

ORIGINAL ARTICLE

CZYNNIKI RYZYKA ZŁOŚLIWOŚCI ZMIAN OGNISKOWYCH TARCZYCY ZWERYFIKOWANYCH W BIOPSIJ ASPIRACYJNEJ CIENKOIGŁOWEJ CELOWANEJ JAKO “PODEJRZENIE NOWOTWORU PĘCHERZYKOWEGO”

RISK FACTORS OF MALIGNANCY IN PATIENTS WITH FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY RESULTS INTERPRETED AS “SUSPICIOUS FOR FOLLICULAR NEOPLASM”

DOI: 10.36740/WLek202007103

Jarosław Świrta¹, Michał Romaniszyn², Marcin Barczyński¹¹III KATEDRA CHIRURGII OGÓLNEJ, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński w Krakowie, Kraków, Polska²ZAKŁAD DYDAKTYKI MEDYCZNEJ, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET Jagielloński w Krakowie, Kraków, Polska

STRESZCZENIE

Wstęp: Rozpoznanie cytologiczne „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” stawiane jest w około 10% biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC) zmian ogniskowych tarczycy. Kategoria obejmuje: gruczolaka pęcherzykowego, raka pęcherzykowego, wariant pęcherzykowy raka brodawkowatego oraz ich warianty oksyfilne. Do chwili obecnej nie wprowadzono do praktyki klinicznej narzędzia diagnostycznego, za pomocą którego można wykluczyć obecność nowotworu złośliwego i stąd też część chorych z podejrzeniem nowotworu pęcherzykowego tarczycy wymaga leczenia operacyjnego w celu postawienia ostatecznego rozpoznania.

Cel pracy: Wyodrębnienie czynników ryzyka raka tarczycy u chorych ze zmianami ogniskowymi lub guzami tarczycy zweryfikowanymi w BACC jako „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”.

Materiały i metody: Do badania zakwalifikowano kolejnych 110 chorych operowanych od stycznia 2016 do marca 2020 z powodu podejrzenia nowotworu pęcherzykowego tarczycy. Kryteria włączenia stanowiły: wynik BACC – klasa IV według klasyfikacji Bethesda, brak ewidentnych cech złośliwości guza, takich jak: naciekanie okolicznych tkanek, podejrzenie przerzutów do węzłów chłonnych bądź przerzutów odległych stwierdzonych w badaniu klinicznym lub w przedoperacyjnych badaniach obrazowych.

Wyniki: U 18 chorych (16,3%) rozpoznano raka tarczycy. Najczęstszym podtypem okazał się rak brodawkowaty (66,6%). Spośród zmian łagodnych (92 chorych) dominował gruczolak pęcherzykowy (49%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy rakiem tarczycy a: płcią, średnicą guza, wiekiem, sumarycznym wynikiem klinicznych i ultrasonograficznych cech zwiększonego ryzyka złośliwości zmian ogniskowych, obecnością choroby Hashimoto oraz wynikiem BACC *podejrzenie nowotworu z komórek Hurthle’a*.

Wnioski: U chorych z wynikiem cytologicznym *podejrzenie nowotworu pęcherzykowego tarczycy* uzyskanym w wyniku BACC nie występują kliniczne czynniki pozwalające na odstępianie od leczenia operacyjnego z uwagi na statystycznie mniejsze ryzyko nowotworu złośliwego.

SŁOWA KLUCZOWE: rak tarczycy, podejrzenie nowotworu pęcherzykowego tarczycy, podejrzenie nowotworu z komórek Hurthle’a tarczycy, gruczolak pęcherzykowy tarczycy

ABSTRACT

Introduction: Approximately 10% of fine needle aspiration biopsy (FNAB) of thyroid nodules may be verified as “suspicious for follicular neoplasm”; this category involves follicular adenoma, follicular carcinoma, follicular variants of papillary carcinoma and subclass “suspicious for Hurthle cell neoplasm”. At present, there is no diagnostic tool to discriminate between follicular adenoma and cancer. Most patients are required surgery to exclude malignant process.

The aim: To define factors correlating with risk of malignancy in patients with FNAB of thyroid focal lesions and nodules verified as Bethesda tier IV.

Materials and Methods: In this study 110 consecutive patients were included. All patients were operated because of FNAB result “suspicious for follicular neoplasm” of thyroid gland at a single institution from January 2016 until March 2020. From this set, six specific categories were defined and the clinical records for patients were collected: sex, age, presence of oxyphilic cells, diameter of the tumour, presence of Hashimoto disease, aggregate amount of clinical and ultrasonographic features of malignancy according to ATA.

Results: In 18 patients (16,3%) thyroid cancer occurred. Most frequent subtype turned out to be papillary cancer (66,6%). In group of benign lesion (92 patients) predominance of follicular adenoma was disclosed – (49%). Age, gender, tumour diameter, aggregate amount of clinical and ultrasonographic factors, presence of Hashimoto disease and fine needle aspiration biopsy result *suspicious for Hurthle cell neoplasm* did not correspond to increased risk of malignancy.

Conclusions: In patients with FNAB results classified as Bethesda tier IV there are no reliable clinical features associated with low risk of malignancy and surgery should be consider in every case as most appropriate manner to exclude thyroid cancer .

KEY WORDS: follicular adenoma, thyroid cancer, suspicious for follicular neoplasm, suspicious for Hurthle cell neoplasm

SKRÓTY

ATA – Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne (*American Thyroid Association*)

NKW – nerw krtaniowy wsteczny

RT – rak tarczycy

RBT – rak brodawkowy tarczycy, wariant klasyczny

RPT – rak pęcherzykowy tarczycy;

WPRBT – wariant pęcherzykowy raka brodawkowego tarczycy

ChH – choroba Hashimoto

BACC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana

USG – badanie ultrasonograficzne

TBSRTC – klasyfikacja cytologiczna bioputowanych zmian ogniskowych tarczycy (*The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*)

WSTĘP

Guzki tarczycy stanowią powszechną patologię tego narządu i są najczęstszym powodem konsultacji endokrynologicznej. Według badań autopsyjnych u ponad 50% populacji stwierdza się przynajmniej 1 zmianę niemą klinicznie o średnicy przekraczającej 1 cm, natomiast odsetek guzów wykrywanych podczas badania palpacyjnego waha się w przedziale 4-7% [1, 2]. Czułość badania ultrasonograficznego (USG) przewyższa badanie kliniczne i pozwala rozpoznać zmiany ogniskowe nawet u 67% populacji [3]. Kolejne miejsce w algorytmie diagnostycznym zajmuje biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana (BACC). BACC charakteryzuje się dużą dokładnością i pozwala zakwalifikować zmianę ogniskową jako łagodną bądź złośliwą z ryzykiem złośliwości odpowiednio <5% oraz >96% [4]. W Polsce wynik badania cytologicznego jest raportowany według systemu Bethesda (TBSRTC – *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*), który wyróżnia 6 kategorii, przypisując każdej określone ryzyko złośliwości (Tab. I) [5].

Odsetek wyników BACC, których rezultat nie pozwala na wybór optymalnej ścieżki postępowania ze względu na zbyt niską czułość, zawiera się w przedziale 0,4–40,7% (średnio 20%) [6-8]. Doskonały przykład takiej biopsji zwanej „nieokreślona” stanowi kategoria IV – podejrzenie nowotworu pęcherzykowego tarczycy odpowiadając za 1,2–25,3% BACC, średnio 10%. W tej kategorii mieszczą się następujące rozpoznania histopatologiczne – gruczolak pęcherzykowy, rak pęcherzykowy oraz wariant pęcherzykowy raka brodawkowego wraz z ich wariantami oksyfilnymi, lecz w około 25% mylący obraz może wystąpić w przypadku guzków hiperplastycznych oraz przewlekłego limfocytowego zapalenia tarczycy [9, 10]. Większość guzów stanowią zmiany łagodne, choć w niektórych przypadkach ryzyko złośliwości sięga nawet 40% [11]. Brak precyzyjnej terminologii odzwierciedla ograniczenia BACC tarczycy w sytuacji, gdy rozpoznanie nowotworu złośliwego wymaga stwierdzenia naciekania torebki lub angioinwazji [11, 12]. Obraz cytologiczny kategorii „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” charakteryzuje bogato komórkowy aspirat zawierający jednolitą populację komórek pęcherzykowych,

minimalną ilość lub brak koloidu, układy przestrzenne o charakterze rozetek, a poszczególne komórki zawierają wydatne, zachodzące na siebie jądra, sporadycznie z obecnością atypii.

Diagnostyka nowotworów pęcherzykowych stanowi „szarą strefę” cytologii tarczycy. Trafność biopsji cienkoigłowej w rozpoznawaniu nowotworu złośliwego jest wysoka i zawiera się w przedziale 90–100%, natomiast w przypadku zmian pęcherzykowych średnio jedynie 20% z nich okazuje się zmianami złośliwymi w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym [13, 14].

CEL PRACY

Celem pracy była wyodrębnienie czynników ryzyka raka tarczycy u chorych ze zmianami ogniskowymi lub guzami tarczycy zweryfikowanymi w BACC jako „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”. Identyfikacja klinicznych cech związanych z wyższym prawdopodobieństwem złośliwości w tej grupie pozwoliłaby wyodrębnić chorych, dla których obserwacja byłaby odpowiednim postępowaniem. Podejście zachowawcze w uzasadnionych przypadkach umożliwiłoby zmniejszenie chorobowości oraz ogólnych kosztów leczenia. Brak takich czynników może stanowić impuls do poszukiwania innych metod diagnostycznych, np.: biomarkerów w tkance guza bądź w osoczu, które podniosą zwiększyć prawdopodobieństwo klinicznie istotnego rezultatu.

MATERIAŁ I METODY

Do badania zakwalifikowano 110 kolejnych pacjentów operowanych w III Klinice Chirurgii Ogólnej UJCM w Krakowie na przełomie stycznia 2016 i marca 2020 z powodu wyniku BACC zweryfikowanej jako klasa IV według Bethesda (TBSRTC). Dane kliniczne zostały zebrane prospektywnie. Charakterystykę grupy pod względem cech demograficznych oraz klinicznych umieszczono w tabeli II. Kryteria włączenia stanowiły: potwierdzone cytologiczne rozpoznanie „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” lub „podejrzenie nowotworu z komórek Hürthle’a” u chorego dotychczas nielezonego z tego powodu, wiek od 18 do 90 r.ż., świadoma zgoda chorego na udział w badaniu. Kryterium wyłączenia stanowiła obecność cech nowotworu złośliwego, takich jak naciekanie okolicznych tkanek, podejrzenie przerzutów do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych w badaniu klinicznym lub w przedoperacyjnych badaniach obrazowych.

Ocena zmienności badanych cech została przedstawiona poprzez średnie arytmetyczne, odchylenie standardowe (SD), 95% przedział ufności (95% CI) oraz odsetek częstości występowania (%). Opracowanie statystyczne wykonano w programie Statistica 13. Jednoczynnikową analizę statystyczną materiału przeprowadzono przy pomocy testów Chi² Pearsona oraz U Manna-Whitney’a. W ocenie istotności statystycznej przyjęto wartość p<0,05. Opracowano ryzyko względne raka tarczycy dla poszczególnych parametrów.

Tabela I. Kategorie rozpoznań w badaniu cytologicznym tarczycy w klasyfikacji Betesda.

Kategoria rozpoznania ^a	Ryzyko raka tarczycy
I – biopsja niediagnostyczna lub niesatysfakcjonująca	5–10% ^{b,c}
II – zmiana łagodna	<1% ^b (0–3%) ^c
III – zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (FLUS) lub atypia o nieokreślonym znaczeniu (AUS)	2,4–5,2% ^b (6–18%) ^c
IV – nowotwór pęcherzykowy lub podejrzenie nowotworu pęcherzykowego ^d	8,2–19% ^b (10–40%) ^c
V – podejrzenie złośliwości	75% ^b (45–60%) ^c
VI – nowotwór złośliwy	≥95–100% ^b (94–96%) ^c

^a na podstawie Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology 2017

^b ryzyko raka przyjmowane w populacji polskiej, na podstawie: Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie. Endokrynol. Pol., 2018; 69: 34–74

^c ryzyko raka z pominięciem przypadków pooperacyjnych rozpoznań nieinwazyjnego nowotworu pęcherzykowego tarczycy o jądrach komórkowych przypominających raka brodawkowego (uznawanego obecnie za nowotwór niezłośliwy) – na podstawie: Cibas E.S., Ali S.Z.: The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 2017; 27: 1341–1346

^d w rozpoznaniu „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” mieści się także „podejrzenie nowotworu z komórek Hürthle’a” (dawniej „oksyfilnego”), które jest obciążone większym (15–25%) ryzykiem złośliwości i częściej stanowi jednoznaczne wskazanie do leczenia operacyjnego.

BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

WYNIKI

W badaniu pooperacyjnym u 18 chorych rozpoznano raka tarczycy, najczęstszy podtyp stanowił RBT (66,6%), w połowie przypadków stwierdzono WPRBT (6/12). Spośród zmian łagodnych dominował gruczolak pęcherzykowy (49%). Raport histopatologiczny przedstawiono w tabeli III. Pacjentów podzielono na 2 grupy: ze zmianą łagodną (grupa 1) oraz z nowotworem złośliwym (grupa 2). Grupy poddano analizie pod względem: wieku, płci, obecności choroby Hashimoto, średnicy guza, odsetka rozpoznań cytologicznych „podejrzenie z komórek Hürthle’a” oraz sumarycznej liczby klinicznych i ultrasonograficznych cech zwiększonego ryzyka złośliwości według rekomendacji Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych [15]. W grupie chorych ze zmianą złośliwą stwierdzono przewagę mężczyzn (16,6% vs. 13,1%, $p=0,31$), większy odsetek biopsji zweryfikowanych jako *podejrzenie nowotworu z komórek Hurthle’a* (55,6% vs. 45,7%, $p=0,075$), większy odsetek pacjentów z chorobą Hashimoto (33,3% vs. 31,5%, $p=0,55$), większy odsetek klinicznych i ultrasonograficznych cech zwiększonego ryzyka złośliwości (1,4 vs. 1,29, $p=0,71$), mniejszą średnicę guza (14,5 mm vs. 19,4 mm, $p=0,15$) oraz chorzy byli średnio o 2,3 roku młodsi (53,1 vs. 55,4 roku, $p=0,42$), lecz wyniki te nie były istotne statystycznie (Tab. IV). Ryzyko względne złośliwości związane z poszczególnymi cechami przedstawiono w tabeli V.

DYSKUSJA

Pomimo postępu diagnostyce, większej czułości badań obrazowych oraz możliwości wykorzystania technik immunohistochemicznych, w codziennej praktyce klinicznej wykluczenie nowotworu złośliwego w guzach pęcherzykowych na podstawie BACC jest niemożliwe. Rak tarczycy występuje średnio 3–4 razy częściej u kobiet, natomiast bardziej agresywny przebieg i większą śmier-

telność stwierdza się u mężczyzn. Postuluje się wpływ hormonów płciowych na patogenezę raka tarczycy, lecz dokładny mechanizm molekularny nie został poznany i na dzień dzisiejszy brakuje dowodów naukowych potwierdzających tę teorię. W kilku doniesieniach wskazano płęć męską jako czynnik ryzyka nowotworu złośliwego w przypadku chorych z nieokreśloną biopsją. Co więcej, wielośrodkowa analiza 21746 chorych operowanych w Europie i Stanach Zjednoczonych wykazała, że płęć męska wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem złośliwości w każdej kategorii według systemu Bethesda (od I do VI) [16]. W analizowanej materiale dominowały kobiety w obu grupach, jednak odsetek mężczyzn w grupie z rozpoznaniem był większy [17–19].

Przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym opisaną ponad 100 lat temu [20]. Na świecie ChH stwierdza się u około 1 na 1000 osób, najczęściej u kobiet w 4–6 dekadzie. [21]. Związek pomiędzy chorobą Hashimoto a nowotworem złośliwym tarczycy po raz pierwszy zaobserwowano w 1955 roku [22]. Częstsze występowanie RT u chorych z ChH zostało potwierdzone w licznych publikacjach [23–25], chociaż niektórzy autorzy nie wykazują takiej zależności [26]. W 2017 roku ukazały się 2 metaanalizy, które potwierdziły zwiększone ryzyko RBT u chorych z ChH. Na szczególną uwagę zasługuje praca Resende de Paiva i wsp. uwzględniająca wszystkie podtypy RT. Na podstawie 64,628 przypadków wykazali dodatnią korelację pomiędzy ChH a RBT, natomiast nie stwierdzono takiej zależności w przypadkach pozostałych podtypów RT [27, 28]. Spośród potencjalnych mechanizmów wymienia się uszkodzenia DNA w wyniku nadmiernego wytwarzania rodników tlenowych, jednak dokładny przebieg transformacji nowotworowej pozostaje nieznany [29]. Brakuje doniesień analizujących wpływ choroby Hashimoto na ryzyko raka wśród chorych z rozpoznaniem cytologicznym *podejrzenie nowotworu pęcherzykowego*. Zależność

Tabela II. Charakterystyka grupy badanej

	Wartość średnia [min – max]	Odchylenie standardowe [SD]	Liczba chorych [n,%]
Wiek [lata]	55,1 [19-88]	18,14	
Rozmiar guza [mm]	18,7 [3-80]	15,85	
Czynniki ryzyka złośliwości	1,32 [0-4]	0,82	
Choroba Hashimoto			35 (31,8%)
Rozpoznanie cytologiczne – podejrzenie nowotworu pęcherzykowego/ podejrzenie nowotworu z komórek oksyfilnych			58/52 (52,7%)
Płeć (M/K)			15/95 (13,6%)

Czynniki ryzyka złośliwości [15]:

- kliniczne

- przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe;
- ekspozycja szyi na promieniowanie jonizujące w wywiadzie;
- szybki wzrost guzka;
- guzek twardy, zrosnięty z otoczeniem;
- średnica guzka > 4 cm;
- pojawienie się guzka tarczycy przed 20. rokiem życia lub po 60. roku życia;
- porażenie nerwów krtaniowych, szczególnie jednostronne.

- ultrasonograficzne

- cechy wskazujące na możliwość przerzutu raka tarczycy do węzłów chłonnych szyjnych;
- cechy naciekania torebki tarczycy wraz z naciekaniami okolicznych narządów lub bez;
- obecność mikrozwapnień w zmianie ogniskowej tarczycy;
- charakter lity i hipochogeniczność zmiany ogniskowej;
- kształt zmiany ogniskowej („wysokość > szerokość”);
- nieregularne granice zmiany;
- cechy wzmożonego, chaotycznego przepływu naczyniowego centralnie w zmianie.

ta wydaje się być wartą zbadania ze względu na obecność komórek oksyfilnych w przebiegu ChH, co może prowadzić do błędnej diagnozy cytologicznej i pochopnej kwalifikacji do leczenia operacyjnego. W badanym materiale we wszystkich przypadkach współistnienia choroby Hashimoto i raka tarczycy (6/18) rozpoznano podtyp brodawkowaty, w 3 przypadkach WPRBT. Przewaga pacjentów z ChH w grupie chorych z rakiem tarczycy nie była istotna statystycznie.

Pojawienie się zmiany ogniskowej w tarczycy przed 20 rż oraz po 60 rż wiąże się z jej większym ryzykiem złośliwości [30]. W przypadku dzieci i młodych dorosłych nabłonek tarczycy wykazuje wyższy stopień proliferacji i zwiększoną podatność na czynniki zewnętrzne, np: promieniowanie jonizujące oraz częstsze występowanie niektórych mutacji prowadzących do raka tarczycy, jak rearanżacja RET/PTC [31]. Niedoczynności tarczycy oraz osłabiona funkcja układu odpornościowego są najprawdopodobniej odpowiedzialne za większą częstość raka tarczycy w grupie osób po 60 rż [32]. W naszym materiale średni wiek chorych w grupie 1 wyniósł 55,4 roku, natomiast w grupie 2 – 53,1 roku. Różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,58$).

Rozmiar guza ma istotny wpływ na ryzyko rozsiewu, nawrotu choroby oraz rokowanie. Według polskich zaleceń guz o średnicy >4 cm stanowi wskazanie do zabiegu operacyjnego w przypadku biopsji nieokreślonej. W analizowanym materiale w 1 przypadku guz o średnicy >4 cm okazał się mieć złośliwy charakter. Ponadto, w grupie chorych ze zmianami łagodnymi średni rozmiar guza okazał się być

większy o 4,9 mm (19,4 mm vs. 14,5 mm), lecz wynik nie jest statystycznie istotny ($p=0,15$) [15, 33].

Wytyczne ATA oraz rekomendacje Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych wyróżniają kliniczne i ultrasonograficzne cechy zwiększonego ryzyka złośliwości zmian ogniskowych tarczycy [15]. W przeprowadzonym badaniu każdej spośród wyżej wymienionych cech przypisano 1 punkt, po czym zsumowano je i porównano średnią wartość punktową w obu grupach. Średnio więcej cech zwiększonego ryzyka złośliwości stwierdzono w grupie 2 (1,4 vs. 1,29), przy czym nie uzyskano istotności statystycznej ($p=0,65$).

Obecność komórek oksyfilnych w bioptowanych zmianach ogniskowych tarczycy stanowi powszechnie uznany czynnik ryzyka nowotworu złośliwego [15,35]. W przypadku populacji polskiej co najmniej 15% takich guzów okazuje się być RT, natomiast w populacji ogólnej odsetek ten sięga nawet 40%. Chorzy z takim rozpoznaniem cytologicznym powinni być kwalifikowani do leczenia operacyjnego. U chorych z wynikiem BACC *podejrzenie nowotworu z komórek Hurthle'a* stwierdzono częstsze występowanie raka tarczycy, lecz nie wykazano istotności statystycznej (55,6% vs 45,7%, $p=0,075$).

Z uwagi na brak możliwości przedoperacyjnego odróżnienia raka od gruczolaka pęcherzykowego tarczycy wielu autorów poszukiwało klinicznych cech związanych z wyższym ryzykiem złośliwości w tej grupie chorych. Niektóre doniesienia sugerują stratyfikację nowotworów pęcherzykowych wyróżniając zmiany wysokiego ryzyka, które

Tabela III. Wynik badania histopatologicznego.

	Grupa 1 N=92	Grupa 2 N=18
Wynik badania histopatologicznego	Gruczolak pęcherzykowy = 45	Rak brodawkowaty, wariant klasyczny = 6, wariant pęcherzykowy = 6
	Wole guzkowe = 36	Rak pęcherzykowy = 5
	Przewlekłe zapalenie = 11	Rak niskozróżnicowany = 1

Tabela IV. Czynniki ryzyka raka tarczycy

	Grupa 1	Grupa 2	p
Płeć (M/K)	12/80	3/15	0,31
Średni wiek [lata]	55,4 (±19,1)	53,1 (±17,6)	0,58
Średnia liczba czynników ryzyka złośliwości klinicznych i USG	1,29 (± 0,91)	1,4 (± 1,03)	0,65
Choroba Hashimoto [n (%)]	29/92 (31,5)	6/18 (33,3)	0,55
Rozpoznanie cytologiczne – pęcherzykowy/ Onkocyтары [n,%]	50/42 (54,3)	8/10 (44,4)	0,075
Średnica guza [mm]	19,4 (±11,2)	14,5 (± 9,7)	0,15
Razem	N= 92	N= 18	

Tabela V. Ryzyko względne raka tarczycy.

Cecha	Liczba chorych	Ryzyko złośliwości (n = 18)	
		Przedział ufności (95% CI)	P
Płeć			
Mężczyzna	15	0,9 (0,85 – 1,71)	0,31
Kobieta	95	1,00	
Wiek			
Ponad 55 lat	51	0,76 (0,64 – 1,59)	0,61
Poniżej 55 lat	69	1,00	
Choroba Hashimoto			
Tak	35	0,94 (0,91 – 1,18)	0,55
Nie	75	1,00	
Średnica guza			
Ponad 4 cm	12	1,34 (0,83 – 1,67)	0,47
Poniżej 4cm	98	1,00	
Podjęzienie npl z komórek Hürthle'a			
Tak	52	1,05 (0,89 – 1,21)	0,075
Nie	58	1,00	
Suma klinicznych i ultrasonograficznych cech ryzyka złośliwości			
1 lub więcej	87	1,46 (0,89 – 1,74)	0,23
0	23	1,00	

należy poddać operacji oraz niskiego ryzyka złośliwości, dla których obserwacja będzie właściwym postępowaniem [15]. Istotne znaczenie ma średnica zmiany. RT występuje częściej w guzach pęcherzykowych przekraczających >3–4 cm w największym wymiarze. Baloch i wsp., oprócz średnicy, do czynników ryzyka, zaliczyli płeć męską oraz wiek >40 lat, z kolei Davis i wsp., dodatkowo wykazali wpływ radioterapii okolicy głowy i szyi na występowanie RP [13,34].

Średnica guza odgrywa istotną rolę również w przypadku podejrzenia nowotworu z komórek Hurthle'a. Według

pracy Bronner i LiVolsi zmiany przekraczające 4 cm w 80% mają charakter złośliwy [35].

W celu stratyfikacji ryzyka RT można wykorzystać badania obrazowe. Wytyczne ATA z 2015 roku podkreślają wysoką wartość USG tarczycy w ocenie zmian o nieokreślonym potencjale złośliwości [36]. W zależności od doniesień do cech zwiększających ryzyko złośliwości zalicza się: mikrozwapnienia, kształt zmiany "wyższy niż szerszy", nieregularny brzeg, lity charakter, brak halo oraz hypoechogeniczność [37]. Na podstawie metaanalizy 9 badań obserwacyjnych Remonti i wsp. wykazali, że nie ma pojedynczej cechy w USG,

która w przypadku nieokreślonej biopsji charakteryzowałaby się akceptowalną dokładnością [38].

Liczne doniesienia wskazują na potrzebę wprowadzenia kryteriów ultrasonograficznych u chorych z nieokreśloną BACC, które pozwoliłyby na stratyfikację w obrębie tej grupy [39, 40]. Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne zaproponowało system punktowy oparty na 5 cechach. Zmiany ogniskowe zostają zaklasyfikowane do odpowiedniej kategorii na podstawie liczby punktów otrzymywanych za określone cechy: TR2 (2 pkt); TR3 (3 pkt); TR4 (4–6 pkt, TR4a – 4 pkt, TR4b – 5 pkt, TR4c – 6 pkt) i TR5 (≥ 7 pkt) [41, 42]. Oba modele (według ATA oraz ACR) zostały porównane w pracach Middletona i wsp. oraz Barbosa i wsp. Autorzy konkludują, że zmiany ogniskowe zweryfikowane jako podejrzenie nowotworu pęcherzykowego z wysokim ryzykiem złośliwości na podstawie kryteriów ATA 2015 lub wynikiem 4b/4c/5 według ACR TI-RADS wiążą się z gorszym rokowaniem i stanowią wskazanie do leczenia operacyjnego. W przypadku mniejszego ryzyka złośliwości można rozważyć badania molekularne (jednak metody te są drogie i w Polsce nier refundowane) [41, 42].

Postępy w dziedzinie biologii molekularnej zostały wykorzystane w diagnostyce nowotworów pęcherzykowych tarczycy. Badania molekularne pozwalają na rozróżnienie łagodnych i złośliwych guzów, zwłaszcza w sytuacji niejednoznacznego wyniku badania cytologicznego (według klasyfikacji Bethesda kategoria III–V) poprzez wykrywanie mutacji typowych dla RT [43, 44]. Wyróżnia się 2 ścieżki diagnostyczne, które wynikają z charakterystyki stosowanych testów. W przypadku niewielkiego ryzyka raka stosuje się testy wykluczające. Zalicza się do nich *Afirma Gene Expression Classifier* (GEC), który dostarcza firma Veracyte. Najnowsza wersja testu charakteryzuje się czułością 91,1% oraz specyficznością 68,3% [44]. Jeżeli ryzyko raka jest wysokie, należy wykonać test potwierdzający, np. ThyroSeq V3 Genomic Classifier, który charakteryzuje się czułością 94%, specyficznością 82%, wartością predykcyjną ujemną 97% i wartością predykcyjną dodatnią 66%. Zastosowanie testu ThySeq V3 pozwala uniknąć diagnostycznego zabiegu operacyjnego u ponad 60% [45].

Doniesienia z ostatnich lat pokazują, że diagnostyka zmian pęcherzykowych tarczycy jest tematem otwartym. Pomimo postępu w dziedzinie badań obrazowych, biologii molekularnej oraz immunohistochemii, znaczny odsetek chorych wymaga zabiegu operacyjnego w celu wykluczenia nowotworu złośliwego. Wobec inwazyjności, potencjalnych powikłań oraz wysokich kosztów diagnostyczny zabieg operacyjny nie jest optymalnym rozwiązaniem, jednak na dzień dzisiejszy pozostaje postępowaniem z wyboru. Wymienione niedogodności mogłyby zostać wyeliminowane dzięki badaniom molekularnym. Koszty, jakie trzeba ponieść są niższe, niż w przypadku zabiegu operacyjnego, natomiast mniej opłacalne jest wykonywanie ich u każdego chorego z rozpoznaniem cytologicznym Bethesda IV. Kluczowym wydaje się wyselekcjonowanie cech klinicznych i ultrasonograficznych, w przypadku których testy molekularne będą miały najwyższą wartość diagnostyczną i opłacalność.

W badaniu Autorów nie wyselekcjonowano czynników ryzyka, które wiązałyby się z niskim ryzykiem nowotworu złośliwego u chorych z wynikiem BACC *podejrzenie nowo-*

tworu pęcherzykowego. Z jednej strony ograniczenie badania stanowi niewielka liczebność analizowanej grupy. Z drugiej strony należy podkreślić trudności w pozyskiwaniu materiału związane z charakterem zmian. Szerokie spektrum rozpoznań histopatologicznych odpowiadających kategorii IV według klasyfikacji Bethesda czyni tę grupę niejednorodną, co utrudnia wyszukanie czynników ryzyka różnicujących np.: raka i gruczolaka pęcherzykowego. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań uwzględniających większe grupy chorych, zwłaszcza do czasu powszechnego wprowadzenia badań molekularnych lub innych testów o wysokiej trafności diagnostycznej

PIŚMIENNICTWO

1. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955;15(10):1270–80.
2. Singer PA. Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996;29(4):577–91.
3. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994;154(16):1838–40.
4. Cases JA, Surks MI. The changing role of scintigraphy in the evaluation of thyroid nodules. *Semin Nucl Med.* 2000;30(2):81–7.
5. Borget I, Vielh P, Leboulleux S, et al. Assessment of the cost of fine-needle aspiration cytology as a diagnostic tool in patients with thyroid nodules. *Am J Clin Pathol* 2008;129:763–771.
6. Mahony GT, Mahony BS. Low nondiagnostic rate for fineneedle capillary sampling biopsy of thyroid nodules: a singular experience. *J Ultrasound Med* 2013;32:2155–2161.
7. Choi YS, Hong SW, Kwak JY, et al. Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second fine needle aspiration for thyroid nodules. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2304–2309.
8. Ali SZ, Cibas ES. Editors. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2nd edition. New York: Wiley, 2017.
9. Cross P, Chandra A, Giles T, et al. Guidance on the reporting of thyroid cytology specimens. 2nd edition. London, United Kingdom: Royal College of Pathologists, 2016.
10. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, et al editors. World health organization classification of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC, 2017:65–142.
11. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of “follicular neoplasm”: A gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26:41–44.
12. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid* 1998;8:377–383.
13. Baloch ZW, Hendreen S, Gupta PK, et al. Interinstitutional review of thyroid fine-needle aspirations: Impact on clinical management of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 2001;25:231–234.
14. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:361–400.
15. Jarzab B., Dedećus 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.
16. Inabnet WB 3rd, Palazzo F, Sosa JA, et al. Correlating the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology with Histology and Extent of Surgery: A Review of 21,746 Patients from Four Endocrine Surgery Registries Across Two Continents. *World J Surg.* 2020;44(2):426–435.

17. Kilfoy BA, Devesa SS, Ward MH, et al. Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancers of the thyroid gland. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009;18:1092–1100.
18. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988–2005. *Cancer.* 2009;115:3801–3807.
19. Piccardo A, Puntoni M, Treglia G, et al. Thyroid nodules with indeterminate cytology: prospective comparison between 18F-FDG-PET/CT, multiparametric neck ultrasonography, 99mTc-MIBI scintigraphy and histology. *Eur J Endocrinol* 2016;174:693–703.
20. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen veränderung der schilddrüse strumal lymphomatosa. *Arch Klin Chirurgie* 1912; 97: 218–48 (translated in Levit T. The thyroid: a physiological, clinical and surgical study. London: E. & S. Livingston, 1954 p. 547–61).
21. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in United States, 1973–2002. *JAMA.* 2006;295:2164–2167.
22. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg.* 1955;2:291–7.
23. Konturek A, Barczyński M, Wierchowski W, et al. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;3:389–94.
24. Liu X, Zhu L, Cui D, et al. Coexistence of histologically confirmed Hashimoto's thyroiditis with different stages of papillary thyroid carcinoma in a consecutive Chinese cohort. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:769294.
25. Paparodis R, Imam S, Todorova-Koteva K, et al. Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer. *Thyroid.* 2014;7:1107–14.
26. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation?. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):474–482.
27. Resende de Paiva C, Grønhoj C, Feldt-Rasmussen U, von Buchwald C. Association between Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer in 64,628 Patients. *Front Oncol.* 2017;7:53.
28. Lai X, Xia Y, Zhang B, et al. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk. *Oncotarget.* 2017;8(37):62414–62424.
29. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid.* 2010;8:885–91.
30. Rago T, Fiore E, Scutari M, et al. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:763–770.
31. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: A qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:773–803.
32. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:809–814.
33. Cavallo A, Johnson DN, White MG, et al. Thyroid nodule size at ultrasound as a predictor of malignancy and final pathologic size. *Thyroid* 2017;3:641–650
34. Davis NL, Gordaon M, Germann E, et al. Clinical parameters predictive of malignancy of thyroid follicular neoplasms. *Am J Surg* 1991;161:567–569.
35. Bronner MP, LiVolsi VA. Oxyphilic (Askanazy/Hurthle cell) tumors of the thyroid: microscopic features predict biologic behaviour. *Surg Pathol* 1988;1:137–50.
36. 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.
37. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACRTI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):587–595.
38. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid.* 2015;25(5):538–550.
39. Trimboli P, Deandrea M, Mormile A, et al. American Thyroid Association ultrasound system for the initial assessment of thyroid nodules: use in stratifying the risk of malignancy of indeterminate lesions. *Head Neck.* 2018;40(4):722–727.
40. Tang AL, Falciglia M, Yang H, et al. Validation of American Thyroid Association ultrasound risk assessment of thyroid nodules selected for ultrasound fine-needle aspiration. *Thyroid.* 2017;27(8):1077–1082.
41. Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, et al. Comparison of performance characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Thyroid Radiology TI-RADS, and American Thyroid Association guidelines. *Am J Roentgenol.* 2018;210(5):1148–1154.
42. Barbosa TLM, Junior COM, Graf H, et al. ACR TI-RADS and ATA US scores are helpful for the management of thyroid nodules with indeterminate cytology. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):112.
43. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:569–580.
44. Bode-Lesniewska B, Cochand-Priollet B, Straccia P, et al. Management of thyroid cytological material, preanalytical procedures and bio-banking. *Cytopathology* 2019;30:7–16.
45. Patel KN, Angell TE, Babiarz J, et al. Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Surg* 2018; 153:817–24.

ORCID i wkład autorów

Jarosław Świrta 0000-0001-6353-0162 ^{A,B,C,D,E,F}

Michał Romaniszyn ^{A,B,C,E}

Marcin Barczyński ^{A,B,C,E,F}

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Jarosław Szymon Świrta

ul Kuźnicy Kołtająowskiej 16a/35, 31-234 Kraków, Polska

tel.: 502 182 963

e-mail: swirtaszymon@gmail.com

Nadesłano: 18.03.2020

Zaakceptowano: 03.06.2020