

I. GUZY TARCZYCY

Guzy tarczycy – wprowadzenie

Aldona Kowalska

WSTĘP

Tarczycą jest narządem położonym powierzchownie i wszelkie zmiany ogniskowe mogą być łatwo rozpoznawane. Szacuje się, że w całej populacji u 4–7% osób guzki są wyczuwalne podczas badania przedmiotowego. Zastosowanie USG do oceny tarczycy powoduje znaczny wzrost rozpoznań zmian ogniskowych, sięgający 40–67% badanych, co jest porównywalne do częstości występowania guzków w badaniach autopsyjnych.

Niejednokrotnie tarczycę poddaje się badaniu obrazowemu w celu oceny innych sąsiadujących narządów i przypadkowo wykrywa się w niej zmiany ogniskowe; dla takich guzków stosowane jest określenie „incidentaloma”. Ocenia się, że rozwój technik obrazowych, takich jak tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny, przyczynił się do 2–3-krotnego zwiększenia rozpoznawalności zmian w tarczycy. Częstotliwość występowania guzków tarczycy jest większa u kobiet, wzrasta z wiekiem i jest szczególnie duża na terenach niedoboru jodu.

Guz tarczycy stwierdzony palpacyjnie lub w różnych badaniach obrazowych musi być oceniony w USG. U każdego chorego z rozpoznany guzkiem tarczycy należy ocenić stan czynnościowy gruczołu (TSH, fT_4 , fT_3), występowanie objawów uciskowych związanych z guzem (RTG szyi i klatki piersiowej) oraz wykluczyć proces złośliwy. Zdecydowana większość wykrywanych zmian ogniskowych tarczycy to zmiany łagodne.

Ryzyko występowania raka w guzkach tarczycy ocenia się na 1–5%. Jest ono takie samo w guzku tej samej wielkości, niezależnie czy jest on wyczuwalny palpacyjnie, czy tylko widoczny w USG. Testy do diagnostyki onkologicznej musi cechować wysoka wartość predykcyjna wyniku ujemnego (NPV), czyli wynik ujemny testu powinien z bardzo dużym prawdopodobieństwem wykluczać raka.

Obecnie złotym standardem diagnostyki guzków jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą USG (BACC), zalecana we wszystkich klinicznie istotnych guzach tarczycy. BACC ma ograniczenia w jednoznacznej ocenie charakteru guzków pęcherzykowych, w przypadku których pewne rozpoznanie uzyskuje się dopiero po badaniu histopatologicznym wyciętego guza. Dla tego typu guzków poszukuje się dodatkowych metod diagnostycznych. Ostatnio duże nadzieje wiąże się z testami opartymi na analizie profilu molekularnego guza, ale w Polsce nie są one wciąż dostępne.

RODZAJE GUZKÓW TARCZYCY

Zmianą ogniskową tarczycy określa się każdy obszar widoczny w badaniu USG, który różni się od otaczającego miększu tarczycy. Takie zmiany mogą występować

pojedynczo lub być mnogie, w tarczycy powiększonej lub prawidłowej wielkości. Nie jest to rozpoznanie jednej choroby, ale przejaw wielu różnych chorób tarczycy.

Guzki tarczycy są objawem wielu różnych chorób tarczycy: od zmian hiperplastycznych, poprzez zapalne, nowotwory łagodne, aż do nowotworów złośliwych (tab. 1). Zmiany ogniskowe o różnym charakterze mogą współistnieć ze sobą.

Tabela 1. Rodzaje guzów tarczycy

| Hiperplastyczne | Zapalne | Nowotworowe |
|-----------------|---------|---|
| | | Łagodne: gruczolaki pęcherzykowe gruczolaki z komórek Hürthla |
| | | Złośliwe: rak brodawkowy rak pęcherzykowy rak z komórek Hürthla rak rdzeniasty rak anaplastyczny chłoniak przerzuty innych nowotworów inne rzadkie nowotwory złośliwe |

Zmiany ogniskowe nienowotworowe

Zmiany ogniskowe w tarczycy mogą wynikać z hiperplazji komórek spotykanej zarówno po częściowej operacji jako reakcja na zwiększoną stymulację przez hormon tyreotropowy (TSH), jak również w tarczycach bez wcześniejszej interwencji chirurgicznej. Czynnikiem stymulującym, oprócz TSH, mogą być inne czynniki wzrostowe, np. IGF-1 u chorych z akromegalią czy zawarte w spożywanych roślinach związki wolotwórcze. Guzki rozrostowe nie mają własnej torebki, natomiast w badaniach molekularnych cechuje je poliklonalność (wywodzą się z wielu różniących się komórek). Obraz guzków tarczycy mogą dawać nacieki zapalne, widoczne w ostrym, podostrym oraz przewlekłym zapaleniu gruczolu.

Zmiany ogniskowe nowotworowe

Obserwowane w badaniu USG guzki mogą być lite, torbielowate lub torbielowato-lite. Wnikliwa ocena ich cech ultrasonograficznych pozwala na stopniowanie ryzyka złośliwości guza i typowanie zmian do biopsji cienkoigłowej.

W badaniu scyntygraficznym, zależnie od stopnia gromadzenia znacznika, guzki określa się jako gorące, ciepłe lub zimne. Guzki gorące gromadzą izotop intensywnie – szczególnie często takie guzki występują u kobiet >40 r.ż., zwłaszcza na terenach niedoboru jodu, bardzo rzadko są nowotworami złośliwymi, często ich występowanie powoduje nadczynność tarczycy. Guzki gorące stanowią 3–20% wszystkich obrazowanych w scyntygrafii. Około 80% guzków w badaniu scyntygra-

ficznym ma cechy guzków zimnych, czyli nie mają zdolności kumulowania znaczących izotopowych. Ryzyko złośliwości w takich guzkach oceniane jest na ok. 10%.

Należy pamiętać, że torbiel prosta będzie w badaniu scyntygraficznym ogniskiem zimnym, a ryzyko złośliwości w torbieli oceniane jest na <1%. Znajomość obrazu USG znacznie pomaga zatem w interpretacji wyników scyntygraficznych guzków tarczycy.

Pod względem histologicznym łagodne guzy to gruczolaki (gruczolak pęcherzykowy, gruczolak z komórek Hürthla), natomiast guzy złośliwe w ponad 85% stanowią zróżnicowane raki tarczycy wywodzące się z komórek pęcherzykowych (rak brodawkowaty, pęcherzykowy, rak z komórek Hürthla). Inne typy raka, występujące o wiele rzadziej to: wywodzący się z komórek okołopęcherzykowych C rak rdzeniaisty tarczycy, rak anaplastyczny, chłoniak czy nowotwory przerzutowe do tarczycy.

W ostatniej klasyfikacji WHO guzów tarczycy z 2017 r. znalazła się grupa guzów o bardzo niskim lub wątpliwym potencjale złośliwości, kodowana symbolem /1 przeznaczonym dla guzów granicznych lub o niepewnym przebiegu klinicznym:

- guz beleczkowy szkliewiący
- guz pęcherzykowy o niepewnym potencjale złośliwości
- dobrze zróżnicowany guz o niepewnym potencjale złośliwości
- nowotwór pęcherzykowy o jądrach komórkowych przypominających raka brodawkowatego (NIFTP – non invasive thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features).

DIAGNOSTYKA GUZÓW TARCZYCY

Wywiad

Zgłaszane objawy, takie jak chrypka, zaburzenia połykania, obserwowany przez chorego szybko powiększający się guz lub naciek na szyi, przemawiają za złośliwym, inwazyjnym charakterem guza. Sam fakt powiększania się guza nie stanowi o zwiększonym ryzyku złośliwości, ponieważ ponad 80% łagodnych guzków ma skłonność do zwiększania swojej objętości w czasie (przyrost objętości ponad 15% w ciągu 5 lat obserwacji).

Dane mające znaczenie dla oceny ryzyka onkologicznego obejmują przebyłą w przeszłości radioterapię okolicy tarczycy oraz kontakt z radioaktywnymi izotopami jodu w dzieciństwie, będące czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia raka brodawkowatego tarczycy. Rodzinny wywiad w kierunku raka rdzeniaistego tarczycy czy pheochromocytoma nakazuje diagnostykę w kierunku raka rdzeniaistego tarczycy. W tym przypadku podczas diagnostyki należy pamiętać o możliwości wykorzystania oznaczeń stężenia kalcytoniny zarówno w surowicy, jak i w popłuczynach z igły biopsyjnej oraz o wykonaniu badań molekularnych onkogenu *RET*. Od 3% do 10% raków brodawkowatych tarczycy ma także podłoże rodzinne, zatem ważną jest informacja o występowaniu tego typu nowotworu w rodzinie. Znaczenie ma także wywiad w kierunku rodzinnego występowania kilku nowotworów: raków tarczycy, piersi lub jelita grubego, przemawiający za zespołem Cowden, zespołem Wernera, Carneya czy Gardnera.

Dane z wywiadu nakazujące większą czujność onkologiczną: chrypka, zaburzenia polykania, przebyta w przeszłości radioterapia okolicy tarczycy oraz kontakt z radioaktywnymi izotopami jodu w dzieciństwie, a także rodzinny wywiad w kierunku raka rdzeniastego lub zróżnicowanego. Wczesny (<20 r.ż.) lub starszy wiek (>60 r.ż.) pojawienia się guza w tarczycy to cechy zwiększonego ryzyka onkologicznego.

Badanie przedmiotowe

Badanie to obejmuje tarczycę i węzły chłonne szyi. Wyczuwalne zmiany twarde, nieprzesuwalne względem podłoża, zwykle są złośliwe. Najczęściej jednak badanie przedmiotowe nie przynosi rozstrzygających wyników i konieczne są badania dodatkowe.

Badania laboratoryjne

W każdym przypadku stwierdzenia guzków w tarczycy konieczne jest oznaczenie stężenia TSH. Stężenie niskie lub nieoznaczalne sugeruje obecność guzka nadczynnego, stanowi wskazanie do wykonania scyntygrafii tarczycy i podjęcia leczenia (w przypadku subklinicznej nadczynności tarczycy u osób młodych możliwa jest obserwacja i podjęcie leczenia, jeśli dojdzie do pełnoobjawowej nadczynności). Jeżeli w badaniu USG obecna jest pojedyncza zmiana ogniskowa, która odpowiada lokalizacyjnie guzkowi scyntygraficznie gorącemu, to ryzyko, że to guz złośliwy, jest bardzo małe. Wówczas można nie wykonywać biopsji tej zmiany. Jeśli jednak w USG obecne są inne zmiany ogniskowe, określane w badaniu scyntygraficznym jako zimne, należy je wskazać jako wymagające biopsji. Wysokie stężenie TSH, nawet z górnych zakresów wartości referencyjnych, wiąże się z większym ryzykiem złośliwego charakteru guzka i wyższym stadiem zaawansowania klinicznego raka.

Zdecydowana większość raków rdzeniastych tarczycy przebiega z podwyższonym stężeniem kalcytoniny, a niewydzielające kalcytoniny raki rdzeniaste są rzadkością. Oznaczenie stężenia tego hormonu jest przydatne w rozpoznawaniu raka rdzeniastego tarczycy, jednak przy interpretacji wyniku należy pamiętać, że 3–10% ludzi zdrowych ma wyniki wyższe niż górna wartość referencyjna. Wyższe wartości obserwuje się u mężczyzn, co jest zależne od liczby komórek C, istnieje też zmienność między stosowanymi metodami oznaczeń. Także dzieci do 3 r.ż., a zwłaszcza <6 miesiąca, mają istotnie wyższe stężenia kalcytoniny niż dorośli. Ponadto wiele chorób innych niż rak rdzeniasty tarczycy przebiega z podwyższonym stężeniem kalcytoniny, np. przewlekła niewydolność nerek, pierwotna nadczynność przytarczyc, autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy, rak płuca, rak prostaty, guzy neuroendokryne. Obecność przeciwciał heterofilnych oraz hiperplazja komórek C również mogą być przyczyną umiarkowanego wzrostu stężenia kalcytoniny i wyraźnego narastania jej stężenia po bodźcu stymulującym. Znaczenie hiperplazji komórek C jest niejasne z wyjątkiem chorych z rodzinnym rakiem rdzeniastym, gdzie hiperplazję traktuje się jako stan przednowotworowy. Dyskusyjne są także progi odcięcia dla wartości stężeń kalcytoniny uzyskiwanych po stymulacji wapniem czy pentagastryną, ponieważ

obserwuje się wartości nawet do 1500 pg/ml u mężczyzn i do 150 pg/ml u kobiet niemających raka rdzeniastego tarczycy. W publikacjach proponuje się progi odcięcia >184 pg/ml dla kobiet i >1620 pg/ml dla mężczyzn przy stosowaniu stymulacji wapniem. Od kilku lat pentagastryna w ogóle nie jest dostępna.

U chorych z innymi nowotworami będącymi przyczyną podwyższonego stężenia kalcytoniny nie obserwuje się wzrostu jej stężenia po stymulacji pentagastryną lub wapniem, przeciwnie niż ma to miejsce w raku rdzeniastym. Patrząc na powyższe trudności, nie dziwi, że rekomendacje dotyczące wykonywania tego badania są niejednoznaczne. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego (ETA – European Thyroid Association) opowiedziano się za oznaczeniami rutynowymi. Zgodnie z rekomendacjami polskimi takie oznaczenia powinno się przeprowadzać u chorych kierowanych na operację lub przy klinicznym podejrzeniu raka rdzeniastego, u nosicieli mutacji w onkogenie *RET*, a także jeśli wynik BACC wskazuje na zmianę pęcherzykową. Oznaczenie kalcytoniny w tych sytuacjach może wpłynąć na zakres planowanej operacji. Zespół ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (ATA – American Thyroid Association) ocenia, że nie ma wystarczających danych, aby wypowiadać się za lub przeciw rutynowym oznaczeniom. Wskazuje jednocześnie, że pewne grupy odnoszą korzyści z takiego badania, np. chorzy przed planowaną operacją tarczycy o mniejszym zakresie niż całkowite wycięcie tarczycy czy z wynikiem biopsji sugerującym podejrzenie złośliwości.

W przypadku uzyskania nieoczekiwanie niskich stężeń oznaczeń kalcytoniny u pacjentów z przerzutami raka rdzeniastego tarczycy wskazane jest oznaczenie stężenia kalcytoniny w 100- lub 1000-krotnym rozcieńczeniu surowicy, aby wyeliminować efekt haka.

Przedoperacyjna ocena stężenia tyreoglobuliny oraz przeciwciał przeciwtrzcycowych nie ma znaczenia dla oceny onkologicznej guza.

TSH

Stężenie TSH niskie lub nieoznaczalne wskazuje na obecność guzka nadczynnego, jest wskazaniem do wykonania scyntygrafii tarczycy i podjęcia leczenia lub aktywnej obserwacji. Jeśli w badaniu USG obecna jest pojedyncza zmiana ogniskowa i odpowiada ona lokalizacyjnie guzkowi scyntygraficznie gorącemu, to ryzyko, że to guz złośliwy, jest bardzo małe i można nie wykonywać biopsji zmiany. Natomiast jeżeli w USG obecne są inne zmiany ogniskowe, określane w badaniu scyntygraficznym mianem zimnych, należy je wskazać jako wymagające biopsji.

Kalcytonina

Zdecydowana większość raków rdzeniastych tarczycy przebiega z podwyższonym stężeniem kalcytoniny, a niewydzielające kalcytoniny raki rdzeniaste są rzadkością.

Tyreoglobulina

Przedoperacyjna ocena stężenia tyreoglobuliny nie ma znaczenia dla oceny onkologicznej guza.

Piśmiennictwo

1. Bisi H, Fernandes VSO, Asato de Camargo RY, et al. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. *Cancer* 1989;64:1888-93.
2. Colombo C, Verga U, Mian C, et al. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:905-13. doi: 10.1210/jc.2011-2033.
3. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:989-95.
4. 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.
5. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24:102-32.
6. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A 'normal' finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56:531-8.
7. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, et al. 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;93:809-14.
8. 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;69:34-74. 10.5603/EP.2018.0014.
9. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules – managing an epidemic. *J Clin Endoc Metab* 2002;87:1938-40.
10. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610. doi:10.1089/thy.2014.0335.
11. Yoon DY, Chang SK, Choi CS, et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:810-5.
12. Youser DM, Huang T, Loevner LA, et al. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1423-8.

Badania obrazowe

Jacek Heciak

BADANIE ULTRASONOGRAFICZNE TARCZYCY

Tarczycza leży powierzchownie, jest więc dostępna zarówno do badania palpacyjnego, jak i ultrasonograficznego (USG).

USG to podstawowa, szeroko stosowana i bardzo przydatna metoda oceny guzków tarczycy. Jest badaniem nieinwazyjnym, niedrogim, może być w razie potrzeby wielokrotnie powtarzana. Ograniczeniem USG jest dość duża subiektywność w ocenie echogeniczności, unaczynienia czy pomiarach wielkości guzków, a także brak możliwości oceny zmian położonych zamostkowo. Aparat ultrasonograficzny do badania tarczycy musi być wyposażony w głowicę liniową o częstotliwości 7–12 MHz. Do oceny łoży po zoperowanej z powodu raka tarczycy zaleca się sondy o wyższych częstotliwościach, najlepiej >12 MHz. Nowe aparaty mają często dodatkowo możliwość oceny twardości zmiany dzięki elastografii. Podstawową i nadal najistotniejszą techniką badania jest jednak ocena w skali szarości (B-mode). Inne techniki, jak opcje oparte na efekcie Dopplera (power doppler, color doppler) oraz elastografia, mają znaczenie pomocnicze.

Zwyczajowo zmianę wyczuwalną palpacyjnie i widoczną w badaniu ultrasonograficznym określamy jako guzek, natomiast jedynie widoczną w badaniu USG, a niedającą się zbadać palpacyjnie nazywamy zmianą ogniskową.

Określone cechy obrazu USG guzka/zmiany ogniskowej mogą świadczyć z dużym prawdopodobieństwem, że ma on charakter złośliwy lub łagodny, ale rozstrzygające jest badanie cytologiczne. Żadna pojedyncza cecha guzka nie wystarcza do oceny ryzyka złośliwości – potrzeba ich kilka, aby zwiększyć trafność oceny. Aby ułatwić komunikację radiologa i klinicysty oraz ograniczyć liczbę zbędnych biopsji, wprowadza się wystandaryzowane systemy opisu badania i kategoryzacji obrazów guzków.

System TIRADS

TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) to system opisów i dokumentacji badań USG tarczycy polegający na:

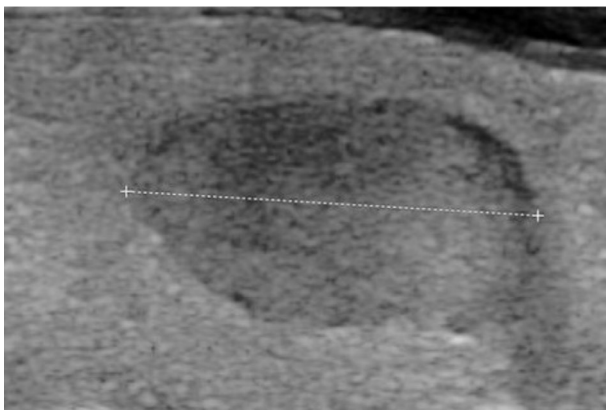
- wprowadzeniu słownika zmian patologicznych
- kategoryzacji wyników
- określeniu dalszego postępowania diagnostycznego i/lub terapeutycznego.

Leksykon zmian w systemie TIRADS

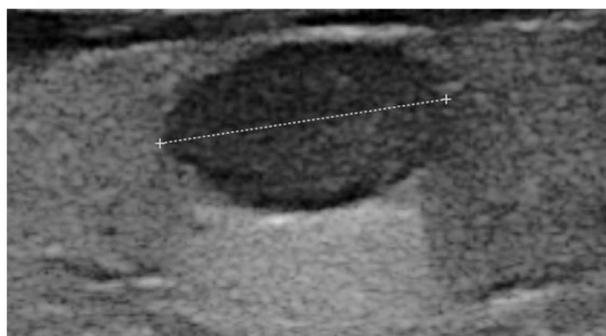
Zmiana ogniskowa/guzek

W badaniu ultrasonograficznym tarczycy nieprawidłowe zmiany morfologiczne występują pojedynczo lub mnogo w różnych kombinacjach jako:

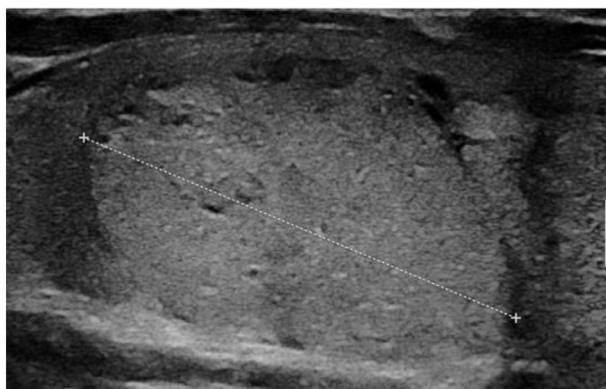
Rycina 1. Echogenicność: A. Zmiana normoechogeniczna; B. Zmiana hipoechogeniczna; C. Zmiana hiperechogeniczna



A



B



C

- lite (tkankowe)
- płynowe
- zwapnienia
- zwłóknienia.

Echogeniczność

Rodzaje:

- normoechogeniczna – jak prawidłowy mięsz tarczycy (ryc. 1A)
- hipoechogeniczna – niższa od prawidłowego miąższu tarczycy (ryc. 1B)
- hiperechogeniczna – wyższa od prawidłowego miąższu (ryc. 1C).

W przypadku echogeniczności obniżonej lub mieszanej porównujemy ją z miąższami podgnykowymi.

Granice

To bardzo ważny parametr przy ocenie ryzyka złośliwości. Gładkie i wyraźne granice mają częściej guzki o charakterze zmian łagodnych (ryc. 2A i 2C), natomiast zatarte, pozazębiane, zrazikowe, spikularne, kanciaste należą do zmian podejrzanych (ryc. 2B).

Objaw halo i naciek pozatarczycowy

Objaw halo to obniżenie echogeniczności wokół guzka. Wynika on z przebiegu okołoguzkowych naczyń krwionośnych lub uciśnięcia okolicznego miąższu przez guzek, co prowadzi do obrzęku (ryc. 2A i 2C). Zatarcie granic i brak objawu halo przemawiają za wzrostem naciekającym (ryc. 2B, D–F). Utrudniona ocena granic i objawu halo występują: gdy guzki nakładają się na siebie, znajdują się blisko torebki lub ją modelują oraz przy niejednorodnej echogeniczności guzka.

Mikrozwapnienia i makrozwapnienia

Mikrozwapnienia (o średnicy <1 mm) wykazują silny związek ze złośliwym charakterem zmian (ryc. 3C), makrozwapnienia (o średnicy >1 mm z następowym cieniem akustycznym) cechuje umiarkowana zgodność (ryc. 3B). W płynie koloidowym dochodzi do wytrącania się soli wapnia – w ultrasonografii widoczne są one w postaci drobnych hiperechogenicznych ech, za którymi pojawiają się drobne odbicia, zwane ogonem komety. Ten rodzaj zmian jest z kolei wykładnikiem łagodnego charakteru (ryc. 3A).