

původní práce

Ultrazvukové hodnocení uzlů štítné žlázy včetně shear wave elastografie

Assessment of thyroid nodules by ultrasonography including shear wave elastography

Zuzana Sedláčková¹, Jan Heřman², Tomáš Fürst¹, Richard Salzman², Miroslav Heřman¹

¹Radiologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

²Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Hlavní stanovisko práce

Přínos elastografických měření k diagnostice malignity uzlů štítné žlázy je sporný. Přestože výsledky měření bývají samy o sobě statisticky signifikantní, hodnocení klasických ultrazvukových parametrů je dostačující.

SOUHRN

Sedláčková Z, Heřman J, Fürst T, Salzman R, Heřman M. Ultrazvukové hodnocení uzlů štítné žlázy včetně shear wave elastografie

Cíl: Nalezení nejprínosnější kombinace parametrů pro určení malignity uzlu štítné žlázy a zhodnocení případného přínosu shear wave elastografie.

Metodika: Provedli jsme ultrazvukové vyšetření uzlů štítné žlázy u 89 pacientů indikovaných k biopsii. Hodnotili jsme epidemiologická a ultrazvuková data včetně elastografie.

Výsledky: Maligní uzly štítné žlázy převažovaly statisticky signifikantně u mužů a u pacientů se zvětšenými lymfatickými uzlinami. Maligní uzly byly neostře ohraničené, větší velikosti a s mikrokalcifikacemi. Při elastografických měřeních jsme u maligních uzlů naměřili statisticky signifikantně vyšší maximální tuhost a nižší minimální tuhost. Sensitivita a specifita ultrazvukových parametrů bez elastografie byla 86 % a 84 %, s přidáním elastografie se hodnoty nezměnily.

Závěr: Hodnocení klasických ultrazvukových parametrů bylo k určení diagnózy dostačující a přidání elastografických parametrů nepřineslo zlepšení.

Klíčová slova: štítná žláza, uzel, ultrazvuková elastografie.

Major statement

The benefit of ultrasonographic elastography in diagnosing malignant thyroid nodules is questionable. Despite the fact that the results of elastographic measurements alone tend to be statistically significant, the assessment of classic ultrasonographic parameters is sufficient.

SUMMARY

Sedláčková Z, Heřman J, Fürst T, Salzman R, Heřman M. Assessment of thyroid nodules by ultrasonography including shear wave elastography

Aim: To find the best combination of parameters for diagnosing malignant thyroid nodules and for the assessment of possible benefit of shear-wave elastography.

Methods: We performed an ultrasonographic examination of thyroid nodules in 89 patients indicated for biopsy. We evaluated epidemiologic and ultrasonographic data including elastography.

Results: Malignant thyroid nodules prevailed statistically significantly in men and in patients with enlarged lymph nodes. Malignant nodules had irregular margins, were bigger, and were associated with microcalcifications. We found statistically significantly higher stiffness and lower minimum stiffness in malignant tumors during elastographic measurements. The sensitivity and specificity of ultrasound parameters without elastography were 86% and 84%, respectively; the values did not change after adding elastography.

Conclusion: The assessment of classic ultrasonographic parameters was sufficient for diagnosis and the addition of elastographic parameters did not improve the results.

Key words: thyroid, nodule, ultrasonographic elastography.

Přijato: 15. 1. 2019.

Korespondenční adresa:

MUDr. Jan Heřman, Ph.D.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku FN
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
e-mail: jan.herman@fnol.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Práce byla podpořena granty AZV MZ
ČR16-31881A, MZ ČR RVO (FNOL, 00098892)
a RVO (LF UP 61989592).

ÚVOD

Dlouhodobě probíhají intenzivní výzkumy, které mají za cíl najít optimální parametry umožňující odlišit benigní uzel štítné žlázy od maligního bez nutnosti biopsie tenkou jehlou (FNAB). FNAB lze považovat za zlatý standard, její provedení je ale indikováno až u podezřelých uzlů. Klinický lékař z velké části spoléhá na radiologa, aby tyto podezřelé uzly identifikoval, což není vždy snadné. V posledních letech se dostal do popředí výzkum potenciálního přínosu elastografie.

Na téma elastografie u uzlů štítné žlázy již bylo publikováno značné množství článků. Problémem ovšem

je, že většina prací se zabývá pouze samotnou elastografií (ať už strain či shear wave) – zkoumá, zda jsou hodnoty odlišující benigní a maligní léze samy o sobě statisticky signifikantní. Vzhledem k tomu, že nikdo nepředpokládá, že elastografie klasické ultrazvukové parametry zcela nahradí, zásadní otázka zní, zda je přínosné přidání elastografického měření ke klasickému ultrazvukovému měření.

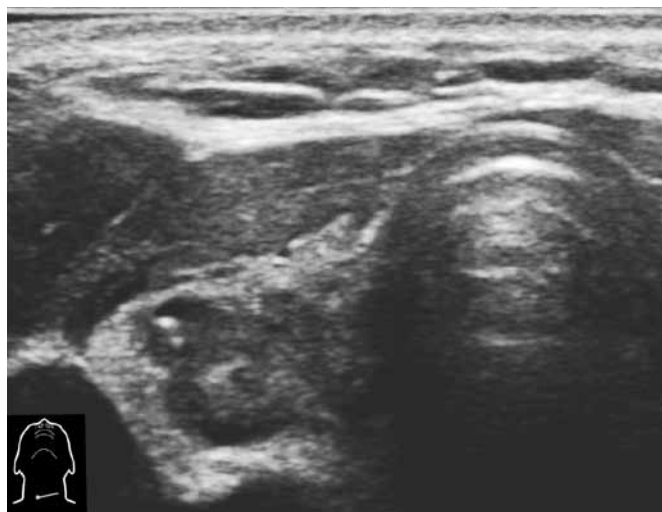
METODIKA

Provedli jsme prospektivní studii u pacientů s uzlem/uzly štítné žlázy indikovaných k biopsii tenkou jehlou

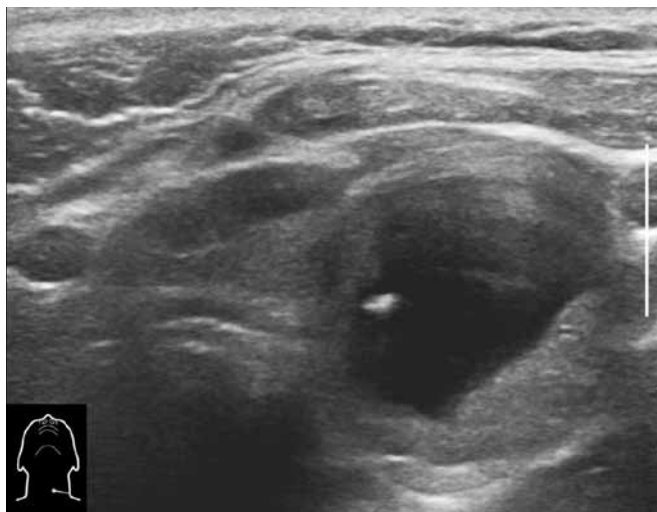
(FNAB) či tyreoidektomii. Vyšetřili jsme 89 pacientů (21 mužů a 68 žen, s věkovým rozmezím od 18 do 78 let, s průměrem 52,6 let), každý účastník podepsal písemný souhlas a studie byla schválena etickou komisí naší nemocnice.

Všechna vyšetření provedl stejný radiolog na přístroji Aixplorer US system (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, Francie) s lineární sondou 4–15 MHz. V rámci ultrazvukového hodnocení jsme se zaměřili na celkový objem štítné žlázy, zvětšené uzliny v okolí a charakteristiky uzlu. V případě nálezu více uzlů u jednoho pacienta jsme vyšetřili všechny uzly, nicméně v naší studii jsme zaznamenali hodnoty pouze největšího. Hodnotili jsme velikost

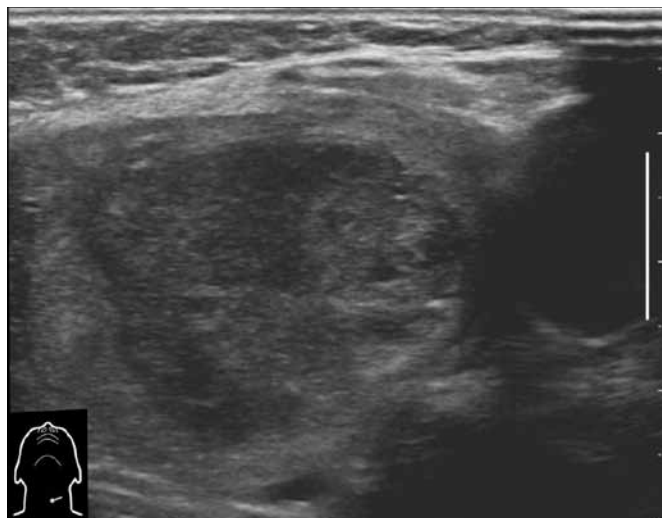
1a



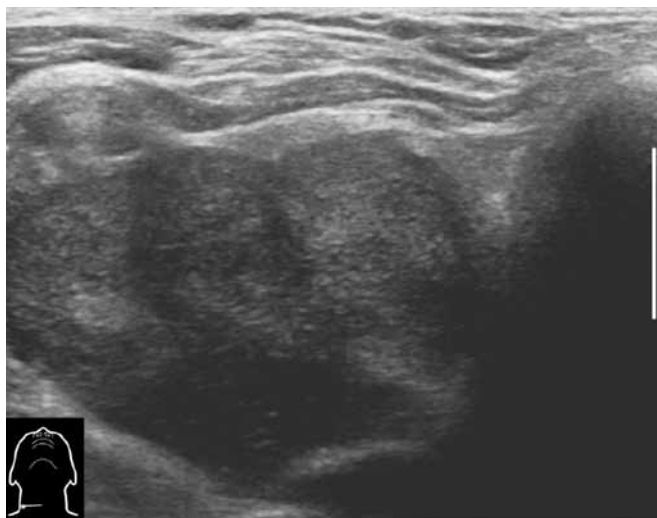
1b



1c

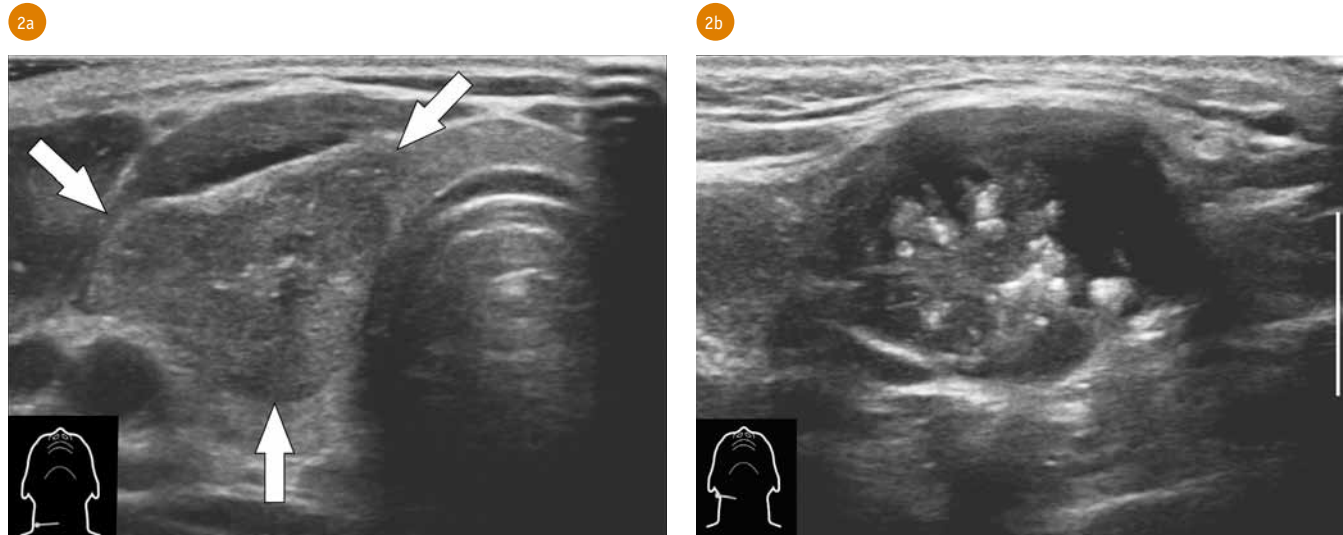


1d



1 Maligní tumory štítné žlázy, diferencované karcinomy: (a) papilární karcinom; (b) folikulární karcinom; (c) karcinom z Hürtleho buněk; (d) metastáza spinocelulárního karcinomu jícnu

Malignant tumors of the thyroid gland, differentiated tumors: (a) papillary thyroid carcinoma; (b) follicular thyroid carcinoma; (c) Hürtle cell carcinoma; (d) metastasis of esophageal squamous cell carcinoma



2 **Pacient s papilárním karcinomem:** (a) uzel s mikrokalcifikacemi v pravém laloku štítné žlázy (ohraničení uzlu vymezeno šipkami); (b) – zvětšené krční uzliny na krku

A patient with papillary carcinoma: (a) a nodule with microcalcifications in the right lobe of the thyroid gland (boards of the nodule marked with arrows); (b) enlarged lymph nodes in the neck

uzlu ve třech rovinách, nepravidelné ohrazení (ano/ne), homogenitu (ano/ne), převažující echogenitu (hyper/izo/hypo/anechogenní), mikrokalcifikace (ano/ne), vaskularizaci (normální/zvýšená) a elastografické hodnoty tumoru (průměrnou, minimální a maximální elasticitu s pomocí největší možné oválné ROI (region of interest), která nepřesahovala hranice léze a třemi menšími ROI – v nejměkčí a nejtužší oblasti a též centrálně, maximum a minimum odpovídaly nejvyšší, respektive nejnižší naměřené hodnotě v kterémkoliv z měření. Hodnotili jsme i elasticitu štítné žlázy v okolí tumoru. Zjištěné ultrazvukové parametry jsme korelovali s výsledky histologického vyšetření.

Vliv kategorických prediktorů (např. ohrazení nádoru, přítomnost kalcifikací atd.) na pravděpodobnost malignity jsme hodnotili pomocí chí-kvadrát testu v kontingenční tabulce nebo pomocí Fisherova faktoriálního testu, pokud byly četnosti v buňkách příliš nízké. Spojité prediktory (např. objem žlázy nebo věk pacienta) jsme hodnotili pomocí Kruskalova-Wallisova testu. Přidanou diagnostickou hodnotu elastografických parametrů jsme hodnotili následovně: Nejprve jsme pomocí multivariační logistické regrese vytvořili nejlepší prediktor malignity, který využíval jen klasické ultrazvukové parametry. Poté jsme z elastografických parametrů vybrali takový, který nejlépe diskriminoval benigní a maligní nálezy. Tento elastografický parametr jsme přidali do předchozího klasického klasifikátoru a pomocí ROC křivek zhodnotili jeho přínos.

VÝSLEDKY

Benigní uzly byly nalezeny u 67 pacientů, maligní u 22 pacientů (13 žen a 9 mužů). Konkrétně bylo diagnostikováno 18 papilárních karcinomů (z čehož v pěti případech šlo o mikrokarcinom), dva folikulární karcinomy, jeden karcinom z Hürthleho buněk a jedna metastáza spinocelulárního karcinomu jícnu (obr. 1).

Tabulka 1 shrnuje statisticky signifikantní parametry. Z epidemiologických parametrů byly věk, váha, výška a BMI nevýznamné. Maligní uzly statisticky signifikantně převažovaly u mužů (9 z 21 mužů mělo maligní uzel, oproti 13 ženám z 68). Nejlepšími ultrazvukovými parametry svědčícími pro

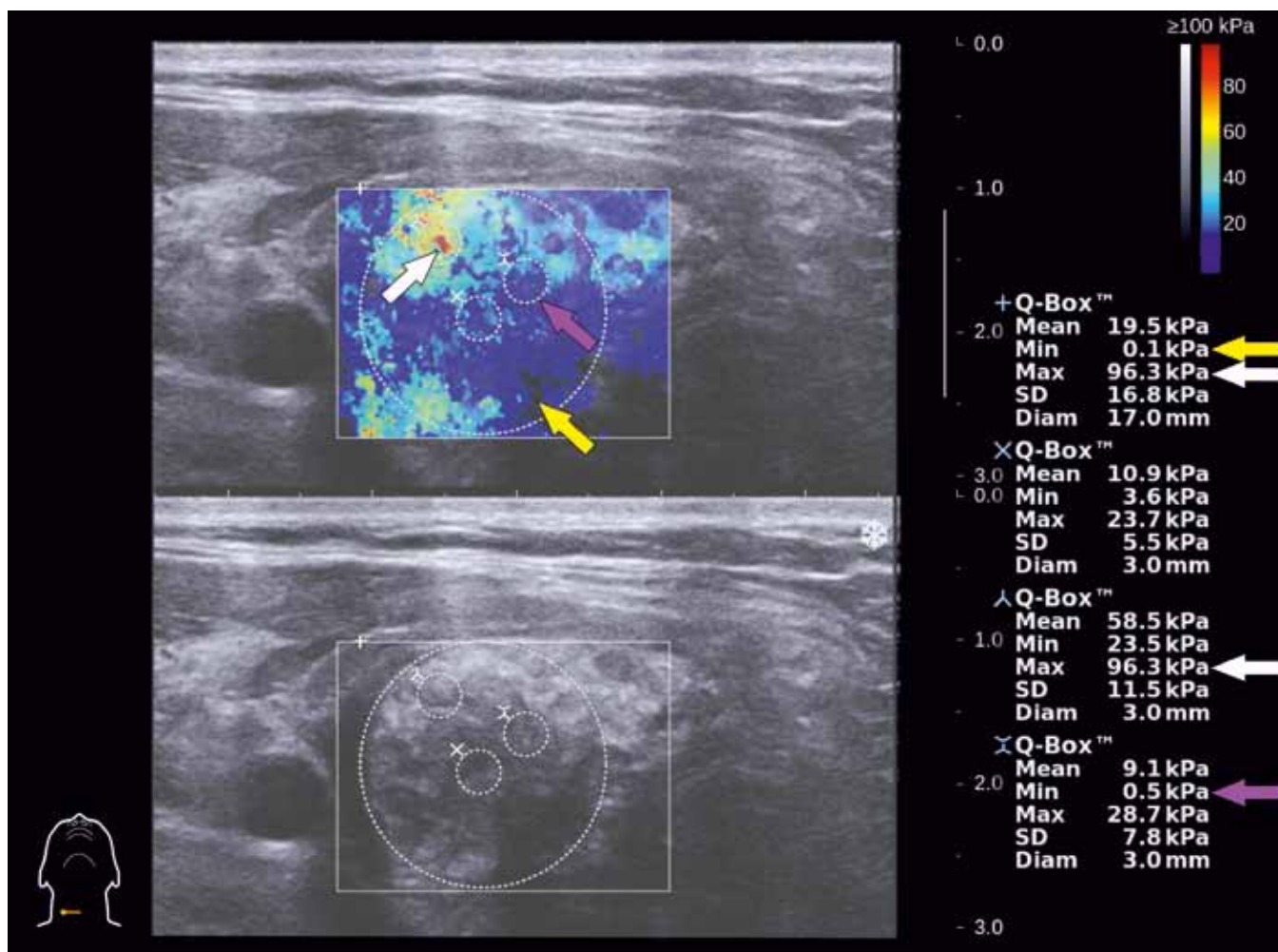
malignitu byla přítomnost mikrokalcifikací a zvětšení krčních uzlin (obr. 2). Homogenní echogenita byla hraniční významnosti. Izoechoenní uzly byly téměř vždy benigní ($p = 0,02$).

Následující parametry nebyly statisticky signifikantní: strana postižení (levá/pravá), nález více uzlů u jednoho pacienta, oboustranné postižení, kranio-kaudální velikost uzlu, celkový objem žlázy – který byl nicméně lehce vyšší u pacientů s maligním uzlem ($p = 0,16$). Zvýšená vaskularizace také nebyla statisticky významným parametrem, i když PS (maximální systolická rychlost) a ED (koncová diastolická rychlost) byly častěji nižší u benigních uzlů a RI (index rezistence) a PI (index pulzatility) byly častěji vyšší u maligních uzlů.

Tab. 1. Statisticky signifikantní parametry při hodnocení malignity uzlů štítné žlázy

Table 1. Parameters statistically significant for assessment of malignancy of thyroid nodules

Typ parametrů	Parametr	p
epidemiologický	mužské pohlaví	0,03
ultrazvukový	přítomnost mikrokalcifikací	< 0,0001
	zvětšené krční uzliny	< 0,0001
	neostře ohrazení	0,002
	velikost uzlu ventrodorzálně	0,03
elastografický	největší velikost uzlu	0,04
	homogenní echogenita	0,05
	vyšší maximální tuhost	0,03
	nízká minimální tuhost	0,02
	vyšší poměr max. a min. tuhosti	0,003



Z elastografických parametrů vyšly coby statisticky signifikantní vysoká maximální tuhost, nízká minimální tuhost a také jejich vzájemný poměr (obr. 3). Elasticita parenchymu štítné žlázy v okolí uzlu nebyla signifikantně změněna. V naší práci byla při výběru optimální prahové hodnoty maximální tuhosti 36,5 kPa senzitivita 95 % a specifita 45 %, případně pro získání vyšší specifity byla při prahové hodnotě maximální tuhosti 66,3 kPa senzitivita 45 % a specifita 84 %. Parametr vzniklý podílem maximální a minimální tuhosti měl senzitivitu 59 % a specifitu 78 % při výběru optimální prahové hodnoty 380.

Při tvorbě optimálního modelu multivariálních prediktorů nám ze skupiny statisticky signifikantních parametrů klasického ultrazvuku vyšla nejlépe kombinace velikosti uzlu, nepravidelného ohraničení (ano/ne) a přítomnosti mikrokalcifikací (ano/ne), s výslednou senzitivitou 86 % a specifitou 84 %. Echogenita a zvětšená uzliny vycházely v kombinaci s ostatními parametry nevýznamně. Elastografická měření

3 Objemný uzel pravého laloku štítné žlázy s mikrokalcifikacemi a nepravidelným ohraničením, elastograficky s vysokou maximální tuhostí 96,3 kPa (bílá šipka) a nízkou minimální tuhostí 0,1 kPa – přístrojové minimum v místě nezachycení signálu (žlutá šipka) a 0,5 kPa v plně vykreslené oblasti (fialová šipka) – papilární karcinom

A large nodule in the right lobe of the thyroid gland with microcalcifications, irregular margin, and high maximal stiffness 96.3 kPa (white arrow) and low minimal stiffness 0.1 kPa – the minimum of ultrasonographic machine in the area with no signal (yellow arrow) and 0.5 kPa in the fully displayed region (violet arrow) – papillary carcinoma

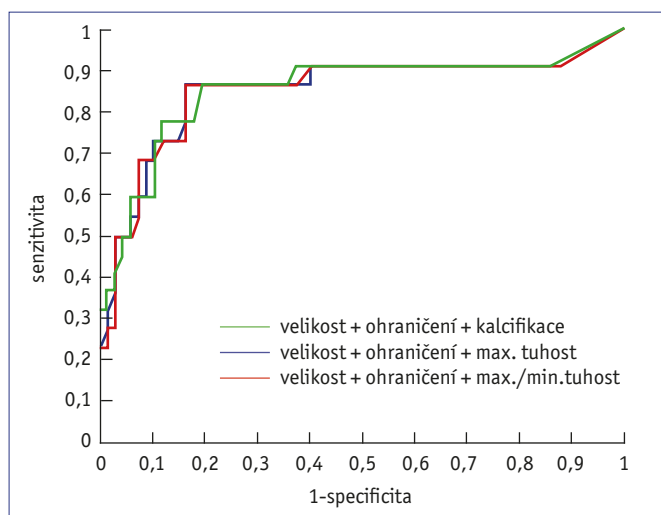
také nezlepšovala výsledky (graf 1), což je nejspíše dáno souvislostí vysoké tuhosti a přítomnosti mikrokalcifikací ($p = 0,0003$) (graf 2 a obr. 4).

DISKUSE

American Thyroid Association (1) a European Thyroid Association (2) považují za ultrazvukové známky uzlu podezřelého z malignity velikost nad 1 cm, přítomnost metastáz v krčních uzlinách, mikrokalcifikace, šíření uzlu mimo pouzdro žlázy a nižší echogenitu než infrahyoidní sval. Méně specifická kritéria jsou: chybějící anechogenní okraj – chybějící „halo“ okolo uzlu, špatné ohraničení okrajů, absence

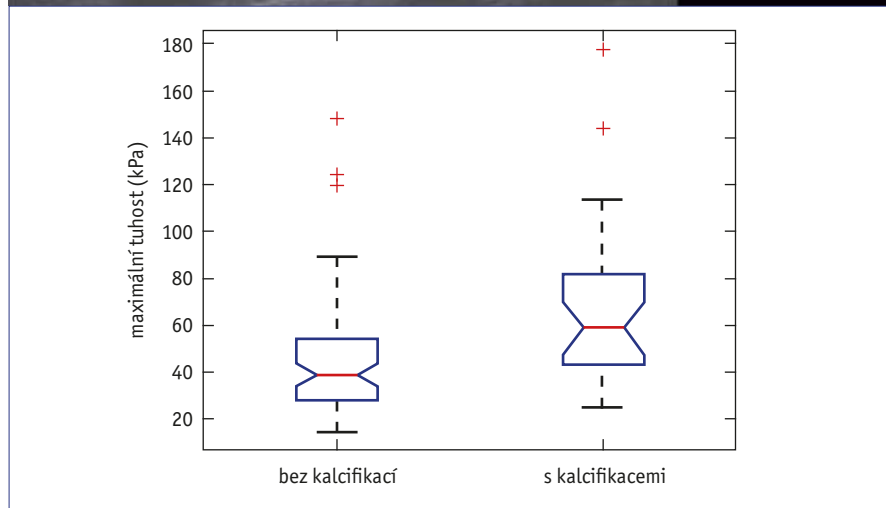
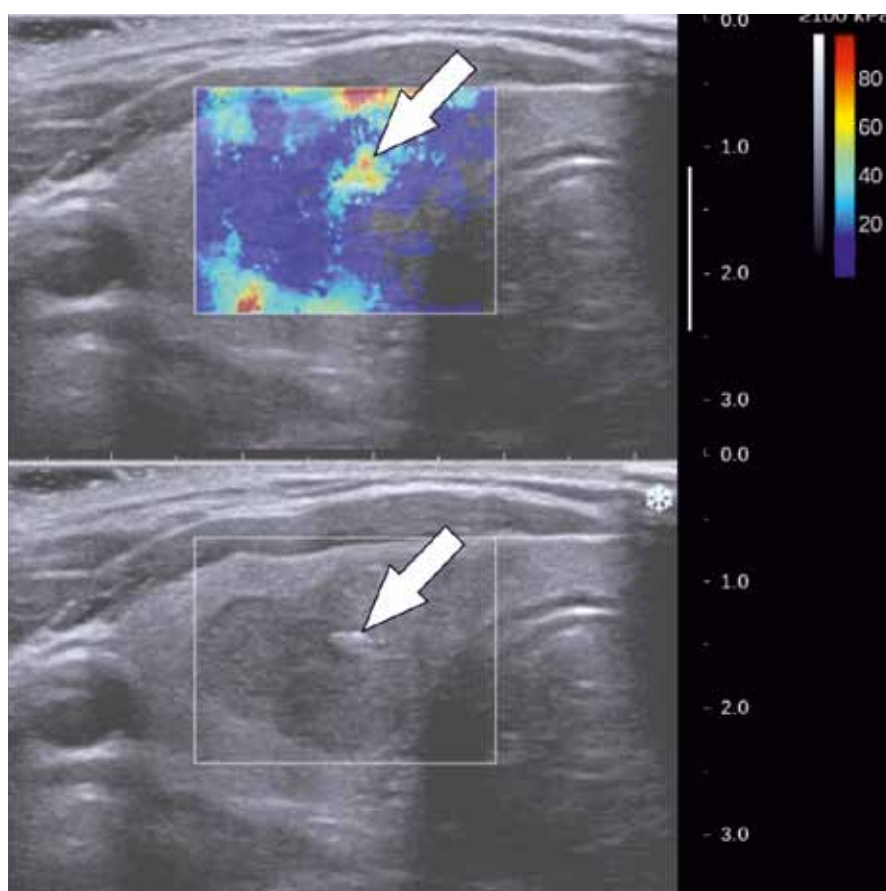
cystické složky a zvýšená centrální vaskularizace, čemuž námi zjištěné údaje ve většině případů odpovídaly.

V rámci zkoumání elastografie převažují studie využívající strain elastografii (byla k dispozici dříve). Metaanalýza z roku 2018 shrnuje výsledky 20 prací zaměřených na shear wave elastografii u maligních uzlů štítné žlázy (3). Jími vybrané studie měly sdruženou senzitivitu 68 % a specifitu 85 % (i když v některých pracích byly výsledky výrazně nižší – např. Park et al. (4) uvádějí hodnoty 43,6 % a 88,7 %). V naší práci byl z elastografických parametrů nejlepší podíl maximální a minimální tuhosti se senzitivitou 59 % a specifitou 78 %.



Graf 1. ROC křivky; přidání elastografických parametrů ke klasickým ultrazvukovým parametrům (modrá a červená křivka) nezměnilo statisticky významně původní výsledek (zelená křivka)

Graph 1. ROC curves; the addition of elastographic parameters to classic ultrasonographic parameters (blue and red curves) did not change the original result (green curve) in a statistically significant manner



4 a graf 2. Statisticky významný vztah vysoké tuhosti a přítomnosti kalcifikací ($p = 0,0003$). Na ultrazvukovém snímku je patrná tužší oblast v uzlu v místě kalcifikace (šipka).

and graph 2. A statistically significant correlation of high maximal stiffness and calcifications ($p = 0.0003$). There is an area with higher stiffness on the ultrasound image at the site of calcification (arrow).

Vzhledem k tomu, že v naší práci výrazně převažovaly pacientky nad pacienty (poměr mužů : ženy byl 0,3), zjišťovali jsme, zde se podobný jev objevil i v ostatních studiích. Osmnáct publikací uvádí rozložení pohlaví a vyjma jedné (5) byl vždy patrný převažující počet žen ve vyšetřovaném souboru pacientů. Tento poměr se pohyboval v rozmezí od 0,2 do 0,9 (4, 6).

Našli jsme šest článků, ve kterých autoři srovnávají standardní ultrazvukové vyšetření a vyšetření s přidáním shear wave elastografie. Veyrieres et al. (7) hodnotili přítomnost mikrokalcifikací, centrální vaskularizaci a maximální tuhost (hraniční hodnota 66 kPa). Sebag et al. (8) hodnotili hypoechogenitu, mikrokalcifikace, centrální vaskularizaci a maximální tuhost (s hranicí 65 kPa). Park et al. (4) hodnotili hypoechogenitu, neostré okraje, mikrokalcifikace, „delší než širší“ tvar a jednotlivé elastografické parametry – průměrnou tuhost s hranicí 85,2 kPa, maximální tuhost 94 kPa a minimální tuhost 54 kPa. V těchto třech pracích kombinace konvenčních

ultrazvukových parametrů a elastografie statisticky signifikantně zlepšila diagnostiku.

Kim et al. (9) hodnotili hypoechogenitu, neostré okraje, mikrokalcifikace, „delší než širší“ tvar a také jednotlivé elastografické parametry – průměrnou tuhost s hranicí 62 kPa, maximální tuhost s hranicí 65 kPa a minimální tuhost s hranicí 53 kPa. Wang et al. (10) hodnotili neostré okraje, mikrokalcifikace, hypo/izoechogenitu, „delší než širší“ tvar, patologické lymfatické uzliny a z elastografie průměrnou tuhost s hranicí 26 kPa a maximální tuhost s hranicí 65 kPa. Liu et al. (11) hodnotili hypoechogenitu, heterogenitu, neostré okraje, mikrokalcifikace, chybějící halo, centrální vaskularizaci a elastografické parametry – průměrnou tuhost s hranicí 24 kPa, maximální tuhost s hranicí 43,8 kPa a minimální tuhost s hranicí 14,4 kPa. U těchto tří prací kombinace konvenčních ultrazvukových parametrů a elastografie statisticky signifikantně diagnostiku nezlepšila, stejně jako v případě naší práce.

Za zmínku ještě stojí skutečnost, že zatímco v našich měřeních nám opakovaně u maligních nálezů vycházejí nízké hodnoty minimální tuhosti – a to jak u uzlů štítné žlázy, tak i u tumorů parotid (12), v cizích publikacích bývají minimální hodnoty tuhosti vyšší, pokud jsou uvedeny. Tento rozdíl je dán rozsahem měřené oblasti, kdy ostatní autoři hodnotí minima pouze v tuhé části tumoru s malým ROI, zatímco my hodnotíme celý tumor, který je v případě malignity častěji heterogenní.

ZÁVĚR

Při diagnostice malignity uzlů štítné žlázy je přínos shear wave elastografie sporný. Přestože výsledky elastografických měření bývají samy o sobě statisticky signifikantní, v naší práci a v polovině námi nalezených publikací nezlepšují statisticky signifikantně diagnostiku a hodnocení klasických ultrazvukových parametrů je dostačující. ●

LITERATURA

1. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al.** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1–133.
2. **Russ G, Bonnema SJ, Erdogan FM, et al.** European Thyroid Association Guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017; 6: 225–237.
3. **Chang N, Zhang X, Wan W, Zhang Ch, Zhang X.** The Preciseness in Diagnosing Thyroid Malignant Nodules Using Shear-Wave Elastography. *Med Sci Monit* 2018; 24: 671–677.
4. **Szczepanek-Parulska E, Woliński K, Stangierski A, et al.** Comparison of diagnostic value of conventional ultrasonography and shear wave elastography in the prediction of thyroid lesions malignancy. *Plos One* 2013; 8(11): e81532: 1–6.
5. **Park AY, Son EJ, Han K, et al.** Shear wave elastography of thyroid nodules for the prediction of malignancy in a large scale study. *European Journal of Radiology* 2015; 84: 407–412.
6. **Zhuo J, Ma Z, Fu WJ, Liu SP.** Differentiation of benign from malignant thyroid nodules with acoustic radiation force impulse technique. *Br J Radiol* 2014; 87(1035): 20130263.
7. **Veyrieres JB, Albarel F, Lombard JV.** A threshold value in Shear Wave elastography to rule out malignant thyroid nodules: A reality? *European Journal of Radiology* 2012; 81: 3965–3972.
8. **Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, et al.** Shear wave elastography: A new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(12): 5281–5288.
9. **Kim H, Kim JA, Son EJ, Youk JH, et al.** Quantitative assessment of shear-wave ultrasound elastography in thyroid nodules: diagnostic performance for predicting malignancy. *Eur Radiol* 2013; 23: 2532–2537.
10. **Wang F, Chang C, Gao Y, et al.** Does shear wave elastography provide additional value in the evaluation of thyroid nodules that are suspicious for malignancy? *J Ultrasound Med* 2016; 35: 2397–2404.
11. **Liu B, Jinyu Liang J, Zheng Y.** Two-dimensional shear wave elastography as promising diagnostic tool for predicting malignant thyroid nodules: a prospective single-centre experience. *Eur Radiol* 2015; 25: 624–634.
12. **Heřman J, Sedláčková Z, Vachutka J et al.** Differential diagnosis of parotid gland tumors: role of shear wave elastography. *BioMed Research International* 2017; Article ID 9234672.