowego i morfologicznego tarczycy w populacji przebadanej w latach 1987-1990, której wiek w czasie awarii wahał się od 1-35 roku życia – badania w regionie północno-wschodnim Polski. *Endokrynol Pol* 2002; 53 (supl. do z.2):39-58
49. Orłowska-Florek R, Grzywa M Volume and echostruktura of the thyroid and ioduria in an urban population of adults in the southeastern Polish city of Rzeszów. *Pol Arch Med Wewn* 2004;112:937-43
50. Szybiński Z, Zarnecki A Prevalence of goiter, iodine deficiency and iodine prophylaxis in Poland. The results of nationwide study. *Endokrynol Pol* 1993;44:373-88
51. Dorant B, Kamińska H, Korpala-Szczyrska M,

- Birkholz D, Kosiak W, Jakubowski Z, Bandurska-Stankiewicz E Epidemiologic estimation of goiter in children from Gdansk, Elblag, Olsztyn, and Torun districts (Gdansk coordinating center). *Endokrynol Pol* 1993;44:333-41
52. Bar-Andziak E, Łazęcki D, Radwanowska N, Nauman J Iodine intake and goiter incidence among school children living in Warsaw Region (Warsaw and Ciechanow Voivodship – Warsaw coordinating center). *Endocrinol Pol* 1993;44:287-96
53. Niedziela M, Korman E, Berberowicz D, Trejster E, Harasymczuk J, Warzywoda M, Rolski M, Breborowicz J A prospective study of thyroid nodular goiter in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000 and the incidence of thyroid carcinoma relative to iodine deficiency and the Chernobyl disaster. *Pediatr Blood Cancer* 2004 Jan;42:84-92
54. Caruso D, Mazzaferri EL Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Endocrinologist* 1991; 1:194-202
55. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography *JCEM* 2006;91:3411-3418
56. Hagag P, Strauss S, Weiss M Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8:989-95
57. Bar-Andziak E, Grzesiuk W, Łazęcki D, Słoń M, Kondracka A Iodine supply in school children three years after introduction of obligatory salt iodization. *Pol Merkuriusz Lek* 2004 Jan; 16(91):37-40
58. Szybiński Z, Delange F, Lewiński A, Podoba J, Rybakowa M, Wąsik R, Szewczyk L, Huszno B, Gołkowski F, Przybylik-Mazurek E, Karbownik M, Żak T, Pantofliński J, Trofimiuk M, Kinalska I A programme of iodine supplementation using only iodised household salt is efficient – the case of Poland. *Eur J Endocrinol* 2001;144:331-7
59. Gandolfi PP, Frisina A, Raffa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C, Tombolini A The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2004;75:114-7
60. Sachmechi I, Miller E, Varatharajah R, Chernys A, Carrol Z, Kissin E, Rosner F Thyroid carcinoma in single cold nodules and in cold nodules of multinodular goiters. *Endocr Pract* 2000; 6:5-7
61. Delange F, Lecomte P Iodine supplementation: benefits outweigh risks. *Drug Saf* 2000;22:89-95
62. Kunreuther E, Orcutt J, Benson CB, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in the uninodular and multinodular goiter. *Praca zaprezentowana na 76 annual meeting of the American Thyroid Association Vancouver British Columbia Canada 29 Wrzesień – 3 Październik 2004*
63. Dadan J, Laszkiewicz J, Lebrowska U, Krejza J, Malla H, Ladny JR, Puchalski Z Malignant or benign thyroid nodules: a diagnostic dilemma. *Pol Merkuriusz Lek* 2001;11:224-7
64. Fukanga FH, Yatani R, Niepolomska W Latent thyroid carcinoma in the material of the Institute of Oncology in Gliwice (Poland) *Pol Medn Sci Hist Bull* 1976;15:297-300
65. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM Occult papillary carcinoma of thyroid. A “normal” finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985;58:531-8
66. Nasir A, Chaudhry AZ, Gillespie J, Kaiser HE Papillary microcarcinoma of thyroid: a clinico-pathologic and prognostic review. *In vivo* 2000;14:367-76
67. Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabryuja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 1993;71:4022-4029
68. Szybiński Z, Huszno B, Rachtan J, Przybylik-Mazurek E, Buziak-Bereza M, Trofimiuk M Epidemiology of thyroid cancer in Poland. *Wiad Lek* 2001; 54 Supl 1:106-16
69. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Kuma S, Kuma K, Miyauchi A An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-7
70. Greaves TS, Olvera M, Florentine BD, Raza AS, Cobb CJ, Tsao-Wei DD et al. Follicular lesions of thyroid: a 5-year fine-needle aspiration experience. *Cancer* 2000;90:335-41
71. Horlocker TT, Hay ID Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected during high-resolution parathyroid sonography. w: Medeiros-Neto G, Gaitan E, eds. *Frontiers in thyroidology*. Vol 2. New York, NY: Plenum, 1985; 1309–1312
72. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD i wsp. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 1998;17:487-496
73. Tan GH, Gharib H Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31
74. Liebeskind A, Sikora AG, Komisar A, Slavik D, Fried K Rates of malignancy in incidentally discovered thyroid nodules evaluated with sonography and fine-needle aspiration. *J Ultrasound Med* 2005;24:629-34
75. Thomas GA, Williams D, Williams ED 1989 Clonal origin of thyroid tumors. W: Wynford-Thomas D, Williams ED Thyroid tumors. Molecular basis of pathogenesis. Churchill Livingstone, London 38-56
76. Hicks DG, LiVolsi VA, Neidich JA, Puck JM, Kant JA Clonal analysis of solitary follicular nodules in the thyroid. *Am J Pathol* 1990;137:553-562
77. Gogas JG, Skalkes GD Thyroid nodules and thyroid carcinoma. *Int Surg* 1975; 60:534-5
78. Selzer G, Kahn LB, Albertyn L Primary malignant tumors of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 254 cases. *Cancer* 1977;40:1501-10
79. Kapur MM, Sarda AK, Bal S, Sood S Carcinoma of the thyroid: differential behaviour in solitary and multinodular tumors. *Br J Surg* 1986;73:894-5
80. Berni A, Tromba L, Falvo L, Marchesi M, Grilli P, Peparini N, Malignant thyroid nodules: comparison between color Doppler diagnosis and histological examination of surgical samples. *Chir Ital* 2002;45:643-7



81. Fukunari N Thyroid ultrasonography B-mode and color-Doppler. *Biomed Pharmacother* 2002;56 Suppl 1:55s-59s
82. McHenry CR, Slusarczyk SJ, Khiyami A Recommendations for management of cystic thyroid disease. *Surgery* 1999;126:1167-71
83. Choi KU, Kim JY, Lee CH, Sol MY, Han KT, Kim YG Recommendations for the management of cystic thyroid nodules. *ANZ J Surg* 2005;75:537-41
84. De los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, Mazzaferri EL Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med* 1990; 150:1376-7
85. Hatabu H, Kasagi K, Yamamoto K, Iida Y, Misaki T, Hidaka A, Shibata T, Sjoji K, Higuchi K et al. Cystic papillary carcinoma of the thyroid gland: a new sonographic sign. *Clin Radiol* 1991;43:121-4
86. Court-Payen M, Nyaard B, Horn T, Krag Jacobsen G, Braendstrup O, Narvestad E, MarkPedersen L, Hancke S, Holm HH US-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Acta Radiol.* 2002;43:131-40
87. Solymosi T, Thoth GL, Bodo M Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of the thyroid: impact of ultrasonography and ultrasonographically guided aspiration. *Acta Cytol* 2001;45:669-74
88. Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery* 2002;132:648-53
89. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, Mc Dougall IR, Ain KV, Dorfman SG Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *American Thyroid Association Arch Intern Med* 1996;156:2156-72
90. Ross DS Editorial: Nonpalpable thyroid nodules – managing an epidemic. *J Clin Endocr Metab* 2002;87:1938-40
91. Wang C, Crapo L The epidemiology of thyroid disease and the implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-218
92. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ Cancer statistics 2006. *Cancer J Clin* 2006;56:100-130
93. Hay ID Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:545-576
94. Seven H, Gurka A, Cinar U, Vural C, Turgut S Incidence of occult thyroid carcinoma metastases in lateral cervical cysts. *Am J Otolaryngol* 2004;25:11-7
95. Lin JD, Chao TC, Weng HF, Huang HS, Ho YS Clinical presentation and treatment of 74 occult thyroid carcinoma. Comparison with nonoccult thyroid carcinoma in Taiwan. *Am J Clin Oncol* 1996;19:504-8
96. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI Tuttle RM Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42
97. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006;12:63-102