



im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach

lek. Magdalena Kołton

**Analiza postępowania diagnostyczno - terapeutycznego
u chorych na raka tarczycy w celu oceny możliwości deeskalacji leczenia.**

Rozprawa doktorska

**Promotor pracy
Dr hab. n. med. Jolanta Krajewska**

**Promotor pomocniczy
Dr n. med. Aleksandra Kropińska**

Gliwice 2024

Dziękuję

*Promotorowi pracy, dr hab. n. med. Jolancie Krajewskiej za
cierpliwość, nieocenioną pomoc, wyrozumiałość i otwarte
serce*

*Prof. Barbarze Jarzqb za inspirację i zaszczepienie chęci do
pracy naukowej oraz cenne uwagi, pomocne w powstaniu tej
pracy*

*Pracownikom Działu Analiz Bioinformatyczno-
Biostatystycznych: dr. Alexandrowi Cortez, mgr Zofii
Kołosza, mgr Marceli Krzempek za pomoc w analizach
statystycznych*

*Mojej Rodzinie: mężowi Wojciechowi, córkom: Emilii, Alicji
i Oliwii oraz Mamie Zofii za okazane wsparcie i miłość.*

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	9
1.1. Rak tarczycy – epidemiologia, objawy kliniczne, klasyfikacja, rokowanie	10
1.1.1. Rak brodawkowy tarczycy	14
1.1.2. Rak pęcherzykowy tarczycy	15
1.1.3. Rak onkocytarny tarczycy	16
1.1.4. Inne raki tarczycy wywodzące się z komórki pęcherzykowej	16
1.2. Postępowanie w zróżnicowanych rakach tarczycy	17
1.2.1. Przedoperacyjna ocena ryzyka	17
1.2.2. Wskazania i zakres leczenia operacyjnego	21
1.2.3. Pooperacyjna ocena ryzyka	24
1.2.4. Wskazania do leczenia izotopowego	27
1.2.5. Pooperacyjne monitorowanie chorych	29
1.3. Czynniki ryzyka nawrotu raka tarczycy	31
1.3.1. Wiek i płeć	31
1.3.2. Wielkość guza i wieloogniskowość choroby	31
1.3.3. Radykalność zabiegu operacyjnego, obecność nacieku pozataarczycowego	32
1.3.4. Znaczenie angioinwazji	33
1.3.5. Obecność przerzutów regionalnych i odległych, ze szczególnym uwzględnieniem liczby zajętych węzłów chłonnych i wielkości nacieku węzłowego	33
1.3.6. Wynik scyntygrafii poterapeutycznej po pierwszym leczeniu ¹³¹ I	33
2. Cele pracy	35
2.1. Cel główny	35
2.2. Cele szczegółowe	35
3 Materiał	37
3.1. Charakterystyka grupy badanej	37
3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia z analizy	37
3.3. Zagadnienia etyczne	37
4. Metody	38
4.1. Tok postępowania z chorym	38
4.2. Badania diagnostyczne	40
4.2.1. Badanie ultrasonograficzne tarczycy	40
4.2.2. Badanie cytologiczne tarczycy i węzłów chłonnych	41

4.2.3. Badania biochemiczne	43
4.2.4. Badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego	43
4.2.5. Badania obrazowe	47
4.3. Metody statystyczne	47
5. Wyniki	49
5.1. Przedoperacyjny obraz USG w badanej grupie chorych	49
5.2. Zależności między przedoperacyjnym obrazem USG a badaniem histopatologicznym.....	50
5.2.1. Zależność między wielkością ogniska nowotworowego w obrazie USG a wielkością nacieku nowotworowego w badaniu histopatologicznym	50
5.2.2. Zależność między średnicą ogniska nowotworowego w obrazie USG a obecnością cech ryzyka w badaniu histopatologicznym	50
5.2.3. Zależność między obecnością nacieku torebki tarczycy w obrazie USG a obecnością nacieku pozataarczycowego w badaniu histopatologicznym	54
5.2.4. Zależność między obecnością nieostrych granic guzka w obrazie USG a obecnością nacieku pozataarczycowego w badaniu histopatologicznym	56
5.2.5. Zależność między obecnością patologicznego unaczynienia w obrazie USG a obecnością angioinwazji w badaniu histopatologicznym	57
5.2.6. Zależność między obecnością podejrzanych węzłów chłonnych w obrazie USG a obecnością przerzutowych węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym	58
5.2.7. Czynniki diagnostyczne w obrazie ultrasonograficznym a podwyższone ryzyko wznowy raka tarczycy według kryteriów ATA.....	61
5.2.8. Wytyczenie punktu odcięcia średnicy guza wyznaczonej w obrazowaniu ultrasonograficznym w celu rozgraniczenia chorych o większym i mniejszym ryzyku nawrotu choroby.....	62
5.3. Leczenie operacyjne	66
5.3.1. Występowanie powikłań pooperacyjnych w zależności od zakresu przeprowadzonej operacji	66
5.3.2. Szacowany optymalny zakres zabiegu operacyjnego zalecany na podstawie późniejszych rekomendacji polskich z 2022 roku	68
5.4. Nawrót choroby lub choroba przetrwała	69
6. Dyskusja	70
7. Podsumowanie	87
8. Wnioski	89

9. Piśmiennictwo	90
10. Streszczenie	101
11. Abstract	105
12. Spis tabel	109
13. Spis rycin	111

Wykaz skrótów i symboli zastosowanych w pracy:

AJCC – Amerykański Połączony Komitet ds. Raka (ang. *American Joint Committee on Cancer*)

AS – aktywny nadzór, aktywna obserwacja (ang. *active surveillance*)

ATA – Amerykańskie Towarzystwo Tarczycowe (ang. *American Thyroid Association*)

BACC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana

CESQIP – program poprawy jakości w chirurgii endokrynologicznej (ang. *Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program*)

DFS – wskaźnik przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival*)

DSS - wskaźnik przeżycia specyficznego dla choroby (ang. *disease-specific survival*)

DTC – zróżnicowany rak tarczycy (ang. *differentiated thyroid carcinoma*)

EBM – medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. *evidence-based medicine*)

EKG – elektrokardiografia

ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. *European Society for Medical Oncology*)

FA – migotanie przedsionków (łac. *fibrilatio atriorum*)

FNMTC – rodzinny nierdzieniasty rak tarczycy (ang. *familial non-medullary thyroid cancer*)

FTC – rak pęcherzykowy tarczycy (ang. *follicular thyroid carcinoma*)

HIFU – fala ultradźwiękowa wysokiej częstotliwości (ang. *high-intensity focused ultrasound*)

LA – ablacja laserowa (ang. *laser ablation*)

mETE – minimalny naciek pozataarczycowy (ang. *minimal extrathyroidal extension*)

MR – rezonans magnetyczny

MTC – rak rdzeniasty tarczycy (ang. *medullary thyroid carcinoma*)

MWA – ablacja falą elektromagnetyczną (ang. *microwave ablation*)

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

NIO – Narodowy Instytut Onkologii

NPV – ujemna wartość predykcyjna (ang. *negative predictive value*)

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

PET-FDG – pozytonowa tomografia emisyjna z fluorodeoksyglukozy

PPV – dodatnia wartość predykcyjna (ang. *positive predictive value*)

PSM – ang. *Propensity Score Matching*

PTC – rak brodawkowy tarczycy (ang. *papillary thyroid carcinoma*)

PTMC – mikrorak brodawkowy tarczycy (ang. *papillary thyroid microcarcinoma*)

RFA – ablacja falą o częstotliwości radiowej (ang. *radiofrequency ablation*)

RFS – wskaźnik przeżycia wolnego od nawrotu (ang. *recurrence - free survival*)

RTG – badanie rentgenowskie

SEER – ang. Surveillance, Epidemiology and END Results Program

SPECT – tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. *single-photon emission computed tomography*)

TK – tomografia komputerowa

TNM – klasyfikacja zaawansowania nowotworów oparta na wielkości guza pierwotnego, obecności przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych (ang. *tumor, nodulus, metastases*)

TSH – hormon tyreotropowy

TTF1 – tarczycowy czynnik transkrypcyjny typu 1 (ang. *thyroid transcription factor 1*)

USG – ultrasonografia

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

¹³¹I – jod promieniotwórczy

1. Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się istotny wzrost liczby nowych przypadków raka tarczycy. Warunkowane jest to nie tyle wzrostem zachorowań, co postępowaniem medycznym i związanym z nim szerokim dostępem do badań diagnostycznych, a także wzrastającą świadomością społeczną i wykonywaniem badań profilaktycznych na szeroką skalę¹. Skutkuje to zwiększeniem rozpoznawalności niemych klinicznie raków tarczycy, które w wielu wypadkach pozostałyby dożywotnio bezobjawowe i nigdy nie byłyby leczone². Co ważne, znaczący odsetek, bo – według danych Narodowego Instytutu Onkologii (NIO) w Gliwicach – aż około 50% nowo diagnozowanych przypadków raka tarczycy, stanowią chorzy na raka niskiego ryzyka, w tym mikroraka brodawkowatego, charakteryzującego się doskonałym rokowaniem – ryzyko nawrotu < 5%, ryzyko zgonu z powodu raka około 1%³.

Konsekwencją zwiększonej wykrywalności niemych klinicznie raków tarczycy jest wzrost liczby operacji, w tym szczególnie całkowitego wycięcia tarczycy, wykonywanego nawet u chorych z rakiem bardzo niskiego (mikrorak brodawkowaty) i niskiego ryzyka. Całkowite wycięcie tarczycy wiąże się nie tylko z koniecznością dożywotniego stosowania substytucji hormonalnej, ale także z ryzykiem wystąpienia powikłań, z których najczęstsze to niedoczynność przytarczyc i porażenie nerwów krtaniowych. Szacuje się, że pooperacyjna hipokalcemia dotyczy nawet 20-30% chorych, a częstość występowania trwałej niedoczynności przytarczyc waha się w granicach około 2-12%⁴⁻⁶. Wymaga to dożywotniego przyjmowania preparatów wapnia i witaminy D3 i niekorzystnie wpływa na jakość życia oraz, co dokumentują wyniki ostatnio opublikowanych badań, znamienne zwiększa ryzyko niewydolności nerek, zachorowania na nowotwory złośliwe i, co ważniejsze, ryzyko zgonu⁷⁻⁹. Pooperacyjne uszkodzenie nerwów krtaniowych wstecznych, choć rzadkie, może prowadzić do poważnych konsekwencji począwszy od chrypki, poprzez zaburzenia połykania, nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych, do konieczności wykonania trwałej tracheostomii włącznie¹⁰.

Opublikowane wyniki retrospektywnych analiz, obejmujących duże grupy chorych, dowodzą, że tak radykalne postępowanie chirurgiczne nie wnosi istotnych korzyści klinicznych dla chorego na raka tarczycy niskiego ryzyka, wyrażających się redukcją ryzyka nawrotu czy zgonu z powodu raka¹¹⁻¹⁹. Zaowocowało to żywą dyskusją, prowadzoną w ostatnich latach w gronie amerykańskich i europejskich ekspertów zajmujących się rakiem tarczycy, której wynikiem są istotne zmiany w obowiązujących rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA; ang. *American Thyroid Association*) z 2015 roku³, prowadzące do deeskalacji leczenia w grupie chorych na raka niskiego ryzyka.

Odzwierciedleniem tego są również opublikowane w 2022 roku Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych i Narodowej Strategii Onkologicznej²⁰ dotyczące raka tarczycy. Nowy trend postępowania zakłada bowiem zmniejszenie intensywności leczenia, które uznano za zbyt agresywne i niepotrzebne wobec dobrego rokowania w raku tarczycy niskiego ryzyka. Należy podkreślić, że idea deeskalacji leczenia w rakach niskiego ryzyka budzi wątpliwości i nie jest jeszcze powszechnie akceptowana ani przez środowisko lekarskie, ani przez samych chorych.

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki, podjęcie analizy postępowania diagnostyczno – terapeutycznego u chorych, u których raka tarczycy rozpoznano w ciągu trzech lat w okresie od czasu publikacji poprzedniej wersji rekomendacji do czasu ich aktualizacji w 2022 roku, w celu oceny możliwości deeskalacji leczenia w warunkach polskich wydaje się klinicznie uzasadnione.

1.1. Rak tarczycy – epidemiologia, objawy kliniczne, klasyfikacja, rokowanie

Epidemiologia

W ostatnim czasie znacząco zwiększyła się liczba nowo diagnozowanych raków tarczycy^{21,22}. Ten wzrost dotyczy szczególnie ostatnich trzech dekad, kiedy rozwój technologii medycznych, dostęp do ultrasonografii i biopsji cienkoigłowej umożliwił wykrywanie niemych klinicznie indolentnych raków tarczycy²³⁻²⁵. Częstość występowania raka tarczycy, względnie stabilna do lat 90-tych ubiegłego wieku, zwiększyła się w krajach uprzemysłowionych niemal trzykrotnie. Według danych pochodzących z Korei Południowej rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym wśród kobiet i piątym co do częstości nowotworem złośliwym u mężczyzn. Jeszcze w roku 1996 zachorowalność na raka tarczycy w Korei Południowej wynosiła 10,6/100000 kobiet, podczas gdy w roku 2010 już 111,3/100000 kobiet. Wśród koreańskich mężczyzn również notowano znaczący wzrost zachorowalności: z 1,9/100000 do 27/100000. Znacząco wzrósł też odsetek raka brodawkowego tarczycy: z 74,2% i 75,4% w 1996 roku do 97,9% i 98,3% w 2010 roku odpowiednio dla mężczyzn i kobiet²⁵. Ten wzrost zachorowań na raka tarczycy w Korei Południowej nie wynika jednak ze zwiększonej zapadalności, ale z szeroko zakrojonych badań przesiewowych oraz zwiększonej wykrywalności raków niemych klinicznie. Wykonywanie badań przesiewowych i wykrywanie nawet kilkumilimetrowych ognisk raka tarczycy nie przekłada się jednak na poprawę rokowania czy zmniejszenie śmiertelności, co sprawia, że w odniesieniu do raka tarczycy nie są one zalecane.

Podobne wyniki jak w Korei Południowej uzyskano w badaniach europejskich. W populacyjnym badaniu przeprowadzonym w Szwajcarii, stwierdzono wzrost zapadalności na raka tarczycy z 5,9 do 11,7 zachorowań/100 tys. w latach 1998 – 2012 ²⁶. Wzrost był ograniczony do raka brodawkowatego, głównie jego wczesnych stadiów. Częstość występowania zaawansowanych stadiów wzrosła nieznacznie, a śmiertelność z powodu raka tarczycy nieznacznie spadła. Skutkowało to trzy- do czterokrotnym wzrostem standaryzowanej względem wieku rocznej częstości tyreoidektomii u obu płci, co skłania do ukierunkowania badań i przedoperacyjnej oceny ryzyka, aby uniknąć nadmiernego wykrywania i niepotrzebnego leczenia raka tarczycy ²⁶.

W Polsce rak tarczycy stanowi około 2,4% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. Jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego – ponad 90% wszystkich nowotworów układu endokrynnego. Polska należy do krajów o stosunkowo niskiej zapadalności na raka tarczycy (80 – 100/mln, co odpowiada 3,3 – 4,4 tys. nowych zachorowań rocznie). Częściej chorują kobiety niż mężczyźni (18,3 w porównaniu do 4,2/100000). Szczyt zachorowań przypada na 40-50 rok życia. Trend zwiększonej zapadalności na raka tarczycy obserwowany na świecie dostrzegamy również w naszym kraju. W latach 1980 – 2010 zaobserwowano ponad 3-krotny wzrost występowania raka tarczycy, a w przypadku kobiet wzrost ten był 7-krotny ²⁷. Ta zwiększona wykrywalność raka tarczycy w Polsce nie przełożyła się, podobnie jak w innych krajach, na poprawę rokowania w raku tarczycy. Dlatego też odchodzi się od badań przesiewowych oraz ogranicza wskazania do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej.

Niezmienna od lat 70-tych ubiegłego wieku pozostaje liczba wykrytych zróżnicowanych raków tarczycy w badaniach sekcyjnych u osób zmarłych z innych przyczyn, bez znanej patologii tarczycowej w wywiadzie chorobowym ²⁸. Na podstawie przeglądu prac opublikowanych w latach 1969 – 2005 określono, że klinicznie niemego raka brodawkowatego tarczycy (PTC, ang. *papillary thyroid carcinoma*) stwierdzono u 989 z 8619 badań sekcyjnych (11,5%). Większość utajonych PTC miała średnicę <1-3 mm. Odsetek wielogniskowości wyniósł 30,5%, a odsetek przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych 10,0%. Stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1:1 ²⁹. Wiadomo jednak, że wykrywalność tych małych ognisk raka zależy od skrupulatności badania histopatologicznego. I tak, w badaniu fińskim, gdzie patolog badał prawie każdy skrawek preparatu tarczycy uzyskanego z autopsji osób zmarłych z innych przyczyn, w ponad 35% badanych przypadków znajdował ogniska raka brodawkowatego, które prawdopodobnie nigdy nie ujawniłyby się klinicznie i nie zagroziłyby życiu chorego. Odsetek

znalezionych niemych PTC wynosił 43,3% u mężczyzn i 27,1% u kobiet, nie korelował z wiekiem pacjentów. 67% ognisk raka miało średnicę poniżej 1 mm³⁰. Dane te przemawiają za indolentnym charakterem mikroraka brodawkowatego tarczycy (PTMC, ang. *papillary thyroid microcarcinoma*; PTMC) i nakazują uważną weryfikację postępowania diagnostyczno – terapeutycznego w tych przypadkach.

Objawy kliniczne

Tylko około 38% raków tarczycy daje objawy kliniczne pod postacią wyczuwalnego zgrubienia na szyi (twardy, nieprzesuwalny, niebolesny guzek), zmiany barwy głosu, duszności, kaszlu, chrypki, zaburzeń połykania czy objawów związanych z obecnością przerzutów odległych, jak na przykład duszność, bóle kostne, złamania patologiczne³¹. Wyczuwalny palpacyjnie guzek tarczycy stwierdza się jedynie w 3-7% przypadków^{32,33}. Najczęściej raki tarczycy pozostają nieme klinicznie i nie dają żadnych objawów, a wiąże się to głównie z niewielkimi rozmiarami ogniska pierwotnego, bowiem aż około 50% przypadków raka tarczycy to guzki <1 cm³⁴. Są one identyfikowane w badaniu USG szyi, często wykonanym z innych przyczyn (np. ocena naczyń szyjnych) lub w badaniach radiologicznych, takich jak tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR), czy pozytonowa tomografia emisyjna (PET), wykonanych z innych wskazań. Znaczna część raków tarczycy rozpoznawana jest na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego, gdzie wskazaniem do operacji były łagodne choroby tego gruczołu. Mikroraka brodawkowatego tarczycy rozpoznaje się w 2 – 15,2% badań histopatologicznych po operacji wola guzowatego oraz odpowiednio 3,1% i 15,2% badań histopatologicznych u chorych poddanych zabiegowi z powodu guzka tarczycy >1 cm i 4 cm³⁵.

Klasyfikacja

Raka tarczycy najogólniej możemy podzielić na nowotwory wywodzące się z komórki pęcherzykowej tarczycy, do których zalicza się zróżnicowane raki tarczycy (DTC, ang. *differentiated thyroid carcinoma*) obejmujące raka brodawkowatego, raka pęcherzykowego i raka onkocytnego, raki o wysokim stopniu agresywności (zróżnicowany rak tarczycy o wysokim stopniu złośliwości, niskozróżnicowany rak tarczycy) i raka anaplastycznego. Rak rdzeniasty tarczycy wywodzi się z komórki C. Do nowotworów złośliwych tarczycy zalicza się też inne rzadkie nowotwory, chłoniaka oraz przerzuty z innego ogniska pierwotnego. Pełną klasyfikację nowotworów tarczycy z 2022 roku według WHO przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Klasyfikacja guzów tarczycy według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (tłumaczenie z oryginału w języku angielskim – Magdalena Kołton)

<p>Zaburzenia rozwojowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Torbiel przewodu tarczowo – językowego • Inne wrodzone zaburzenia rozwojowe
<p>Nowotwory z komórki pęcherzykowej</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Guzy łagodne <ul style="list-style-type: none"> • Guzkowa choroba tarczycy • Gruczolak pęcherzykowy • Gruczolak pęcherzykowy z budową brodawkowatą • Gruczolak onkocytarny 2. Nowotwory niskiego ryzyka <ul style="list-style-type: none"> • Nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy z jądrowymi cechami raka brodawkowatego tarczycy • Guzy tarczycy o niepewnym potencjale złośliwości • Guz beleczkowy szklawiczący 3. Nowotwory złośliwe <ul style="list-style-type: none"> • Rak pęcherzykowy tarczycy • Inwazyjny otorebkowany rak brodawkowaty, wariant pęcherzykowy • Rak brodawkowaty tarczycy • Rak onkocytarny tarczycy • Raki z komórki pęcherzykowej o wysokim stopniu agresywności <ul style="list-style-type: none"> ○ Zróżnicowany rak tarczycy o wysokim stopniu złośliwości ○ Nisko zróżnicowany rak tarczycy • Rak anaplastyczny
<p>Raki tarczycy wywodzące się z komórki C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak rdzeniasty tarczycy
<p>Mieszane raki wywodzące się z komórki C i pęcherzykowej</p>
<p>Nowotwory tarczycy typu śliniankowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak śluzowo – naskórkowy tarczycy • Rak wydzielniczy tarczycy typu gruczołów ślinowych
<p>Guzy tarczycy o niejasnej histogenezie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stwardniający rak śluzowo – naskórkowy z eozynofilią • Sitowato – morularny rak tarczycy
<p>Guzy grasicy w obrębie tarczycy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rodzinny grasiczak • Guz wrzecionowaty nabłonkowy z elementami grasiczopodobnymi • Rodzinny rak grasicy
<p>Nowotwory tarczycy pochodzenia zarodkowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thyroblastoma

1.1.1. Rak brodawkowy tarczycy

Rak brodawkowy jest najczęstszym typem histologicznym raka tarczycy, stanowi około 90% wszystkich raków tarczycy. Szczyt zachorowania przypada na 40-50 rok życia, częściej chorują kobiety niż mężczyźni.

Rak brodawkowy częściej występuje u chorych z wolem guzowatym oraz u chorych obciążonych rakiem tarczycy w rodzinie. Jednoznacznie udowodnionym czynnikiem ryzyka raka brodawkowego jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące u dzieci i osób młodych, którego skutki działania na tarczycę ujawniają się po 10 – 35 latach od narażenia³⁶⁻³⁹. Pellegriti i wsp. postulują ponadto, że czynnikami mogącymi zwiększać ryzyko raka tarczycy są zwiększone spożycie jodu, wyższe stężenie TSH, przewlekłe zapalenie tarczycy, otyłość i insulinooporność, zanieczyszczenia środowiska (azotany, benzen, formaldehyd, polichlorowane bifenyle, bisfenol A, pestycydy, polihalogenowe węglowodory aromatyczne) i środowisko wulkaniczne¹. Wpływ wielu z nich na rozwój raka tarczycy jest jednak niepewny i wymaga dalszych badań. Ryzyko zachorowania wrasta też wraz z liczbą ciąż, co sugeruje związek z działaniem estrogenów. Rak tarczycy jest jednym z najczęstszych nowotworów litych u kobiet ciężarnych, co wynika z młodego wieku oraz z częstości diagnostyki w tej grupie chorych⁴⁰.

Opisano wiele wariantów raka brodawkowego, co czyni ten podtyp bardzo heterogennym. Charakterystyczną cechą histopatologiczną raka brodawkowego jest wygląd jąder komórkowych. Są one jasne, mleczne, z pseudoinkluzjami i bruzdami jądrowymi, o różnej wielkości, zwykle powiększone, nie posiadają jąderka, a chromatyna jądrowa wybarwia się równomiernie w rozproszony sposób, dając obraz „mlecznej szyby”. Umożliwia to rozpoznanie już na etapie badania cytologicznego. Cechą charakterystyczną tego nowotworu są też ciała piaszczakowate, czyli zwapnienia szypułek brodawek oraz ich szczytu.

Główną metodą leczenia raka brodawkowego tarczycy pozostaje leczenie chirurgiczne. W przypadku rozpoznania raka pośredniego i wysokiego ryzyka stosuje się również pooperacyjne leczenie jodem promieniotwórczym (¹³¹I).

PTC charakteryzuje się dobrym rokowaniem i latentnym przebiegiem klinicznym (przeżycie 5-letnie 99,7%, przeżycie 10-letnie 99,6%)⁴¹. Szerzy się głównie drogą naczyń limfatycznych (1/3 chorych ma przerzuty do węzłów chłonnych). Przerzuty odległe lokalizują się najczęściej w płucach i kościach.

Mikrorak brodawkowaty tarczycy jest szczególną postacią raka brodawkowatego, w której średnica ogniska nie przekracza 1 cm, charakteryzującą się doskonałym rokowaniem. Często wykrywany jest w przypadkowym badaniu obrazowym tarczycy lub w badaniu histopatologicznym po wycięciu tarczycy z powodu wola wieloguzkowego. Śmiertelność w mikroraku wynosi <1%, ryzyko nawrotu w ciągu 30 lat <5%, ryzyko przerzutów 0,37%^{35,42}. W razie braku wyczuwalnych palpacyjnie węzłów chłonnych w chwili rozpoznania uważa się, że ryzyko nawrotu wynosi nawet <1%⁴³. Należy dodać, że określenie „mikrorak” znajdowało się do niedawna wśród wariantów patologicznych raka brodawkowatego, ale najnowsza klasyfikacja WHO z 2022 roku zrezygnowała z wyróżnienia tego podtypu. W mojej pracy określenie „mikrorak brodawkowaty” będzie jednak nadal stosowane, jako wysoce użyteczne klinicznie.

Podstawową metodą leczenia PTMC jest zabieg operacyjny – usunięcie płata tarczycy (lobektomia) z cieśnią. Z uwagi na doskonałe rokowanie w PTMC aktualne rekomendacje²⁰ dopuszczają możliwość aktywnej obserwacji (AS, ang. *active surveillance*) tych guzków, o ile nie są one położone w krytycznych lokalizacjach, uzyska się zgodę pacjenta na takie postępowanie oraz zapewni odpowiednio częsty nadzór ultrasonograficzny celem monitorowania, aby odpowiednio wcześniej wykryć ewentualną progresję i wdrożyć leczenie operacyjne. Alternatywą są przezskórne techniki małoinwazyjne, na przykład ablacja laserowa (LA), ablacja falą elektromagnetyczną (MWA), ablacja falą o częstotliwości radiowej (RFA), czy fala ultradźwiękowa wysokiej częstotliwości (HIFU).

1.1.2. Rak pęcherzykowy tarczycy

Rak pęcherzykowy tarczycy (FTC, ang. *follicular thyroid carcinoma*) należy obok raka brodawkowatego do grupy zróżnicowanych raków tarczycy. Jest nowotworem rzadziej występującym (około 5%). Często jest jednoogniskowy. Szerzy się najczęściej drogą krwi, stąd też przerzuty lokalizują się głównie w płucach i kościach.

Wyróżniamy kilka podtypów histopatologicznych raka pęcherzykowego jak minimalnie inwazyjny, z angioinwazją i szeroko naciekający. Komórki raka pęcherzykowego wyglądają tak jak komórki gruczolaka pęcherzykowego czy komórki tworzące guzki hiperplastyczne, stąd rozpoznanie tego nowotworu na podstawie badania cytologicznego, w przeciwieństwie do raka brodawkowatego, jest niemożliwe. O rozpoznaniu raka pęcherzykowego decyduje obecność inwazji naczyń oraz przekraczanie torebki guza, a cechy te możliwe są do stwierdzenia jedynie w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym.

Rak pęcherzykowy charakteryzuje się nieco gorszym rokowaniem, szczególnie w przypadku raka szeroko naciekającego. Gorsze rokowanie nie dotyczy raka pęcherzykowego minimalnie inwazyjnego, który jest rakiem niskiego ryzyka. Przeżycie 5-letnie w raku pęcherzykowym wynosi 97,4%, przeżycie 10-letnie – 95,9%⁴¹.

1.1.3. Rak onkocytarny tarczycy

Do raków wywodzących się z komórki pęcherzykowej zalicza się również raka onkocytarnego, zwanego wcześniej rakiem z komórek Hurtle'a. Stanowi on około 1,8% wszystkich raków tarczycy. Komórki mają kwasochłonną cytoplazmę (stąd dawna nazwa onkocytów; stanowią one minimum 75% nacieku), jądra są z reguły okrągłe z zaznaczonymi jąderkami, a cytoplazma ma ziarnisty wygląd z uwagi na gęsto upakowane mitochondria.

Diagnostyka cytologiczna tego nowotworu jest utrudniona z uwagi na fakt, że onkocyty mogą towarzyszyć również łagodnym chorobom tarczycy m.in. chorobie Hashimoto. Decydujące znaczenie ma wynik badania histopatologicznego usuniętej zmiany.

Przebieg raka onkocytarnego jest również bardziej agresywny – przerzuty w chwili rozpoznania stwierdza się u 15-27% chorych, a w przypadku rozległej inwazji naczyniowej – nawet do 40%, a przeżycie 10-letnie rzadko przekracza wówczas 10%⁴⁴.

1.1.4. Inne raki tarczycy wywodzące się z komórki pęcherzykowej

Do nowotworów wywodzących się z komórki pęcherzykowej należą również raki o agresywnym przebiegu, wśród nich wyróżniamy raka zróżnicowanego o wysokim stopniu złośliwości (ang. *differentiated high grade thyroid carcinoma*) oraz raka niskozróżnicowanego (ang. *poorly differentiated thyroid carcinoma*). Rak zróżnicowany *high grade*, choć zbudowany z komórek przypominających komórki pęcherzykowe, cechuje się w swym obrazie mikroskopowym wysokim indeksem mitotycznym oraz obecnością martwicy. Komórki raka niskozróżnicowanego nie zachowują wszystkich cech dojrzałej komórki pęcherzykowej. Na ogół zachowują one jednak zdolność produkcji tyreoglobuliny i wykrywa się w nich białko TTF1 (ang. *thyroid transcription factor 1*). W większości przypadków w obrazie histopatologicznym występuje angioinwazja i naciek pozataarczycowy. Co więcej, nowotwory te charakteryzują się dużą dynamiką, agresywnym przebiegiem klinicznym i zdolnością przerzutowania. Przerzuty do węzłów chłonnych występują u około 40% pacjentów, a przerzuty odległe – u około 25%⁴⁵. Brak jodochwytności, niezdolność syntezy tyreoglobuliny, wysoki indeks mitotyczny oraz wychwyty w badaniu PET z zastosowaniem ¹⁸fluoro-deoksyglukozy (FDG) rokują szczególnie źle. Raki o agresywnym przebiegu zwykle

są odporne na terapię jodem promieniotwórczym. Wzrost guza w rakach o agresywnym przebiegu jest szybszy (przez co diagnozowane są w bardziej zaawansowanych stadiach), a rokowanie jest gorsze w porównaniu do raka brodawkowego. Średnie przeżycie od chwili rozpoznania wynosi około 5 lat; przeżycie 5-letnie waha się między 50 – 70%^{45,46}.

Najgorszym rokowaniem, piorunującym przebiegiem i bardzo wysoką śmiertelnością cechuje się rak anaplastyczny.

1.2. Postępowanie w zróżnicowanych rakach tarczycy

1.2.1. Przedoperacyjna ocena ryzyka

Zróżnicowany rak tarczycy jest jednostką heterogenną. Z jednej strony wyróżniamy mikroraka brodawkowego, charakteryzującego się doskonałym rokowaniem, a na drugim biegunie – raki o wysokim stopniu złośliwości o dynamicznym przebiegu i niekorzystnej prognozie. Przy obecnym postępie wiedzy medycznej i sumarycznym zmniejszeniu śmiertelności wśród chorych na nowotwory złośliwe, współczesna onkologia musi się koncentrować nie tylko na skutecznym, ale i adekwatnym do przebiegu choroby leczeniu, aby minimalizować liczbę powikłań wynikających z procedur onkologicznych, które nie poprawiają rokowania u danego chorego. Niska śmiertelność w zróżnicowanych rakach tarczycy kieruje uwagę lekarzy w stronę badań diagnostycznych i czynników prognostycznych, pozwalających na stratyfikację klinicznego ryzyka nawrotu choroby jeszcze zanim rozpocznie się leczenie.

Już na etapie badania podmiotowego i przedmiotowego u chorego z rozpoznaniem raka tarczycy należy zwrócić uwagę na czynniki ryzyka niekorzystnego przebiegu klinicznego. Należy do nich przede wszystkim wywiad ekspozycji na promieniowanie jonizujące w dzieciństwie^{37,47}. Podobnie, zwiększone ryzyko agresywnej lub nawrotowej choroby występuje u osób z genetycznie uwarunkowanym rakiem tarczycy, z rodzinną postacią zróżnicowanego raka tarczycy (FNMTTC, ang. *familliar non-medulary thyroid cancer*), którą rozpoznajemy, jeśli rak tarczycy występuje u co najmniej trzech krewnych pierwszego stopnia, bez współwystępowania innego zespołu. Zwiększone ryzyko raka tarczycy występuje u nosicieli mutacji *CHECK2*, *DICER1*, *BAP1*, w zespole Gardnera, zespole Cowden, zespole Carneya. U takich pacjentów częściej stwierdza się czynniki ryzyka, takie jak przerzuty węzłowe, naciek pozataarczycowy, wieloogniskowość, wyższy jest odsetek nawrotów^{48,49}. Choroba zwykle jest też bardziej zaawansowana w chwili rozpoznania⁵⁰.

Pewne cechy zaawansowania choroby można również dostrzec w badaniu fizykalnym, np. powiększone węzły chłonne; chrypka, stridor – mogą być objawem nacieku nerwu krtaniowego; zaburzenia połykania, krwioplucie, zespół żyły głównej górnej – objawem nacieku na śródpiersie; duszność – objawem przerzutów do płuc; bóle kostne, złamania patologiczne – objawem rozsiewu choroby do układu kostnego. U takich chorych należy poszerzyć diagnostykę o dodatkowe badania obrazowe celem ustalenia stopnia zaawansowania choroby przed leczeniem operacyjnym guza pierwotnego.

Badania laboratoryjne nie znajdują zastosowania w przedoperacyjnej stratyfikacji ryzyka zróżnicowanego raka tarczycy. Ocena stężenia tyreoglobuliny czy przeciwciał przeciwtyreoglobulinowych u chorych z zachowanym utkaniem tarczycy nie ma uzasadnienia klinicznego, ponieważ podwyższone stężenie może dotyczyć chorób łagodnych, urazów, zapaleń, a prawidłowe niskie stężenie nie wyklucza rozpoznania raka. TSH służy zaś jedynie do oceny funkcji tarczycy przed operacją.

Podstawą przedoperacyjnej diagnostyki raka tarczycy jest ultrasonografia (USG) i biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana (BACC).

Badanie ultrasonograficzne dostarcza nie tylko informacji o obecności zmian ogniskowych tarczycy, ale w precyzyjny sposób pozwala na określenie ich położenia w gruczole tarczowym, wymiarów (konieczne jest podanie trzech wymiarów), budowy (płynowa, gąbczasta, lito-płynowa, lita), echogeniczności w odniesieniu do prawidłowego miększu tarczycy lub ślinianki podżuchwowej, granic, obecności otoczki „halo”, kształtu, obecności zwapnień, unaczynienia, nacieku pozatarczycowego, odkształcalności (sztywności), a także na ocenę węzłów chłonnych. Obecnie ocena ultrasonograficzna jest wystandaryzowana, a ryzyko złośliwości i wskazania do biopsji określane są na podstawie skal TIRADS (*Thyroid Imaging and Reporting Data System*)^{51,52}. Należy jednak podkreślić, że klasyfikacje TIRADS nie służą do prognozowania przebiegu raka i stratyfikacji ryzyka nawrotu choroby. W Polsce zaleca się używanie skali EU-TIRADS PL (Tabela 2)²⁰.

Tabela 2. Klasyfikacja EU-TIRADS PL ²⁰

Kategoria EU-TIRADS PL	Rodzaj zmian	Ryzyko złośliwości	Wskazania do wykonania biopsji i/lub dalszego monitorowania w USG
1	Bez zmian ogniskowych	Bliskie 0%	Kontrola USG w zależności od czynników ryzyka klinicznego
2	Zmiany ogniskowe bezechowe (płynowe) Zmiany o strukturze gąbczastej	Bliskie 0%	BACC niezalecana (wyjątek: biopsja terapeutyczna u chorych objawowych, np. opróżnienie torbieli); kontrola USG w zależności od czynników ryzyka klinicznego
3	Normo-/izoechogeniczne lub hiperechogeniczne Kształt owalny lub okrągły Równe brzegi/granice Bez cech kategorii 5	2 – 4 %	BACC \geq 20 mm
4	Hipoechogeniczne Kształt owalny lub okrągły Równe brzegi/granice Bez cech kategorii 5	6 – 17%	BACC \geq 15 mm
5	Obecność co najmniej jednej z cech wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> • Głęboka hipoechogeniczność • Kształt nieregularny • Orientacja nierównoległa • Nierówne brzegi/granice • Mikrozwapnienia • Ekspansja pozatarczycowa 	>26%	BACC \geq 5 mm

Niektóre z cech obrazu ultrasonograficznego (naciek torebki tarczycy, podejrzane węzły chłonne) mogą wiązać się z wystąpieniem cech ryzyka w badaniu histopatologicznym (naciek pozatarczycowy, przerzuty węzłowe) i pozwalać zaplanować adekwatne postępowanie terapeutyczne (leczenie operacyjne lub aktywna obserwacja w mikroraku; całkowita tyreoidektomia lub lobektomia w raku niskiego ryzyka, całkowite wycięcie tarczycy w rakach o agresywnym przebiegu, zakres operacji węzłów chłonnych szyi). Z drugiej strony jednak guzki niskiego ryzyka w ocenie ultrasonograficznej mogą również wykazywać cechy pośredniego i wysokiego ryzyka w badaniu histopatologicznym. W pracy Choi i wsp.⁵³ oceniono retrospektywnie chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy o wymiarach 2-4 cm w badaniu USG i wykazano, że u 31% badanych, bez cech ryzyka w ocenie ultrasonograficznej,

ujawniono w badaniu histopatologicznym przynajmniej jedną cechę podwyższonego ryzyka, determinującą wykonanie wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy. Wykazano ponadto, że czułość i swoistość badania USG w wykrywaniu nacieku pozataarczycowego oraz przerzutów do węzłów chłonnych w tej grupie wynosi odpowiednio 75,9% i 71,6% oraz 44,4% i 96,4%⁵³. W innym badaniu⁵⁴ oceniano chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy z guzkiem o wymiarach 1–4 cm w badaniu USG, bez cech podwyższonego ryzyka w ocenie przedoperacyjnej i wykazano, że 43% badanych wymagało wtórnego wycięcia tarczycy po zabiegu lobektomii z uwagi na obecność pooperacyjnych cech ryzyka w badaniu histopatologicznym, takich jak angioinwazja, naciek pozataarczycowy, przerzuty do węzłów chłonnych lub naciek nowotworowy w linii cięcia chirurgicznego. W podgrupie mniejszych guzów (1-2 cm) wtórnego wycięcia tarczycy wymagało 36% chorych⁵⁴.

Obok ultrasonografii podstawowe znaczenie w ocenie przedoperacyjnej ma biopsja cienkoigłowa. Wynik biopsji kategoryzuje guzka do jednej z sześciu grup według systemu Bethesda (Tabela 3)⁵⁵ i określa ryzyko złośliwości w guzku tarczycy.

Tabela 3. Proponowana terminologia rozpoznań w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC) oparta na 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology⁵⁵

Kategoria według Bethesda	Rekomendowana terminologia według Bethesda	Średnie ryzyko złośliwości (zakres)	Typowe postępowanie
I	Biopsja niediagnostyczna	13 % (5 – 20)	Powtórzenie BACC
II	Zmiana łagodna	4 % (2 – 7)	Nadzór kliniczny i ultrasonograficzny
III	Atypia o nieokreślonym znaczeniu	22 % (13 – 30)	Powtórzenie biopsji; wykonanie badania molekularnego; diagnostyczna lobektomia lub nadzór
IV	Nowotwór pęcherzykowy	30 % (23 – 34)	Wykonanie badania molekularnego; diagnostyczna lobektomia
V	Podjęzienie złośliwości	74 % (67 – 83)	Wykonanie badania molekularnego; lobektomia lub prawie całkowita tyroidektomia
VI	Nowotwór złośliwy	97 % (97 – 100)	Lobektomia lub prawie całkowita tyroidektomia

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa, choć jest badaniem o uznanej wartości, nie daje informacji o wielu cechach, takich jak podtyp histologiczny, obecność angio- i neuroinwazji,

naciek torebki tarczycy czy naciek pozatarczycowy. Nie spełnia zatem oczekiwań klinicznych w zakresie przewidywania przedoperacyjnego ryzyka nawrotu raka.

Duże nadzieje pokłada się w badaniach molekularnych, które są pomocne w potwierdzeniu lub wykluczeniu złośliwości, jednak nie przyniosły do tej pory odpowiedzi na pytanie, jak przedoperacyjnie przewidzieć raka niskiego ryzyka. Opublikowane dane na ten temat są skąpe i nie dają podstaw do rutynowego zastosowania diagnostyki molekularnej w przedoperacyjnej stratyfikacji ryzyka raka tarczycy^{56,57}.

Zarówno ocena ultrasonograficzna z zastosowaniem skal TIRADS, jak i biopsja cienkoigłowa z określeniem kategorii według klasyfikacji Bethesda, wspomagana profilowaniem molekularnym, choć mają zastosowanie w stratyfikacji ryzyka złośliwości w guzku tarczycy, to nie pozwalają jednak na stratyfikację ryzyka nawrotu raka w guzkach potwierdzonych jako złośliwe. Większość z cech definiujących raka pośredniego i wysokiego ryzyka możliwa jest do określenia dopiero w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym (mikroskopowy naciek pozatarczycowy, agresywny podtyp histologiczny, angioinwazja). Również ocena scyntygraficzna z zastosowaniem jodu promieniotwórczego, czy pomiar stężenia tyreoglobuliny ma zastosowanie dopiero u chorych po przebytej radykalnej operacji tarczycy. Rodzi się więc pytanie, jak przewidzieć raka niskiego ryzyka przedoperacyjnie, by adekwatnie zaplanować zakres operacji. Konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

1.2.2. Wskazania i zakres leczenia operacyjnego

Leczenie operacyjne pozostaje podstawową i najskuteczniejszą metodą leczenia raka tarczycy. Na przestrzeni lat zmieniało się jednak podejście do zakresu tego leczenia w zależności od zaawansowania nowotworu.

Największe zmiany dokonują się w wytycznych dotyczących leczenia raka zróżnicowanego, a szczególnie raka niskiego ryzyka. W środowisku ekspertów od lat toczy się żywa dyskusja o deeskalacji terapii w tej grupie chorych, a dowody na jej bezpieczeństwo wynikają z licznych retrospektywnych badań naukowych, prowadzonych na dużych grupach chorych. Niestety, z uwagi na konieczność obserwacji dużych grup chorych przez wiele lat, nie są dostępne wyniki badań prospektywnych, które dostarczyłyby wysokiej jakości dowodów naukowych.

Wytyczne ATA z 2009 roku⁵⁸ nakazywały w większości przypadków całkowite lub prawie całkowite wycięcie tarczycy, dopuszczając lobektomię tylko w guzach <1 cm, jednoogniskowych, wewnątrztruczycowych, u chorych bez wywiadu radioterapii głowy i szyi

oraz bez klinicznych i/lub radiologicznych cech zajęcia węzłów chłonnych i przerzutów odległych. Od 2015³ roku całkowite wycięcie tarczycy wg ATA jest jednoznacznie rekomendowane w guzach >4 cm lub w przypadku istotnego nacieku pozatarczycowego (ang. *gross extrathyroidal extension*), klinicznie jawnych przerzutów do węzłów chłonnych lub obecności przerzutów odległych. Zaś w guzach 1-4 cm w stadium klinicznym N0 oraz bez przerzutów odległych dopuszcza się zarówno lobektomię jak i tyroidektomię.

Możliwość lobektomii w guzach ≤ 4 cm nie spotkała się z powszechną akceptacją ekspertów europejskich, z uwagi na brak przekonujących dowodów na bezpieczeństwo połowicznego wycięcia tarczycy w rakach o średnicy >2 cm, konieczność wykonywania wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy, jeżeli badanie histopatologiczne wykaże niekorzystne cechy prognostyczne, z czego wynikają wskazania do pooperacyjnego leczenia ¹³¹I^{59,60}. Jak pokazują omówione powyżej dane literaturowe, prawdopodobieństwo wystąpienia cech ryzyka w guzie rośnie bowiem z jego średnicą, co czyni granicę 4 cm dyskusyjną dla możliwego leczenia oszczędzającego z zachowaniem odsetka wtórnych operacji do 11%, jak sugerują rekomendacje ATA. Warto zaznaczyć, że odsetki chorych poddawanych wtórnej operacji w ośrodkach europejskich są znacznie wyższe, powyżej 40%^{59,61-64}. Nowe opublikowane dane potwierdzają redukcję liczby chorych kierowanych do reoperacji po wprowadzeniu rekomendacji ATA 2015. Odsetek ten wynosi 20-27%^{63,64}.

Wcześniejsze rekomendacje polskie zalecały całkowite wycięcie tarczycy we wszystkich przypadkach raka rozpoznanego przedoperacyjnie i takie postępowanie utrwaliło się jako reguła w raku tarczycy. Dopiero rekomendacje polskie z 2018⁶⁵ roku dopuszczały jednostronne całkowite wycięcie płata tarczycy z cieśnią u chorych, u których zdiagnozowano przedoperacyjnie raka brodawkowatego w pojedynczej zmianie ogniskowej o wymiarach ≤ 1 cm, w stadium cN0⁶⁵. Również i takie postępowanie napotyka do dziś spory opór wśród lekarzy oraz pacjentów. Aktualizacja rekomendacji z 2022 roku²⁰ przesuwą granicę dla lobektomii dla guzów do 2 cm. Wytyczne te, podobnie jak wytyczne NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*)⁶⁶ i ESMO (Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ang. *European Society for Medical Oncology*)⁶⁷, dopuszczają również możliwość aktywnego nadzoru w rakach niskiego ryzyka <1 cm. Rekomendacje polskie w jasny sposób precyzują też wskazania do wykonania wtórnego wycięcia tarczycy, które najczęściej jest przeprowadzane jako przygotowanie do leczenia radioizotopowego ¹³¹I. Pooperacyjnego leczenia jodem promieniotwórczym nie można bowiem bezpiecznie przeprowadzić przy pozostawionym miąższu tarczycy o objętości powyżej 2 ml. Według rekomendacji z 2018⁶⁵ roku radykalizację,

czyli całkowite wtórne wycięcie tarczycy należy rozważyć konsyliarnie w przypadku raka tarczycy rozpoznanego po operacji o mniejszym zakresie niż całkowite lub prawie całkowite wycięcie tarczycy. Można od niej odstąpić w następujących sytuacjach klinicznych:

- gdy rozpoznano jednoogniskowego raka brodawkowatego o średnicy do 1 cm (pT1a), jeżeli nie ma przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych i przeprowadzono staranne badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego w celu wykluczenia wzrostu wieloogniskowego
- gdy rozpoznano raka wysoko zróżnicowanego o wyższym zaawansowaniu cechy T (pT1b, pT2), jeżeli pozostałości obydwu płatów oceniane w badaniu USG nie mają większej objętości niż 1 ml po każdej stronie, a dostępne dane wskazują na pełną radykalność operacji i raka niskiego ryzyka
- gdy rozpoznano raka o wyższym zaawansowaniu, jeżeli dostępne dane kliniczne wskazują, że przeprowadzenie operacji radykalnej nie jest możliwe lub nie przyniesie korzyści choremu
- gdy rozpoznano minimalnie inwazyjnego raka pęcherzykowego o średnicy do 1 cm (pT1a), stwierdzonego po całkowitym wycięciu płata lub subtotalnym wycięciu tarczycy, któremu nie towarzyszą przerzuty odległe lub węzłowe.

Powyższe zasady zostały rozszerzone w najnowszej wersji rekomendacji z 2022 roku, według których całkowite wycięcie płata tarczycy z cieśnią jest dopuszczalne u chorych, u których zdiagnozowano przedoperacyjnie raka brodawkowatego w pojedynczej zmianie ogniskowej o wymiarach ≤ 2 cm, w stadium cN0, kiedy nie ma ewidentnych wskazań do operacji obustronnej, a zespół leczący uzyskał zgodę pacjenta na takie postępowanie ²⁰.

W odniesieniu do zakresu limfadenektomii szyjnej w raku tarczycy również toczy się burzliwa dyskusja. Z jednej strony przerzuty węzłowe są najczęstszą przyczyną nawrotu choroby, z drugiej zaś obecność mikroprzerzutów do węzłów chłonnych nie stanowi podstawy do zaklasyfikowania chorego do grupy pośredniego ryzyka według ATA (Tabela 4) ³. Biorąc pod uwagę doskonałe rokowanie w mikroraku tarczycy, pojawiają się głosy o możliwości odstąpienia od limfadenektomii środkowej, która zwiększa ryzyko powikłań okołoperacyjnych. Istnieją jednak dowody, że obecność przerzutów węzłowych, zwłaszcza u chorych z obecnością mutacji BRAF^{V600E} wiąże się z większą śmiertelnością. Przedoperacyjne stwierdzenie przerzutów do węzłów chłonnych stanowi podstawę do limfadenektomii całego przedziału – limfadenektomia terapeutyczna. Należy podkreślić, że niedopuszczalne jest usuwanie pojedynczych przerzutowych węzłów chłonnych bez usunięcia

całego przedziału. Przedmiotem kontrowersji jest profilaktyczna limfadenektomia środkowa, zwłaszcza, że czułość badania USG, a zatem przedoperacyjnej oceny przedziału środkowego szyi, jak pokazują badania ⁶⁸⁻⁷⁰, w tym dane z niniejszej analizy, nie jest wystarczająca, by z wysoką precyzją określić występowanie przerzutów węzłowych. Zalecenia ATA nakazują ją tylko w stopniu zaawansowania T3 i T4, natomiast rekomendacje polskie we wszystkich stopniach zaawansowania za wyjątkiem mikroraka brodawkowatego, gdy nie ma cech przerzutów do węzłów chłonnych w badaniu USG i ocenie śródoperacyjnej, a także w raku pęcherzykowym wysoko zróżnicowanym z obecnością przerzutów odległych, nawet gdy śródoperacyjna ocena węzłów chłonnych tego przedziału nie nasuwa podejrzania przerzutów.

Podsumowując, zakres leczenia operacyjnego raka tarczycy powinien być proporcjonalny do stopnia zaawansowania choroby. Jednocześnie powolna dynamika raka tarczycy daje czas na wnikliwą diagnostykę przedoperacyjną i staranne zaplanowanie sposobu leczenia, tak by było ono bezpieczne dla chorego i jednocześnie adekwatne onkologicznie, minimalizując ryzyko nawrotu i powikłań związanych z leczeniem. Należy pamiętać, że chory musi współuczestniczyć w tej decyzji i wymaga ona jego pełnej akceptacji.

1.2.3. Pooperacyjna ocena ryzyka

Usunięcie chirurgiczne ogniska nowotworowego daje możliwość pełnego badania histopatologicznego, a co za tym idzie ustalenie stopnia zaawansowania i określenie ryzyka nawrotu i zgonu z powodu raka.

W praktyce klinicznej do ustalenia ryzyka nawrotu służą kryteria ATA ³, uwzględniające w głównej mierze cechy ryzyka obecne w badaniu histopatologicznym (Tabela 4). Opierając się na kryteriach ATA, należy przypomnieć w tym miejscu definicję raka niskiego ryzyka. Rakiem tarczycy niskiego ryzyka nazywamy raka brodawkowatego bez przerzutów regionalnych i odległych (dopuszcza się mikroprzerzuty <0,2 cm w największym wymiarze do ≤5 węzłów chłonnych), w ocenie makroskopowej wyciętego w całości, bez nacieku pozataarczycowego, nieposiadającego agresywnego podtypu histopatologicznego (kolumnowokomórkowy, wysokokomórkowy, z komórek hufnalowatych), bez inwazji naczyniowej. Ponadto rak niskiego ryzyka charakteryzuje się brakiem gromadzenia ¹³¹I poza łożą tarczycy w scyntygrafii poterapeutycznej po pierwszym leczeniu – o ile zostało ono zastosowane. Do raków niskiego ryzyka zaliczamy też – jak wspomniano wcześniej – wewnątrzarczycowego dobrze zróżnicowanego raka pęcherzykowego minimalnie inwazyjnego (inwazja <4 naczyń krwionośnych) lub bez inwazji naczyń, a także

wewnątrztrzęczycowego wielogniskowego lub jednoogniskowego mikroraka brodawkowatego, również z obecnością mutacji BRAF^{V600E}.

Tabela 4. Klasyfikacja ryzyka nawrotu raka brodawkowatego i pęcherzykowego tarczycy według ATA ³

<p>Rak niskiego ryzyka</p>	<p>Rak brodawkowaty tarczycy ze wszystkimi poniższymi cechami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieobecne przerzuty regionalne i odległe • w ocenie makroskopowej guz wycięty w całości • nieobecny naciek pozatrzęczycowy • rak nie posiada agresywnego typu histologicznego (typ wysokokomórkowy, kolumnowo komórkowy, z komórek hufnalowych) • nieobecne gromadzenie ¹³¹I poza łożą tarczycy w scyntygrafii poterapeutycznej po pierwszym leczeniu – o ile zostało ono zastosowane • nieobecna inwazja naczyniowa • węzły chłonne – kliniczne N0 lub ≤ 5 mikroprzerzutów do węzłów chłonnych (< 0,2 cm) w największym wymiarze <p>Wewnątrztrzęczycowy, dobrze zróżnicowany rak pęcherzykowy tarczycy z inwazją torebki guza, bez inwazji naczyń lub < 4 ognisk inwazji naczyniowej</p> <p>Wewnątrztrzęczycowy mikrorak brodawkowaty, jedno- lub wielogniskowy, również z obecnością mutacji BRAF^{V600E}</p>
<p>Rak pośredniego ryzyka</p>	<p>Mikroskopowy naciek pozatrzęczycowy</p> <p>Obecne gromadzenie ¹³¹I na szyi poza łożą tarczycy w scyntygrafii poterapeutycznej po pierwszym leczeniu</p> <p>Agresywny podtyp histologiczny</p> <p>Rak brodawkowaty tarczycy z inwazją naczyń.</p> <p>Klinicznie N1 lub > 5 zajętych węzłów chłonnych (0,2–3 cm)</p> <p>Wielogniskowy mikrorak brodawkowaty tarczycy z naciekiem pozatrzęczycowym i z mutacją BRAF^{V600E}</p>
<p>Rak wysokiego ryzyka</p>	<p>Rozległy naciek pozatrzęczycowy</p> <p>Niecałkowite wycięcie guza</p> <p>Przerzuty odległe</p> <p>Wysokie pooperacyjne stężenie tyreoglobuliny sugerujące obecność przerzutów odległych</p> <p>Obecne przerzutowe węzły chłonne > 3 cm w największym wymiarze</p> <p>Rak pęcherzykowy z rozległą inwazją naczyń (> 4 ognisk inwazji naczyniowej)</p>

Do oceny ryzyka zgonu służy natomiast skala TNM, którą przedstawia Tabela 5 oraz klasyfikacja AJCC, uwzględniająca podział na stopnie zaawansowania klinicznego (Tabela 6).

Tabela 5. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC 2017 8 edycja

Cecha T – guz pierwotny	
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T1	Guz o średnicy do 2 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T1a	Guz o średnicy do ≤ 1 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T1b	Guz o średnicy >1 cm do ≤ 2 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T2	Guz o średnicy > 1 cm, do ≤ 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T3	Guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy lub guz każdej wielkości z obecnością nacieku pozatarczycowego mięśni szkieletowych (mięśnia mostkowo-gnykowego, mostkowo-tarczowego lub łopatkowo-gnykowego)
T3a	Guz o średnicy >4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T3b	Guz każdej wielkości z obecnością nacieku pozatarczycowego ograniczonego do mięśni szkieletowych (mięśnia mostkowo-gnykowego, mostkowo-tarczowego lub łopatkowo-gnykowego)
T4	Guz każdej wielkości naciekający podskórną tkankę tłuszczową, krtań, tchawicę, przełyk lub nerw krtaniowy wsteczny, powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tętnice szyjne
T4a	Guz każdej wielkości naciekający podskórną tkankę tłuszczową, krtań, tchawicę, przełyk lub nerw krtaniowy wsteczny
T4b	Guz każdej wielkości naciekający powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tętnice szyjne
Cecha N – regionalne węzły chłonne	
Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N0a	Co najmniej jeden węzeł chłonny cytologicznie lub histologicznie rozpoznany jako łagodny (nieprzerzutowy)
N0b	Brak radiologicznych i klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w węzłach chłonny grupy VI (przedtchawicze, okołotchawicze, przedkrtaniowe) lub do węzłów górnego śródpiersia

N1b	Przerzuty w węzłach chłonnych jednostronnie, obustronnie, po stronie przeciwnej do ogniska pierwotnego (grupa I, II, III, IV, V) lub w węzłach chłonnych zagardłowych
Cecha M – przerzuty odległe	
Mx	Przerzuty odległe nie mogą być ocenione
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe

Tabela 6. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC 2017 8 edycja - stopnie zaawansowania klinicznego

Stopień	T	N	M
Rak brodawkowy, pęcherzykowy, oksyfilny i niskozróżnicowany; wiek < 55 roku życia			
Stopień I	Każde T	Każde N	M0
Stopień II	Każde T	Każde N	M1
Rak brodawkowy, pęcherzykowy, oksyfilny i niskozróżnicowany; wiek ≥ 55 roku życia			
Stopień I	T1a, T1b, T2	N0	M0
Stopień II	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stopień III	T4a	Każde N	M0
Stopień IVA	T4b	Każde N	M0
Stopień IVB	Każde T	Każde N	M1

1.2.4. Wskazania do leczenia izotopowego

Leczenie jodem promieniotwórczym jest jedną z najlepiej zbadanych, najstarszych metod leczenia zarówno łagodnych jak i złośliwych chorób tarczycy. W raku tarczycy ma zastosowanie tylko w rakach zróżnicowanych oraz w raku niskozróżnicowanym. Nie stosuje się go w raku anaplastycznym i rdzeniastym.

Leczenie ^{131}I może mieć różny charakter:

- uzupełniający – po radykalnym zabiegu chirurgicznym, celem ablacji resztkowej tkanki tarczycowej, jak również ujawnienia i zniszczenia ewentualnych mikroprzerzutów; ułatwia to monitorowanie chorych, gdyż zwiększa czułość i swoistość scyntygrafii jodowej całego ciała, a także umożliwia wczesne wykrycie wznowy poprzez monitorowanie stężenia tyreoglobuliny,
- radykalny – leczenie rozsiewu przy obecności jodochwytnych i niewielkich (do 1 cm) przerzutów; ograniczenie 1 cm związane jest z zasięgiem promieniowania beta, wykorzystywanego w leczeniu izotopowym ^{131}I ,
- paliatywny – leczenie jodochwytnych guzów nieoperacyjnych, nieoperacyjnej wznowy, dużych przerzutów odległych, celem spowolnienia rozwoju nowotworu, uzyskania efektu przeciwbólowego (przerzuty do kości), zmniejszenia guza i minimalizowania efektu masy.

Kwalifikacja do leczenia jodem promieniotwórczym opiera się o ocenę czynników ryzyka raka, obecnych w badaniu histopatologicznym. Należą do nich: podtyp histologiczny, inwazja naczyń, przerzuty węzłowe, naciek pozataarczycowy. Obecność tych cech analizowano w niniejszym badaniu, oceniając retrospektywnie postępowanie terapeutyczne. Istotne znaczenie odgrywa również pooperacyjne stężenie tyreoglobuliny i wynik badania USG i innych badań obrazowych, o ile takie wykonywano.

Udowodniono, że pooperacyjne leczenie jodem radioaktywnym skutecznie obniża ryzyko wznowy i może zmniejszać ryzyko zgonu z powodu nowotworu u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy (DTC) ⁷¹⁻⁷⁵.

Stosowanie leczenia radioizotopowego w raku niskiego ryzyka wzbudza liczne kontrowersje, ponieważ korzyści z takiego postępowania nie zostały jednoznacznie udowodnione ^{72,76,77}.

Według rekomendacji polskich leczenie jodem promieniotwórczym należy przeprowadzić u wszystkich chorych w stopniu zaawansowania T3 i T4 oraz N1 niezależnie od wielkości guza pierwotnego (za wyjątkiem do 5 mikroprzerzutów węzłowych <2 mm), u chorych wysokiego ryzyka, a także u chorych, u których stężenie tyreoglobuliny stymulowanej jest wyższe niż 10 ng/ml lub stwierdzono gromadzenie ^{131}I poza łożą tarczycy w scyntygrafii diagnostycznej całego ciała. Leczenie uzupełniające jodem promieniotwórczym nie jest uzasadnione u chorych w stopniu zaawansowania pT1aN0M0. Korzyści z leczenia ^{131}I

u chorych niskiego ryzyka z zaawansowaniem pT1b-pT2N0M0 nie zostały jednoznacznie udowodnione. Jest ono zalecane, jeżeli pooperacyjne stężenie Tg stymulowanej >10ng/ml i/lub stwierdza się patologiczne gromadzenie ¹³¹I w scyntygrafii diagnostycznej poza łożą tarczycy z uwagi na podwyższone ryzyko nawrotu raka w tej grupie chorych. W raku niskiego ryzyka pooperacyjne leczenie ¹³¹I można rozważyć u chorych >55 roku życia, w guzach >1 cm ze współistniejącą wieloogniskowością lub mutacją BRAF^{V600E} (jeśli status mutacji jest znany), w dużych guzach (>4 cm) oraz w przypadku mikrorozsiewu do węzłów chłonnych. W grupie pośredniego ryzyka leczenie ¹³¹I jest wskazane u większości chorych. Można od niego odstąpić w sytuacjach, gdy stwierdzono minimalny naciek pozataarczycowy, szczególnie u młodych chorych ²⁰ oraz u chorych u których minimalny naciek pozataarczycowy jest jedynym czynnikiem ryzyka, o ile stężenie stymulowanej Tg wynosi <1 ng/ml a pooperacyjne badanie USG nie wykazuje nieprawidłowości ⁷⁸.

Sacks i wsp. wykazali, że pooperacyjne podanie ¹³¹I nie poprawiało przeżycia ani nie wpływało na nawrót u młodszych pacjentów <45 roku życia z mikroprzerzutami do węzłów chłonnych środkowych ⁷⁹. Nowsze badania pozwalają na przesunięcie tej granicy wieku do 55 roku życia (AJCC/TNM VIII edycja –Tabela 6) i w przyszłości być może zostanie ona jeszcze przesunięta w górę.

Chociaż na przestrzeni lat dzięki lepszemu poznaniu biologii raka tarczycy, wskazania do leczenia ¹³¹I uległy ograniczeniu, pozostaje ono obok leczenia chirurgicznego podstawową metodą leczenia raka tarczycy.

1.2.5. Pooperacyjne monitorowanie chorych

Sposób monitorowania pacjentów jest dostosowany do ryzyka raka, które określa się nie tylko w oparciu o kryteria ATA (Tabela 4) i skalę TNM (Tabela 5), ale także poprzez ocenę odpowiedzi na przeprowadzone leczenie (Tabela 7) – co nazywamy dynamiczną stratyfikacją ryzyka ³.

Tabela 7. Klasyfikacja odpowiedzi na leczenie u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy w zależności od przeprowadzonego leczenia^{20,80,81}

	Całkowite wycięcie tarczycy oraz leczenie 131I	Całkowite wycięcie tarczycy	Lobektomia
Doskonała odpowiedź na leczenie	Prawidłowe wyniki badań obrazowych oraz Tg niestymulowana <0,2 g/ml lub Tg stymulowana <1 ng/ml oraz Nieoznaczalne stężenie anty-Tg	Prawidłowe wyniki badań obrazowych oraz Tg niestymulowana <0,2 ng/ml lub Tg stymulowana <2 ng/ml oraz Nieoznaczalne stężenie anty-Tg	Prawidłowe wyniki badań obrazowych oraz Stabilna Tg niestymulowana <30 ng/ml oraz Nieoznaczalne stężenie anty-Tg
Niepełna odpowiedź biochemiczna	Prawidłowe wyniki badań obrazowych oraz Tg niestymulowana >1 ng/ml lub Tg stymulowana >10 ng/ml lub narastające stężenie anty-Tg	Prawidłowe wyniki badań obrazowych oraz Tg niestymulowana >5 ng/ml lub Tg stymulowana >10 ng/ml lub Narastające stężenie Tg w czasie oznaczania przy porównywalnych stężeniach TSH lub Rosnące stężenie anty-Tg	Prawidłowe wyniki badań obrazowych oraz Tg niestymulowana >30 ng/ml lub Narastające stężenie Tg w czasie oznaczania przy porównywalnych stężeniach TSH lub Rosnące stężenie anty-Tg
Niepełna odpowiedź strukturalna	Obecność przetrwałej choroby w badaniach obrazowych niezależnie od stężenia Tg i anty-Tg		
Nieokreślona odpowiedź na leczenie	Niejednoznaczne wyniki badań obrazowych lub Niewielki wychwyty 131I w łożu tarczycy lub Tg niestymulowana wykrywalna, ale < 1,0 ng/ml Tg stymulowana wykrywalna, ale < 10 ng/ml Anty-Tg stabilne lub zanikające przy braku cech przetrwałej choroby w badaniach obrazowych	Niejednoznaczne wyniki badań obrazowych lub Niewielki wychwyty 131I w łożu tarczycy lub Tg niestymulowana 0,2–5 ng/ml Tg stymulowana 2 – 10 ng/ml Anty-Tg stabilne lub zanikające przy braku cech przetrwałej choroby w badaniach obrazowych	Niejednoznaczne wyniki badań obrazowych lub Anty-Tg stabilne lub zanikające przy braku cech przetrwałej choroby w badaniach obrazowych

Monitorowanie chorych po operacji raka tarczycy obejmuje badania biochemiczne (oznaczenie tyreoglobuliny, przeciwciał przeciw tyreoglobulinie, TSH) oraz ultrasonografię szyi, która odgrywa fundamentalną rolę, gdyż większość nawrotów lokalizuje się w łożu tarczycy lub węzłach chłonnych szyi⁸². Obszary budzące niepokój (nieregularne, hipoechogenne, o wzmożonym unaczynieniu) należy typować do BACC⁸².

W przypadku wzrostu tyreoglobuliny przy prawidłowym obrazie USG szyi w pierwszej kolejności sięgamy po TK/MR, pamiętając, że często przerzuty raka tarczycy głównie lokalizują się w płucach i kościach. W monitorowaniu chorych na raka tarczycy obok badań laboratoryjnych i obrazowych rolę odgrywają również badania izotopowe: scyntygrafia jodowa szyi i całego ciała oraz PET z fluorodeoksyglukozą⁸³.

Chory na raka tarczycy wymaga długofalowego monitorowania, gdyż wznowy zdarzają się nawet wiele lat od rozpoznania, również w przypadku raka niskiego ryzyka. Największy odsetek wznów występuje w pierwszych pięciu latach – zaleca się żeby w tym czasie chory był monitorowany w ośrodku referencyjnym⁸⁴. Jednoznaczne wytyczne co do monitorowania długofalowego chorych z rakiem niskiego ryzyka nie zostały sformułowane, ale dostępne dane sugerują, że ten nadzór może odbywać się w dłuższych interwałach czasowych oraz w lokalnych ośrodkach endokrynologicznych lub nawet w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, co odciąży system ochrony zdrowia bez ujemnych konsekwencji dla chorego.

1.3. Czynniki ryzyka nawrotu raka tarczycy

1.3.1. Wiek i płeć

Rak tarczycy jest jedynym nowotworem uwzględniającym wiek chorego przy ocenie ryzyka nawrotu. Według AJCC 2017 znaczenie prognostyczne obecności przerzutów do węzłów chłonnych oraz wielkości guza pierwotnego odgrywa rolę tylko u pacjentów >55 roku życia (Tabela 6). Ito i wsp. w badaniu z 2012 roku wykazali, że w grupie chorych >60 roku życia zwiększona jest częstość występowania przerzutów węzłowych, odległych i śmiertelność z powodu raka tarczycy. Rokowanie w tej grupie jest znamienne gorsze niezależnie od kliniczno – patologicznych cech raka w chwili rozpoznania⁸⁵⁻⁸⁹.

Płeć męska również jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, charakteryzuje się występowaniem niekorzystnych cech kliniczno – patologicznych oraz gorszą odpowiedzią na leczenie⁸⁹⁻⁹². Nie odnosi się to jednak do mikroraka brodawkowatego tarczycy^{90,93}.

1.3.2. Wielkość guza i wieloogniskowość choroby

Zgodnie z kryteriami ATA wielkość guza nie decyduje o ryzyku nawrotu, choć dostępne dane potwierdzają, że guzy >4 cm cechują się gorszym przeżyciem całkowitym (OS) i wyższym ryzykiem zgonu⁹⁴. Według AJCC wielkość guza ma znaczenie tylko w grupie

chorych >55 roku życia (Tabela 6). W piśmiennictwie pojawiają się jednak wątpliwości czy traktowanie PTC >4 cm jako raka niskiego ryzyka jest bezpieczne ^{59,60}.

Znaczenie rokownicze wieloogniskowego wzrostu raka nie jest do końca jasne, a jego obecność zdaniem wielu klinicystów jest argumentem przemawiającym na korzyść całkowitego wycięcia tarczycy. Jednak ATA nie uwzględnia wieloogniskowości jako czynnika ryzyka, za wyjątkiem PTMC z obecnością mutacji BRAF^{V600E} i naciekiem pozatarczycowym (który sam w sobie podwyższa ryzyko nawrotu do stopnia pośredniego) ³. W pracy Kim i wsp., która obejmowała 3296 pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy o średnicy guza 1-4 cm, wykazano, że wieloogniskowość jest jednym z czynników ryzyka nawrotu (obok obecności mutacji BRAF^{V600E} i przerzutów do węzłów chłonnych bocznych szyi) ⁹⁵. Niektóre prace dowodzą, że wieloogniskowość wiąże się z wyższym ryzykiem nawrotu choroby i krótszym przeżyciem, co obliuguje do bardziej agresywnego leczenia ^{96,97}, inne natomiast temu przeczą ⁹⁸⁻¹⁰⁰. Wieloogniskowy wzrost raka tarczycy nie wpływał istotnie na ryzyko nawrotu w grupie chorych leczonych w NIO w Gliwicach ¹⁰¹. Również obecność ognisk raka w drugim płacie tarczycy nie pogarsza rokowania i nie musi stanowić podstawy do całkowitego wycięcia tarczycy ^{98,102}.

1.3.3. Radykalność zabiegu operacyjnego, obecność nacieku pozatarczycowego

Nieradykalność zabiegu operacyjnego jest czynnikiem, który kwalifikuje chorych do grupy wysokiego ryzyka nawrotu według ATA, podobnie rozległy naciek pozatarczycowy (ang. *gross extrathyroidal extension*) ³. Minimalny naciek pozatarczycowy (mETE, ang. *minimal extrathyroidal extension*,) czyli naciek okołotarczycowej tkanki tłuszczowej kwalifikuje chorych do grupy pośredniego ryzyka, dopuszcza się jednak odstępianie od leczenia jodem promieniotwórczym ³. Klasyfikacja AJCC 8 edycji nie uwzględnia już obecności mETE jako czynnika ryzyka. Według danych literaturowych znaczenie mETE jest niejasne. W badaniu Bortz i wsp. wykazano, że naciek pozatarczycowy (również mETE) wiąże się z krótszym przeżyciem (przeżycie 10-letnie 89,3% w porównaniu do 93,1%, gdy mETE nie występuje), wyższym ryzykiem wznowy węzłowej i odległych przerzutów, a różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie ¹⁰³. Z kolei w metaanalizie Diker-Cohen z 2018 roku obejmującej 23816 chorych na DTC wykazano, że u chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych, mETE wiązał się ze znamienne wyższym ryzykiem nawrotu (3.5%) w porównaniu do osób, u których nie stwierdzono mETE (2.2%). Jednak, należy podkreślić, że ten wzrost ryzyka był niski, poniżej 5%, czyli mieścił się w granicach przyjętych dla grupy niskiego ryzyka. Nie obserwowano żadnego związku między mETE a ryzykiem zgonu z powodu DTC ¹⁰⁴. W innych

badaniach nie wykazano żadnego wpływu mETE na ryzyko nawrotu raka ^{105,106}, nawet w guzach >4 cm ¹⁰⁷. Chociaż niektórzy autorzy podkreślają, że być może bardziej agresywne leczenie w grupie mETE może wpływać na brak różnic w ryzyku nawrotu DTC pomiędzy grupami z mETE i bez mETE ¹⁰⁶. Biorąc pod uwagę opublikowane dane i opinie ekspertów można się spodziewać, że mETE nie będzie traktowane w przyszłości jako czynnik gorszego rokowania w DTC.

1.3.4. Znaczenie angioinwazji

Obecność angioinwazji w raku brodawkowatym tarczycy kwalifikuje chorego do grupy pośredniego ryzyka nawrotu, niezależnie od liczby zajętych naczyń. Jedynie rak pęcherzykowy z inwazją ≤4 naczyń jest rakiem niskiego ryzyka ³. Jak dowodzą badania, częstość występowania angioinwazji jest skorelowana z wielkością guza ¹⁰⁸ i zwiększa znamienne występowanie przerzutów odległych, pogarsza rokowanie i wymaga agresywniejszego leczenia ^{109–111}.

1.3.5. Obecność przerzutów regionalnych i odległych, ze szczególnym uwzględnieniem liczby zajętych węzłów chłonnych i wielkości nacieku węzłowego

Obecność przerzutów regionalnych i odległych pogarsza rokowanie. Jedynie mikroprzerzuty raka brodawkowatego do ≤5 węzłów o średnicy <0,2 cm nie podwyższają ryzyka nawrotu. Według kryteriów ATA obecność przerzutów do węzłów chłonnych średnicy 0,2-3cm klasyfikuje ryzyko nawrotu jako pośrednie, obecność nacieku >3 cm z przekraczaniem torebki węzła lub obecność przerzutów odległych – jako wysokie ³. Udowodniono w licznych badaniach na dużych grupach pacjentów i metaanalizach, że na rokowanie wpływa średnica nacieku, liczba przerzutowych węzłów chłonnych oraz naciekanie pozawęzłowe ^{112–115}.

Czynnikiem prognostycznym, który w najbardziej istotnie pogarsza rokowanie jest obecność przerzutów odległych ^{66,101,116}, zwłaszcza metachronicznych ¹¹⁷, głównie u pacjentów starszych ¹¹⁸. Lepiej rokują przerzuty do płuc niż do kości ¹¹⁹.

1.3.6. Wynik scyntygrafii poterapeutycznej po pierwszym leczeniu ^{131I}

Obecne gromadzenie radioznacznika poza łożą tarczycy w scyntygrafii po pierwszym leczeniu radiojodem związane jest z pośrednim ryzykiem nawrotu raka. W badaniu Ciappucciniego z 2011 roku, wykazano, że patologiczne gromadzenie radioznacznika w scyntygrafii całego ciała uzupełnionej o SPECT-CT wiąże się z większym

ryzykiem nawrotu lub choroby przetrwałej ¹²⁰, szczególna w tym zakresie jest wartość badania SPECT-CT ¹²¹⁻¹²⁴.

2. Cele pracy

2.1 Cel główny

Celem niniejszej pracy jest retrospektywna analiza postępowania diagnostyczno – terapeutycznego u chorych zgłaszających się z powodu nowo rozpoznanego raka tarczycy do Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach w latach 2019 – 2021, a także odpowiedź na pytanie czy deeskalacja terapii w raku tarczycy niskiego ryzyka jest bezpieczna i może być jednocześnie adekwatna do ryzyka nawrotu choroby.

2.2 Cele szczegółowe

W oparciu o analizę zebranych danych w niniejszej pracy poszukuje się też odpowiedzi na następujące pytania:

- czy przedoperacyjne badanie ultrasonograficzne może pozwolić na wiarygodne przewidywanie raka niskiego ryzyka,
- czy istnieje zależność między średnicą ogniska nowotworowego w obrazie USG a wielkością nacieku nowotworowego w badaniu histopatologicznym,
- czy istnieje zależność między średnicą ogniska nowotworowego w obrazie USG a obecnością angioinwazji, nacieku pozataarczycowego, przerzutów węzłowych, liczbą zajętych węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym,
- czy istnieje zależność między obecnością nacieku torebki tarczycy w obrazie USG a obecnością nacieku pozataarczycowego w badaniu histopatologicznym,
- czy istnieje zależność między nieostryimi granicami ogniska nowotworowego w obrazie USG a obecnością nacieku pozataarczycowego w badaniu histopatologicznym,
- czy istnieje zależność między obecnością patologicznego unaczynienia ogniska nowotworowego w obrazie USG a obecnością angioinwazji w badaniu histopatologicznym,

- czy istnieje zależność między obecnością podejrzanych węzłów chłonnych w obrazie USG a obecnością przerzutowych węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym,
- jaka jest rola przedoperacyjnego badania ultrasonograficznego szyi w przewidywaniu pooperacyjnego ryzyka nawrotu raka tarczycy,
- jak często zastosowano nadmierny zakres leczenia operacyjnego (całkowite wycięcie tarczycy) u pacjentów, u których – analizując retrospektywnie obraz USG i wynik badania histopatologicznego – można było zaproponować lobektomię,
- jak często obserwowano powikłania pooperacyjne w zależności od zakresu operacji.

3. Materiał

3.1. Charakterystyka grupy badanej

Retrospektywnej analizie poddano dane z historii chorób kolejnych 1043 pacjentów, zgłaszających się do Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach z rozpoznaniem raka tarczycy w latach 2019 – 2021. Wśród badanych było 877 kobiet (84,1%) oraz 166 mężczyzn (15,9%). Średnia wieku wynosiła $46 \pm 15,1$ lat (kobiety $46 \pm 14,9$ lat; mężczyźni $47 \pm 16,2$ lat), mediana wieku – 44 lata (zakres 16 – 89 lat) (kobiety 44 lata, zakres 16 – 88 lat; mężczyźni 46 lat, zakres 17 – 89 lat), dolny kwartyl – 34 lata (kobiety 34 lata; mężczyźni 35 lat), górny kwartyl – 58 lat (kobiety 57 lat; mężczyźni 61 lat).

3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia z analizy

Do analizy włączono chorych:

- z cytologicznym rozpoznaniem raka tarczycy (kategoria VI według systemu Bethesda), podejrzeniem złośliwości (kategoria V według systemu Bethesda) lub podejrzeniem nowotworu pęcherzykowego (kategoria IV według systemu Bethesda), u których w badaniu pooperacyjnym potwierdzono diagnozę raka tarczycy,
- nieleczonych uprzednio operacyjnie z powodu rozpoznania głównego,
- z ogniskiem nowotworu w tarczycy i/lub węzłach chłonnych szyi
- którzy wyrazili zgodę na postępowanie diagnostyczno – lecznicze w NIO w Gliwicach.

Z analizy wykluczono chorych:

- zgłaszających się z powodu wznowy raka tarczycy po przebyłym uprzednio (przed 2019 rokiem) zabiegu pierwotnym,
- u których pierwotne wycięcie tarczycy wykonano poza Narodowym Instytutem Onkologii w Gliwicach
- u których rozpoznanie raka tarczycy postawiono w oparciu o wynik badania histopatologicznego usuniętego ogniska przerzutowego.

3.3 Zagadnienia etyczne

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowym Instytucie Badawczym Oddział w Gliwicach na posiedzeniu w dniu 09.02.2023 (uchwała nr KB/430- /24 /23).

Wszyscy pacjenci, biorący udział w badaniu podpisali świadomą zgodę na przetwarzanie danych, które mogą pojawić się w dokumentacji medycznej w ramach świadczenia usług medycznych oraz prowadzenia badań naukowych, w tym statystycznych oraz na pobieranie, przechowywanie oraz anonimowe wykorzystanie materiału biologicznego w postaci krwi /materiału tkankowego/ płynów ustrojowych, uzyskanego podczas rutynowych pobrań w celach diagnostycznych bądź naukowych, z zachowaniem ochrony danych, do badań naukowych prowadzonych w NIO w Gliwicach, mających na celu rozszerzenie wiedzy medycznej.

4. Metody

4.1. Tok postępowania z chorym

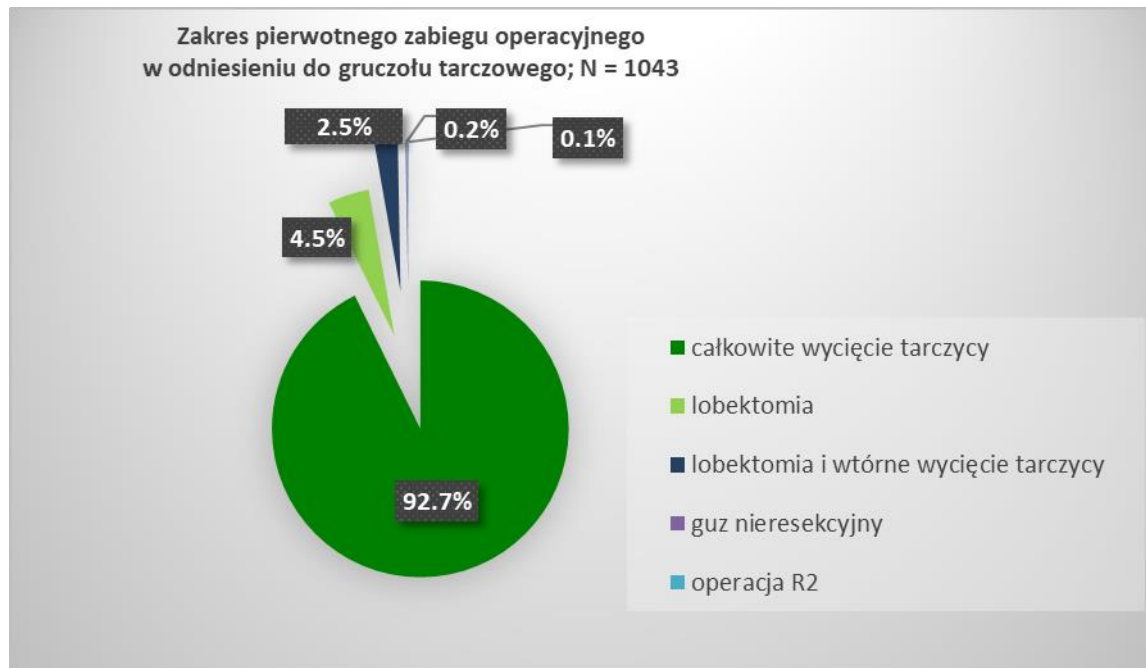
Do niniejszego badania włączono 1043 chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem raka tarczycy, kierowanych zarówno z jednostek klinicznych Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach, jak i z ośrodków endokrynologicznych o niższym stopniu referencyjności na terenie całego kraju. Przy pierwszej wizycie w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej wykonywano badanie podmiotowe oraz przedmiotowe, a także dodatkowe badania diagnostyczne (w tym laboratoryjne, ultrasonograficzne oraz badanie cytologiczne tarczycy i węzłów chłonnych).

Wszyscy pacjenci kwalifikowani do niniejszego badania byli operowani w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej NIO w Gliwicach. Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego odbywała się według standardowych zasad, poprzedzona była badaniami laboratoryjnymi, EKG, RTG klatki piersiowej, konsultacjami specjalistycznymi (internistyczną, anestezjologiczną, innymi – według potrzeb i schorzeń współistniejących pacjenta), a także oceną konsyliarną ustalającą zakres leczenia operacyjnego w ramach Zespołu Guzów Tarczycy działającego w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach, w skład którego wchodził lekarze następujących specjalności: chirurg, endokrynolog, onkolog, medyk nuklearny.

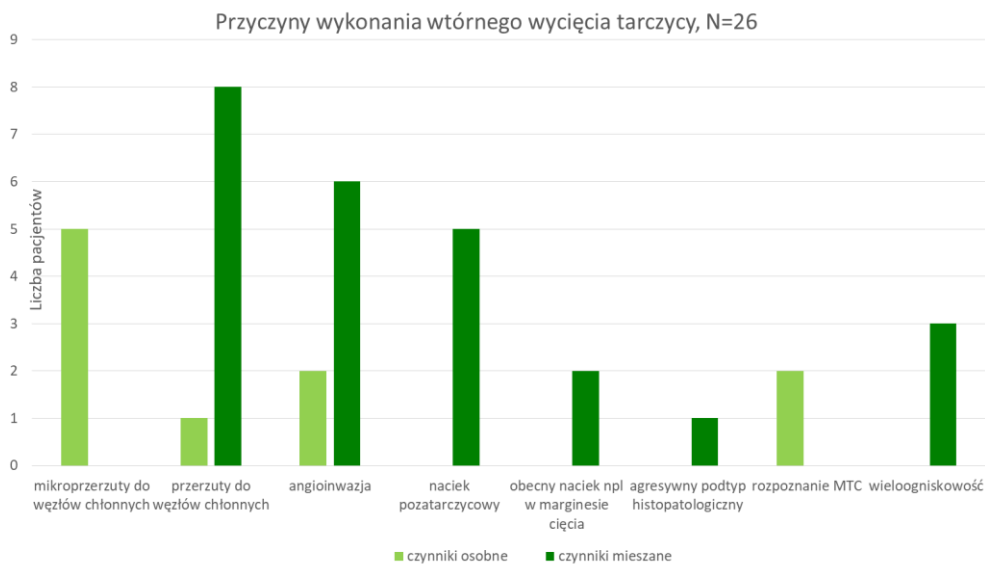
W 967 przypadkach (92,7%) wykonano całkowite wycięcie tarczycy, w 47 przypadkach (4,5%) – wycięcie jednego płata z cieśnią (lobektomię), zaś w 26 (2,5%) – lobektomię i wtórne wycięcie tarczycy. W 2 przypadkach (0,2%) guz był nieresekcyjny, a w 1 (0,1%) operacja miała charakter R2 (operacja niedoszczętna makroskopowo). Zakres pierwotnego zabiegu operacyjnego w odniesieniu do gruczołu tarczowego przedstawia Rycina 1, a przyczyny

wykonania wtórnego wycięcia tarczycy – Rycina 2.

Rycina 1. Zakres pierwotnej operacji tarczycy



Rycina 2. Przyczyny wykonania wtórnego wycięcia tarczycy



Po operacji chorych poddano okresowi obserwacji, który wynosił średnio $1,8 \pm 1,0$ lat; mediana 1,7 lat (zakres 1,0 – 4,4 lat); dolny kwartył 0,9 lat; górny kwartył 2,6 lat.

W ocenie pooperacyjnej wykonywano badania diagnostyczne: ultrasonografię szyi, badania laboratoryjne (TSH, Tg, anty-Tg, a w przypadku raka rdzeniastego – stężenie kalcytoniny) oraz w przypadku podejrzenia rozsiewu choroby nowotworowej – badania obrazowe (TK, MR) i funkcjonalne (scyntyografię ^{131}I , SPECT-CT, PET-FDG).

546 chorych (52,3%) zakwalifikowano do pooperacyjnego leczenia radioizotopowego ^{131}I , zaś 229 chorych (22,0%) do diagnostyki z użyciem ^{131}I . Zarówno leczenie ^{131}I jak i diagnostyka ^{131}I były prowadzone z zastosowaniem stymulacji egzogennym ludzkim rekombinowanym TSH (rhTSH, Thyrogen®). U wszystkich tych chorych oznaczano stężenie tyreoglobuliny stymulowanej. Po podaniu diagnostycznej (2 – 4 mCi) lub leczniczej (60 – 150 mCi) aktywności ^{131}I wykonywano scyntyografię całego ciała, uzupełnioną o badanie SPECT-CT w razie uwidocznienia ognisk patologicznego gromadzenia znacznika w scyntygrafii planarnej.

W dalszej części pracy skupiono się głównie na chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, których było 965 (92,5% badanych).

Dokonano reanalizy zakresu i adekwatności postępowania operacyjnego w odniesieniu do polskich rekomendacji raka tarczycy z 2022 roku.

Oceniono, czy nastąpił nawrót choroby w podanym wyżej okresie obserwacji.

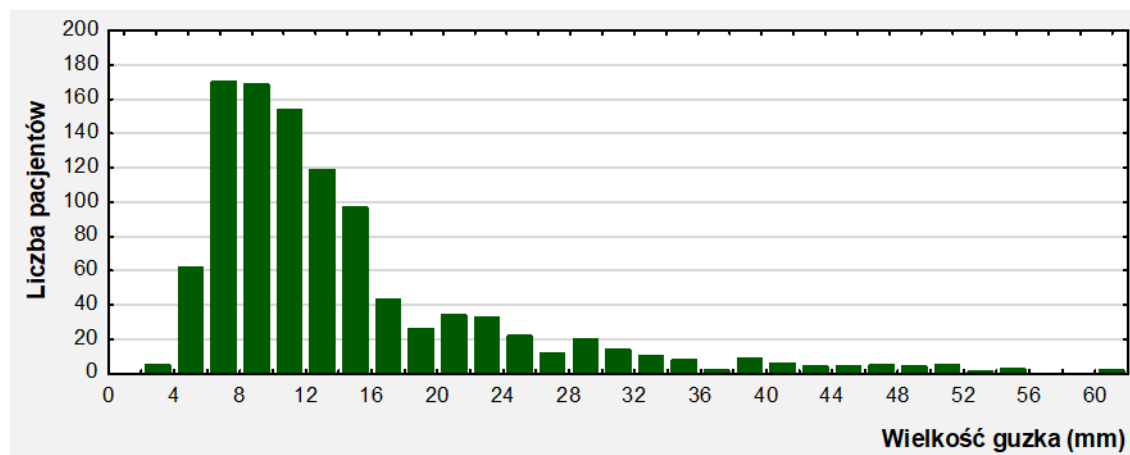
4.2. Badania diagnostyczne

4.2.1. Badanie ultrasonograficzne tarczycy

Każdy chory miał przedoperacyjnie wykonane badanie ultrasonograficzne tarczycy i węzłów chłonnych szyi. Badanie wykonano przy użyciu aparatu z zastosowaniem głowicy liniowej o częstotliwości co najmniej 10 MHz; było ono przeprowadzone przez doświadczonego lekarza.

W 536 przypadkach (51,4%) ognisko nowotworu było zlokalizowane w płacie prawym tarczycy, w 425 przypadkach (40,7%) w płacie lewym, w 48 przypadkach (4,6%) – w cieśni gruczołu, a w 34 przypadkach (3,3%) w obu płatach bocznych. Przerzuty do węzłów chłonnych w chwili rozpoznania stwierdzono u 44 pacjentów (4,2 %), a przerzuty odległe u 5 chorych (0,5%). Średnia wielkość ogniska nowotworowego w USG wynosiła $13,8 \pm 9,4$ mm; mediana 11,0 mm (zakres 3,0 – 60,0 mm); dolny kwartyl 8,0 mm, górny kwartyl 16,0 mm (Rycina 3).

Rycina 3. Wielkość ogniska nowotworowego w badaniu USG



Około 6-8 tygodni po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym wykonywano kontrolne badanie ultrasonograficzne szyi. Badanie wykonano przy użyciu aparatu z zastosowaniem głowicy liniowej o częstotliwości co najmniej 10 MHz; było ono przeprowadzone przez doświadczonego lekarza.

W pracy przeanalizowano retrospektywnie przedoperacyjny obraz USG, uwzględniając:

- wielkość, kształt i położenie ogniska nowotworowego,
- granice (ostre/nieostre),
- obecność nacieku torebki tarczycy,
- obecność patologicznego unaczynienia,
- obecność mikrozwapnień,
- obecność guzków towarzyszących w przeciwległym płacie tarczycy,
- obecność podejrzanych ultrasonograficznie węzłów chłonnych na szyi,
- obecność cech przewlekłego zapalenia tarczycy.

4.2.2. Badanie cytologiczne tarczycy i węzłów chłonnych

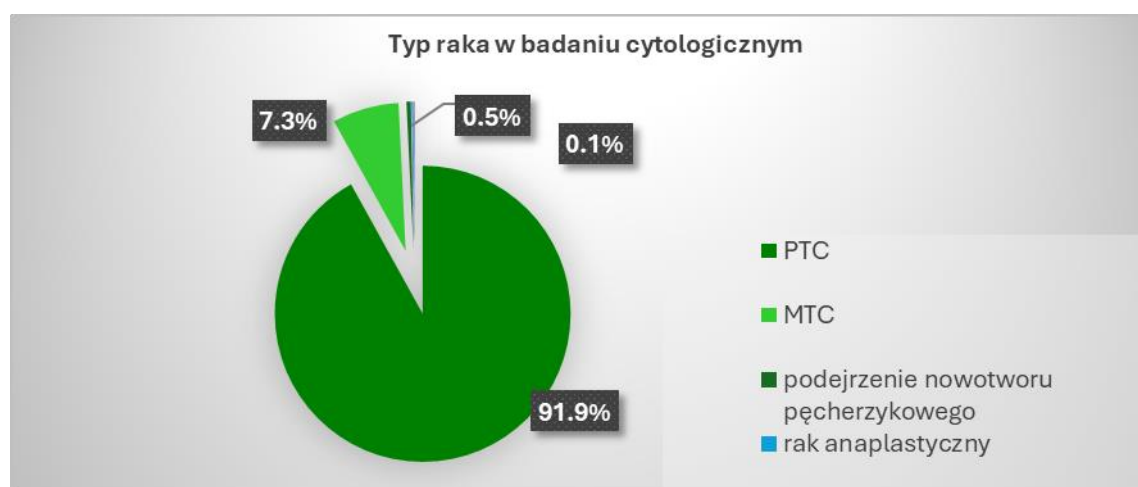
U wszystkich pacjentów przedoperacyjnie wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową celowaną (BACC). Biopsja była wykonywana przez dwóch lekarzy (endokrynologa i patomorfologa) oraz odbywała się pod kontrolą USG. Do wykonania biopsji użyto igły o średnicy 0,4-0,6 mm (23-27 G). Rozmaz barwiono hematoksyliną – eozyną (HE) po wcześniejszym utrwaleniu preparatu w alkoholu (96-procentowy etanol). Uzyskany materiał oceniany był przez patomorfologa zarówno pod względem jakościowym i ilościowym według

Systemu Bethesda. Materiał cytologiczny był konsultowany przez drugiego patomorfologa.

U części chorych badanie odbyło się poza NIO w Gliwicach, wówczas preparaty biopsyjne były konsultowane przez patomorfologa z Zakładu Patologii Nowotworów NIO lub była wykonywana druga BACC w ośrodku.

W grupie badanej w badaniu cytologicznym rak brodawkowy stanowił 91,9% (N=959), rak rdzeniasty – 7,3% (N=76), rak niskozróżnicowany – 0,1% (N=1), rak anaplastyczny – 0,2% (N= 2). Podejrzanie nowotworu pęcherzykowego postawiono w 0,5% (N=5) przypadków (Rycina 4).

Rycina 4. Częstość rozpoznań cytologicznych w grupie badanej



Jedynie w 65,0% przypadków rozpoznanie cytologiczne spoza NIO było zgodne z rozpoznaniem konsultacyjnym NIO (współczynnik zgodności Kappa Cohena=0,10, zgodność niewystarczająca). Niezgodność najczęściej dotyczyła kategorii V wg Bethesda– w badaniu spoza NIO rozpoznawano podejrzenie raka w 309 przypadkach (31,6%), które w NIO potwierdzano jako kategoria VI wg Bethesda.

Po operacji w razie uwidocznienia w badaniu USG niepokojących onkologicznie obszarów, w szczególności w obrębie łoża tarczycy lub węzłów chłonnych szyi ponownie wykonywano BACC. Biopsja była wykonywana przez dwóch lekarzy (endokrynologa i patomorfologa) oraz odbywała się pod kontrolą USG. Do wykonania biopsji użyto igły o średnicy 0,4-0,6 mm (23-27 G). Rozmaz barwiono hematoksyliną – eozyną (HE) po wcześniejszym utrwaleniu preparatu w alkoholu (96-procentowy etanol). Uzyskany materiał oceniany był przez patomorfologa zarówno pod względem jakościowym i ilościowym, w szczególności pod kątem występowania komórek nowotworowych.

W razie potrzeby badanie cytologiczne było wspomagane o oznaczenie stężenia tyreoglobuliny lub kalcytoniny w popłuczynach z igły biopsyjnej.

4.2.3. Badania biochemiczne

Przedoperacyjnie wykonywano badania laboratoryjne ogólne (morfologia z płytkami krwi, glukoza, kreatynina, parametry czynności wątroby, wapń, jonogram, parametry układu krzepnięcia, TSH).

Po operacji dla oceny jej skuteczności wykonywano oznaczenie tyreoglobuliny w warunkach podstawowych. Badanie to wykonywano metodą ECLIA, używając aparatu firmy Roche Cobas e 801 pro o zakresie pomiarowym 0,04 – 500 ng/mL (lub do 5 000 ng/mL dla 10x rozcieńczenia). U pacjentów kwalifikowanych do badania scyntygraficznego ¹³¹I wykonywano oznaczenie tyreoglobuliny z zastosowaniem stymulacji egzogennym ludzkim rekombinowanym TSH (rhTSH, Thyrogen®). Ponadto wykonywano oznaczenie stężenia przeciwciał przeciwtyreoglobulinowych (anty-Tg) przy użyciu aparatu Roche Cobas e 801pro opartego na technice ECLIA, o granicy wykrywalności 10 IU/ml i zakresie pomiaru 10-4000 IU/ml. Punkt odcięcia dla rozpoznania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy wynosił 115 IU/ml.

Dla oceny gospodarki wapniowo – fosforanowej wykonywano oznaczenie stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego oraz stężenia parathormonu. Oznaczenie stężenia wapnia wykonywano metodą kolorymetryczną z Arsenazo III, przy użyciu aparatu Abbott Alinity o zakresie pomiarowym 0,2–5,0 mmol/L, natomiast oznaczenie wapnia zjonizowanego wykonywano metodą potencjometrii bezpośredniej przy użyciu elektrody jonoselektywnej ISE, na aparacie Roche AVL 9180; zakres pomiarowy wynosił 0,50–6,00 mmol/L. Do oznaczeń PTH używano aparatu Siemens Immulite 2000 XPi, oznaczenie wykonywano metodą CLA, a zakres pomiarowy wynosił 3–2 500 pg/mL.

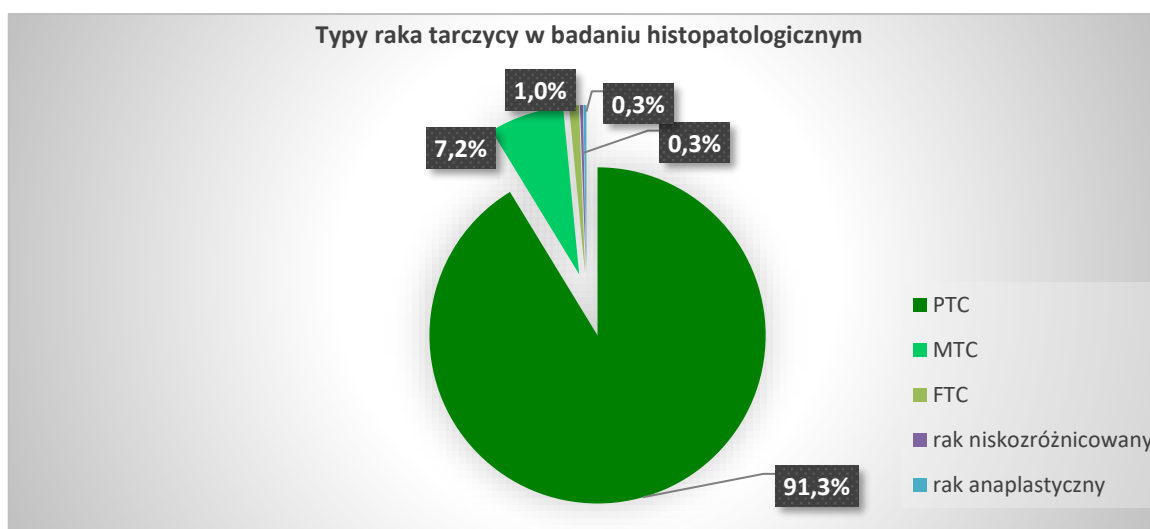
4.2.4. Badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego

Po przygotowaniu materiału operacyjnego i sporządzeniu jego opisu makroskopowego pobierano materiał do badania mikroskopowego: wycinki z guza, z obwodu zmiany i przylegającego mięszu tarczycy, z linii cięcia chirurgicznego; węzły chłonne w całości z podaniem ich ilości i lokalizacji; przytarczyce i grasicca (o ile były obecne w materiale operacyjnym). Materiał barwiono hematoksyliną – eozyną. Następnie dokładnie określano: typ i podtyp raka, rozmiar guza, jego lokalizację i klasyfikację pTNM, wygląd mięszu tarczycy poza guzem, obecność i stan torebki guza, obecność i skalę angioinwazji (liczba zajętych

naczyń), naciekanie tkanek otaczających tarczycę, radykalność zabiegu, w tym stan marginesów oznaczonych tuszem z jednoznacznym określeniem, czy są wolne czy zajęte, wielogniskowość zmian guzowatych oraz obecność zmian patologicznych w utkaniu tarczycy poza guzem. W odniesieniu do węzłów chłonnych określano: liczbę wszystkich usuniętych węzłów chłonnych, liczbę węzłów zajętych, średnicę przetrzutów w węzłach chłonnych z określeniem mikroprzerzutów dla ogniska o średnicy do 2 mm oraz czy komórki raka przekraczają torebkę węzła. W raporcie histopatologicznym zawarto też informacje odnośnie: obecności i rozległości martwicy w guzie, obecności i typu zwapnień w guzie, zmian w jego podścielisku (np. rozległe włóknienie), wyników badań immunohistochemicznych.

Na podstawie analizy histopatologicznej materiału pooperacyjnego stwierdzono, że najczęstszym typem nowotworu był rak brodawkowaty tarczycy i stanowił 91,3% (N=952), zdecydowanie rzadziej występowały inne typy raka tarczycy: rak rdzeniasty 7,2% (N=75), rak pęcherzykowy – 1,0% (N=10) rak niskozróżnicowany – 0,3% (N=3) i rak anaplastyczny – 0,3% (N=3) (Rycina 5). Najczęstszym wariantem PTC był wariant klasyczny i stanowił 76,2% wszystkich wariantów (N=733). W 9,4% przypadków (N=90) stwierdzono utkanie mieszane złożone z dwóch wariantów (najczęściej był to wariant klasyczny i pęcherzykowy – 7,0%, N=67); w 0,8% (N=8) stwierdzono utkanie trzech i więcej wariantów. Najczęstszy agresywny wariant *tall cell* stwierdzono w 2,4% przypadków (N=23).

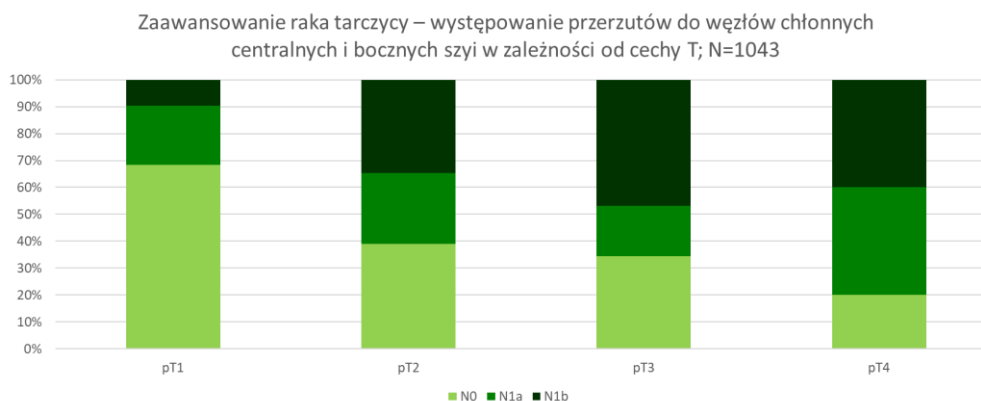
Rycina 5. Typy raka tarczycy w badaniu histopatologicznym



Guzy o średnicy do 1 cm stanowiły 47,7% (N=498) przypadków, a guzy do 2 cm – 81,9% (N=855). Przerzuty do węzłów chłonnych szyi stwierdzono w 396 przypadkach (38,0%) w tym przerzuty do węzłów chłonnych środkowych szyi – u 238 chorych (22,8%).

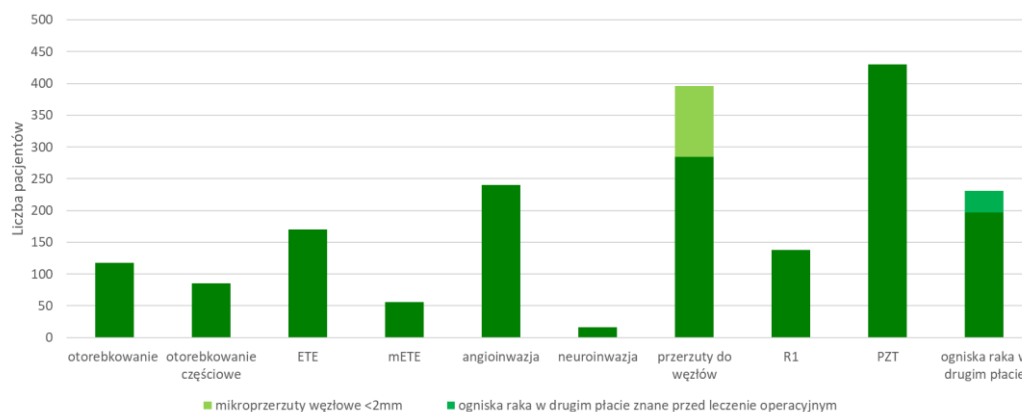
Szczegółowy rozkład występowania przerzutów do węzłów chłonnych środkowych i bocznych szyi w zależności od wielkości ogniska nowotworowego przedstawia Rycina 6. Przerzuty odległe w chwili rozpoznania wystąpiły u 5 pacjentów (0,5%).

Rycina 6. Zaawansowanie raka tarczycy – występowanie przerzutów do węzłów chłonnych centralnych i bocznych szyi w zależności od cechy T; N=1043



Analizując cechy guza w badaniu histopatologicznym stwierdzono, że torebka występowała w 11,3% przypadków (N=118), częściowe otorebkowanie w 8,1% (N=85), zaś brak torebki – w 80,5% (N=840). Naciek pozataarczycowy (ETE) stwierdzono w 16,3% przypadków (N=170), a minimalny naciek pozataarczycowy (mETE) – w 5,4% dodatkowych przypadków (N=56). Angioinwazję stwierdzono w 240 przypadkach (23,0%), a neuroinwazję w 16 przypadkach (1,5%). Przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono w 396 przypadkach (38,0%), w tym mikroprzerzuty < 2 mm – w 112 przypadkach, co stanowiło 10,7% wszystkich chorych i 28,3% wszystkich przerzutów węzłowych. Obecność nacieku nowotworowego w marginesie operacyjnym zmiany stwierdzono w 138 przypadkach (13,2%). Ponadto w badaniu histopatologicznym nacieki zapalne typowe dla przewlekłego zapalenia tarczycy ujawniono w 430 przypadkach (41,2%) – dla porównania obraz ultrasonograficzny przewlekłego zapalenia tarczycy stwierdzono tylko u 20,3% chorych (N=212) w przedoperacyjnym USG. Ogniska raka w drugim płacie ujawniono u 231 chorych leczonych całkowitym wycięciem tarczycy (22,1%), u 34 pacjentów znana była obustronna lokalizacja nowotworu przedoperacyjnie, zatem nowe ogniska niezdiagnozowane przedoperacyjnie wykryto u 197 pacjentów (18,8%), wszystkie one miały średnicę < 1 cm. Częstość występowania powyższych cech przedstawia Rycina 7.

Rycina 7. Częstość występowania poszczególnych cech guzka nowotworowego oraz pozostałego mięszu tarczycy w badaniu histopatologicznym

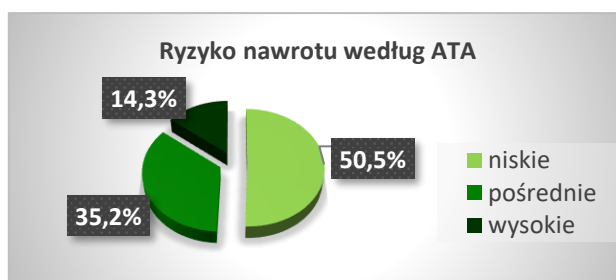


Oceny ryzyka nawrotu raka dokonano w oparciu o kryteria ATA (Tabela 4) uwzględniając obecność następujących czynników:

- wielkość guza,
- zaawansowanie w skali TNM,
- wieloogniskowość choroby,
- wariant histologiczny,
- angio- i neuroinwazja,
- przerzuty lokoregionalne i odległe, ze szczególnym uwzględnieniem liczby zajętych węzłów i wielkości nacieku nowotworowego,
- radykalność zabiegu operacyjnego,
- obecność nacieku pozataarczycowego (przy czym za naciek minimalny mETE uznano jedynie niewielki naciek tkanki tłuszczowej okołotarczycowej; każdy naciek o większym zakresie kwalifikowano jako ETE).

Ostatecznie raka niskiego ryzyka rozpoznano u 527 pacjentów (50,5%), raka pośredniego ryzyka u 367 pacjentów (35,2%) a raka wysokiego ryzyka – u 149 pacjentów (14,3%) (Rycina 8).

Rycina 8. Ryzyko nawrotu raka w oparciu o kryteria ATA



4.2.5. Badania obrazowe

W przypadku podejrzenia rozszewienia choroby nowotworowej wykonywano badanie tomografii komputerowej aparatem IQon, DE IQon Spectral, DECT, Somatom Definition Edge lub Somatom Edge Plus warstwą 3 mm, przed i po dożylnym podaniu środka kontrastowego, wielofazowo. Dla oceny chorych w rezonansie magnetycznym używano aparatu Magnetom Vida 3,0T, Magnetom Prisma 3T lub Aera 1,5T, wielopłaszczyznowo, przed i po dożylnym podaniu środka kontrastującego, w obrazach T1, T2, TIRM, DCE, FLAIR, DWI, SWI, PWI, DIXON, FATSAT.

Do badań scyntygraficznych szyi wykorzystywano gamma kamerę Nucline TH45 MEDISO natomiast badania całego ciała wykonywano gamma-kamerami Duet SIEMENS, Symbia T6 SIEMENS oraz INTEVO2:

- prędkość przesuwu łóżka: 20-30 cm/min (scyntygrafia całego ciała)
- obrazy statyczne/planarne klatki piersiowej do 140 000 zliczeń przy 10-minutowej akwizycji.

4.3. Metody statystyczne

Zmienne o charakterze jakościowym zostały podsumowane w postaci częstości i odsetków. Porównania parami między podgrupami chorych zostały przeprowadzone za pomocą testu dokładnego Fishera. W przypadku porównań większej liczby grup wykorzystano test dokładny Fishera–Freemana–Haltona. Wielkość efektu została wyrażona w postaci ilorazu szans (OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI).

Dane o charakterze ciągłym zostały przedstawione jako wartość średnia wraz z wartością odchylenia standardowego oraz jako mediana, z przedziałami minimum - maksimum, a także górny i dolny kwartył. Normalność rozkładu danych była badana testem Shapiro–Wilka. Ponieważ dane często odbiegały od rozkładu normalnego, analizowane były metodami nieparametrycznymi: dla porównania dwóch grup wykorzystano test rang Wilcoxa dla porównań parami, a dla większej liczby grup test Kruskala–Wallisa wraz z testem post-hoc Dunna.

Korelacja między zmiennymi była badana testem rang Spearmana.

Techniką *Propensity Score Matching* (PSM) dobrano grupę kontrolną biorąc pod uwagę zmienne: wiek w chwili rozpoznania, płeć oraz cechy ultrasonograficzne. Wartości *propensity score* oszacowano z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej, w którym zmienną zależną jest fakt występowania guzka o wielkości większej niż 20 mm w badaniu USG. Grupę kontrolną

dobrano metodą najbliższego sąsiada bez zwracania, w stosunku 1:1. PSM przeprowadzono przy użyciu środowiska programistycznego R do obliczeń statystycznych w wersji v 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing; <http://www.r-project.org>) oraz biblioteki MatchIt Package v. 4.4.0, a zbalansowanie zmiennych oceniono przy użyciu biblioteki cobalt v. 4.3.2.

Oceniono także dla każdej cechy ultrasonograficznej w badaniu przedoperacyjnym dodatnią i ujemną wartość predykcyjną (PPV i NPV) względem cech w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym. PPV obliczono jako iloraz wyników prawdziwie dodatnich i wszystkich wyników dodatnich wyrażony w procentach, a NPV – jako iloraz wyników prawdziwie ujemnych i wszystkich wyników ujemnych wyrażony w procentach.

Wytyczenie punktu odcięcia średnicy guza oznaczanej w obrazowaniu ultrasonograficznym dla rozgraniczenia chorych o większym i mniejszym ryzyku nawrotu choroby zostało wykonane za pomocą krzywej ROC (ang. Receiver Operating Characteristic, ROC) za pomocą pakietu Zestaw Plus (wersja 5.0.96). Jako kryterium wyboru optymalnego punktu odcięcia przyjęto wartość maksymalną indeksu Youdena.

Wszystkie analizy oraz część wizualizacji wykonano w programie Statistica 13.1 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA), wykresy słupkowe oraz kołowe wygenerowano w programie Microsoft Excel (Microsoft Office Professional 2019). Wartość $p \leq 0,05$ jest uważana za istotną statystycznie, a wartość $p \leq 0,10$ jest uważana za bliską istotności statystycznej. W analizie jednoczynnikowej cech ultrasonograficznych względem ryzyka nawrotu raka tarczycy wobec kryteriów ATA, kierowano się przy wyborze cech do analizy wieloczynnikowej kryterium $p \leq 0,20$.

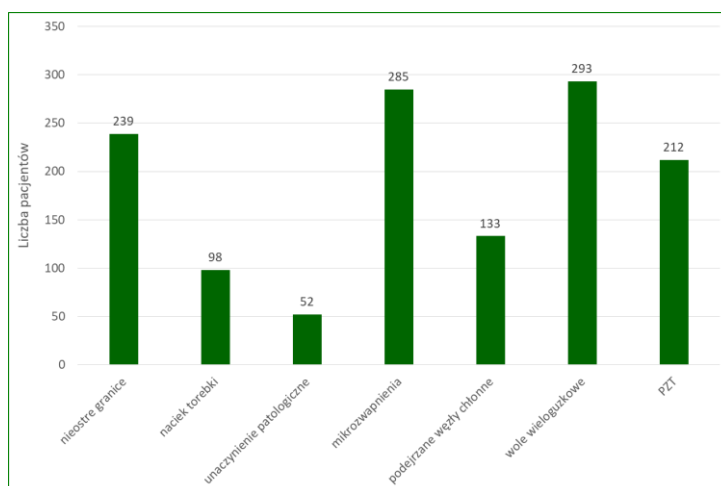
5. Wyniki

W rozdziale „Wyniki” najpierw przedstawiono analizę zależności między przedoperacyjnym obrazem ultrasonograficznym, a pooperacyjnym badaniem histopatologicznym, która pozwoli na wytypowanie czynników prognostycznych, pozwalających przedoperacyjnie przewidzieć, czy chory cierpi na raka niskiego ryzyka, czy też jego choroba związana jest z wyższym ryzykiem nawrotu. Następnie przeanalizowano retrospektywnie częstość powikłań pooperacyjnych w zależności od zakresu przeprowadzonej operacji. W kolejnej części wyników przeanalizowano, jak można by optymalnie zaplanować operację przy uwzględnieniu najnowszych polskich rekomendacji opracowanych w 2022 roku. Wreszcie ostatnia (czwarta) część obejmowała retrospektywną analizę danych na temat częstości występowania choroby przetrwałej lub nawrotu w badanym okresie obserwacji.

5.1. Przedoperacyjny obraz USG w badanej grupie chorych

U każdego chorego zgłaszającego się do Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach wykonano przedoperacyjne badanie ultrasonograficzne szyi, szczegółowo analizując wygląd guzka nowotworowego oraz węzłów chłonnych. W oparciu o tę analizę stwierdzono, że nieostre granice guzka występowały u 239 chorych (22,9%), naciek torebki tarczycy obecny był w 98 przypadkach (9,4%), patologiczne unaczynienie guzka – w 52 przypadkach (5,0%), mikrozwapnienia – w 285 przypadkach (27,3%), podejrzone ultrasonograficznie węzły chłonne – w 133 przypadkach (12,8%). Rozpoznanie raka w wolu wieloguzkowym postawiono w 293 przypadkach (28,1%), a w tarczycy zmienionej zapalnie – w 212 przypadkach (20,3%). Rozkład tych cech przedstawia Rycina 9.

Rycina 9. Częstość występowania poszczególnych cech ogniska nowotworowego w przedoperacyjnym badaniu ultrasonograficznym

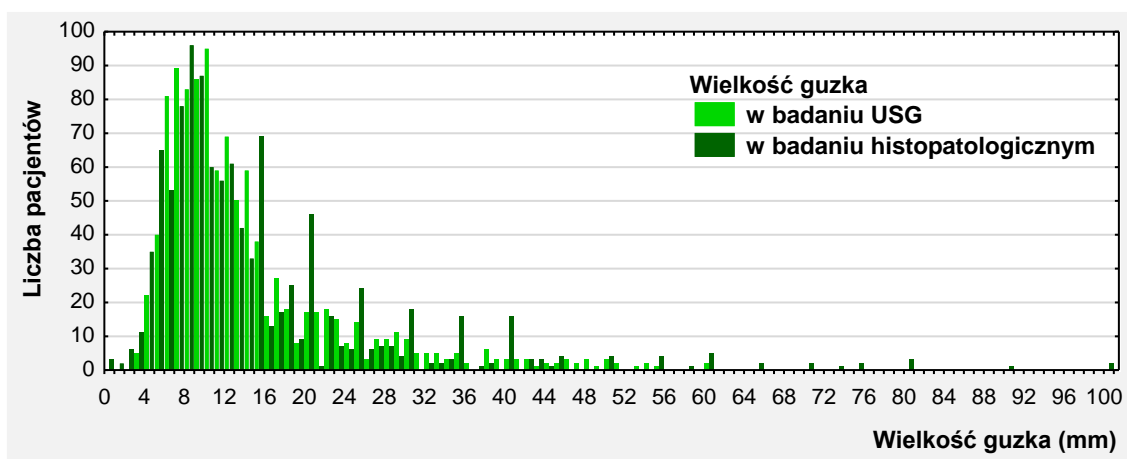


5.2. Zależności między przedoperacyjnym obrazem USG a badaniem histopatologicznym

5.2.1. Zależność między wielkością ogniska nowotworowego w obrazie USG a wielkością nacieku nowotworowego w badaniu histopatologicznym

Analiza korelacji dowiodła, że istnieje zależność między wielkością ogniska nowotworowego w obrazie ultrasonograficznym, a wielkością nacieku nowotworowego w badaniu histopatologicznym ($R=0,79$; $p < 0,001$) (Rycina 10).

Rycina 10. Wielkość ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym i w badaniu histopatologicznym



Guzki w obrazie ultrasonograficznym były średnio o 0,79 mm mniejsze niż wielkość nacieku nowotworowego w badaniu histopatologicznym (95%CI: -1,24 mm; -0,34 mm). Szczegółową charakterystykę wielkości guzków w obrazie USG i w badaniu histopatologicznym przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Wielkość ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym i w badaniu histopatologicznym

	N ważnych	Średnia [mm]	Mediana [mm]	Minimum [mm]	Maksimum [mm]	Dolny kwartyl [mm]	Górny kwartyl [mm]	Odchylenie standardowe [mm]	Shapiro-Wilk p:
wielkość guzka w badaniu ultrasonograficznym	1043	13.84	11.0	3.0	60.0	8.0	16.0	9.38	< 0.00001
wielkość guzka w badaniu histopatologicznym	1043	14.63	11.00	0.1	100.0	8.0	17.0	12.19	< 0.00001

5.2.2. Zależność między średnicą ogniska nowotworowego w obrazie USG a obecnością cech ryzyka w badaniu histopatologicznym

Angioinwazja

Angioinwazja to cecha ryzyka, którą stwierdzono u 23,0% chorych (N=240). Średnia wielkość guzka, w którym obserwowano angioinwazję, wynosiła $20,6 \pm 12,6$ mm, a mediana 16,0 mm (zakres 4,0 – 60,0 mm). W grupie pacjentów, u których nie wykazano angioinwazji,

średnia wielkość guzka wynosiła $11,8 \pm 7,0$ mm, mediana 10,0 mm (zakres 3,0 – 54,0 mm). Obserwowano istotną statystycznie zależność pomiędzy wielkością ogniska nowotworowego w USG, a obecnością angioinwazji w badaniu histopatologicznym ($p < 0,001$) i wykazano, że ryzyko wystąpienia angioinwazji rośnie istotnie wraz ze wzrostem wymiaru guzka w porównaniu do grupy guzków o wymiarach do 1 cm (Rycina 11). Wartości ilorazu szans (OR) i oszacowanie istotności statystycznej (p) przedstawia Tabela 9.

Rycina 11. Występowanie angioinwazji w zależności od wielkości ogniska nowotworowego w USG

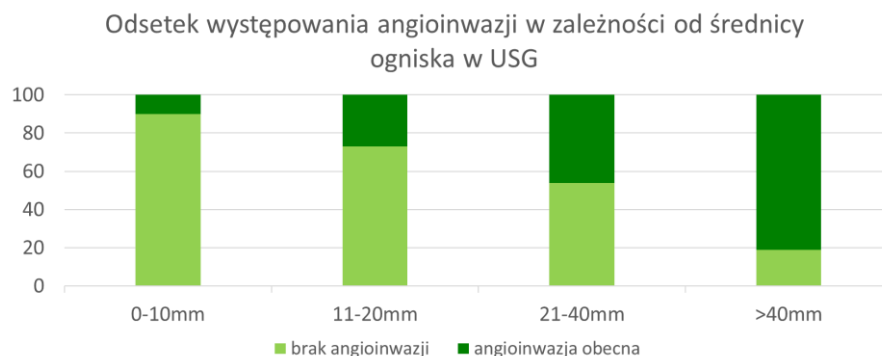


Tabela 9. Znaczenie oceny wielkości ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka w porównaniu do guzków średnicy do 1 cm; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do angioinwazji

Wielkość guzka w USG [mm]	OR (95% CI)	p
0-10	1,0	
11-20	3,3 (2,22 – 4,85)	<0,001
21-40	7,7 (4,86 – 12,14)	<0,001
>40	37,6 (14,0 – 115,8)	<0,001

Naciek pozatarczycowy

Naciek pozatarczycowy to cecha ryzyka, która wystąpiła w 16,3% przypadków (N=170), a minimalny naciek pozatarczycowy (mETE) – w 5,4% dodatkowych przypadków (N=56). Średnia wielkość guzka, przy której występował naciek pozatarczycowy wynosiła $19,6 \pm 12,7$ mm, mediana – 14,0 mm (zakres 4,0 – 60,0 mm); dla minimalnego nacieku pozatarczycowego te wartości wynoszą odpowiednio: $13,9 \pm 8,9$ mm i 12,0 mm (zakres 4,0 – 47 mm). W grupie pacjentów, u których nie wykazano nacieku pozatarczycowego, średnia wielkość guzka wynosiła $12,6 \pm 8,1$ mm, mediana – 10,0 mm (zakres 3,0 – 51,0 mm).

Rozkłady wielkości ogniska nowotworowego różnią się istotnie statystycznie w zależności od obecności nacieku pozatarczycowego ($p < 0,001$). Wykazano, że wraz ze

wzrostem wielkości guzka w ocenie ultrasonograficznej ryzyko wystąpienia nacieku pozatarczycowego (ETE) jest istotnie wyższe w porównaniu z grupą guzków do 1 cm (Rycina 12). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą bez nacieku pozatarczycowego i z minimalnym naciekiem pozatarczycowym (mETE). Wartości ilorazu szans (OR) i oszacowanie istotności statystycznej (p) przedstawia Tabela 10.

Rycina 12. Występowanie nacieku pozatarczycowego w zależności od wielkości ogniska nowotworowego w USG

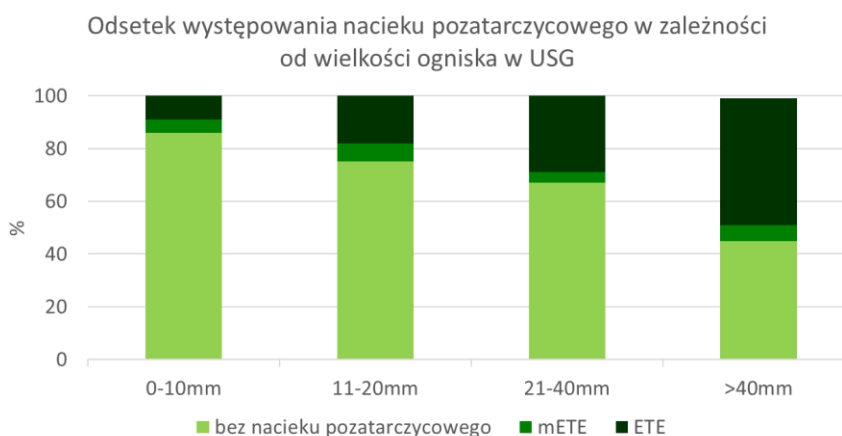


Tabela 10. Znaczenie wielkości ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka w porównaniu do guzków średnicy do 1 cm; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do nacieku pozatarczycowego

Wielkość guzka w USG [mm]	OR (95% CI) mETE vs brak	p	OR (95% CI) ETE vs brak	p
0-10	1,0		1,0	
11-20	1,6 (0,85 – 3,00)	0,127	2,4 (1,56 – 3,66)	<0,001
21-40	1,1 (0,35 – 2,78)	0,814	4,1 (2,48 – 6,72)	<0,001
>40	2,6 (0,27 – 12,21)	0,218	10,3 (4,29 – 24,43)	<0,001

Przerzuty do węzłów chłonnych

Średnia wielkość ogniska nowotworowego w USG, przy którym wystąpiły przerzuty do węzłów chłonnych wynosiła $19,0 \pm 12,0$ mm, mediana 15,0 mm (zakres 4,0 – 60,0 mm); dla mikroprzerzutów wartości te wynoszą odpowiednio: $11,8 \pm 6,2$ mm i 10,0 mm (zakres 4,0 – 44,0 mm). W grupie pacjentów, u których nie zaobserwowano przerzutów do węzłów chłonnych, średnia wielkość ogniska wynosiła $11,9 \pm 7,5$ mm, a mediana 10,0 mm (zakres 3,0 – 50,0 mm).

Rozkłady wielkości ogniska nowotworowego różnią się istotnie statystycznie w zależności od obecności przerzutów do węzłów chłonnych ($p < 0,001$). Wykazano, że ryzyko

wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych jest istotnie wyższe w guzkach większych względem grupy guzków o wymiarach do 1 cm. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do mikroprzerzutów węzłowych, co przedstawia Rycina 13. Wartości ilorazu szans (OR) i oszacowanie istotności statystycznej (p) przedstawia Tabela 11.

Rycina 13. Występowanie przerzutów do węzłów chłonnych w zależności od wielkości ogniska nowotworowego w USG

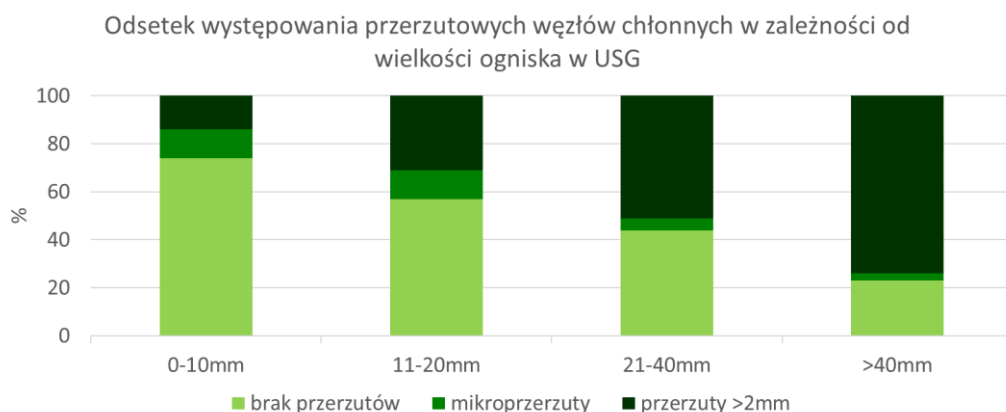
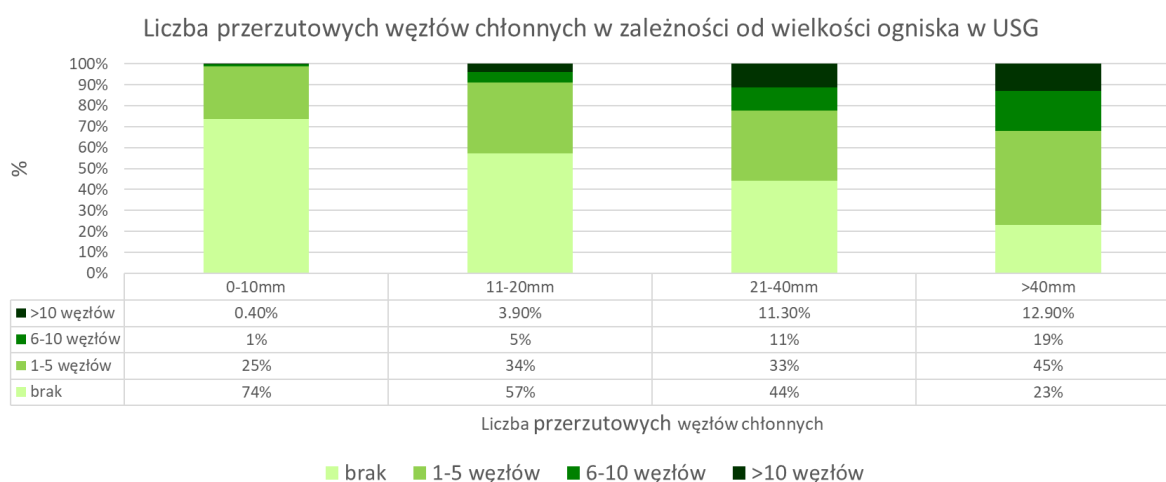


Tabela 11. Znaczenie wielkości ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka w porównaniu do guzków średnicy do 1 cm; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do przerzutów do węzłów chłonnych

Wielkość guzka w USG [mm]	OR (95% CI) mikroprzerzuty vs brak	P	OR (95% CI) przerzuty >2mm vs brak	p
0-10	1,0		1,0	
11-20	1,4 (0,88 – 2,14)	0,152	2,7 (1,91 – 3,91)	<0,001
21-40	0,7 (0,25 – 1,54)	0,453	5,9 (3,81 – 9,11)	<0,001
>40	0,9 (0,02 – 7,16)	1,00	16,6 (6,54 – 47,15)	<0,001

Stwierdzono także zależność między liczbą przerzutowych węzłów chłonnych na szyi, a wielkością ogniska nowotworowego w USG ($p < 0,001$) (Rycina 14).

Rycina 14. Liczba przerzutowych węzłów chłonnych w zależności od wielkości ogniska nowotworowego w USG



Większe ogniska nowotworowe wiążą się z istotnie wyższym ryzykiem przerzutów do większej liczby węzłów chłonnych niż guzki do 1 cm. Wartości ilorazu szans (OR) i oszacowanie istotności statystycznej (p) przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Znaczenie wielkości ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka w porównaniu do guzków średnicy do 1 cm; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do liczby przerzutowych węzłów chłonnych

Wielkość guzka w USG [mm]	OR (95% CI) 1-5 zajętych węzłów vs N0	P	OR (95% CI) 6-10 zajętych węzłów vs N0	p	OR (95% CI) >10 zajętych węzłów vs N0	p
0-10	1,0		1,0		1,0	
11-20	1,8 (1,32-2,46)	<0,001	5,4 (2,01-16,84)	<0,001	12,6 (2,84-114,9)	<0,001
21-40	2,3 (1,44-3,50)	<0,001	15,8 (5,65-50,43)	<0,001	47,5 (10,7-428,1)	<0,001
>40	6,0 (2,18-17,76)	<0,001	52,7 (10,69-248,3)	<0,001	105,4 (11,9-1243,9)	<0,001

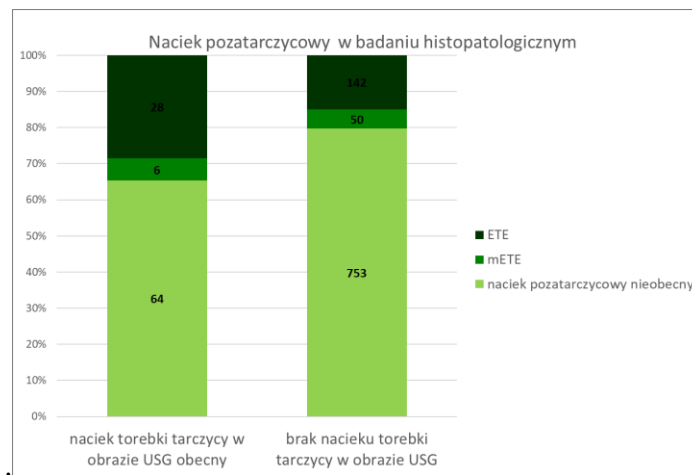
5.2.3. Zależność między obecnością nacieku torebki tarczycy w obrazie USG a obecnością nacieku pozataarczycowego w badaniu histopatologicznym

Naciek torebki tarczycy uwidoczniono w obrazie USG w 98 przypadkach (9,4% badanych). W znaczącym odsetku w tej grupie (65,0%; N=64) nie ujawniono nacieku pozataarczycowego w badaniu histopatologicznym, a mETE stwierdzono w 6,0% (N=6). U 28,6% pacjentów (N=28), u których wykazano naciek torebki tarczycy w USG, występował naciek pozataarczycowy (ETE).

Natomiast w pozostałych w 945 przypadkach (90,6%) nie obserwowano nacieku torebki tarczycy w przedoperacyjnym USG. W 753 przypadkach (79,7%) z tej grupy nie stwierdzono

nacieku pozatarczycowego w badaniu histopatologicznym, w 142 (15,0%) naciek pozatarczycowy był obecny, a w 50 przypadkach potwierdzono mETE (5,3%) (Rycina 15). Dodatnia wartość predykcyjna (PPV) dla nacieku pozatarczycowego wynosi 30,4%, ujemna wartość predykcyjna (NPV) – 84,1%. Wartości tych nie obliczano dla mETE.

Rycina 15. Zależność występowania nacieku torebki tarczycy w obrazie USG i nacieku pozatarczycowego w badaniu histopatologicznym



Po analizie wyników obserwowano istotną statystycznie zależność pomiędzy obecnością nacieku torebki tarczycy w obrazie USG, a obecnością nacieku pozatarczycowego (ETE) w badaniu histopatologicznym. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy obecnością nacieku torebki tarczycy w obrazie USG, a obecnością minimalnego nacieku pozatarczycowego (mETE) w badaniu histopatologicznym. Chorzy, u których ujawniono naciek torebki tarczycy w badaniu USG, mają ponad 2 razy większą szansę potwierdzenia nacieku pozatarczycowego w badaniu histopatologicznym w porównaniu do grupy z brakiem nacieku torebki tarczycy w USG ($p < 0,001$). Wartości ilorazu szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) przedstawia Tabela 13.

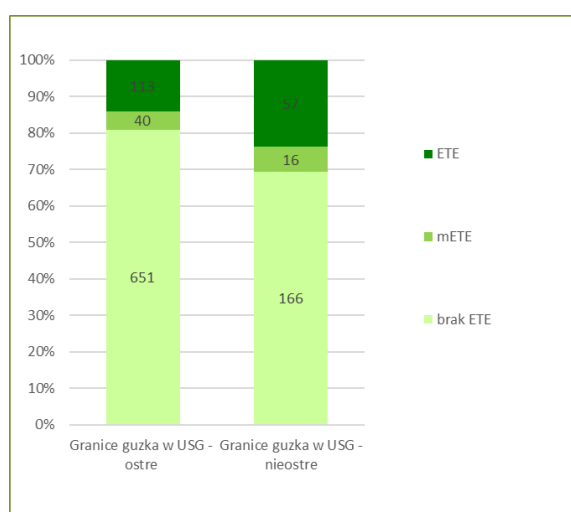
Tabela 13. Znaczenie występowania nacieku torebki tarczycy w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do nacieku pozatarczycowego

	minimalny naciek pozatarczycowy (mETE) versus brak nacieku pozatarczycowego		naciek pozatarczycowy (ETE) versus brak nacieku pozatarczycowego	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
brak nacieku torebki tarczycy w obrazie USG	1,0		1,0	
obecny naciek torebki tarczycy w obrazie USG	1,41 (0,48-3,47)	0,442	2,32 (1,38-3,82)	0,001

5.2.4. Zależność między obecnością nieostrych granic guzka w obrazie USG a obecnością nacieku pozatarczycowego w badaniu histopatologicznym

Nieostre granice ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym wykazano u 239 chorych (23,0% wszystkich badanych), spośród nich u 166 pacjentów (69,5% chorych z nieostrych granicami ogniska w USG) nie wykazano nacieku pozatarczycowego w badaniu histopatologicznym, u 16 pacjentów wykazano naciek minimalny (6,7%), a u 57 pacjentów (23,8%) występował ETE; jednocześnie jednak spośród chorych, których granice ogniska w badaniu USG były ostre (N=804) u 651 pacjentów (81,0%) nie wykazano nacieku pozatarczycowego w ocenie histopatologicznej, u 40 chorych wykryto mETE (5,0%), a u 113 chorych (14,0%) – ETE (Rycina 16). Dodatnia wartość predykcyjna (PPV) dla obecności nacieku pozatarczycowego wynosi 25,6%, ujemna wartość predykcyjna (NPV) – 85,2%.

Rycina 16. Zależność między występowaniem nieostrych granic guzka w obrazie USG, a obecnością nacieku pozatarczycowego w badaniu histopatologicznym



W analizie wyników obserwowano istotną statystycznie zależność pomiędzy

obecnością nieostrych granic ogniska nowotworowego w obrazie USG, a obecnością nacieku pozatarczycowego (ETE) w badaniu histopatologicznym ($p < 0,001$), nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie zależności pomiędzy obecnością nieostrych granic ogniska nowotworowego w obrazie USG, a obecnością minimalnego nacieku pozatarczycowego (mETE) w badaniu histopatologicznym; ($p=0,172$). Chorzy, u których ujawniono nieostre granice guzka nowotworowego w badaniu USG, mają prawie 2 razy większą szansę potwierdzenia nacieku pozatarczycowego w badaniu histopatologicznym w porównaniu do grupy chorych z guzkami o ostrych granicach w USG. Wartości ilorazu szans (OR) i oszacowanie istotności statystycznej (p) przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Znaczenie występowania nieostrych granic ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do nacieku pozatarczycowego

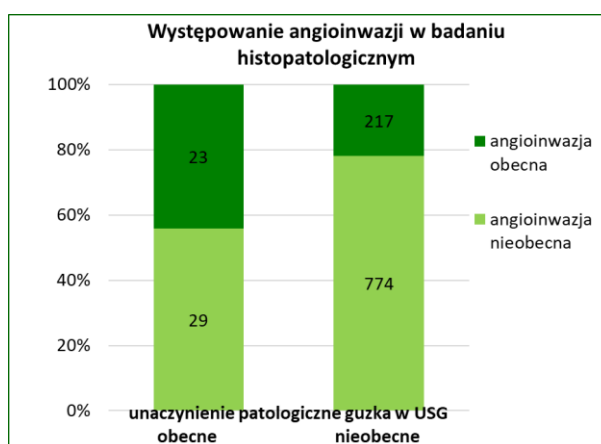
	minimalny naciek pozatarczycowy (mETE) versus brak nacieku pozatarczycowego		naciek pozatarczycowy (ETE) versus brak nacieku pozatarczycowego	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Ostre granice guzka nowotworowego w obrazie USG	1,0		1,0	
Nieostre granice guzka nowotworowego w obrazie USG	1,57 (0,86-2,87)	0,172	1,98 (1,38-2,84)	<0,001

5.2.5. Zależność między obecnością patologicznego unaczynienia w obrazie USG a obecnością angioinwazji w badaniu histopatologicznym

Patologiczne unaczynienie ogniska nowotworowego w USG wykazano u 52 pacjentów (5,0%), a u 23 spośród nich potwierdzono angioinwazję w badaniu histopatologicznym (44,2% chorych z patologicznym unaczynieniem ogniska USG). 774 pacjentów bez patologicznego unaczynienia ogniska nowotworowego w USG nie miało angioinwazji w badaniu histopatologicznym (78,1% chorych bez patologicznego unaczynienia guzka w obrazie USG). Inwazję naczyń w badaniu histopatologicznym ujawniono natomiast u 217 osób (21,9%), u których w ocenie ultrasonograficznej nie wykazano patologicznego unaczynienia ogniska nowotworowego (Rycina 17). Dodatnia wartość predykcyjna (PPV) dla patologicznego unaczynienia guzka w obrazie USG względem angioinwazji wynosi 44,2%, ujemna wartość predykcyjna (NPV) – 78,1%.

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy występowaniem patologicznego unaczynienia ogniska nowotworowego w obrazie USG, a występowaniem angioinwazji w badaniu histopatologicznym; wykazano niemal 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia angioinwazji w ogniskach charakteryzujących się patologicznym unaczynieniem w obrazie USG w stosunku do ognisk bez patologicznego unaczynienia w USG ($p < 0,001$; OR 2,83; 95% CI 1,53 – 5,17).

Rycina 17. Zależność między występowaniem patologicznego unaczynienia ogniska nowotworowego w obrazie USG, a występowaniem angioinwazji w badaniu histopatologicznym

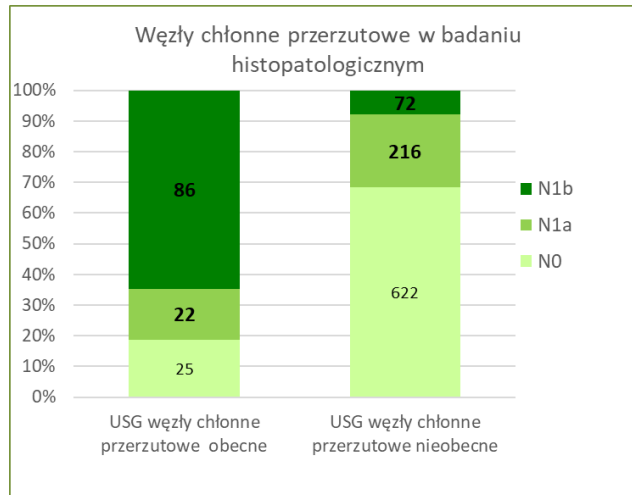


5.2.6. Zależność między obecnością podejrzanych węzłów chłonnych w obrazie USG a obecnością przerzutowych węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym

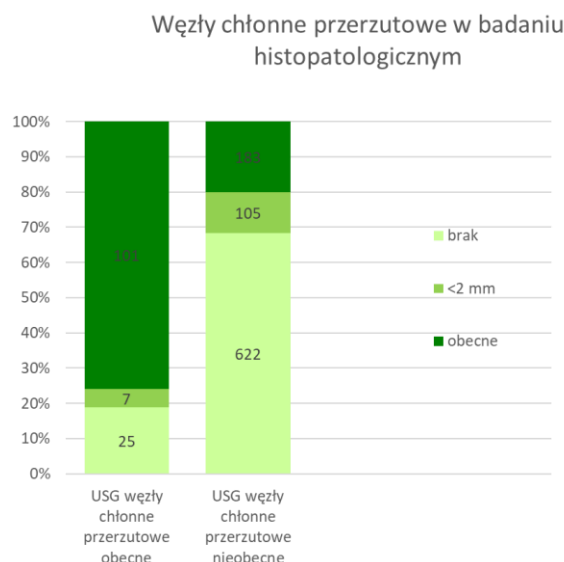
Obecność podejrzanych węzłów chłonnych w badaniu ultrasonograficznym wykazano u 133 pacjentów (12,8% wszystkich badanych), u których charakter przerzutowy w badaniu histopatologicznym potwierdzono u 108 chorych (81,2% chorych z obrazem limfadenopatii w badaniu USG). Natomiast u 288 pacjentów, u których w badaniu histopatologicznym potwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych, nie wykazano cech limfadenopatii w badaniu ultrasonograficznym przed operacją (Rycina 18) – stanowi to 72,7% wszystkich chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i 27,6% wszystkich badanych. Jednak wśród pacjentów z prawidłowym obrazem USG w zakresie węzłów chłonnych szyi aż u 105 osób wykryto mikroprzerzuty (11,5%) (Rycina 19). Co więcej, wśród chorych z obrazem limfadenopatii w ultrasonografii największy odsetek lokalizacji przerzutów obejmował węzły chłonne boczne $N=86$ (64,7% wszystkich chorych z obrazem limfadenopatii w badaniu USG). Ponadto, aż 216 pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych centralnych nie wykazywało podejrzanych węzłów chłonnych w przedoperacyjnym obrazie USG, co stanowiło 90,8% wszystkich chorych z przerzutami do węzłów chłonnych przedziału centralnego i 54,5% wszystkich chorych z przerzutami do węzłów chłonnych ogółem (Rycina 18). Dodatnia wartość predykcyjna (PPV)

dla przerzutów do węzłów chłonnych centralnych wynosi 46,8%, ujemna wartość predykcyjna (NPV) – 74,2%. Dodatnia wartość predykcyjna (PPV) dla przerzutów do węzłów chłonnych bocznych wynosi 77,5%, ujemna wartość predykcyjna (NPV) – 89,6%. Dodatnia wartość predykcyjna (PPV) dla przerzutów do węzłów chłonnych >2mm wynosi 80,2%, ujemna wartość predykcyjna (NPV) – 77,3%.

Rycina 18. Zależność między obecnością patologicznych węzłów chłonnych w obrazie USG i obecnością przerzutowych węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym w odniesieniu do przedziału szyi (środkowego/bocznego)



Rycina 19. Zależność między obecnością patologicznych węzłów chłonnych w obrazie USG i obecnością przerzutowych węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym w odniesieniu do wielkości nacieku nowotworowego (mikroprzerzuty/makroprzerzuty)



Po analizie wyników stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy obecnością podejrzanych węzłów chłonnych w obrazie USG, a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych centralnych i bocznych szyi w badaniu histopatologicznym (Tabela 15), natomiast

wykazano brak istotnej statystycznie zależności pomiędzy obecnością cech limfadenopatii w obrazie USG, a obecnością mikroprzerzutów węzłowych w badaniu histopatologicznym. Wartości ilorazu szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) przedstawia Tabela 16.

Tabela 15. Znaczenie występowania podejrzanych węzłów chłonnych w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do przerzutów do węzłów chłonnych w przedziale centralnym i bocznym szyi

		N1a versus N0		N1b versus N0		N1b versus N1a	
		OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Brak podejrzanych węzłów chłonnych w obrazie USG		1,0		1,0		1,0	
Obecne podejrzane węzły chłonne w obrazie USG		2,53 (1,33-4,78)	0,001	29,72 (17,43-51,31)	0,001	11,73 (6,66-21,04)	0,001

Tabela 16. Znaczenie występowania podejrzanych węzłów chłonnych w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do wielkości nacieku nowotworowego w przerzutowych węzłach chłonnych (mikroprzerzuty/przerzuty)

	Przerzuty do węzłów chłonnych obecne versus nieobecne		Mikroprzerzuty do węzłów chłonnych obecne versus brak przerzutów do węzłów chłonnych		Przerzuty do węzłów chłonnych obecne versus mikroprzerzuty do węzłów chłonnych obecne	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Brak podejrzanych węzłów chłonnych w obrazie USG	1,0		1,0		1,0	
Obecne podejrzane węzły chłonne w obrazie USG	12,98 (8,05-21,42)	0,001	1,6 (0,57-3,89)	0,312	8,15 (3,61-21,49)	0,001

5.2.7. Czynniki diagnostyczne w obrazie ultrasonograficznym a podwyższone ryzyko wznowy raka tarczycy według kryteriów ATA

W oparciu o zebrane dane wykonano analizy jedno- oraz wieloczynnikowe, mające na celu wyłonienie przedoperacyjnych czynników diagnostycznych – cech stwierdzanych w obrazie ultrasonograficznym – które zwiększają ryzyko rozpoznania raka tarczycy podwyższonego ryzyka (pośredniego i wysokiego według ATA). Analizy te przeprowadzono dla grupy chorych z ogniskiem nowotworowym do 2 cm.

W analizie jednoczynnikowej wykazano, że występowanie w badaniu ultrasonograficznym takich cech jak: nieostre granice guzka, naciek torebki tarczycy, mikrozwapnienia, obecność węzłów chłonnych o morfologii przerzutowej oraz cechy przewlekłego zapalenia tarczycy przekłada się na podwyższone ryzyko wznowy ocenione według kryteriów ATA w sposób znamieny statystycznie (Tabela 17).

Tabela 17. Analiza jednoczynnikowa cech ultrasonograficznych ogniska nowotworowego względem ryzyka nawrotu raka tarczycy (zieloną czcionką zaznaczono te cechy, które następnie włączono do analizy wieloczynnikowej)

Analiza jednoczynnikowa	p	OR	95% CI
Nieostre granice ogniska nowotworowego	0,001	1,76	1,27 – 2,45
Naciek torebki tarczycy	<0,001	3,44	2,05 – 5,77
Unaczynienie patologiczne ogniska	0,261	1,52	0,73 – 3,16
Mikrozwapnienia	0,054	1,34	1,00 – 1,81
Zmiany ogniskowe obecne w przeciwległym płacie tarczycy o średnicy >1 cm	0,206	1,22	0,90 – 1,64
Węzły chłonne o morfologii przerzutowej	<0,001	6,08	3,50 – 10,55
Cechy przewlekłego zapalenia tarczycy	0,017	0,67	0,48 – 0,93

Na podstawie analizy jednoczynnikowej wyłoniono cechy do analizy wieloczynnikowej, są to cechy, dla których wartość p wynosiła $\leq 0,20$ (Tabela 17). Analiza wieloczynnikowa wykazała niezależne znaczenie nacieku torebki tarczycy oraz obecności węzłów chłonnych o morfologii przerzutowej jako czynników w obrazie ultrasonograficznym, które istotnie statystycznie pozwalają przewidzieć pooperacyjną stratyfikację ryzyka nawrotu według ATA. Obecność nacieku torebki tarczycy zwiększa ryzyko nawrotu z niskiego do

pośredniego lub wysokiego niemal 4-krotnie (OR 3,64; 95% CI 2,15 – 6,18; $p < 0,001$), zaś obecność podejrzanych onkologicznie węzłów chłonnych zwiększa ryzyko nawrotu z niskiego do pośredniego lub wysokiego ponad 6-krotnie (OR 6,37; 95% CI 3,65 – 11,11; $p < 0,001$). Obecność cech przewlekłego zapalenia tarczycy w obrazie USG zmniejsza natomiast ryzyko nawrotu według ATA (OR 0,66; 95% CI 0,47 – 0,94; $p = 0,022$).

Na potrzeby analizy wieloczynnikowej oceniono też występowanie interakcji na podstawie modelu pełnego i zredukowanego. Wykazano brak istotnych interakcji między wyłonionymi cechami. Wynika z tego, że dla przedoperacyjnej oceny raka tarczycy najistotniejsze są: naciek torebki tarczycy, węzły chłonne o morfologii przerzutowej oraz cechy ultrasonograficzne przewlekłego zapalenia tarczycy (Tabela 18).

Tabela 18: Analiza wieloczynnikowa cech ultrasonograficznych względem ryzyka nawrotu raka tarczycy; model pełny i zredukowany (zieloną czcionką zaznaczono te cechy, które są istotne statystycznie w analizie wieloczynnikowej)

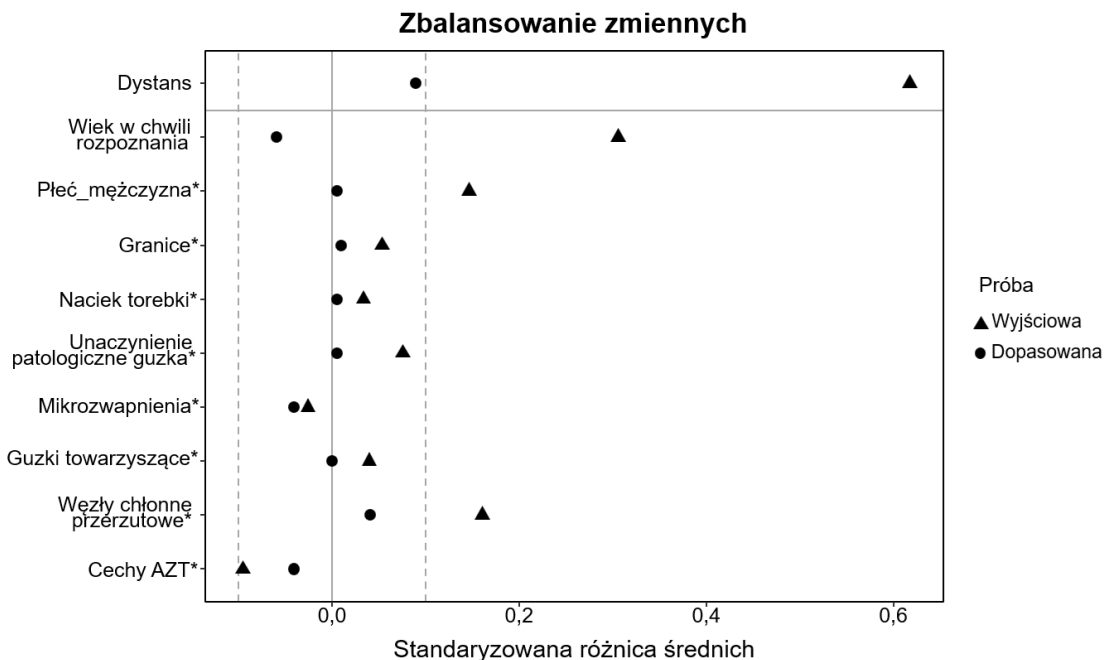
Analiza wieloczynnikowa	Model pełny			Model zredukowany		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Nieostre granice ogniska	1,37	0,95 – 1,97	0,091			
Naciek torebki tarczycy	3,10	1,78 – 5,39	<0,001	3,64	2,15 – 6,18	<0,001
Mikrozwapnienia	1,14	0,83 – 1,57	0,428			
Węzły chłonne o morfologii przerzutowej	6,28	3,59 – 10,98	<0,001	6,37	3,65 – 11,11	<0,001
Cechy przewlekłego zapalenia tarczycy	0,67	0,47 – 0,95	0,026	0,66	0,47 – 0,94	0,022

5.2.8. Wytyczenie punktu odcięcia dla średnicy guza wyznaczonej w obrazowaniu ultrasonograficznym w celu rozgraniczenia chorych o większym i mniejszym ryzyku nawrotu choroby

W oparciu o analizy statystyczne wytyczono wielkość ogniska nowotworowego, powyżej której ryzyko nawrotu choroby istotnie wzrasta. Z uwagi na fakt, że w obrębie grupy badanej rozkład wielkości guza znacznie odbiega od rozkładu normalnego (przeważają guzy małe, do 2 cm, i stanowią 81,9% wszystkich badanych) wytyczono przy pomocy metody PSM (*Propensity Score Matching*) reprezentatywną podgrupę 198 pacjentów jednolitą pod względem wieku, płci i cech ultrasonograficznych (granice guzka, naciek torebki tarczycy, unaczynienie patologiczne guzka, mikrozwapnienia, obecność podejrzanych węzłów

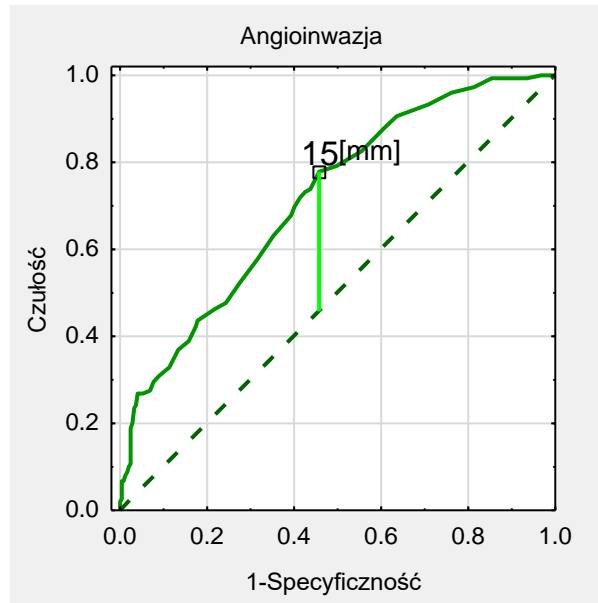
chłonnych, obecność cech przewlekłego zapalenia tarczycy, obecność guzków towarzyszących w przeciwległym płacie tarczycy), u których wielkość guza nie przekracza 2 cm. Uzyskaną grupę porównano z grupą kontrolną pacjentów z guzem powyżej 2 cm. Uzyskano optymalne zbalansowanie zmiennych między grupą pacjentów z guzem do 2 cm i grupą pacjentów z guzem > 2 cm. Umożliwiło to miarodajne porównanie obu grup (Rycina 20) i odpowiedź na pytanie, powyżej jakiej wielkości guzka ryzyko nawrotu choroby istotnie zwiększa się.

Rycina 20. Zbalansowanie zmiennych po dobraniu grypy kontrolnej metodą PSM celem wytyczenia nowego punktu odcięcia średnicy guza dla rozgraniczenia chorych o niskim i podwyższonym ryzyku nawrotu



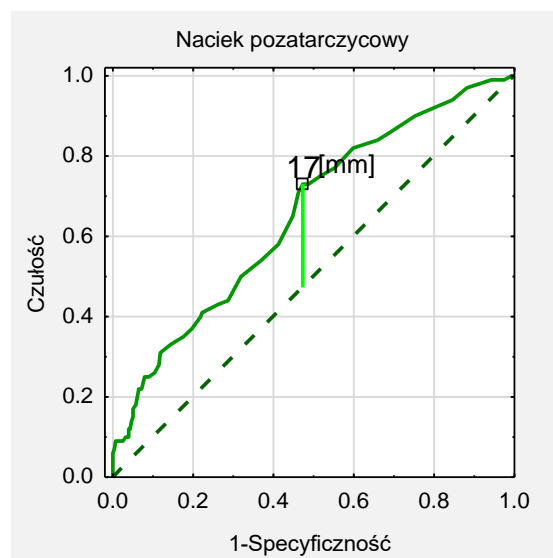
W odniesieniu do angioinwazji, biorąc pod uwagę wielkość ogniska nowotworowego jako zmienną ciągłą, wartość odcięcia na krzywej ROC (Rycina 21) dla występowania angioinwazji wynosi 15 mm.

Rycina 21. Krzywa ROC; proponowany punkt odcięcia średnicy guza oznaczanej w obrazowaniu ultrasonograficznym dla rozgraniczenia chorych o większym ryzyku wystąpienia angioinwazji



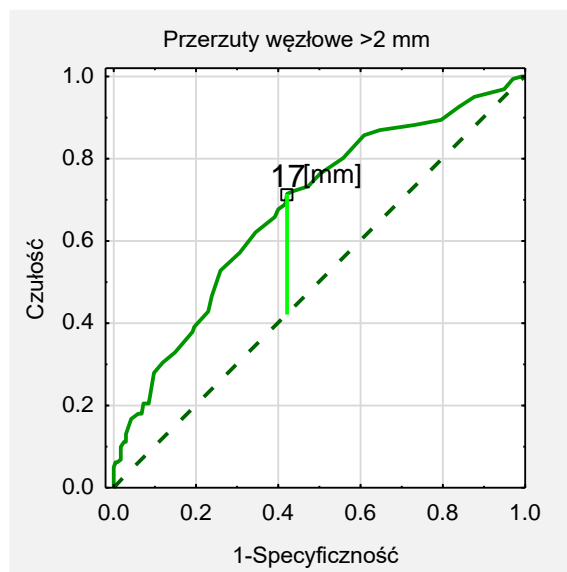
W odniesieniu do nacieku pozatarczycowego, biorąc pod uwagę wielkość ogniska nowotworowego jako zmienną ciągłą, wartość odcięcia na krzywej ROC (Rycina 22) dla występowania nacieku pozatarczycowego wynosi 17 mm.

Rycina 22. Krzywa ROC; proponowany punkt odcięcia średnicy guza oznaczanej w obrazowaniu ultrasonograficznym dla rozgraniczenia chorych o większym ryzyku wystąpienia nacieku pozatarczycowego



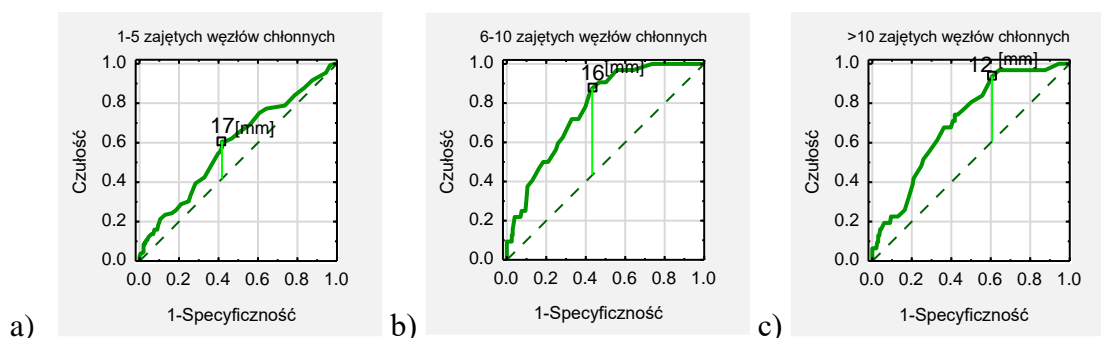
W odniesieniu do przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych, biorąc pod uwagę wielkość ogniska nowotworowego jako zmienną ciągłą, wartość odcięcia na krzywej ROC (Rycina 23) dla występowania przerzutów do węzłów chłonnych >2 mm wynosi 17 mm.

Rycina 23. Krzywa ROC; proponowany punkt odcięcia średnicy guza oznaczanej w obrazowaniu ultrasonograficznym dla rozgraniczenia chorych o większym ryzyku wystąpienia przerzutów węzłowych >2 mm



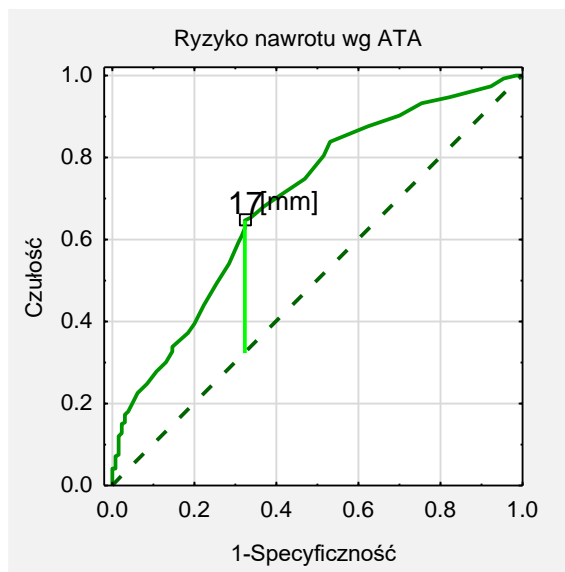
Wyznaczono także punkt odcięcia, w którym ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych w zależności od liczby zajętych węzłów chłonnych znacząco wzrasta. Biorąc pod uwagę wielkość guzka jako zmienną ciągłą, wartość odcięcia dla występowania przerzutów do węzłów chłonnych w liczbie do 5 wynosi 17 mm, w liczbie 6 – 10 węzłów chłonnych wynosi 16 mm, a przy > 10 przerzutowych węzłach chłonnych – 12 mm (Rycina 24).

Rycina 24: Krzywa ROC; proponowany punkt odcięcia średnicy guza oznaczanej w obrazowaniu ultrasonograficznym dla rozgraniczenia chorych o większym ryzyku wystąpienia przerzutów węzłowych według liczby zajętych węzłów chłonnych a) 1-5 węzłów, b) 6-10 węzłów, c) >10 węzłów; $p < 0,001$



Przeprowadzono także podobną analizę dla łącznego występowania cech ryzyka według ATA. Na podstawie analizy występowania cech ryzyka w badaniu histopatologicznym (a tym samym ryzyka nawrotu nowotworu według ATA) w zależności od wielkości ogniska nowotworowego w ocenie ultrasonograficznej, wskazano punkt odcięcia, gdzie ryzyko nawrotu wzrasta z niskiego do pośredniego lub wysokiego. Biorąc pod uwagę wielkość guzka jako zmienną ciągłą wartość odcięcia dla podwyższonego ryzyka nawrotu według ATA (pośredniego i wysokiego) wynosi 17 mm (Rycina 25).

Rycina 25. Krzywa ROC; proponowany punkt odcięcia średnicy guza oznaczanej w obrazowaniu ultrasonograficznym dla rozgraniczenia chorych o podwyższonym (pośrednim i wysokim) ryzyku nawrotu według ATA (w tej analizie zbiorczo potraktowano obecność czynników ryzyka według ATA)



5.3. Leczenie operacyjne

5.3.1. Występowanie powikłań pooperacyjnych w zależności od zakresu przeprowadzonej operacji

Chorzy operowani w Klinice Chirurgii Ogólnej i Rekonstrukcyjnej NIO z powodu rozpoznania raka tarczycy w 56,1% nie rozwinęli żadnych powikłań w okresie okołoperacyjnym i do czasu zakończenia obserwacji. Jednak w 43,9% wystąpiły wczesne lub późne powikłania leczenia chirurgicznego, z których najczęściej obserwowano trwałą niedoczynność przytarczyc (24,5% pacjentów; 55,9% wszystkich powikłań). Występowanie porażenia strun głosowych we wszystkich przypadkach miało charakter przemijający i ustępowało po zastosowanym leczeniu (sterydoterapia, ćwiczenia foniatryczne). Szczegółowy rozkład częstości występowania poszczególnych powikłań pooperacyjnych przedstawia Rycina 26.

Rycina 26. Częstość występowania poszczególnych powikłań pooperacyjnych niezależnie od zakresu operacji



Częstość występowania powikłań pooperacyjnych związana była z zakresem zabiegu, najwięcej powikłań obserwowano w zabiegach najbardziej rozległych (całkowite wycięcie tarczycy) w stosunku do lobektomii, która jest operacją o najmniejszym zakresie (Rycina 27, Rycina 28). Ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych w przypadku całkowitego pierwotnego wycięcia tarczycy jest 19 razy wyższe niż w przypadku wycięcia płata tarczycy z cieśnią ($p < 0,001$; OR 19,0; 95% CI 4,91 – 162,47). Wtórne wycięcie tarczycy niesie za sobą ponad 16 razy więcej powikłań w porównaniu do lobektomii ($p < 0,001$; OR 16,5; 95% CI 2,97 – 162,20). Nie obserwowano znamiennej więcej powikłań po wtórnym wycięciu tarczycy wykonanym po lobektomii w porównaniu z całkowitym pierwotnym wycięciem tarczycy ($p = 0,84$) – co przedstawia Tabela 19.

Rycina 27. Częstość występowania poszczególnych powikłań pooperacyjnych w zależności od zakresu operacji



Rycina 28. Częstość występowania powikłań pooperacyjnych ogółem w zależności od zakresu operacji



Tabela 19. Zakres zabiegu operacyjnego, a występowanie powikłań pooperacyjnych – oszacowanie istotności statystycznej (p) dla porównań dwustronnych oraz iloraz szans (OR)

	p	OR (95% CI)
całkowite wycięcie tarczycy versus lobektomia	p<0,001	19,0 (4,91-162,4)
lobektomia i wtórne wycięcie tarczycy versus lobektomia	p<0,001	16,5 (2,97-162,2)
lobektomia i wtórne wycięcie tarczycy versus całkowite wycięcie tarczycy	p=0,8427	0,87 (0,36-2,04)

5.3.2. Szacowany optymalny zakres zabiegu operacyjnego zalecany na podstawie późniejszych rekomendacji polskich z 2022 roku

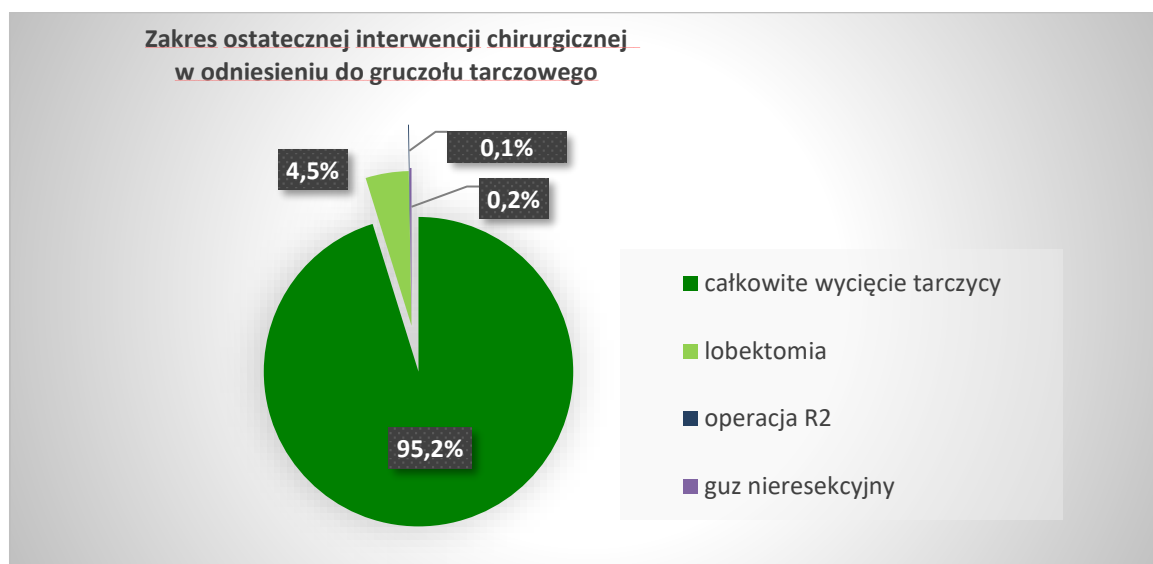
Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że w obrębie grupy badanej było 501 pacjentów z ogniskiem nowotworowym ≤ 20 mm, w tym 468 pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy, który pooperacyjnie okazał się rakiem niskiego ryzyka.

W grupie 468 pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy niskiego ryzyka, którego największy wymiar nie przekraczał 2 cm:

- 95 chorych miało zmiany ogniskowe >5 mm w drugim płacie tarczycy w ocenie ultrasonograficznej,
- u 47 chorych stwierdzono ogniska nowotworowe <1 cm w drugim płacie tarczycy po badaniu histopatologicznym,
- u 30 chorych stwierdzono jednocześnie zmiany ogniskowe >5 mm w drugim płacie tarczycy w ocenie ultrasonograficznej i ogniska nowotworu <1 cm w drugim płacie tarczycy po badaniu histopatologicznym.

Wynika z tej analizy, że – uwzględniając rekomendacje polskie z 2022 roku – dla 296 pacjentów (28,4% wszystkich badanych) wycięcie płąta tarczycy byłoby wystarczającym zakresem leczenia operacyjnego. W analizowanej grupie pacjentów leczonych w latach, gdy obowiązywała poprzednia wersja rekomendacji, lobektomię wykonano tylko u 47 pacjentów (4,5% wszystkich badanych) (Rycina 29/Rycina 29).

Rycina 29. Zakres ostatecznej interwencji chirurgicznej w odniesieniu do gruczołu tarczowego



5.4. Nawrót choroby lub choroba przetrwała

Spośród wszystkich badanych pacjentów nawrót choroby lub chorobę przetrwałą obserwowano u 42 chorych (4,0%) w czasie okresu obserwacji, wynoszącym maksymalnie 4,36 lat (mediana okresu obserwacji 1,68 lat; średnia 1,8 lat). Najwięcej nawrotów odnotowano w grupie chorych po całkowitym wycięciu tarczycy (92,9%; N=39), jednak na podstawie analizy statystycznej nie obserwowano zależności między częstością nawrotu lub występowania choroby przetrwałej, a zakresem leczenia operacyjnego – $p=0,392$. Wszystkie nawroty obejmowały wznowę miejscową na szyi w łożu tarczycy lub przerzuty do węzłów chłonnych szyi, natomiast choroba przetrwała występowała u pacjentów z przerzutami odległymi (N=5).

6. Dyskusja

W badaniu własnym podjęto retrospektywną analizę postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka tarczycy zgłaszających się do NIO w Gliwicach w latach 2019 – 2021 w celu odpowiedzi na pytanie, czy deeskalacja terapii w raku tarczycy niskiego ryzyka jest możliwa na podstawie przedoperacyjnego badania USG dla optymalizacji leczenia chorych. Jak wskazują wyniki, zgodnie z obecnie obowiązującymi polskimi rekomendacjami²⁰, około 28,4% polskich chorych mogło być kwalifikowanych w badanym czasie do zabiegu operacyjnego o mniejszym zakresie. Co więcej, gdyby rozszerzyć wskazania do operacji raka tarczycy w mniejszym zakresie, tak jak na to wskazują najnowsze doniesienia^{99,102,125,126}, okazałoby się, że blisko 45% polskich chorych mogłoby się uchronić przed powikłaniami chirurgicznymi związanymi z całkowitym wycięciem tarczycy. Obecne publikacje wielu chirurgów o autorytecie światowym w zakresie raka tarczycy wskazują, że powikłania pooperacyjne są nieuniknione, niezależnie od zdolności manualnych operujących chirurgów^{127,128}. Jediną metodą zmniejszenia ryzyka powikłań jest wycofanie się z rozległych operacji w raku tarczycy niskiego ryzyka. Główną przeszkodą dla podjęcia takiej decyzji jest brak pewnych czynników predykcyjnych, które można wyznaczyć przedoperacyjnie. Moja retrospektywna analiza wskazuje, że około połowa chorych zgłaszających się do Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach jest operowana z powodu raka niskiego ryzyka. Jeżeli więc, można by było przewidzieć przedoperacyjnie, że po operacji dostaniemy rozpoznanie raka niskiego ryzyka, można by uchronić chorych na raka tarczycy przed niepotrzebnie rozległą operacją całkowitego wycięcia tarczycy i zastosować u nich połowiczne wycięcie tarczycy, obarczone znacznie mniejszym ryzykiem powikłań. W piśmiennictwie amerykańskim stosuje się nazwę „lobectomy”, tak więc ja także w mojej pracy posługuję się nazwą lobektomia, chociaż większość autorytetów europejskich zaleca, aby całkowite wycięcie jednego płata tarczycy połączyć z wycięciem cieśni (węziny) tarczycy, a więc właściwe byłoby stosowanie określenia „loboistmektomia”. Ponieważ jednak w piśmiennictwie światowym utarło się stosowanie nazwy „lobektomia”, ja także w niniejszej pracy ją stosuję.

Na początku dyskusji moich wyników powinnam także odnieść się do stosowania nazewnictwa „rak tarczycy niskiego ryzyka”. Zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA) raka niskiego ryzyka można rozpoznać na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego i tymi kryteriami, podanymi we wstępie mojej pracy, ja też się kierowałam. Trzeba jednak pamiętać, że to niskie ryzyko odnosi się do ryzyka nawrotu raka i dlatego ja w mojej pracy stosuję oba określenia zamiennie. Co prawda, nie

analizuję częstości nawrotu raka, ponieważ taka analiza wymagałaby dłuższej obserwacji w okresie pooperacyjnym. Na ogół w raku tarczycy przyjmowano jak dotąd konieczność 10 lat obserwacji, a w stosunku do raka niskiego ryzyka przynajmniej 5 lat obserwacji. Okres obserwacji w mojej pracy wynosi średnio $1,8 \pm 1,0$ lat, maksymalnie 4,36 lat, a więc jest znacząco krótszy. Niemniej jednak, dla określenia raka niskiego ryzyka opieram się na kryteriach histopatologicznych, wyznaczone przez ATA. Konieczność deeskalacji leczenia operacyjnego raka tarczycy, tak szeroko dyskutowana w aktualnym piśmiennictwie, wyznaczyła też cel mojej pracy – przeanalizować na materiale chorych leczonych w NIO w Gliwicach, jak często występuje u polskich chorych na raka tarczycy konieczność ograniczenia zakresu operacji i czy można się kierować w tym celu przedoperacyjnym badaniem ultrasonograficznym szyi. To uogólnienie do polskiej populacji jest w pełni uzasadnione, ponieważ w NIO w Gliwicach leczymy pacjentów z całego kraju, a chorzy ze Śląska stanowią zaledwie około 40%.

W oparciu o analizę zebranych danych wykazano, że wielkość ogniska nowotworowego w obrazowaniu ultrasonograficznym jest powiązana z częstością występowania cech ryzyka w badaniu histopatologicznym: im większe ognisko w USG tym większe ryzyko wystąpienia angioinwazji, nacieku pozataarczycowego, przerzutów do węzłów chłonnych szyi, a także liczby zajętych węzłów chłonnych. Udowodniono także, że analiza cech ultrasonograficznych guzka może być pomocna w przewidywaniu wystąpienia cech podwyższonego ryzyka nawrotu raka występujących w badaniu histopatologicznym, a tym samym może być narzędziem stratyfikacji ryzyka. Jak wykazano w analizie wieloczynnikowej, obecność nacieku torebki tarczycy oraz podejrzanych onkologicznie węzłów chłonnych w przedoperacyjnym USG wiąże się z podwyższonym ryzykiem nawrotu raka tarczycy. Naciek torebki tarczycy zwiększa ryzyko nawrotu prawie czterokrotnie (OR 3,64; 95% CI 2,15 – 6,18), a obecność podejrzanych onkologicznie węzłów chłonnych – ponad sześciokrotnie (OR 6,37; 95% CI 3,65 – 11,11). Ponadto obecność nacieku torebki tarczycy w obrazie ultrasonograficznym zwiększa ryzyko wystąpienia nacieku pozataarczycowego w badaniu histopatologicznym ponad dwukrotnie (OR 2,32; 95% CI 1,38 – 3,82); obecność nieostrych granic ogniska nowotworowego w USG zwiększa ryzyko wystąpienia nacieku pozataarczycowego w badaniu histopatologicznym dwukrotnie (OR 1,98; 95% CI 1,38-2,84); obecność patologicznego unaczynienia guzka w USG zwiększa ryzyko wystąpienia angioinwazji niemal trzykrotnie (OR=2,83; 95% CI 1,53 – 5,17), a obecność podejrzanych węzłów chłonnych w badaniu USG zwiększa ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym niemal

trzynastokrotnie (OR 12,98; 95% CI 8,05 – 21,42), a w grupie węzłów chłonnych bocznych – prawie trzydziestokrotnie (OR 29,72; 95% CI 17,43 – 51,31). Niemniej, ponieważ są to cechy współistniejące, wagę interpretacyjną przywiązuję do wyniku analizy wieloczynnikowej, zgodnie z którą najistotniejsze znaczenie ma stwierdzenie ultrasonograficzne nacieku torebki tarczycy i wykazanie węzłów chłonnych o morfologii przerzutowej.

Pragnę przy tym zwrócić uwagę, że moja analiza ograniczała się do przedoperacyjnego obrazu ultrasonograficznego, nie włączyłam do niej wyniku badania cytologicznego węzłów chłonnych. Dodatni wynik cytologiczny badania podejrzanych węzłów chłonnych stanowi bowiem uznany wskaźnik dla decyzji o całkowitym wycięciu tarczycy. Ja w mojej pracy zastanawiam się, kiedy chirurg może od niego odstąpić. W tym celu przeprowadzono łączenie prób eksperymentalnej i kontrolnej techniką PSM (*Propensity Score Matching*), co miało na celu wytyczenie punktu odcięcia dla średnicy guza w obrazowaniu ultrasonograficznym, aby rozgraniczyć chorych o mniejszym i większym ryzyku nawrotu choroby, co będzie miało oczywisty wpływ na decyzje chirurga o zakresie operacji. Wyniki tej analizy nieco różnią się w zależności od przyjętego kryterium histopatologicznego. I tak, wykazano, że średnica guza w obrazowaniu ultrasonograficznym, powyżej której występuje podwyższone ryzyko nawrotu raka wynosi 17 mm (Rycina 25). Jeśli jednak analizować pojedyncze czynniki ryzyka, takie jak stwierdzenie angioinwazji, ten punkt odcięcia się obniża do 15 mm (Rycina 21). Angioinwazja to cecha występująca w 44,6% guzów ≥ 15 mm (N= 136 z 305 pacjentów). W guzach < 15 mm angioinwazja występuje tylko w 14,1% (N=104 z 738 pacjentów). Guzki ≥ 15 mm mają niemal 5-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia angioinwazji w porównaniu do grupy guzków < 15 mm (OR 4,9; 95%CI 3,6 – 6,7). Niemniej wartość średnicy guza 17 mm utrzymuje się przy analizie nacieku pozataarczycowego (Rycina 22) oraz przy obecności przerzutowych węzłów chłonnych (Rycina 23). Naciek pozataarczycowy to cecha występująca w 29,9% guzów ≥ 17 mm (N=75 z 251 pacjentów). W guzach < 17 mm naciek pozataarczycowy występuje tylko w 12,0% (N=95 z 792 pacjentów). Guzki ≥ 17 mm mają ponad 3-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia nacieku pozataarczycowego w porównaniu do guzków < 17 mm (OR = 3,1; 95%CI 2,2 – 4,4). Natomiast przerzuty do węzłów chłonnych > 2 mm to cecha występująca w 51,8% guzów ≥ 17 mm (N= 130 z 251 pacjentów). W guzach < 17 mm makroprzerzuty węzłowe występują tylko w 19,4% (N=154 z 792 pacjentów). Guzki ≥ 17 mm mają niemal 5-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych > 2 mm w porównaniu do grupy guzków < 17 mm (OR = 4,5; 95%CI 3,3 – 6,0). Co więcej, dyskutowana wartość punktu odcięcia waha się w zależności od liczby przerzutowych węzłów chłonnych (Rycina 24) – 17 mm obserwuje się tylko dla

najmniejszej liczby przerzutów (do 5 zajętych węzłów chłonnych). Biorąc jednak pod uwagę wszystkie analizowane zbiorczo cechy ryzyka według ATA można stwierdzić, że punkt odcięcia średnicy guza dla podwyższonego ryzyka nawrotu raka wynosi 17 mm. Zdaję sobie sprawę, że interpretacja tych wyników jest wysoce arbitralna i dlatego nie proponuję takiej niższej granicy średnicy guzka dla rozgraniczenia decyzji o zakresie operacji. Zgodnie z piśmiennictwem ^{20,59,60} taka granica proponowana jest dla średnicy guzka 20 mm i moje wyniki nie przeczą tym danym, tym bardziej, że pomiar wielkości ogniska ultrasonograficznego też poddany jest zmienności. W piśmiennictwie brak jest prac oceniających tę zmienność pomiaru w zmianach ogniskowych tarczycy do 20 mm, wszystkie analizy rozpoczynają się dopiero od guzów >20 mm ¹²⁹. Dlatego też moja analiza wskazująca na krytyczną wartość ogniska o średnicy 15-17 mm może być obarczona dużym błędem. Sądzę, że powinnam się przychylić do stanowiska ekspertów europejskich i przyjąć wartość 20 mm jako bezpieczną granicę wytyczającą ważne decyzje lecznicze. Moje analizy wskazują na ostateczny wniosek, że badanie ultrasonograficzne odgrywa kluczową rolę w przedoperacyjnej ocenie chorego z rakiem tarczycy i może być pomocne w planowaniu adekwatnie radykalnego zabiegu operacyjnego w stosunku do rokowania ¹³⁰. Takie podejście zakłada akceptację zasady, że po pooperacyjnej ocenie histopatologicznej mogą pojawić się wskazania do wtórnej operacji całkowitego wycięcia tarczycy.

Leczenie chirurgiczne jest podstawową metodą terapii niezależnie od podtypu raka tarczycy. Duże kontrowersje w ostatnich latach budzi jednak jego zakres, aby z jednej strony przeprowadzić adekwatnie rozległe leczenie w rakach wysokiego ryzyka, które zapewni doszczętność onkologiczną i zminimalizuje ryzyko nawrotu, a z drugiej strony, aby nie stosować nadmiernego leczenia w rakach niskiego ryzyka ¹³¹.

Wobec licznych danych naukowych w 2015 roku ATA uznało lobektomię za procedurę dopuszczalną również w większych guzach, do 4 cm (zalecenie 35; silna rekomendacja; średnia jakość dowodów), podkreśla się jednocześnie, że zespół leczący może wybrać całkowitą tyroidektomię, kierując się przebiegiem choroby, możliwością zastosowania leczenia radioizotopowego oraz preferencjami pacjenta ³. W ślad za wytycznymi ATA powstały wytyczne ESMO ⁶⁷ oraz NCCN ⁶⁶, które dopuszczają lobektomię w zróżnicowanych rakach tarczycy T1b-T2, z negatywnym wywiadem rodzinnym, negatywnym wywiadem w kierunku radioterapii głowy i szyi, przy braku klinicznego podejrzenia przerzutów węzłowych i odległych oraz braku naciekania lub przylegania sąsiednich struktur (przełyku, krtani, nerwu krtaniowego wstecznego). W Europie rekomendacje ATA wzbudziły wiele kontrowersji,

a wskazania do lobektomii traktowane są dużo bardziej ostrożnie⁵⁹. W pracy Campenni i wsp. wielodyscyplinarna grupa ekspertów europejskich postuluje ograniczenie wskazań do lobektomii w codziennej praktyce klinicznej do guzów niskiego ryzyka ≤ 2 cm, z uwagi na ograniczone dowody naukowe⁶⁰. Podobnie postulują Luster i wsp.⁵⁹. Wskazują na ograniczoną jakość dowodów, podnoszą brak możliwości przeprowadzenia uzupełniającego leczenia radioizotopowego oraz częstą konieczność stosowania substytucji hormonalnej jako argumenty przeciwko szerokiemu stosowaniu lobektomii w większych guzach. Polskie rekomendacje z 2022 roku dopuszczają lobektomię w guzach do 2 cm²⁰, co stanowi istotną różnicę w stosunku do poprzednich rekomendacji polskich. Moje badania przeprowadzone na polskich chorych potwierdzają słuszość tej granicy i uściślają wskazania do połowicznego wycięcia tarczycy.

Jak pokazały badania na świecie i w Europie, po wprowadzeniu rekomendacji ATA w 2015 roku liczba wykonywanych lobektomii stopniowo zwiększa się, zwłaszcza w większych ośrodkach chirurgicznych^{63,64,132,133}. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Australii dokonano analizy postępowania chirurgicznego u 339 pacjentów, u których podejrzewano (kategoria V Bethesda) lub rozpoznano (kategoria VI Bethesda) raka tarczycy w guzkach o średnicy 1-4 cm, bez klinicznie jawnych przerzutów węzłowych i odległych. 54,9% chorych przeżyło operację tarczycy w latach 2010 – 2015, a 45,1% w latach 2016 – 2019. Na skutek wprowadzenia rekomendacji ATA w 2015 roku odsetek wykonywania hemityreoidektomii wzrósł z 5,4% do 19,6%. Lobektomię częściej wykonywano u pacjentów młodszych, z mniejszymi guzami oraz z kategorią V Bethesda w badaniu cytologicznym⁶⁴.

Podobnych wyników dostarczyła analiza izraelska obejmująca grupę 169 pacjentów, w której wykazano, że przed wprowadzeniem rekomendacji ATA w 2015 roku odsetek wykonywanych całkowitych tyreoidektomii wynosił 61,0%, a już w roku 2016 – 31,4% (OR 0,29; 95% CI 0,14 – 0,59). Istotnie obniżyła się też liczba przeprowadzonych zabiegów wtórnego wycięcia tarczycy: 73,9% przed 2015 rokiem w porównaniu do 20,0% po roku 2015 (OR 0,09; 95% CI 0,04 – 0,19). Z badania wykluczono pacjentów z guzami >4 cm, wieloogniskowością oraz przerzutami do węzłów chłonnych⁶³.

Mimo proponowanego przez ATA³ znaczącego ograniczenia zakresu leczenia operacyjnego, całkowite wycięcie tarczycy pozostaje najczęstszą pierwotną procedurą chirurgiczną u chorych na raka tarczycy w USA, nawet w raku o ognisku ≤ 1 cm. Analiza przeprowadzona w ramach programu CESQIP (ang. *Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program*), obejmująca grupę 740 pacjentów z PTC <4 cm operowanych w latach

2014-2019, potwierdziła, że jest ono wykonywane u 75,8% pacjentów. Jednak odsetek pierwotnych lobektomii wzrósł z 2,0% w 2014 roku do 21,2% w latach 2018 – 2019. Lobektomia była procedurą częściej wybieraną w guzach mniejszych (15,8% guzów 1-2 cm), niż w guzach większych (6,1% guzów 2 – 4 cm). Co ciekawe, częściej wykonywano ją w dużych, doświadczonych ośrodkach. Odsetek wtórnego wycięcia tarczycy wynosił zaledwie 12,0%¹³². Mniejsze ośrodki chirurgiczne przyjęły ideę deeskalacji terapii w raku tarczycy z dużo większą rezerwą. I tak na przykład w badaniu z jednego z włoskich ośrodków chirurgicznych na 197 pacjentów jedynie u trzech wykonano lobektomię. Nie obserwowano tam żadnego wpływu rekomendacji ATA 2015 na postępowanie kliniczne¹³³.

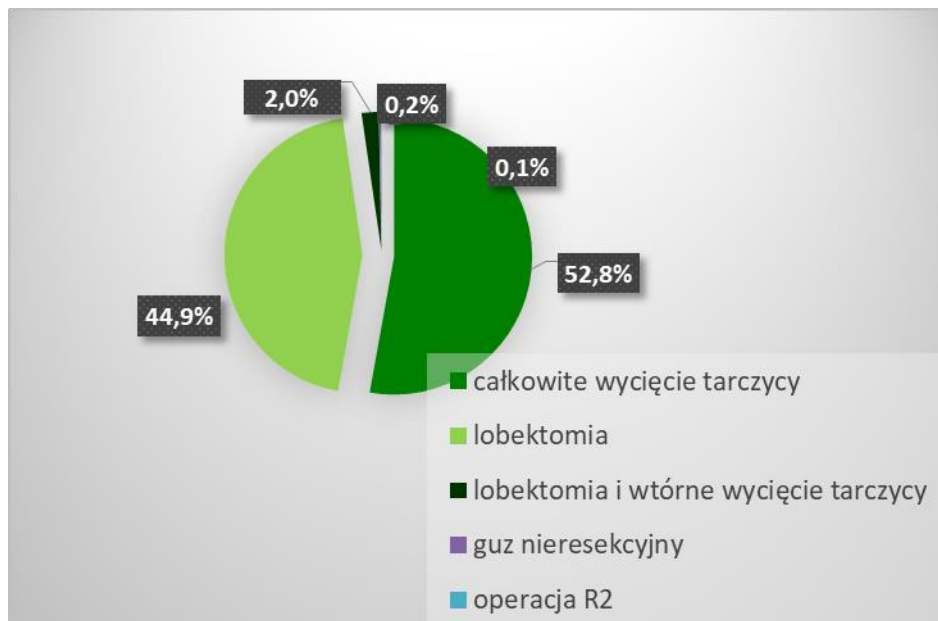
Ograniczone stosowanie połowicznego wycięcia tarczycy w guzkach <2 cm, w których postawiono cytologiczne rozpoznanie raka, wiąże się przede wszystkim z obawą operującego chirurga oraz klinicysty kierującego do leczenia operacyjnego, że w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym zostaną wykryte cechy raka pośredniego lub wysokiego ryzyka, które będą stanowić wskazanie do powtórnej operacji i dalszego leczenia jodem promieniotwórczym. Rzeczywiście w badanym materiale częstość wykonania wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy u chorych poddanych hemityreoidektomii wynosiła aż 35,6% i była znacząco wyższa od 11% proponowanych przez ATA. Moja praca wskazuje jednak na konkretne kryteria ultrasonograficzne, które mogą zmniejszyć częstość wtórnych tyreoidektomii. I tak moja analiza wieloczynnikowa wskazuje, że takie cechy ultrasonograficzne jak nieostre granice ogniska czy obecność mikrozwapnień (Tabela 18) nie stanowią istotnych cech ryzyka nawrotu raka tarczycy, nie są więc przeciwwskazaniem do hemityreoidektomii. Co jeszcze bardziej zaskakujące, stwierdzenie cech ultrasonograficznych przewlekłego zapalenia tarczycy może stanowić wręcz czynnik zachęcający do ograniczenia zakresu operacji. Oczywiście zdają sobie sprawę, że wnioski wynikają z analizy retrospektywnej i dla ich potwierdzenia wymagane jest badanie prospektywne.

Jak pokazują dane amerykańskie, również sami pacjenci, u których rozpoznano PTMC, niechętnie decydują się na leczenie oszczędzające i preferują całkowite wycięcie tarczycy, mimo, że wiąże się ono z większą liczbą powikłań¹¹². Obserwujemy to również u polskich chorych. Już poprzednie polskie rekomendacje z 2018 roku postulowały wykonanie w tym przypadku połowicznego wycięcia tarczycy, a aktualne polskie rekomendacje podtrzymują to zalecenie.

W Polsce całkowite wycięcie tarczycy przez wiele lat było procedurą chirurgiczną stosowaną u wszystkich pacjentów z rakiem tarczycy poza PTMC, dopiero ostatnia aktualizacja

rekomendacji z 2022 roku dopuszcza lobektomię w guzach do 2 cm ²⁰. Moja analiza przeprowadzona u chorych operowanych w NIO w Gliwicach udowodniła, że w odniesieniu do tych rekomendacji odsetek chorych, u których można by było wykonać lobektomię wynosi około 29%. Analiza piśmiennictwa wyraźnie wskazuje, że twarde dane pochodzące z uważnej interpretacji istniejących dowodów skłaniają wielu autorów do podważania klinicznego znaczenia wielu cech patologicznych stwierdzanych w badaniu pooperacyjnym. I tak, często podważa się znaczenie minimalnego nacieku pozatarczycowego (mETE), dla rokowania w raku tarczycy ^{104–107}. Proponuje się też, aby nie brać pod uwagę mikroskopowych ognisk raka stwierdzanych w wyciętej tarczycy i nie interpretować ich jako mikrorozsiew raka ¹²⁵. Podobnie jest z obecnością mikroprzerzutów w węzłach chłonnych ¹³⁴. Obecnie nie uważa się, że stanowią one negatywny czynnik prognostyczny. Tak więc, jeśliby wziąć pod uwagę wszystkie te propozycje i rozszerzyć wskazania do operacji raka tarczycy o mniejszym zakresie, okazałoby się, że blisko 45% polskich chorych mogłoby się uchronić przed powikłaniami chirurgicznymi związanymi z całkowitym wycięciem tarczycy. W mojej analizie, jeśli nie uwzględnilibyśmy obecności guzka/guzków >5 mm w drugim płacie tarczycy w ocenie ultrasonograficznej jako wskazania do całkowitego wycięcia tarczycy, okazałoby się, że lobektomia byłaby wystarczającym zakresem operacji dla 391 pacjentów (37,5% wszystkich badanych). Przyjmując zaś, że przypadkowo znalezione nieme klinicznie subcentymetrowe ogniska raka w badaniu histopatologicznym drugiego płata tarczycy również nie uzasadniają całkowitej tyreoidektomii, można byłoby zakwalifikować do wycięcia jedynie płata tarczycy aż 468 pacjentów (44,9% badanych), co przedstawia Rycina 30. Tak więc deeskalacja zakresu leczenia operacyjnego w zróżnicowanym raku tarczycy jest nie tylko klinicznie uzasadniona, ale i możliwa.

Rycina 30. Szacowany optymalny zakres operacji tarczycy zgodnie z rekomendacjami polskimi z 2022 roku przy założeniu, że obecność zmian ogniskowych >5 mm w drugim płacie tarczycy oraz ognisk nowotworowych <1 cm w drugim płacie tarczycy nie są wskazaniem do całkowitego wycięcia tarczycy



Deeskalacja terapii w raku tarczycy niskiego ryzyka nieustannie wzbudza wątpliwości zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów. Jej przeciwnicy podnoszą argument o konieczności ewentualnego wtórnego wycięcia tarczycy, którego odsetek według ATA nie powinien przekraczać 11%³. Ta wartość ma jednak charakter szacunkowy i nie została poparta żadnymi dowodami, autorzy nie powołują się na konkretne źródło. Jednak odsetek chorych kierowanych do radykalizacji chirurgicznej w USA jest niski i wynosi według opublikowanych danych 5-10%¹³⁵, a w grupie chorych z programu CESQIP, omówionej powyżej, 12%¹³². W Europie liczba chorych poddawanych wtórnemu całkowitemu wycięciu tarczycy jest znacznie wyższa, powyżej 40% co wynika najpewniej z szerszego stosowania pooperacyjnego leczenia^{131I}^{59,61-64}. W badaniu Sawanta i wsp. z 2019 roku, 45% pacjentów wymagało wtórnego wycięcia tarczycy z uwagi na wskazania do pooperacyjnej terapii radioizotopowej⁶¹. Podobny wynik uzyskała grupa australijska – 42,5%⁶², a w materiale NIO Gliwice odsetek wtórnego wycięcia tarczycy po wykonanej loboistmektomii wynosił 35,6%. Być może w najbliższym czasie odsetki radykalizacji zmniejszą się z uwagi na ograniczenie wskazań do terapii radioizotopowej w raku tarczycy. W mojej analizie najczęstszym uzasadnieniem wykonania wtórnego wycięcia tarczycy były przerzuty do węzłów chłonnych (34,6%), angioinwazja (30,8%) lub obecność nacieku pozatarczycowego (19,2%). Warto podkreślić, że mikroprzerzuty do węzłów chłonnych (które stanowiły samodzielną przesłankę do drugiej operacji) były przyczyną aż 19,2% wszystkich operacji wtórnych. Znaczy to, że co piąty chory przeżył wtórne wycięcie tarczycy tylko z powodu mikroprzerzutów do węzłów chłonnych.

Ognisko raka po wtórnym wycięciu tarczycy zdiagnozowano jedynie u 3 chorych (11,5% pacjentów poddanych radykalizacji; 0,3% wszystkich badanych). Jego średnica w żadnym przypadku nie przekraczała 1,0 cm. W żadnym przypadku wieloogniskowość nie była samodzielnym uzasadnieniem dla zabiegu wtórnego wycięcia tarczycy – zawsze towarzyszyły inne czynniki ryzyka w badaniu histopatologicznym po operacji pierwotnej. Te dane są bardzo istotne i mam nadzieję, że przekonają one polskich lekarzy do ograniczenia wskazań do całkowitego wycięcia tarczycy.

W dyskusji o zakresie leczenia operacyjnego kluczowa jest kwestia rzetelnej diagnostyki przedoperacyjnej, szczególnie badania USG, którego opis powinien być wystandaryzowany^{20,51,136}, tak aby dostarczyć jak najwięcej informacji i określić wszystkie czynniki ryzyka w ocenianej zmianie. Jak wspomniano we wstępie pracy, zarówno skale TIRADS, biopsja cienkoigłowa jak i badanie molekularne, choć są pomocne w ocenie ryzyka złośliwości w guzku, nie dają pewnej możliwości stratyfikacji ryzyka nawrotu raka^{51,56,57,137,138}.

Ocena ultrasonograficzna pod kątem prognozowania ryzyka nawrotu raka jest trudna, wymaga dużego doświadczenia osoby wykonującej badanie, jak i nowoczesnego aparatu o odpowiednich parametrach technicznych. Ciekawych danych dostarczyło badanie z 2021 roku, do którego włączono 45 chorych monitorowanych ultrasonograficznie z powodu dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku raka tarczycy. Wśród 7 chorych, u których podejrzewano wieloogniskowość choroby w przedoperacyjnym USG została ona potwierdzona w 4 przypadkach (57%) w badaniu histopatologicznym. Naciek pozataarczycowy w ocenie mikroskopowej występował u 5 z 12 chorych, u których takie podejrzenie wysunięto w USG i 9 z 33 przypadków chorych bez cech nacieku pozataarczycowego w USG. Należy zaznaczyć, że u 13 z tych chorych naciek pozataarczycowy spełniał kryteria mETE, a tylko u jednej był to makroskopowy naciek otaczających tkanek. Tak więc dodatnia wartość predykcyjna dla wieloogniskowości i nacieku pozataarczycowego w tym badaniu wyniosła odpowiednio 57,14% i 41,67% ujemna wartość predykcyjna – odpowiednio 63,2% i 72,7%, a czułość i swoistość odpowiednio 22,2% i 25,71% oraz 88,89% i 77,42%¹³⁹. Te obserwacje są zgodne z moimi wynikami. W 2021 grupa badaczy z Australii przeanalizowała retrospektywnie prawdopodobieństwo wtórnej resekcji tarczycy na podstawie cech ultrasonograficznych w grupie 127 chorych z cytologicznie potwierdzonym PTC w guzkach średnicy 1-4 cm. Nieregularne granice guzka (ang. *irregular margins*) wiązały się ze znamienne wyższym ryzykiem obecności pozataarczycowego nacieku raka w badaniu HP (OR 2,41, 95%CI 1,04-5,6), a tym samym były przyczyną radykalizacji leczenia operacyjnego w tej grupie chorych,

które przeprowadzono w 56% przypadków¹⁴⁰. Autorzy nie sprecyzowali jednak, czy chodziło o mETE czy o makroskopowy naciek pozatarczycowy. Również w 2021 roku badacze francuscy w retrospektywnym i obserwacyjnym badaniu grupy 305 pacjentów z 378 guzkami tarczycy wykazali, że czułość i swoistość badania USG w wykrywaniu mETE wynosi odpowiednio 30,0% i 93%, PPV 62%, NPV 78%, a dokładność USG – 76%; wartości te w odniesieniu do makroskopowego ETE wynoszą odpowiednio: 78%, 99,7%, 94,7%, 98,6%, 98%¹⁴¹. Udowodnili oni tym samym, że ultrasonografia jest bardzo czuła i dokładna w planowaniu postępowania operacyjnego u chorego z rakiem tarczycy. Z kolei w metaanalizie z 2022, która objęła 11 badań roku (3795 chorych) wykazano, że czułość i swoistość badania USG w wykrywaniu ETE wynosiła odpowiednio 76% i 51%. Warto zwrócić uwagę, że dokładność diagnostyczna (ang. *diagnostic accuracy*) w wykrywaniu pozatarczycowej inwazji guza w przedoperacyjnym badaniu USG rośnie w czasie. Czułość i swoistość badań wykonywanych przed 2015 wynosiła 41,6% i 69,7% a w badaniach przeprowadzonych po 2015 roku odpowiednio 53,9% i 78,9%. Co ciekawe, w tej metaanalizie, najwyższą czułością i swoistością charakteryzowały się badania wykonywane w USA, a niższą w Korei i Chinach¹⁴². Koreańscy autorzy postulują, że badanie USG o wysokiej rozdzielczości jest dokładniejsze w przedoperacyjnej ocenie pozatarczycowej ekspansji guza i obecności ognisk raka w drugim płacie tarczycy niż tomografia komputerowa, zarówno w przypadku zmian ≤ 1 cm i > 1 cm, a różnice były znamienne statystycznie¹⁴³. W innym badaniu udowodniono wyższą czułość USG w wykrywaniu minimalnego ETE w porównaniu do rezonansu magnetycznego (87,5% versus 71,3%), który z kolei jest narzędziem diagnostycznym wykazującym większą czułość od USG w wykrywaniu rozległego ETE (85,4% versus 66,7%)¹⁴⁴. W badaniu Choi i wsp. wykazano, że czułość i swoistość badania USG w wykrywaniu dużego nacieku pozatarczycowego (ang. *gross ETE*) wynosi odpowiednio 75,9% oraz 71,6%⁵³. W mojej pracy czułość i swoistość badania USG w wykrywaniu nacieku pozatarczycowego wynosi odpowiednio 70,6% i 58,4%, dodatnia wartość predykcyjna dla nacieku pozatarczycowego wynosi 30,4%, ujemna wartość predykcyjna – 84,1%. Tak więc, jak podkreślają również inni autorzy¹³⁰, szczegółowa ocena ultrasonograficzna może być użyteczna w ocenie ETE i w adekwatnym planowaniu zakresu zabiegu operacyjnego. Wyniki mojej analizy wskazują jednak na nieco inne wnioski. Skoro przy stosowaniu rutynowego badania USG dodatnia wartość predykcyjna dla nacieku pozatarczycowego wyniosła zaledwie 30,4%, to stwierdzenie takiego nacieku w przedoperacyjnym badaniu USG nie może stanowić przeciwwskazania do wykonania lobektomii w raku < 2 cm. Natomiast wartość NPV 84,1% wyraźnie przekonuje, że niestwierdzenie takiego nacieku może pewnie skłaniać do lobektomii w guzach < 2 cm.

Dużym wyzwaniem dla przedoperacyjnego badania USG jest ocena węzłów chłonnych przedziału centralnego szyi, gdzie często stwierdza się wyniki fałszywie ujemne¹⁴⁵. Czułość ultrasonografii w ocenie przerzutów do węzłów chłonnych centralnych szyi według opublikowanych danych waha się w granicach 25-60%^{53,136,146}. Dla porównania, w ocenie węzłów chłonnych przedziału bocznego szyi te wartości wynoszą 70-95%^{136,146}. Jak udowodnili badacze amerykańscy, przedoperacyjna ultrasonografia jest narzędziem wysoce czułym i swoistym dla wykrywania przerzutów do węzłów chłonnych bocznych szyi (czułość i swoistość odpowiednio 93,8% oraz 80,0%), może być też bardzo pomocnym narzędziem dla oceny przedziału środkowego, choć nie cechuje się już tak wysoką czułością i swoistością (odpowiednio 30,0% i 86,8%)⁶⁸. Diagnostyka przedziału środkowego szyi jest trudna nie tylko w USG, również tomografia komputerowa cechuje się w tym aspekcie niską czułością (41,0%), metoda ta może być jednak pomocna w wykrywaniu klinicznie niemych (nieдоступnych w badaniu palpacyjnym) przerzutów do węzłów chłonnych szyi⁶⁹. Badacze koreańscy dowiedli, że badanie USG oraz TK może być pomocne w planowaniu zakresu limfadenektomii u chorych z rakiem tarczycy, czułość i swoistość USG w ocenie przedziału środkowego szyi wynosiła odpowiednio 23,0% i 97,0%, a przedziału bocznego – odpowiednio 70,0% i 84,0%⁶⁹. Podobne są wnioski badaczy libańskich z badania z 2019 przeprowadzonego na grupie 206 pacjentów z rakiem brodawkowym tarczycy z przerzutami do węzłów chłonnych centralnych (149 chorych), jak i centralnych i bocznych (57 chorych). W tym badaniu wykazano, że czułość, swoistość, dodatnia wartość predykcyjna i ujemna wartość predykcyjna badania USG w przewidywaniu przerzutów raka brodawkowego tarczycy (PTC) do węzłów chłonnych środkowych szyi wynosiły odpowiednio 69%, 71%, 84% i 51%, a do węzłów chłonnych bocznych odpowiednio 85%, 65%, 78% i 75%⁷⁰. W mojej pracy czułość i swoistość badania USG w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych wynosi odpowiednio 70,8% i 62,8% ogółem. Natomiast dodatnia wartość predykcyjna dla przerzutów do węzłów chłonnych centralnych wynosi 46,8%, ujemna wartość predykcyjna – 74,2%. Dodatnia wartość predykcyjna dla przerzutów do węzłów chłonnych bocznych wynosi 77,5%, ujemna wartość predykcyjna – 89,6%. Dodatnia wartość predykcyjna dla przerzutów do węzłów chłonnych >2mm wynosi 80,2%, ujemna wartość predykcyjna – 77,3%. Ponadto analiza wieloczynnikowa, która objęła cechy ultrasonograficzne takie jak: granice guzka, jego unaczynienie patologiczne, obecność mikrozwapnień, nacieku torebki tarczycy, obecność zmian ogniskowych w przeciwległym płacie tarczycy, węzłów chłonnych o morfologii przerzutowej oraz cech przewlekłego zapalenia tarczycy wykazała, że obecność nacieku torebki tarczycy oraz węzłów chłonnych o morfologii przerzutowej w obrazie USG wiązała się

w sposób znamiennej statystycznie z obecnością cech podwyższonego ryzyka w badaniu histopatologicznym (odpowiednio OR 3,64; 95% CI 2,15 – 6,18; OR 6,37; 95%CI 3,65 – 11,11), a obecność cech przewlekłego zapalenia tarczycy było czynnikiem związanym z niższym ryzykiem nawrotu według ATA (OR 0,66; 95% CI 0,47 – 0,94).

Również rola biopsji cienkoigłowej w przewidywaniu ryzyka nawrotu raka jest ograniczona. W badaniu Dhir i wsp., które objęło 447 pacjentów z rozpoznaniem (kategoria VI Bethesda) lub podejrzeniem (kategoria V Bethesda) wykazano, że cechy pośredniego ryzyka nawrotu raka w badaniu histopatologicznym wystąpiły u 46% pacjentów z kategorią VI i 15% z kategorią V, a cechy wysokiego ryzyka nawrotu – odpowiednio 19% i 15%. Na podstawie analizy wieloczynnikowej wykazano, że cytologiczne rozpoznanie nowotworu złośliwego (kategoria VI Bethesda) wiązało się z pośrednimi cechami ryzyka nawrotu raka. Niemniej jednak, 60% pacjentów z kategorią VI Bethesda miało pooperacyjne wskazania do wtórnego wycięcia tarczycy. W przypadku kategorii V Bethesda odsetek ten wynosił 30%. W omawianym badaniu podjęto ponadto próbę przedoperacyjnej stratyfikacji ryzyka nawrotu raka w oparciu o wynik badania molekularnego i wykazano, że mutacje BRAF^{V600E} oraz rearanżacje RET/PTC wiążą się w 50,6% z pośrednim ryzykiem nawrotu choroby według ATA, a mutacja RAS oraz rearanżacja PAX8/PPAR γ - tylko w 10,5%. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że mutacja BRAF^{V600E} oraz rearanżacja RET/PTC są czynnikami pośredniego ryzyka nawrotu choroby według ATA⁵⁶. Przytoczone wyniki wskazują, że biopsja cienkoigłowa oraz badanie molekularne są niezadowalającymi narzędziami do określania przedoperacyjnie ryzyka nawrotu u chorego z rakiem tarczycy, a klasyfikacja Bethesda, choć jest uznanym narzędziem oceny ryzyka złośliwości w pojedynczym guzku tarczycy, nie może służyć do stratyfikacji ryzyka nawrotu raka w guzkach potwierdzonych czy podejrzanych o złośliwość. Również inni badacze próbowali zastosować badania molekularne, aby poprawić ocenę przedoperacyjną, nie przyniosło to jednak przełomu. Schumm i wsp. podjęli próbę stratyfikacji molekularnej dzieląc guzki z uwagi na wykryte mutacje na zmiany niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu. Podział ten nie przekładał się jednak na ryzyko oceniane według kryteriów ATA (42% mutacji pośredniego ryzyka molekularnego występowało w raku o niskim ryzyku nawrotu według ATA)⁵⁷. Konieczne są zatem dalsze badania w tym zakresie.

Przedoperacyjna ocena ryzyka nawrotu raka tarczycy i zaplanowanie leczenia chirurgicznego o odpowiednim zakresie skutkuje minimalizacją liczby powikłań chirurgicznych, których ryzyko wystąpienia wiąże się z zakresem operacji. Całkowite wycięcie

tarczycy wiąże się bowiem ze znacznie wyższym ryzykiem wystąpienia hipokalcemii, uszkodzenia nerwu krtaniowego, tracheostomii, powikłań oddechowych czy krwawienia w porównaniu do lobektomii (20,4% w porównaniu do 10,8%)¹²⁷. W mojej analizie w blisko 44% przypadków występowały powikłania pooperacyjne, a z tego 97,4% wszystkich powikłań związane było z całkowitym wycięciem tarczycy, dalsze 2,2% z operacją wtórną. Powikłania po lobektomii obserwowano w 3,3% przypadków (0,4% wszystkich powikłań). Całkowite wycięcie tarczycy zwiększało ryzyko powikłań chirurgicznych 19 razy w stosunku do lobektomii, a wtórne wycięcie tarczycy – 16 razy (różnice były znamienne statystycznie). Nie obserwowano znamienne więcej powikłań po wtórnym wycięciu tarczycy wykonanym po lobektomii w porównaniu z całkowitym pierwotnym wycięciem tarczycy ($p=0,84$). Najczęściej obserwowanym powikłaniem była trwała niedoczynność przytarczyc – odnotowano ją u 24,5% chorych (55,9% wszystkich powikłań).

Niedoczynność przytarczyc jest najczęstszym powikłaniem w chirurgii tarczycy i występuje znacznie częściej po całkowitym wycięciu tarczycy niż po lobektomii (16,7% w porównaniu do 7,1%)¹²⁷. Szacuje się, że częstość występowania trwałej niedoczynności przytarczyc waha się między 1,9% – 12,5%⁴, ta zaś wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością na niewydolność nerek (OR 4,88; 95% CI 2,00-11,95), nowotwory złośliwe (OR 2,15; 95% CI 1,08-3,47), zwiększa dodatkowo ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów obciążonych kardiologicznie⁸ i, co najważniejsze, wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością (OR 2,09 95% CI 1,04-4,2)⁹. Udowodniono także, że trwała niedoczynność przytarczyc wiąże się z subiektywnym obniżeniem jakości życia¹⁴⁷. Wykazano jednak, że nawet po 2 latach od operacji całkowitego wycięcia tarczycy u znacznego odsetka pacjentów można obserwować powrót funkcji przytarczyc wcześniej niedoczynnych, a odstawienie preparatów wapnia i aktywnej witaminy D3 staje się możliwe¹⁴⁸.

Liczba powikłań wiąże się też z doświadczeniem chirurga. Chirurdzy wykonujący małą liczbę zabiegów indukują więcej powikłań niż ci przeprowadzający dużą ilość zabiegów (OR 1,53; 95% CI 1,12 – 2,11; $p=0,008$). Całkowite ryzyko powikłań po tyroidektomii i lobektomii dla chirurgów o dużym i małym doświadczeniu wynosiło odpowiednio 14,5 i 7,6% oraz 24,1% i 11,8%¹²⁷. Wyniki te potwierdzono w kolejnej pracy, gdzie odsetek powikłań dotyczył jedynie 4,7% doświadczonych chirurgów i 12,1% – dla chirurgów z małym doświadczeniem w zakresie tyroidektomii¹²⁸. Niemniej, jak już wspomniałam, w ostatnim czasie obserwuje się zmianę tych poglądów. Doświadczeni chirurdzy o autorytecie światowym podkreślają, że liczba powikłań

zależy przede wszystkim od zakresu wykonywanej operacji, co stanowi znaczący argument na rzecz ograniczenia częstości wykonywania całkowitego wycięcia tarczycy ¹²⁷.

Porażenie nerwów krtaniowych, choć rzadkie, może prowadzić do poważnych konsekwencji takich jak: infekcje dolnych dróg oddechowych, częstsze hospitalizacje, dysfagia, a nawet gastrostomia lub tracheostomia ¹⁰. Występuje znacznie częściej u pacjentów po całkowitej tyroidektomii niż po lobektomii (6,9% w porównaniu do 4,3%) oraz u pacjentów operowanych z powodu raka tarczycy niż z powodu pojedynczego łagodnego guzka tarczycy (9% w porównaniu do 4,3%). Zastosowanie śródoperacyjnego monitoringu zmniejsza ryzyko wystąpienia tego powikłania (6,5% w porównaniu do 5,6%) ¹⁴⁹.

Konsekwencją całkowitego wycięcia tarczycy jest również konieczność dożywotniej substytucji hormonalnej, chociaż zabiegi o mniejszym zakresie również mogą skutkować niedoczynnością tarczycy. Szacuje się, że nawet u 88% pacjentów w okresie 3-6 miesięcy po lobektomii poziom TSH przekracza 2 mIU/ml ¹⁵⁰, a u 66% pacjentów niedoczynność tarczycy utrzymuje się w 5 lat po operacji ¹⁵¹. Wykazano, że przedoperacyjny poziom TSH oraz niższy stosunek masy resztkowej tarczycy do masy ciała pacjenta koreluje z ryzykiem niedoczynności tarczycy po lobektomii ¹⁵². Według Zatelli i wsp. rozwój niedoczynności tarczycy po lobektomii był istotnie związany z przedoperacyjnym poziomem TSH wyższym niż 2,43 mIU/l ¹⁵². W innym badaniu wykazano natomiast, że konieczność substytucji hormonalnej u pacjentów po lobektomii z powodu raka tarczycy występuje częściej niż po lobektomii z powodu łagodnych chorób tego gruczołu (59.3% versus 39.4%; $p < 0,001$; OR 2,34; 95% CI 2,20-2,48) ¹⁵³. Częsta konieczność przewlekłej substytucji hormonalnej nie przemawia zatem jako argument na korzyść lobektomii.

Konieczność stałego zażywania leków wywiera również wpływ na jakość życia pacjentów i ich postrzeganie choroby. Dowiedziono, że pacjenci po całkowitym wycięciu tarczycy mają większe poczucie konieczności przyjmowania leków i większe obawy z tym związane ¹⁵⁴. U tych chorych obserwuje się też częściej zaburzenia snu ¹⁵⁵. Udowodniono ponadto, że jakość życia pacjentów po tyroidektomii jest znacząco gorsza w porównaniu do jakości życia po lobektomii (OR 1,49; 95% CI 1,04–2,12) ¹⁵⁶, zarówno bezpośrednio po zabiegu jak i w ocenie długoterminowej ¹⁵⁷.

Wiele badań na dużych grupach chorych z rakiem tarczycy niskiego ryzyka dowodzi, że deeskalacja terapii w tej grupie chorych nie wiąże się z gorszymi efektami leczenia, nie ma bowiem znaczących różnic w długofalowych wynikach i przeżyciu całkowitym w zależności od zakresu zabiegu operacyjnego ^{12,14,158,159}. I tak na przykład w metaanalizie obejmującej 16

badan i łącznie 175430 pacjentów wykazano, że średnia częstość nawrotów tak dla całkowitego wycięcia tarczycy jak i lobektomii wynosi ok 7%, nie ma znamienych statystycznie różnic między takimi wskaźnikami jak wskaźnik przeżycia wolnego od choroby (DFS), wskaźnik przeżycia specyficznego dla choroby (DSS) i wskaźnik przeżycia całkowitego (OS)¹⁸. Nixon i wsp. wykazali, że zakres zabiegu nie wiąże się z krótszym przeżyciem ani częstszym występowaniem lokoregionalnych nawrotów¹³. Podobnych wyników dostarczyła przeprowadzona w Stanach Zjednoczonych duża analiza 61 775 pacjentów leczonych z powodu PTC średnicy 1,0 – 4,0 cm w latach 1998 – 2006¹⁵. Z kolei w innym przeglądzie i metaanalizie obejmującej 13 badań przeprowadzonych w latach 2005 – 2018 porównywano przeżycie całkowite i wystąpienie nawrotu w zależności od zakresu operacji i wykazano brak różnic w OS między całkowitą tyroidektomią, a lobektomią jedynie w guzach mniejszych, o średnicy 1 – 2 cm. W grupie guzów większych o średnicy 2 – 4 cm przeprowadzenie całkowitego wycięcia tarczycy wiązało się z dłuższym średnim czasem przeżycia całkowitego. W odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) wykazano wyższość całkowitego wycięcia tarczycy nad lobektomią, nawet w guzach mniejszych¹⁶⁰. Wynika z tego, że zakres zabiegu operacyjnego w przypadku guzów >2 cm musi być ustalany ostrożnie.

Różnica w długofalowych wynikach leczenia wynika z faktu, że wraz ze wzrostem wymiarów guza rośnie też prawdopodobieństwo wystąpienia czynników ryzyka nawrotu obecnych w badaniu histopatologicznym, co wykazałam w niniejszej pracy. I tak ryzyko wystąpienia angioinwazji w guzach >4 cm jest niemal 40-krotnie większe niż w guzkach do 1 cm, w guzkach pośredniej wielkości 2-4 cm ryzyko angioinwazji wzrasta niemal 8-krotnie. Obecność patologicznego unaczynienia w USG jest cechą, która występuje znamienne częściej w guzkach, w których stwierdza się angioinwazję w badaniu histopatologicznym (OR 2,83; 95% CI 1,53 – 5,17, p<0,001), a analiza krzywej ROC dowiodła, że angioinwazja występuje znamienne częściej w guzach większych niż 15 mm. Angioinwazja jest udowodnioną cechą, zwiększającą znamienne występowanie przerzutów odległych i pogarszającą rokowanie¹⁰⁹, a jej częstość skorelowana jest z wielkością guza¹⁰⁸. Podobnie nacieki pozatarczycowe – ryzyko jego wystąpienia w guzach >2 cm jest 4 razy większe, a w guzach >4 cm – 10 razy większe w porównaniu do guzków do 1 cm. Nacieki torebki tarczycy w USG wiąże się z ponad dwukrotnie częstszym występowaniem nacieku pozatarczycowego w badaniu histopatologicznym (OR 2,32; 95% CI 1,44-3,74; p<0,001), a obecność nieostrych granic guzka w USG zwiększa ryzyko obecności ETE dwukrotnie (OR1,98; 95% CI 1,38-2,84). W mojej pracy wykazałam znamienne wyższe ryzyko wystąpienia nacieku pozatarczycowego

w guzach >17 mm. W odniesieniu do występowania mETE nie obserwowałam istotnej statystycznie zależności od wielkości guza, obecności nacieku torebki tarczycy w USG czy nieostrych granic guzka w USG. Stwierdziłam także zależność między wielkością guzka nowotworowego, a liczbą i wielkością zajętych węzłów chłonnych. Dla guzów >2 cm ryzyko przerzutów węzłowych rośnie niemal 6-krotnie, a dla guzów większych niż 4 cm – prawie 17-krotnie w porównaniu do guzków do 1 cm. Obecność węzłów chłonnych o morfologii przerzutowej w USG zwiększa ryzyko diagnozy przerzutów do węzłów chłonnych ogółem prawie 13 razy (OR 12,98; 95% CI 8,05 – 21,42; $p < 0,001$), a – w odniesieniu do przedziału szyi – do węzłów chłonnych środkowych o 2,5 razy, a bocznych prawie 30 razy (odpowiednio OR 2,53; 95% CI 1,33 – 4,78 oraz OR 29,72; 95% CI 17,43 – 51,31; $p < 0,001$). Nie obserwowano jednak zależności statystycznej między obecnością podejrzanych węzłów chłonnych w USG, a obecnością mikroprzerzutów węzłowych w badaniu histopatologicznym ($p = 0,312$). Wartość graniczna, dla której ryzyko przerzutów węzłowych wzrasta istotnie, wynosi 17 mm. W guzach większych liczba zajętych węzłów jest istotnie większa. Jak udowodniono w licznych badaniach^{112–115}, liczba przerzutowych węzłów chłonnych, średnica nacieku, a także naciekanie pozawęzłowe istotnie wpływają na rokowanie w raku tarczycy. Jak już wspomniałam poprzednio, wyniki moich analiz, wskazujące na granicę 17 mm, traktuję jako potwierdzenie proponowanej przez ekspertów granicy 2 cm.

W badaniu Choi i wsp., w którym retrospektywnie analizowano 424 pacjentów z guzami 2 – 4 cm, dowiedziono, że aż 57,5% guzków wykazało przynajmniej jedną cechę podwyższonego ryzyka w badaniu histopatologicznym, przy czym 31% wszystkich guzków zostały ocenione przedoperacyjnie jako guzki niskiego ryzyka⁵³. Z kolei w innym badaniu, w którym analizowano guzki 1 – 4 cm, wykazano, że aż 43% guzków uznanych za guzki niskiego ryzyka i wstępnie kwalifikowanych do lobektomii wymagało wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy z uwagi na cechy ryzyka w badaniu histopatologicznym⁵⁴. Z tego wynika, że konieczne są dalsze badania, by ustalić optymalne postępowanie w rakach niskiego ryzyka < 4 cm. W pracy Campenni i wsp. wielodyscyplinarna grupa ekspertów europejskich postuluje ograniczenie wskazań do lobektomii w codziennej praktyce klinicznej do guzów niskiego ryzyka ≤ 2 cm⁶⁰.

Jak dowodzą przedstawione wyniki pracy oraz przytoczone dane literaturowe, deeskalacja terapii w raku tarczycy niskiego ryzyka jest bezpieczna, konieczna i potrzebna dla zapewnienia chorym optymalnej jakości życia. Ponadto, mając na uwadze nie tylko dobro pacjenta, które jest tożsame z zapewnieniem mu adekwatnego do ryzyka onkologicznego

leczenia, ale również wydolność systemu ochrony zdrowia, należy z determinacją dostarczać dowodów na bezpieczeństwo i słuszność tej deeskalacji. W dobie epidemii raka tarczycy jest to temat szczególnie ważny i aktualny.

7. Podsumowanie

Rak tarczycy jest jednostką heterogenną, w której przeważają jednak nowotwory o powolnej dynamice i dobrym rokowaniu. Przedoperacyjna ocena chorych dostarcza wielu cennych informacji pozwalających w sposób optymalny zaplanować dalsze postępowanie terapeutyczne. Największe znaczenie w tej ocenie ma rzetelne badanie ultrasonograficzne, które może służyć jako narzędzie stratyfikacji ryzyka nawrotu raka, bowiem niektóre cechy ultrasonograficzne pozostają w zależności z występowaniem cech ryzyka histopatologicznego, a to z kolei determinuje dalsze postępowanie u chorego z rakiem tarczycy. Nadmierne leczenie nie przynosi bowiem korzyści choremu, a wiąże się ze zwiększonym odsetkiem powikłań i podwyższonymi kosztami leczenia. Przedstawione wyniki pracy świadczą o tym, że deeskalacja leczenia chirurgicznego u chorych na raka tarczycy niskiego ryzyka jest możliwa. Szczególnie istotne dla zaplanowania optymalnego zakresu operacji tarczycy są następujące cechy ultrasonograficzne: naciek torebki tarczycy oraz podejrzone węzły chłonne o morfologii przerzutowej. Jak wskazuje Tabela 20, wiele cech ultrasonograficznych, które w potocznym rozumieniu traktowane są jako cechy wskazujące na wyższe ryzyko raka, nie spełnia tych warunków. Należy zwrócić uwagę, że aby wartości predykcyjne mogły mieć przydatność kliniczną winny one być wyższe niż 80%. Jak więc wynika z Tabeli 20, raczej nieobecność tych cech przemawia za rakiem niskiego ryzyka niż ich obecność pozwala na podejrzenie raka pośredniego lub wysokiego ryzyka.

Tabela 20. Znaczenie występowania cech ultrasonograficznych w ocenie przedoperacyjnej dla stratyfikacji ryzyka nawrotu raka

Lp.	Cecha ultrasonograficzna	PPV	NPV
1.	Naciek torebki tarczycy	30,4%	84,1%
2.	Nieostre granice ogniska	23,8%	81,0%
3.	Patologiczne unaczynienie ogniska	44,2%	78,1%
4.	Podejrzone węzły chłonne	80,2%	77,3%

Konieczne są zatem działania edukacyjne rozpowszechniające rzetelną wiedzę o raku tarczycy i zmierzające do akceptacji deeskalacji terapii w środowisku lekarskim oraz wśród pacjentów.

8. Wnioski

1. Przedstawiona w pracy analiza pokazuje, że zróżnicowany rak tarczycy niskiego ryzyka jest bardzo częsty w populacji polskich chorych, stanowi on 50% wszystkich rozpoznanych raków tarczycy i dlatego konieczne jest opracowanie metod przedoperacyjnego rozpoznania raka niskiego ryzyka dla optymalnego zaplanowania zakresu operacji.
2. Przedoperacyjne badanie ultrasonograficzne pozwala z dużą pewnością wykryć raka niskiego ryzyka wśród wszystkich chorych, którzy charakteryzują się wielkością ogniska nowotworu o średnicy ≤ 2 cm.
3. Analiza retrospektywna wykazała, że istnieje zależność między średnicą ogniska nowotworowego w obrazie USG i cechami podwyższonego ryzyka w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym.
4. Na podstawie niniejszej pracy można wytypować cechy ultrasonograficzne, pozwalające wykluczyć raka o ryzyku wyższym niż niskie ryzyko. I tak:
 - a) na raka niskiego ryzyka wskazuje brak nacieku torebki tarczycy w USG w guzkach < 2 cm,
 - b) nieostre granice ogniska nowotworowego nie pozwalają z wystarczającą pewnością wykluczyć raka niskiego ryzyka i nie mogą stanowić wskazania do całkowitego wycięcia tarczycy w raku o średnicy ≤ 2 cm,
 - c) nieobecność mikrozwapnień nie może świadczyć o raku niskiego ryzyka, a ich stwierdzenie nie stanowi cechy wyższego ryzyka,
 - d) obecność cech przewlekłego zapalenia tarczycy w badaniu ultrasonograficznym na podstawie niniejszej pracy można interpretować jako znaczący czynnik dla podejmowania decyzji o mniejszym zakresie operacji raka tarczycy.
5. Analiza retrospektywna chorych operowanych w NIO w Gliwicach potwierdziła znaczenie ograniczenia zakresu operacji dla zmniejszenia ryzyka powikłań, co jest tym bardziej istotne, że u znaczącego odsetka (28,4%) można by było przeprowadzić połowiczne wycięcie tarczycy zamiast całkowitej tyreoidektomii.
6. Wyniki uzyskane w analizie retrospektywnej wymagają potwierdzenia w badaniu prospektywnym.

Piśmiennictwo

1. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/965212
2. Krajewska J, Kukulska A, Oczko-Wojciechowska M, et al. Early Diagnosis of Low-Risk Papillary Thyroid Cancer Results Rather in Overtreatment Than a Better Survival. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11. doi:10.3389/FENDO.2020.571421
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133. doi:10.1089/THY.2015.0020
4. Lorek A, Steinhof-Radwańska K, Zarębski W, et al. The prevalence of hypoparathyroidism after thyroid surgery depending on the diagnosis, the extent of the procedure, and the presence of parathyroid glands in the postoperative examination. *Endokrynol Pol.* 2021;72(5):586-587. doi:10.5603/EP.A2021.0080
5. Cui Q, Li Z, Kong D, Wang K, Wu G. A prospective cohort study of novel functional types of parathyroid glands in thyroidectomy: In situ preservation or auto-transplantation? *Medicine.* 2016;95(52). doi:10.1097/MD.00000000000005810
6. Akgun I, Unlu M, Aygun N, et al. The Reality of Hypoparathyroidism After Thyroidectomy: Which Risk Factors are Effective? Single-Center Study. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2022;56(2). doi:10.14744/SEMB.2022.24356
7. Annebäck M, Hedberg J, Almquist M, Stålberg P, Norlén O. Risk of Permanent Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy for Benign Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study From Sweden. *Ann Surg.* 2021;274(6):E1202-E1208. doi:10.1097/SLA.00000000000003800
8. Bergenfelz A, Nordenström E, Almquist M. Morbidity in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Surgery (United States).* 2020;167(1):124-128. doi:10.1016/j.surg.2019.06.056
9. Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2018;105(10):1313-1318. doi:10.1002/BJS.10843
10. Nouraei SAR, Allen J, Kaddour H, et al. Vocal palsy increases the risk of lower respiratory tract infection in low-risk, low-morbidity patients undergoing thyroidectomy for benign disease: A big data analysis. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(6):1259-1266. doi:10.1111/COA.12913
11. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(11):1055-1061. doi:10.1001/ARCHOTO.2010.181
12. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg.* 2014;38(1):68-79. doi:10.1007/S00268-013-2224-1
13. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery.* 2012;151(4):571-579. doi:10.1016/J.SURG.2011.08.016
14. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(1):81-89. doi:10.1007/S10434-004-1165-1
15. Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not

- associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg.* 2014;260(4):601-607. doi:10.1097/SLA.0000000000000925
16. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck.* 2011;33(5):645-649. doi:10.1002/HED.21504
 17. Kuba S, Yamanouchi K, Hayashida N, et al. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Comparative analysis after propensity score matching: A multicenter study. *Int J Surg.* 2017;38:143-148. doi:10.1016/J.IJSU.2016.09.083
 18. Bojoga A, Koot A, Bonenkamp J, et al. The Impact of the Extent of Surgery on the Long-Term Outcomes of Patients with Low-Risk Differentiated Non-Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(7):1-16. doi:10.3390/JCM9072316
 19. Matsuura D, Yuan A, Harris V, et al. Surgical Management of Low-/Intermediate-Risk Node Negative Thyroid Cancer: A Single-Institution Study Using Propensity Matching Analysis to Compare Thyroid Lobectomy and Total Thyroidectomy. *Thyroid.* 2022;32(1):28-36. doi:10.1089/THY.2021.0356
 20. Jarzab B, Dedecjus M, Lewiński A, et al. Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients - Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update [Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych - Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022]. *Endokrynol Pol.* 2022;73(2):173-300. doi:10.5603/EP.A2022.0028
 21. Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG. The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? *Laryngoscope.* 2010;120(12):2446-2451. doi:10.1002/LARY.21076
 22. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295(18):2164-2167. doi:10.1001/JAMA.295.18.2164
 23. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol.* 2011;22(4):957-963. doi:10.1093/ANNONC/MDQ467
 24. Dal Maso L, Panato C, Franceschi S, et al. The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998-2012. *Eur J Cancer.* 2018;94:6-15. doi:10.1016/J.EJCA.2018.01.083
 25. Kweon SS, Shin MH, Chung IJ, Kim YJ, Choi JS. Thyroid cancer is the most common cancer in women, based on the data from population-based cancer registries, South Korea. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(10):1039-1046. doi:10.1093/JJCO/HYT102
 26. Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, et al. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. *PLoS One.* 2017;12(6). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0179387
 27. Krajowy Rejestr Nowotwrów. <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>.
 28. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, Glasziou P, Doi SAR. Prevalence of Differentiated Thyroid Cancer in Autopsy Studies Over Six Decades: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(30):3672-3679. doi:10.1200/JCO.2016.67.7419
 29. Lee YS, Lim H, Chang HS, Park CS. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean Med Sci.* 2014;29(5):676-679. doi:10.3346/JKMS.2014.29.5.676
 30. Harach H, Franssila K, Wasenius V. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer.* 1985;56(3):531-538.

31. Rahman ST, McLeod DSA, Pandeya N, et al. Understanding Pathways to the Diagnosis of Thyroid Cancer: Are There Ways We Can Reduce Over-Diagnosis? *Thyroid*. 2019;29(3):341-348. doi:10.1089/THY.2018.0570
32. Brito JP, Davies L, Zeballos-Palacios C, Morris JC, Montori VM. Papillary lesions of indolent course: reducing the overdiagnosis of indolent papillary thyroid cancer and unnecessary treatment. *Future Oncol*. 2014;10(1):1-4. doi:10.2217/FON.13.240
33. Rusinek D, Chmielik E, Krajewska J, et al. Current Advances in Thyroid Cancer Management. Are We Ready for the Epidemic Rise of Diagnoses? *Int J Mol Sci*. 2017;18(8). doi:10.3390/IJMS18081817
34. Jung CK, Little MP, Lubin JH, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2). doi:10.1210/JC.2013-2503
35. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(6):659-673. doi:10.1530/EJE-07-0896
36. Marcello MA, Malandrino P, Almeida JFM, et al. The influence of the environment on the development of thyroid tumors: a new appraisal. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(5):T235-T254. doi:10.1530/ERC-14-0131
37. Farahati J, Demidchik E, Biko J, Reiners C. Inverse association between age at the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus. *Cancer*. 2000;88(6):1470-1476.
38. Tronko M, Brenner A V., Bogdanova T, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int J Cancer*. 2017;141(8):1585-1588. doi:10.1002/IJC.30857
39. Cardis E, Howe G, Ron E, et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J Radiol Prot*. 2006;26(2):127-140. doi:10.1088/0952-4746/26/2/001
40. Khaled H, Al Lahloubi N, Rashad N. A review on thyroid cancer during pregnancy: Multitasking is required. *J Adv Res*. 2016;7(4):565-570. doi:10.1016/J.JARE.2016.02.007
41. NCI Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
42. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg*. 2010;34(6):1222-1231. doi:10.1007/S00268-009-0359-X
43. Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(11):933-942. doi:10.1016/S2213-8587(16)30180-2
44. Kure S, Ohashi R. Thyroid Hürthle Cell Carcinoma: Clinical, Pathological, and Molecular Features. *Cancers (Basel)*. 2020;13(1):1-14. doi:10.3390/CANCERS13010026
45. Ibrahimasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects. *Thyroid*. 2019;29(3):311-321. doi:10.1089/THY.2018.0509
46. Wong KS, Dong F, Telatar M, et al. Papillary Thyroid Carcinoma with High-Grade Features Versus Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: An Analysis of Clinicopathologic and Molecular Features and Outcome. *Thyroid*. 2021;31(6):922-932. doi:10.1089/THY.2020.0668
47. Drozd VM, Saenko VA, Brenner A V., et al. Major Factors Affecting Incidence of

- Childhood Thyroid Cancer in Belarus after the Chernobyl Accident: Do Nitrates in Drinking Water Play a Role? *PLoS One*. 2015;10(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0137226
48. Wang X, Cheng W, Li J, et al. Endocrine tumours: familial nonmedullary thyroid carcinoma is a more aggressive disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):R253-R262. doi:10.1530/EJE-14-0960
 49. Park YJ, Ahn HY, Choi HS, Kim KW, Park DJ, Cho BY. The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases. *Thyroid*. 2012;22(4):356-362. doi:10.1089/THY.2011.0163
 50. Tavarelli M, Russo M, Terranova R, et al. Familial Non-Medullary Thyroid Cancer Represents an Independent Risk Factor for Increased Cancer Aggressiveness: A Retrospective Analysis of 74 Families. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6. doi:10.3389/FENDO.2015.00117
 51. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-237. doi:10.1159/000478927
 52. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-595. doi:10.1016/J.JACR.2017.01.046
 53. Choi JH, Lee JK, Kim W, et al. Prevalence of Postoperatively Detected High-risk Features in 2- to 4-cm Papillary Thyroid Cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(10):E4124-E4131. doi:10.1210/CLINEM/DGAC457
 54. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Lim J, et al. Frequency of High-Risk Characteristics Requiring Total Thyroidectomy for 1-4 cm Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(6):820-824. doi:10.1089/THY.2015.0495
 55. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, Vanderlaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023;33(9):1039-1044. doi:10.1089/THY.2023.0141
 56. Dhir M, McCoy KL, Ohori NP, et al. Correct extent of thyroidectomy is poorly predicted preoperatively by the guidelines of the American Thyroid Association for low and intermediate risk thyroid cancers. *Surgery*. 2018;163(1):81-87. doi:10.1016/J.SURG.2017.04.029
 57. Schumm MA, Shu ML, Hughes EG, et al. Prognostic Value of Preoperative Molecular Testing and Implications for Initial Surgical Management in Thyroid Nodules Harboring Suspected (Bethesda V) or Known (Bethesda VI) Papillary Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;149(8):735-742. doi:10.1001/JAMAOTO.2023.1494
 58. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214. doi:10.1089/THY.2009.0110
 59. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid*. 2019;29(1):7-26. doi:10.1089/THY.2017.0129
 60. Campenni A, Barbaro D, Guzzo M, Capocchetti F, Giovanella L. Personalized management of differentiated thyroid cancer in real life - practical guidance from a multidisciplinary panel of experts. *Endocrine*. 2020;70(2):280-291. doi:10.1007/S12020-020-02418-X
 61. Sawant R, Hulse K, Sohrabi S, et al. The impact of completion thyroidectomy. *Eur J*

- Surg Oncol.* 2019;45(7):1171-1174. doi:10.1016/J.EJSO.2019.03.018
62. DiMarco AN, Wong MS, Jayasekara J, et al. Risk of needing completion thyroidectomy for low-risk papillary thyroid cancers treated by lobectomy. *BJS Open.* 2019;3(3):299-304. doi:10.1002/BJS5.50137
 63. Hirshoren N, Kaganov K, Weinberger JM, et al. Thyroidectomy Practice After Implementation of the 2015 American Thyroid Association Guidelines on Surgical Options for Patients With Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;144(5):427-432. doi:10.1001/JAMAOTO.2018.0042
 64. Adhami M, Bhatt CR, Grodski S, Serpell J, Lee JC. Less extensive surgery for low-risk papillary thyroid cancers post 2015 American Thyroid Association guidelines in an Australian tertiary centre. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(11):2781-2787. doi:10.1016/J.EJSO.2021.06.018
 65. Jarzab B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynol Pol.* 2018;69(1):34-74. doi:10.5603/EP.2018.0014
 66. Haddad RI, Bischoff L, Salgado SA, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma - version 3.2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
 67. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019;30(12):1856-1883. doi:10.1093/annonc/mdz400
 68. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope.* 2011;121(3):487-491. doi:10.1002/LARY.21227
 69. Lee DW, Ji YB, Sung ES, et al. Roles of ultrasonography and computed tomography in the surgical management of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(2):191-196. doi:10.1016/J.EJSO.2012.07.119
 70. Abboud B, Smayra T, Jabbour H, GHORRA C, Abadjian G. Correlations of neck ultrasound and pathology in cervical lymph node of papillary thyroid carcinoma. *Acta Chir Belg.* 2020;120(4):238-244. doi:10.1080/00015458.2019.1592988
 71. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med.* 1981;70(3):511-518. doi:10.1016/0002-9343(81)90573-8
 72. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3668-3676. doi:10.1210/JC.2003-031167
 73. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(2):457-480. doi:10.1016/J.ECL.2008.02.007
 74. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006;16(12):1229-1242. doi:10.1089/THY.2006.16.1229
 75. Casara D, Rubello D, Saladini G, Gallo V, Masarotto G, Busnardo B. Distant metastases in differentiated thyroid cancer: long-term results of radioiodine treatment and statistical analysis of prognostic factors in 214 patients. *Tumori.* 1991;77(5):432-436. doi:10.1177/030089169107700512
 76. Schwartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.*

- 2012;97(5):1526-1535. doi:10.1210/JC.2011-2512
77. Verburg FA, Flux G, Giovanella L, van Nostrand D, Muylle K, Luster M. Differentiated thyroid cancer patients potentially benefitting from postoperative I-131 therapy: a review of the literature of the past decade. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(1):78-83. doi:10.1007/S00259-019-04479-1
 78. Rosario PW, Mourão G, Calsolari MR. Risk of recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma and minimal extrathyroidal extension not treated with radioiodine. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(6):687-692. doi:10.1007/S40618-018-0969-Y
 79. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid*. 2010;20(11):1235-1245. doi:10.1089/THY.2009.0455
 80. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2692-2700. doi:10.1210/JC.2015-4290
 81. Krajewska J, Chmielik E, Jarzab B. Dynamic risk stratification in the follow-up of thyroid cancer: what is still to be discovered in 2017? *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(11):R387-R402. doi:10.1530/ERC-17-0270
 82. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013;2(3):147-159. doi:10.1159/000354537
 83. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2892-2899. doi:10.1210/JC.2005-2838
 84. Lamartina L, Handkiewicz-Junak D. Follow-up of low risk thyroid cancer patients: can we stop follow-up after 5 years of complete remission? *Eur J Endocrinol*. 2020;182(5). doi:10.1530/EJE-19-0960
 85. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A. Relationship between prognosis of papillary thyroid carcinoma patient and age: a retrospective single-institution study. *Endocr J*. 2012;59(5):399-405. doi:10.1507/ENDOCRJ.EJ12-0044
 86. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Fukushima M, Higashiyama T, Miya A. Overall Survival of Papillary Thyroid Carcinoma Patients: A Single-Institution Long-Term Follow-Up of 5897 Patients. *World J Surg*. 2018;42(3):615-622. doi:10.1007/S00268-018-4479-Z
 87. Ito Y, Kudo T, Kobayashi K, Miya A, Ichihara K, Miyauchi A. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up. *World J Surg*. 2012;36(6):1274-1278. doi:10.1007/S00268-012-1423-5
 88. Ito Y, Kudo T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Prognostic factors of papillary thyroid carcinoma vary according to sex and patient age. *World J Surg*. 2011;35(12):2684-2690. doi:10.1007/S00268-011-1288-Z
 89. Nilubol N, Zhang L, Kebebew E. Multivariate analysis of the relationship between male sex, disease-specific survival, and features of tumor aggressiveness in thyroid cancer of follicular cell origin. *Thyroid*. 2013;23(6):695-702. doi:10.1089/THY.2012.0269
 90. Lee YH, Lee YM, Sung TY, et al. Is Male Gender a Prognostic Factor for Papillary Thyroid Microcarcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2017;24(7):1958-1964. doi:10.1245/S10434-017-5788-4

91. Siraj AK, Parvathareddy SK, Annaiyappanaidu P, et al. Male Sex Is an Independent Predictor of Recurrence-Free Survival in Middle Eastern Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. doi:10.3389/FENDO.2022.777345
92. Mao J, Zhang Q, Zhang H, Zheng K, Wang R, Wang G. Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11. doi:10.3389/FENDO.2020.00265
93. Liu C, Chen T, Zeng W, et al. Reevaluating the prognostic significance of male gender for papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: a SEER database analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/S41598-017-11788-8
94. Wang Z, Zhang Q, Ye H, et al. TUMOR SIZE IS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF MORTALITY RISK IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER PATIENTS WITH T4 DISEASE. *Endocr Pract*. 2020;26(5):499-507. doi:10.4158/EP-2019-0385
95. Kim SK, Park I, Woo JW, et al. Predicting Factors for Bilaterality in Papillary Thyroid Carcinoma with Tumor Size <4 cm. *Thyroid*. 2017;27(2):207-214. doi:10.1089/THY.2016.0190
96. Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018;50:121-125. doi:10.1016/J.IJSU.2017.12.035
97. Markovic I, Goran M, Besic N, et al. Multifocality as independent prognostic factor in papillary thyroid cancer - A multivariate analysis - PubMed. *J BUON*. 2018;23(4):1049-1054. Accessed August 20, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358210/>
98. Harries V, Wang LY, McGill M, et al. Should multifocality be an indication for completion thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma? *Surgery*. 2020;167(1):10-17. doi:10.1016/J.SURG.2019.03.031
99. Geron Y, Benbassat C, Shteinshneider M, et al. Multifocality Is not an Independent Prognostic Factor in Papillary Thyroid Cancer: A Propensity Score-Matching Analysis. *Thyroid*. 2019;29(4):513-522. doi:10.1089/THY.2018.0547
100. Leung AM, Dave S, Lee SL, Campion FX, Garber JR, Pearce EN. Factors determining the persistence or recurrence of well-differentiated thyroid cancer treated by thyroidectomy and/or radioiodine in the Boston, Massachusetts area: A retrospective chart review. *Thyroid Res*. 2011;4(1). doi:10.1186/1756-6614-4-9
101. Krajewska J, Jarzab M, Czarniecka A, et al. Ongoing risk stratification for differentiated thyroid cancer (DTC) - stimulated serum thyroglobulin (Tg) before radioiodine (RAI) ablation, the most potent risk factor of cancer recurrence in M0 patients. *Endokrynol Pol*. 2016;67(1):2-11. doi:10.5603/EP.2016.0001
102. Grigsby PW, Reddy RM, Moley JF, Hall BL. Contralateral papillary thyroid cancer at completion thyroidectomy has no impact on recurrence or survival after radioiodine treatment. *Surgery*. 2006;140(6):1043-1049. doi:10.1016/J.SURG.2006.08.007
103. Bortz MD, Kuchta K, Winchester DJ, Prinz RA, Moo-Young TA. Extrathyroidal extension predicts negative clinical outcomes in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2021;169(1):2-6. doi:10.1016/J.SURG.2020.04.003
104. Diker-Cohen T, Hirsch D, Shimon I, et al. Impact of Minimal Extra-Thyroid Extension in Differentiated Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2100-2106. doi:10.1210/JC.2018-00081
105. Shin JH, Ha TK, Park HK, et al. Implication of minimal extrathyroidal extension as a prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Int J Surg*. 2013;11(9):944-947. doi:10.1016/J.IJSU.2013.06.015
106. Weber M, Binse I, Oebbecke K, et al. Analysis of risk factors and prognosis in differentiated thyroid cancer with focus on minimal extrathyroidal extension. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1). doi:10.1186/S12902-021-00826-2

107. Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, et al. Effect of Tumor Size and Minimal Extrathyroidal Extension in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2018;28(8):982-990. doi:10.1089/THY.2017.0513
108. Lukas J, Hitnausova B, Jiskra J, Syrucek M. Tumor aggressiveness risk factors in the differentiated thyroid carcinoma. *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(2):91-93. doi:10.4149/BLL_2016_018
109. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2005;241(4):640-646. doi:10.1097/01.SLA.0000157317.60536.08
110. Cipriani NA. Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinomas. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(4):883-900. doi:10.1016/J.PATH.2019.07.001
111. Cao J, Hu JL, Chen C, et al. Vascular invasion is an independent prognostic factor for distant recurrence-free survival in papillary thyroid carcinoma: a matched-case comparative study. *J Clin Pathol*. 2016;69(10):872-877. doi:10.1136/JCLINPATH-2015-203547
112. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-1152. doi:10.1089/THY.2012.0043
113. Mansour J, Sagiv D, Alon E, Talmi Y. Prognostic value of lymph node ratio in metastatic papillary thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2018;132(1):8-13. doi:10.1017/S0022215117002250
114. Wu MH, Shen WT, Gosnell J, Duh QY. Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head Neck*. 2015;37(9):1336-1343. doi:10.1002/HED.23747
115. Lee J, Song Y, Soh EY. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes to stratify the risk of recurrence. *World J Surg*. 2014;38(4):858-862. doi:10.1007/S00268-013-2345-6
116. Mazzaferri EL. How beneficial is radioiodine therapy for treating distant metastases from thyroid carcinoma? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(11):610-611. doi:10.1038/ncpendmet0317
117. Sabet A, Binse I, Dogan S, et al. Distinguishing synchronous from metachronous manifestation of distant metastases: a prognostic feature in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(2):190-195. doi:10.1007/S00259-016-3485-3
118. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(1):87-93. doi:10.1111/J.1365-2265.2005.02304.X
119. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003;197(2):191-197. doi:10.1016/S1072-7515(03)00332-6
120. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, et al. Postablation (131)I scintigraphy with neck and thorax SPECT-CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):961-969. doi:10.1530/EJE-11-0156
121. Malamitsi J V., Koutsikos JT, Giourgouli SI, et al. I-131 Postablation SPECT/CT Predicts Relapse of Papillary Thyroid Carcinoma more Accurately than Whole Body Scan. *In Vivo*. 2019;33(6):2255-2263. doi:10.21873/INVIVO.11731
122. Aide N, Heutte N, Rame JP, et al. Clinical relevance of single-photon emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation

- (131)I scintigraphy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2075-2084. doi:10.1210/JC.2008-2313
123. Mizokami D, Kosuda S, Shiotani A, Kinoshita F, Saotome K, Morozumi K. [Impact of 131I SPECT/CT on the management of differentiated thyroid carcinoma outpatients with radioablation]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2014;117(5):673-680. doi:10.3950/JIBIINKOKA.117.673
 124. Schmidt D, Szikszai A, Linke R, Bautz W, Kuwert T. Impact of 131I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. *J Nucl Med.* 2009;50(1):18-23. doi:10.2967/JNUMED.108.052746
 125. Beom Heo D, Piao Y, Hee Lee J, et al. Completion thyroidectomy may not be required for papillary thyroid carcinoma with multifocality, lymphovascular invasion, extrathyroidal extension to the strap muscles, or five or more central lymph node micrometastasis. *Oral Oncol.* 2022;134. doi:10.1016/J.ORALONCOLOGY.2022.106115
 126. Kim HJ, Sohn SY, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2013;37(2):376-384. doi:10.1007/S00268-012-1835-2
 127. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(12):3844-3852. doi:10.1245/S10434-014-3846-8
 128. Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. *Surgery.* 2013;154(6):1346-1353. doi:10.1016/J.SURG.2013.04.068
 129. Wettasinghe MC, Rosairo S, Ratnatunga N, Wickramasinghe ND. Diagnostic accuracy of ultrasound characteristics in the identification of malignant thyroid nodules. *BMC Res Notes.* 2019;12(1). doi:10.1186/S13104-019-4235-Y
 130. Kuo EJ, Thi WJ, Zheng F, Zanicco KA, Livhits MJ, Yeh MW. Individualizing Surgery in Papillary Thyroid Carcinoma Based on a Detailed Sonographic Assessment of Extrathyroidal Extension. *Thyroid.* 2017;27(12):1544-1549. doi:10.1089/thy.2017.0457
 131. Chakrabarty N, Mahajan A, Basu S, D'Cruz AK. Comprehensive Review of the Imaging Recommendations for Diagnosis, Staging, and Management of Thyroid Carcinoma. *J Clin Med.* 2024;13(10). doi:10.3390/jcm13102904
 132. Wrenn SM, Wang TS, Toumi A, Kiernan CM, Solórzano CC, Stephen AE. Practice patterns for surgical management of low-risk papillary thyroid cancer from 2014 to 2019: A CESQIP analysis. *Am J Surg.* 2021;221(2):448-454. doi:10.1016/J.AMJSURG.2020.07.032
 133. Bove A, Panaccio P, Palone G, Esposito L, Marino L, Bongarzoni G. Impact of the new guidelines of the American Thyroid Association on the treatment of the differentiated thyroid tumor in an Italian center with medium-high volume thyroid surgery. *BMC Surg.* 2019;18(Suppl 1). doi:10.1186/S12893-018-0462-8
 134. Jeon MJ, Yoon JH, Han JM, et al. The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(2):219-225. doi:10.1530/EJE-12-0744
 135. Shaha AR, Michael Tuttle R. Completion thyroidectomy-indications and complications. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(7):1129-1131. doi:10.1016/J.EJSO.2019.03.028
 136. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid.* 2015;25(1):3-14. doi:10.1089/THY.2014.0096
 137. Singh Ospina N, Brito JP, Maraka S, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound-guided

- fine needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2016;53(3):651-661. doi:10.1007/S12020-016-0921-X
138. Hong MJ, Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH. Cytology-Ultrasonography Risk-Stratification Scoring System Based on Fine-Needle Aspiration Cytology and the Korean-Thyroid Imaging Reporting and Data System. *Thyroid*. 2017;27(7):953-959. doi:10.1089/thy.2016.0603
 139. Grani G, Cera G, Conzo G, et al. Preoperative Ultrasonography in the Evaluation of Suspected Familial Non-Medullary Thyroid Cancer: Are We Able to Predict Multifocality and Extrathyroidal Extension? *J Clin Med*. 2021;10(22). doi:10.3390/JCM10225277
 140. Leong D, Ng K, Nguyen H, Ryan S. Preoperative ultrasound characteristics in determining the likelihood of requiring completion thyroidectomy for cytologically confirmed (Bethesda VI) papillary thyroid tumors with 1 - 4 cm in diameter. *Asian J Surg*. 2022;45(1):197-201. doi:10.1016/J.ASJSUR.2021.04.037
 141. Lamartina L, Bidault S, Hadoux J, et al. Can preoperative ultrasound predict extrathyroidal extension of differentiated thyroid cancer? *Eur J Endocrinol*. 2021;185(1):13-22. doi:10.1530/EJE-21-0091
 142. Issa PP, Albuck AL, Hossam E, et al. The Diagnostic Performance of Ultrasonography in the Evaluation of Extrathyroidal Extension in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1). doi:10.3390/IJMS24010371
 143. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(3):871-878. doi:10.2214/AJR.09.2386
 144. Hu S, Zhang H, Sun Z, et al. Preoperative assessment of extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinomas by ultrasound and magnetic resonance imaging: a comparative study. *Radiol Med*. 2020;125(9):870-876. doi:10.1007/S11547-020-01184-0
 145. Wang LY, Palmer FL, Thomas D, et al. Preoperative neck ultrasound in clinical node-negative differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3686-3693. doi:10.1210/JC.2014-1681
 146. Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *Eur J Radiol*. 2019;112:14-21. doi:10.1016/J.EJRAD.2019.01.006
 147. Frey S, Figueres L, Pattou F, et al. Impact of Permanent Post-thyroidectomy Hypoparathyroidism on Self-evaluation of Quality of Life and Voice: Results From the National QoL-Hypopara Study. *Ann Surg*. 2021;274(5):851-858. doi:10.1097/SLA.0000000000005129
 148. Jurecka-Lubieniecka B, Paliczka E, Czarniecka A, et al. Hypoparathyroidism after surgery on thyroid cancer: is there a delayed chance for recovery after a prolonged period of substitutive therapy? *Endokrynol Pol*. 2006;57(5):501-508. Accessed August 20, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17133315/>
 149. Gunn A, Oyekunle T, Stang M, Kazaure H, Scheri R. Recurrent Laryngeal Nerve Injury After Thyroid Surgery: An Analysis of 11,370 Patients. *J Surg Res*. 2020;255:42-49. doi:10.1016/J.JSS.2020.05.017
 150. Xiao L, Wu J, Jiang L, Xu Y, Liu B. Is thyroid hormone supplementation avoidable for patients with low-risk papillary thyroid cancer after thyroid lobectomy? A two-center observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(3):413-418. doi:10.1111/CEN.14580
 151. Kim SY, Kim HJ, Kim SM, et al. Thyroid Hormone Supplementation Therapy for

- Differentiated Thyroid Cancer After Lobectomy: 5 Years of Follow-Up. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11. doi:10.3389/FENDO.2020.00520
152. Beisa V, Kazanavicius D, Skrebutas A, Simutis G, Ivaska J, Strupas K. Prospective analysis of risk for hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Int J Endocrinol*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/313971
 153. Hu QL, Chen L, Kuo EJ, et al. A national study of postoperative thyroid hormone supplementation rates after thyroid lobectomy. *Surgery*. 2024;175(4):1029-1033. doi:10.1016/J.SURG.2023.11.016
 154. van Gerwen M, Cooke P V., Alpert N, Mols F, Genden E, Schwartz RM. Patient-reported outcomes following total thyroidectomy and lobectomy in thyroid cancer survivors: an analysis of the PROFILES Registry data. *Support Care Cancer*. 2022;30(1):687-693. doi:10.1007/S00520-021-06355-X
 155. Ye Z, Wang L, Li G, et al. Psychological impacts of lobectomy and total thyroidectomy in PTC measuring 1 to 4 cm with low to intermediate risk of recurrence. *Endocrine*. Published online 2024. doi:10.1007/S12020-024-03893-2
 156. Nickel B, Tan T, Cvejic E, et al. Health-Related Quality of Life After Diagnosis and Treatment of Differentiated Thyroid Cancer and Association With Type of Surgical Treatment. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(3):231-238. doi:10.1001/JAMAOTO.2018.3870
 157. Bach K, Ansari P, Ansari H, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review Examining the Extent of Thyroidectomy. *Thyroid*. 2024;34(1):14-25. doi:10.1089/THY.2023.0328
 158. Hay I, Grant C, Bergstralh E, Thompson G, van Heerden J, Goellner J. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? . *Surgery*. 1998;124(6):958-966. Accessed August 20, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9854569/>
 159. Ai X, Zhang K, Xu J, et al. The survival after thyroidectomy versus lobectomy in multifocal papillary thyroid microcarcinoma patients. *Endocrine*. 2024;85(3). doi:10.1007/S12020-024-03794-4
 160. Zhang C, Li Y, Li J, Chen X. Total thyroidectomy versus lobectomy for papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(6). doi:10.1097/MD.0000000000019073

Streszczenie

Słowa kluczowe: zróżnicowany rak tarczycy, rak tarczycy niskiego ryzyka, badanie ultrasonograficzne, przedoperacyjna ocena ryzyka nawrotu raka, przedoperacyjna stratyfikacja ryzyka, lobektomia, całkowite wycięcie tarczycy

Wstęp

W ostatnim czasie obserwuje się gwałtowny wzrost liczby nowych przypadków raka tarczycy i związany z nim wzrost liczby operacji, w tym szczególnie całkowitego wycięcia tarczycy. Zarówno wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA) z 2015 roku, jak i polskie rekomendacje z 2022 roku dopuszczają możliwość deeskalacji leczenia w rakach niskiego ryzyka, w których zbyt agresywne postępowanie nie przynosi korzyści klinicznych, a wiąże się z występowaniem powikłań i niekorzystnym wpływem na jakość życia. Mimo to, idea ta budzi wątpliwości i nie jest jeszcze powszechnie akceptowana ani przez środowisko lekarskie, ani przez samych chorych. Celem niniejszej pracy jest wykazanie, że deeskalacja leczenia w raku tarczycy niskiego ryzyka jest możliwa, a badanie USG może być pomocnym narzędziem stratyfikacji ryzyka nawrotu raka w ocenie przedoperacyjnej.

Material i metody

Retrospektywnej analizie poddano dane kolejnych 1043 pacjentów z pooperacyjnym rozpoznaniem raka tarczycy, zgłaszających się do Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii (NIO) w Gliwicach w latach 2019 – 2021. Do analizy nie włączono chorych, u których pierwotne leczenie operacyjne przeprowadzono poza NIO oraz chorych skierowanych do NIO z powodu nawrotu raka.

Wśród badanych było 877 kobiet (84,1%) oraz 166 mężczyzn (15,9%) w wieku od 16 do 89 lat. Średnia wieku wynosiła 46 lat (\pm 15 lat), mediana wieku – 44 lata (zakres 16 – 89 lat).

U każdego chorego wykonano przedoperacyjne badanie ultrasonograficzne tarczycy i węzłów chłonnych szyi przy użyciu aparatu z zastosowaniem głowicy liniowej o częstotliwości co najmniej 10 MHz. Przeanalizowano obraz USG, uwzględniając wielkość i granice ogniska nowotworowego, obecność jego patologicznego unaczynienia, obecność nacieku torebki tarczycy oraz podejrzanym ultrasonograficznie węzłów chłonnych szyi.

U wszystkich chorych przedoperacyjnie wykonano również biopsję aspiracyjną cienkoigłową celowaną (BACC), a rozpoznanie cytologiczne było oceniane przez dwóch niezależnych patologów.

Wszyscy chorzy przebyli leczenie operacyjne, w tym u 967 (92,7%) wykonano pierwotnie całkowite wycięcie tarczycy, a u 47 (4,5%) operację oszczędzającą (usunięcie płata tarczycy z cieśnią). 26 (2,5%) chorych wymagało wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy.

Pooperacyjnie u 498 chorych (47,7%) wielkość ogniska pierwotnego wynosiła < 1 cm, a ogółem u 855 (81,9%) chorych średnica guza pierwotnego nie przekraczała 2 cm. Naciek pozataarczycowy stwierdzono w 16,3% przypadków (N=170), a minimalny naciek pozataarczycowy – w 5,4% przypadków (N=56). Angioinwazję rozpoznano w 240 przypadkach (23,0%), a neuroinwazję w 16 przypadkach (1,5%). Przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono w 396 przypadkach (38,0%) w tym mikroprzerzuty < 2 mm – w 112 przypadkach, co stanowiło 10,7% wszystkich chorych i 28,3% wszystkich przerzutów węzłowych. Przerzuty do węzłów chłonnych środkowych szyi stwierdzono u 238 pacjentów (22,8%). Przerzuty odległe w chwili rozpoznania wystąpiły u 5 pacjentów (0,5%). U 962 (92,2%) chorych stwierdzono zróżnicowanego raka tarczycy, w tym u 50,5% chorych raka niskiego ryzyka, 35,2% chorych raka pośredniego ryzyka i 14,3% chorych raka wysokiego ryzyka. Pooperacyjne leczenie 131I przeprowadzono u 546 (52,3%) chorych.

Pooperacyjną przemijającą niedoczynność przytarczyc stwierdzono u 13,8% chorych, trwałą niedoczynność przytarczyc u 24,5% chorych, a przemijający niedowład strun głosowych u 7,2% chorych.

Mediana czasu obserwacji wynosiła 1,7 lat (zakres 1,0 - 4,4 lat).

Wyniki

Średnica guzka tarczycy w przedoperacyjnym badaniu USG wahała się 3,0 – 60,0 mm; mediana 11,0 mm, średnia 13,8 mm \pm 9,4 mm. Nieostre granice guzka występowały u 239 chorych (22,9%), naciek torebki tarczycy obecny był w 98 przypadkach (9,4%), patologiczne unaczynienie guzka – w 52 przypadkach (5,0%), mikrozwapnienia – w 285 przypadkach (27,3%), podejrzane ultrasonograficznie węzły chłonne – w 133 przypadkach (12,8%). Przerzuty do węzłów chłonnych potwierdzono przedoperacyjnie u 44 pacjentów (4,2%).

Wielkość ogniska nowotworowego w przedoperacyjnym USG wiąże się z częstością występowania cech ryzyka w badaniu histopatologicznym: im większe ognisko w USG tym

większe ryzyko wystąpienia angioinwazji, nacieku pozatareczycowego, przerzutów do węzłów chłonnych szyi, a także liczby przerzutowych węzłów chłonnych. Ryzyko wystąpienia angioinwazji w guzkach o wymiarach 11-20 mm jest ponad trzy razy wyższe (OR 3,3, 95%CI 2,22 – 4,85; $p < 0,001$) w porównaniu do guzków do 1 cm. W odniesieniu do guzków o wymiarach 21-40 mm ryzyko to jest prawie osiem razy wyższe (OR 7,7, 95%CI 4,86 – 12,14, $p < 0,001$), a dla guzków > 40 mm – prawie 38 razy wyższe (OR 37,6, 95%CI 14,0 – 115,8; $p < 0,001$) w porównaniu do grupy guzków do 1 cm. W odniesieniu do nacieku pozatareczycowego wykazano, że ryzyko jego wystąpienia w guzkach o wymiarach 11-20 mm jest ponad dwukrotnie wyższe (OR 2,4; 95%CI 1,56 – 3,66; $p < 0,001$) w porównaniu do grupy guzków do 1 cm. Dla guzków o wymiarach 21-40 mm i > 40 mm ryzyko to jest odpowiednio cztero- i dziesięciokrotnie wyższe w porównaniu do grupy guzków do 1 cm (odpowiednio OR 4,1; 95% CI 2,48 – 6,72, $p < 0,001$ oraz OR 10,3; 95%CI 4,29 – 24,43; $p < 0,001$). Ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych w grupie guzków 11-20 mm jest prawie trzykrotnie wyższe w porównaniu do grupy guzków do 1 cm (OR 2,7; 95%CI 1,91 – 3,91; $p < 0,001$). Dla guzków o wymiarach 21-40 mm i > 40 mm ryzyko to jest odpowiednio sześć- i niemal 17-krotnie wyższe w porównaniu do grupy guzków do 1 cm (odpowiednio OR 5,9; 95%CI 3,81 – 9,11; $p < 0,001$ oraz OR 16,6; 95% CI 6,54 – 47,15; $p < 0,001$).

Obecność nacieku torebki tarczycy w obrazie ultrasonograficznym zwiększa ryzyko wystąpienia nacieku pozatareczycowego w badaniu histopatologicznym ponad dwukrotnie (OR 2,32; 95% CI 1,38 – 3,82); obecność patologicznego unaczynienia guzka w USG zwiększa ryzyko wystąpienia angioinwazji niemal trzykrotnie (OR 2,83; 95% CI 1,53 – 5,17), a obecność podejrzanych onkologicznie węzłów chłonnych w badaniu USG zwiększa ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym niemal trzynastokrotnie (OR 12,98; 95% CI 8,05 – 21,42), a w grupie węzłów chłonnych bocznych – prawie trzydziestokrotnie (OR 29,72; 95% CI 17,43 – 51,31).

W analizie jednoczynnikowej ryzyko wystąpienia pooperacyjnego nawrotu raka znamienne zwiększały następujące cechy ultrasonograficzne: nieostre granice ogniska nowotworowego (OR 1,76; 95% CI 1,27-2,45; $p = 0,001$), naciek torebki tarczycy (OR 3,44; 95% CI 2,05-5,77; $p < 0,001$), mikrozwapnienia (OR 1,34; 95% CI 1,00-1,87; $p = 0,05$) oraz podejrzane węzły chłonne (OR 6,08; 95% CI 3,50-10,55; $p < 0,001$). Analiza wieloczynnikowa wykazała istotne znaczenie prognostyczne jedynie nacieku torebki tarczycy oraz podejrzanych onkologicznie węzłów chłonnych. Obecność nacieku torebki tarczycy w przedoperacyjnym badaniu USG prawie 4-krotnie zwiększała ryzyko wystąpienia pooperacyjnego nawrotu (OR

3,64; 95% CI 2,15-6,18; $p < 0,001$), a obecność podejrzanych węzłów chłonnych ponad 6-krotnie (OR 6,37; 95% CI 3,65-11,11; $p < 0,001$).

W celu wyznaczenia wartości odcięcia dla średnicy guza w przedoperacyjnym badaniu ultrasonograficznym, determinującej zakres leczenia operacyjnego, porównano podgrupę chorych u guzem pierwotnym średnicy ≤ 20 mm, z podgrupą chorych, u których średnica guza tarczycy w badaniu USG wynosiła > 20 mm, dobranych odpowiednio pod względem wieku w chwili rozpoznania, płci oraz cech ultrasonograficznych. Biorąc pod uwagę wielkość guzka jako zmienną ciągłą wartość odcięcia dla podwyższonego ryzyka wystąpienia nawrotu według ATA (pośredniego i wysokiego) wynosi 17 mm.

W ostatnim etapie badania przeanalizowano u jakiego odsetka chorych, uwzględniając aktualne polskie rekomendacje raka tarczycy, można uniknąć pierwotnego całkowitego wycięcia tarczycy. Na podstawie oceny czynników ryzyka w przedoperacyjnym badaniu USG z uwzględnieniem badania histopatologicznego u 391 chorych (37,5%) lobektomia z cieśnią może być wystarczającym zakresem pierwotnego leczenia operacyjnego.

Wnioski

Deeskalacja terapii w raku tarczycy jest klinicznie uzasadniona i możliwa, a przedoperacyjne badanie ultrasonograficzne szyi może służyć jako narzędzie stratyfikacji ryzyka wystąpienia nawrotu raka i być pomocne w planowaniu adekwatnego zakresu operacji.

Konieczne są działania edukacyjne rozpowszechniające rzetelną wiedzę o raku tarczycy i zmierzające do akceptacji deeskalacji terapii w środowisku lekarskim oraz wśród pacjentów.

Abstract

Keywords: differentiated thyroid cancer, low-risk thyroid cancer, ultrasound, preoperative cancer recurrence risk assessment, preoperative risk stratification, lobectomy, total thyroid resection

Introduction

Recently, there has been a rapid increase in the number of new cases of thyroid cancer and a corresponding increase in the number of surgeries, especially total thyroidectomies. Both the 2015 American Thyroid Association (ATA) guidelines and the 2022 Polish National Recommendations allow for treatment de-escalation in low-risk cancers where overly aggressive management has no clinical benefit and is associated with complications and a negative impact on the quality of life. Nevertheless, this idea is questionable and not yet widely accepted by the medical community or the patients. This paper aims to demonstrate whether treatment de-escalation in low-risk thyroid cancer is possible, and that ultrasound can be a helpful tool for stratifying the risk of cancer recurrence in preoperative evaluation.

Material and methods

The data of consecutive 1,043 patients with a postoperative diagnosis of thyroid cancer referred to the Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology at the National Research Institute of Oncology in Gliwice (NIO) between 2019 and 2021 were retrospectively analyzed. Patients whose primary surgical treatment was carried out outside the NIO and patients referred for cancer recurrence were not included in the analysis.

There were 877 women (84.1%) and 166 men (15.9%), aged 16 - 89 years. The mean age was 46 years (\pm 15 years), the median age was 44 years (range from 16 to 89).

In each patient, a preoperative ultrasound examination of the thyroid gland and neck lymph nodes was performed using a linear transducer with a frequency of at least 10 MHz. The ultrasound image was analyzed, considering the size and borders of the tumor focus, the presence of its pathological vascularization, the presence of infiltration of the thyroid capsule, and ultrasound-suspicious neck lymph nodes.

All patients also underwent a fine-needle aspiration biopsy (BACC) preoperatively. The cytological diagnosis was evaluated by two independent pathologists.

All patients underwent surgical treatment, of which 967 (92.7%) had primary total thyroid resection and 47 (4.5%) had sparing surgery (removal of the thyroid lobe with isthmus).

Twenty-six (2.5%) patients required completion thyroidectomy.

Postoperatively, in 498 patients (47.7%), the primary tumor diameter was < 1 cm, while a total of 855 (81.9%) patients had a primary tumor \leq 2 cm. The extrathyroidal invasion was found in 16.3% of cases (N=170), and minimal extrathyroidal infiltration was found in 5.4% of cases (N=56). Angioinvasion was diagnosed in 240 cases (23.0%), and neuroinvasion in 16 cases (1.5%). Lymph node metastases were detected in 396 cases (38.0%), including micrometastases < 2 mm - in 112 cases, which accounted for 10.7% of all patients and 28.3% of all nodal metastasis. Distant metastases at the time of diagnosis occurred in 5 patients (0.5%). In 962 (92.2%) patients, differentiated thyroid cancer was diagnosed, including 50.5% of patients with low-risk cancer, 35.2% of patients with intermediate-risk cancer, and 14.3% of patients with high-risk cancer. Postoperative 131I treatment was performed in 546 (52,3%) patients.

Postoperative transient hypoparathyroidism was found in 13.8% of patients, permanent hypoparathyroidism in 24.5% of patients, and transient vocal cord paresis in 7.2% of patients.

The median of follow-up was 1.7 years (range from 1,0 to 4.4 years).

Results

The thyroid nodule diameter on preoperative ultrasound varied from 3.0 - 60.0 mm; median 11.0 mm, mean 13.8 mm + 9.4 mm. Blurred margins of the nodule were present in 239 patients (22.9%), thyroid capsule infiltration was observed in 98 cases (9.4%), pathological vascularization of the nodule - in 52 cases (5.0%), microcalcifications - in 285 cases (27.3%), and suspicious lymph nodes - in 133 cases (12.8%). Lymph node metastases were cytologically confirmed preoperatively in 44 patients (4.2%).

The size of the thyroid nodule on preoperative ultrasound was associated with the frequency of risk features on histopathology: the larger the focus on ultrasound, the higher the risk of angioinvasion, extrathyroidal extension, lymph node metastases, and the number of metastatic lymph nodes. The risk of angioinvasion in 11-20 mm nodules was more than three times higher than nodules up to 1 cm (OR 3.3, 95%CI 2.22 - 4.85; $p < 0.001$). For nodules measuring 21-40 mm, the risk is almost eight times higher (OR 7.7, 95%CI 4.86 - 12.14, $p < 0.001$), and for nodules >40mm, the risk is nearly 38 times higher compared to nodules up to 1 cm (OR 37.6, 95%CI 14.0 - 115.8; $p < 0.001$). Regarding extrathyroidal infiltration, the risk of its occurrence was significantly higher in nodules measuring 11-20mm compared to nodules up to 1cm (OR 2.4, 95%CI 1.56 - 3.66; $p < 0.001$). For nodules measuring 21-40 mm and >40 mm, the risk was four and ten times higher, respectively, compared to nodules up to 1 cm (OR 4.1; 95% CI 2.48

- 6.72, $p < 0.001$ and OR 10.3; 95%CI 4.29 - 24.43; $p < 0.001$, respectively). The risk of lymph node metastasis in the 11-20 mm nodules was almost three times higher compared to nodules up to 1 cm (OR 2.7; 95%CI 1.91 - 3.91; $p < 0.001$). For nodules 21-40 mm and > 40 mm, the risk was six and almost 17 times higher, respectively, compared to the group of nodules up to 1 cm (OR 5.9; 95%CI 3.81 - 9.11; $p < 0.001$ and OR 16.6; 95% CI 6.54 - 47.15; $p < 0.001$, respectively). The presence of thyroid capsule infiltration on ultrasound increases the risk of extrathyroidal invasion on histopathology by more than twofold (OR 2.32; 95% CI 1.38 - 3.82); the presence of pathologic vascularization of a nodule on ultrasound increases the risk of angioinvasion by almost threefold (OR 2.83; 95% CI 1.53 - 5.17), and the presence of suspicious lymph nodes on ultrasound increases the risk of lymph node metastasis on histopathology by almost thirteenfold (OR 12.98; 95% CI 8.05 - 21.42), and in the collateral lymph node group by almost thirtyfold (29.72; 95% CI 17.43 - 51.31).

In univariate analysis, the risk of occurrence of postoperative cancer recurrence was significantly increased by the following ultrasound features: blurred margins borders of the nodule (OR 1.76; 95% CI 1.27-2.45; $p = 0.001$), infiltration of the thyroid capsule (OR 3.44; 95% CI 2.05-5.77; $p < 0.001$), microcalcifications (OR 1.34; 95% CI 1.00-1.87; $p = 0.05$), and suspicious lymph nodes (OR 6.08; 95% CI 3.50-10.55; $p < 0.001$). Multivariate analysis showed significant prognostic significance only for infiltration of the thyroid capsule and suspicious lymph nodes. The presence of thyroid capsule infiltration on preoperative ultrasound increased the risk of occurrence of postoperative recurrence by almost four times (OR 3.64; 95% CI 2.15-6.18; $p < 0.001$), and the presence of suspicious lymph nodes by more than six times (OR 6.37; 95% CI 3.65-11.11; $p < 0.001$).

To determine the cutoff value for tumor diameter on preoperative ultrasound, which determines the extent of surgical treatment, I compared a subgroup of patients with a primary tumor diameter < 20 mm with a subgroup of patients whose thyroid tumor diameter on ultrasound was > 20 mm, matched for age at diagnosis, gender and ultrasound features, respectively. Taking nodule size as a continuous variable, the cutoff value for increased risk of recurrence according to ATA (intermediate and high) is 17mm.

The final stage of the study analyzed what percentage of patients, considering current Polish recommendations for thyroid cancer, may avoid primary total thyroidectomy. Based on the assessment of risk factors on preoperative ultrasound with consideration of histopathology, in 391 patients (37.5%) lobectomy with isthmus may be a sufficient extent of primary surgical treatment.

Conclusions

Treatment de-escalation in thyroid cancer is clinically reasonable and feasible. Preoperative neck ultrasound can serve as a tool for stratifying the risk of cancer recurrence and help plan the adequate extent of surgery.

Educational efforts are needed to disseminate reliable knowledge about thyroid cancer and to push for acceptance of the de-escalation of therapy in the medical community and among patients.

Spis tabel

1. Klasyfikacja guzów tarczycy według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (tłumaczenie z oryginału w języku angielskim – Magdalena Kołton)
2. Klasyfikacja EU-TIRADS PL
3. Proponowana terminologia rozpoznań w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC) oparta na 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology
4. Klasyfikacja ryzyka nawrotu raka brodawkowego i pęcherzykowego tarczycy według ATA
5. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC 2017 8 edycja
6. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC 2017 8 edycja - stopnie zaawansowania klinicznego
7. Klasyfikacja odpowiedzi na leczenie u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy w zależności od przeprowadzonego leczenia
8. Wielkość ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym i w badaniu histopatologicznym
9. Znaczenie wielkości ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka w porównaniu do guzków średnicy do 1 cm; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do angioinwazji
10. Znaczenie wielkości ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka w porównaniu do guzków średnicy do 1 cm; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do nacieku pozataarczycowego
11. Znaczenie wielkości ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka w porównaniu do guzków średnicy do 1 cm; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do przerzutów do węzłów chłonnych
12. Znaczenie wielkości ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka w porównaniu do guzków średnicy do 1 cm; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do liczby przerzutowych węzłów chłonnych
13. Znaczenie występowania nacieku torebki tarczycy w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka; przedstawiono iloraz szans (OR)

oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do nacieku pozatarczycowego

14. Znaczenie występowania nieostrych granic ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do nacieku pozatarczycowego
15. Znaczenie występowania podejrzanych węzłów chłonnych w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do przerzutów do węzłów chłonnych w przedziale centralnym i bocznym szyi
16. Znaczenie występowania podejrzanych węzłów chłonnych w badaniu ultrasonograficznym dla przewidywania pooperacyjnej stratyfikacji ryzyka; przedstawiono iloraz szans (OR) oraz oszacowanie istotności statystycznej (p) w odniesieniu do wielkości nacieku nowotworowego w przerzutowych węzłach chłonnych (mikroprzerzuty/przerzuty)
17. Analiza jednoczynnikowa cech ultrasonograficznych ogniska nowotworowego względem ryzyka nawrotu raka tarczycy
18. Analiza wieloczynnikowa cech ultrasonograficznych ogniska nowotworowego względem ryzyka nawrotu raka tarczycy; model pełny i zredukowany.
19. Zakres zabiegu operacyjnego, a występowanie powikłań pooperacyjnych – oszacowanie istotności statystycznej (p) dla porównań dwustronnych oraz iloraz szans (OR)
20. Znaczenie występowania cech ultrasonograficznych w ocenie przedoperacyjnej dla stratyfikacji ryzyka nawrotu raka

Spis rycin

1. Zakres pierwotnej operacji tarczycy
2. Przyczyny wykonania wtórnego wycięcia tarczycy
3. Wielkość ogniska nowotworowego w badaniu USG
4. Częstość rozpoznań cytologicznych w grupie badanej
5. Typy raka tarczycy w badaniu histopatologicznym
6. Zaawansowanie raka tarczycy – występowanie przerzutów do węzłów chłonnych centralnych i bocznych szyi w zależności od cechy T; N=1043
7. Częstość występowania poszczególnych cech guzka nowotworowego oraz pozostałego mięszu tarczycy w badaniu histopatologicznym
8. Ryzyko nawrotu raka w oparciu o kryteria ATA
9. Częstość występowania poszczególnych cech ogniska nowotworowego w przedoperacyjnym badaniu ultrasonograficznym
10. Wielkość ogniska nowotworowego w badaniu ultrasonograficznym i w badaniu histopatologicznym
11. Występowanie angioinwazji w zależności od wielkości ogniska nowotworowego w USG
12. Występowanie nacieku pozataarczycowego w zależności od wielkości ogniska nowotworowego w USG
13. Występowanie przerzutów do węzłów chłonnych w zależności od wielkości ogniska nowotworowego w USG
14. Liczba przerzutowych węzłów chłonnych w zależności od wielkości ogniska nowotworowego w USG
15. Zależność występowania nacieku torebki tarczycy w obrazie USG i nacieku pozataarczycowego w badaniu histopatologicznym
16. Zależność między występowaniem nieostrych granic guzka w obrazie USG, a obecnością nacieku pozataarczycowego w badaniu histopatologicznym
17. Zależność między występowaniem patologicznego unaczynienia ogniska nowotworowego w obrazie USG, a występowaniem angioinwazji w badaniu histopatologicznym

18. Zależność między obecnością patologicznych węzłów chłonnych w obrazie USG i obecnością przerzutowych węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym w odniesieniu do przedziału szyi (środkowego/bocznego)
19. Zależność między obecnością patologicznych węzłów chłonnych w obrazie USG i obecnością przerzutowych węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym w odniesieniu do wielkości nacieku nowotworowego (mikroprzerzuty/makroprzerzuty)
20. Zbalansowanie zmiennych po dobraniu grypy kontrolnej metodą PSM celem wytyczenia nowego punktu odcięcia średnicy guza dla rozgraniczenia chorych o niskim i podwyższonym ryzyku nawrotu
21. Krzywa ROC, proponowany punkt odcięcia średnicy guza oznaczanej w obrazowaniu ultrasonograficznym dla rozgraniczenia chorych o większym ryzyku wystąpienia angioinwazji
22. Krzywa ROC, proponowany punkt odcięcia średnicy guza oznaczanej w obrazowaniu ultrasonograficznym dla rozgraniczenia chorych o większym ryzyku wystąpienia nacieku pozatarczycowego
23. Krzywa ROC, proponowany punkt odcięcia średnicy guza oznaczanej w obrazowaniu ultrasonograficznym dla rozgraniczenia chorych o większym ryzyku wystąpienia przerzutów węzłowych >2 mm
24. Krzywa ROC, proponowany punkt odcięcia średnicy guza oznaczanej w obrazowaniu ultrasonograficznym dla rozgraniczenia chorych o większym ryzyku wystąpienia przerzutów węzłowych według liczby zajętych węzłów chłonnych a) 1-5 węzłów, b) 6-10 węzłów, c) >10 węzłów; $p < 0,0001$
25. Krzywa ROC – proponowany punkt odcięcia średnicy guza oznaczanej w obrazowaniu ultrasonograficznym dla rozgraniczenia chorych o podwyższonym (pośrednim i wysokim) ryzyku nawrotu według ATA
26. Częstość występowania poszczególnych powikłań pooperacyjnych niezależnie od zakresu operacji
27. Częstość występowania poszczególnych powikłań pooperacyjnych w zależności od zakresu operacji
28. Częstość występowania powikłań pooperacyjnych ogółem w zależności od zakresu operacji
29. Zakres ostatecznej interwencji chirurgicznej w odniesieniu do gruczołu tarczowego
30. Szacowany optymalny zakres operacji tarczycy zgodnie z rekomendacjami polskimi z 2022 roku przy założeniu, że obecność zmian ogniskowych >5 mm w drugim płacie

tarczycy oraz ognisk nowotworowych <1 cm w drugim płacie tarczycy nie są wskazaniem do całkowitego wycięcia tarczycy