

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL X**

OPREA C. MARIA-CRISTINA



TEZĂ DE DOCTORAT

**PERFORMANȚA DIAGNOSTICĂ A
ELASTOGRAFIEI ÎN TIMP REAL PENTRU
PREZICEREA MALIGNITĂȚII NODULILOR
TIROIDIENI**

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. LAZĂR FULGER

**Timișoara
2019**

Cuprins

Capitolul I. Nodulul tiroidian benign și malign	3
I.1. EPIDEMIOLOGIE	3
I.2. Etiopatogenie	3
Capitolul II. Diagnosticul nodulului tiroidian benign și malign	4
II.1. Anamneza și examenul clinic	4
II.2. Diagnosticul biologic	4
II.3. Examenul citologic	4
II.4. Examenul Histopatologic.....	4
II.4.1. Clasificarea histologică a tumorilor tiroidiene	5
II.4.2. Tumori epiteliale	5
II.4.3. Alte tipuri de tumori.....	5
II.5. Diagnosticul imagistic.....	5
II.5.1. Ecografia tiroidiană.....	5
II.5.2. Elastografia	6
Capitolul III. Contribuții personale	8
III.1. Scop și obiective	8
III.1.1 Scop.....	Error! Bookmark not defined.
III.1.2. Obiective	Error! Bookmark not defined.
III.2. Material și metodă.....	8
III.3. Rezultate.....	9
III.3.2. Evaluarea elastografiei strain ca metodă de diagnostic în patologia malignă tiroidiană.....	10
III.3.3. Evaluarea capacității diagnostice a metodei elastografice în timp real în evaluarea nodulilor din tiroidita autoimună	11
Capitolul IV. Discuții	12
Capitolul V. Concluzii.....	13
Bibliografie	15

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I. NODULUL TIROIDIAN BENIGN ȘI MALIGN

I.1. EPIDEMIOLOGIE

Nodulii tiroidieni sunt frecvent întâlniți în practica clinică, fiind detectați la 50 – 60% dintre persoanele cu o stare generală de sănătate bună, în special femei. [1]

Tehnicile imagistice de diagnostic disponibile în prezent permit identificarea unor noduli tiroidieni de dimensiuni foarte mici (0,2 cm), iar acest fapt este pus în legătură cu creșterea incidenței acestei afecțiuni [2], considerându-se că asistăm mai degrabă la o îmbunătățire a detecției nodulilor tiroidieni decât la o incidență crescută reală.

Prevalența pe 5 ani a cancerului tiroidian în întreaga lume exprimată ca proporție (per 100.000) a populației suferind de această boală a fost 23,2, cu rate mai mari la femei (36) față de bărbați (10,4). [3] În Europa, prevalența a fost de 33,6 (49,4 la femei și 16,2 la bărbați), iar în România de 16,6% (27,6 la femei și 4,6 la bărbați).[4]

I.2. ETIOPATOGENIE

Etiologic, nodulul tiroidian poate apărea în cadrul unor afecțiuni benigne, cum ar fi gușa multinodulară, tiroidita focală, chisturile tiroidiene și paratiroidiene, de canal tireoglos, branhiiale, hiperplazie reziduală după procese distructive ale parenchimului tiroidian, hiperplazie compensatorie a unui lob în situația ageneziei lobului contralateral, precum și în cadrul unor tumori benigne, dar și maligne, precum carcinoamele de diferite tipuri, limfomul malign primar tiroidian, cancerul medular etc.

Un număr mare de factori exogeni contribuie la afecțiunile tiroidei, în special la dezvoltarea cancerului tiroidian, dintre care amintim expunerea la radiații ionizante sau disponibilitatea iodului. În zonele cu deficit de iod gușa polinodulară este o afecțiune frecventă, deoarece tiroida nu mai sintetizează cantități suficiente de hormoni tiroidieni.

Cea mai mare sursă de îngrijorare în cazul nodulilor tiroidieni este însă posibilitatea ca aceștia să fie canceroși. Printre factorii etiopatogenici ai cancerului tiroidian se numără expunerea la radiații sau la substanțe poluante, care pot cauza mutații carcinogene, dar și factori genetici. Dintre cauzele endogene ale cancerului tiroidian amintim tulburările nivelului TSH, tiroidita autoimună, obezitatea și insulino-rezistența.

CAPITOLUL II. DIAGNOSTICUL NODULULUI TIROIDIAN BENIGN ȘI MALIGN

II.1. ANAMNEZA ȘI EXAMENUL CLINIC

Anamneza se axează pe culegerea de informații privind istoricul familial și personal de afecțiuni tiroidiene, antecedentele de iradiere la nivel cervical, momentul apariției sau observării, precum și evoluția nodulului, disfonia, disfagia sau dispneea, sensibilitatea sau durerea cervicală, simptomele de hipo- sau hipertiroidism. [5]

II.2. DIAGNOSTICUL BIOLOGIC

Investigațiile de laborator în cazul detectării unui sau mai multor noduli tiroidieni încep cu măsurarea TSH seric, care este cel mai bun test pentru determinarea funcției tiroidiene. Celelalte teste de laborator se vor efectua în funcție de nivelul TSH, după cum urmează:

- dacă valoarea TSH este scăzută, se măsoară tiroxina liberă (FT4) și tri-iodotironina liberă (FT3);
- dacă nivelul TSH este crescut, se determină anti-tiroidperoxidaza (anti-TPO) și FT4.

II.3. EXAMENUL CITOLOGIC

Examenul citologic prin puncție aspirativă cu ac fin este un demers important în diagnosticarea nodulilor tiroidieni, alături de ecografie. Ghidul național privind managementul nodulilor tiroidieni [5] recomandă evaluarea citologică a oricărui nodul solitar ferm sau dur. FNAC este considerată a fi cea mai adecvată metodă de evaluare a nodulilor tiroidieni, datorită ratei mari de rezultate real pozitive, corelate cu o rată scăzută a rezultatelor fals negative, ghidând astfel selecția pacienților care necesită intervenție chirurgicală. [6]

II.4. EXAMENUL HISTOPATOLOGIC

Diagnosticul histopatologic reprezintă diagnosticul de certitudine în cazul nodulilor tiroidieni. Deși un studiu recent [7] a atras atenția asupra faptului că variabilitatea interobservatori poate conduce la discordanțe în diagnosticarea bolii ca benignă sau malignă, examenul histopatologic rămâne standardul de aur. diagnosticul histopatologic include stadializarea cancerului tiroidian pe baza criteriilor stabilite în sistemul internațional de stadializare TNM și se raportează conform clasificării histologice a tumorilor tiroidiene emise de OMS.

II.4.1. CLASIFICAREA HISTOLOGICĂ A TUMORILOR TIROIDIENE

Tumorile tiroidiene se clasifică în epiteliale benigne: adenoame foliculare [8], respectiv alte adenoame (non-foliculare) și maligne (foliculare, papilare, medulare, nediferențiate respectiv alte tipuri), non-epiteliale benigne și maligne, precum și tumor secundare ce pot proveni din tumori ale faringelui, laringelui, traheei și esofagului, ca urmare a extinderii directe a tumorii primare, la care se adaugă metastazele în urma unor tumori maligne primare pulmonare, mamare, digestive sau renale. [9,10]

II.4.2. TUMORI EPITELIALE

Tumorile epiteliale benigne se clasifică în adenoame foliculare, respectiv alte adenoame (non-foliculare).

Tumorile epiteliale maligne pot fi foliculare, papilare, medulare (cu celule C), nediferențiate (anaplazice), respectiv alte tipuri.

II.4.3. ALTE TIPURI DE TUMORI

Tumorile non-epiteliale benigne și maligne, la fel ca tumorile secundare, sunt rare. Leziunile tumor-like includ gușa hiperplazică difuză și nodulară, chisturile tiroide, țesutul tiroidian ectopic, tiroidita cronică sau fibroasă (Riedel).

II.5. DIAGNOSTICUL IMAGISTIC

Scintigrafia are utilitate la pacienții cu hipertiroidie și în detectarea țesutului rămas după tiroidectomie în tratamentul cancerului tiroidian. Tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică nucleară nu sunt recomandate în evaluarea de rutină a nodulilor tiroidieni, iar tomografia computerizată cu emisie de pozitroni este considerată utilă în stadializarea preoperatorie a nodulilor maligni cu caracteristici agresive.

II.5.1. ECOGRAFIA TIROIDIANĂ

Din punct de vedere imagistic ecografia tiroidiană se recomandă [1,5] cu precădere la pacienții cu noduli palpabili sau gușa polinodulară, la cei cu adenopatii cervicale palpabile cu suspiciune de malignitate, la pacienții cu risc de cancer tiroidian familial și la cei care au fost iradiați în zona capului și a gâtului, mai ales în copilărie, precum și în monitorizarea nodulilor tiroidieni.

Principalii parametri ecografici cu privire la care se pot obține informații sunt [1]: dimensiunea și localizarea nodulilor, forma nodulilor, cu accent pe configurația marginilor și raportul dintre diametrul antero-posterior și cel transversal, compoziția nodulilor (solid, chistic, spongiform), ecogenitatea

(hipo-, izo-, sau hiperecogen), prezența sau absența haloului, prezența și tipul calcificărilor, vascularizația (intra-, perinodulară sau absentă).

Astfel, pe baza datelor din literatura de specialitate [11,12,13,14], autorii precizează caracteristicile ecografice sugestive pentru malignitate, având în vedere corelația semnificativă a acestora cu un diagnostic cert de cancer tiroidian, și anume: componența solidă, hipoecogenitatea (marcată), marginile neregulate sau spiculate, prezența microcalcificărilor și diametrul antero-posterior mai mare decât cel transvers. Rago *et al.* [15] au arătat că asocierea dintre absența haloului și prezența microcalcificărilor punctiforme au avut cea mai mare valoare predictivă în studiul lor, în timp ce alte studii au arătat că hipoecogenitatea, prezența microcalcificărilor, marginile neregulate sau spiculate, un raport mai mare de 1 cm între diametrul antero-posterior și cel transvers, [16] lipsa omogenității, absența haloului, vascularizația intranodulară și forma nodulului, [17] au reprezentat cele mai utile caracteristici ale nodulilor maligni.

În studiile noastre [18,19,20] am identificat următoarele caracteristici ecografice ca având valoare predictivă pentru malignitate fluxul sangvin intranodular sau perinodular, zonele transonice, microcalcificările, conturul neregulat, ecogenitatea și omogenitatea.

II.5.2. ELASTOGRAFIA

Elastografia, o tehnică ce măsoară diferențele de elasticitate dintre regiunea suspectă (nodul) și țesutul tiroidian adiacent (țesut normal) [21].

II.5.2.1. Elastografia strain

Principiul pe care se bazează elastografia strain este acela al transmiterii de ultrasunete în țesut prin aplicarea unei presiuni externe cu ajutorul unui transducer, astfel putându-se evalua elasticitatea / rigiditatea unei leziuni, în urma aprecierii gradului de deformare care apare la aplicarea forței externe asupra nodulului. [14] Softul încorporat în echipamentul special pentru elastografie compară gradul de deformare a nodulului cu cel al țesutului adiacent, calculează și afișează un indice strain.

Scorul Tsukuba, elaborat de Itoh și Ueno pentru investigațiile elastografice dedicate cancerului mamar, [22] se folosește de o scală cu 5 scoruri elastografice și este aplicat și în cazul nodulilor tiroidieni. Conform acestei scale, nodulii cu scorul de la 1 la 2 sunt majoritar elastici și moi, nodulii cu scorul 3 sunt cei cu un centru rigid, în timp ce scorurile 4 și 5 reprezintă nodulii cu țesut dur. [23] Metoda semi-cantitativă s-a dovedit și ea utilă în diagnosticarea nodulilor tiroidieni maligni, după cum o dovedește studiul lui Cantisani *et al.*, [24] care au demonstrat că un nodul cu *strain ratio* (SR) mai mare de 2 reclamă investigații suplimentare, fiind asociat cu malignitatea. Într-un studiu mai recent, [25] care și-a propus să compare utilitatea clinică a SR

cu ce a scorului elastografic, s-a conchis că primul a avut o sensibilitate de 81% și o specificitate de 83%, cu cel mai bun cutoff calculat la 4,2.

Studiul nostru retrospectiv privitor la elastografia strain [20] a produs rezultate similare celor raportate în literatură, un SR mai mare de 2 fiind predictiv pentru malignitate, cu sensibilitatea de 92,3%, specificitatea de 67,7%, valoarea predictivă pozitivă de 100% și valoarea predictivă negativă de 88,57%. De asemenea, în acest studiu, rezultatele obținute la investigațiile elastografice s-au corelat cu cele ale ecografiei convenționale și ale ecografiei Doppler.

II.5.2.2. Elastografia shear wave

În funcție de modul de generare a undelor propagate care traversează țesutul tiroidian, elastografia shear-wave este de două tipuri: ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) și SSE (*Supersonic Elastography*). Elastografia supersonică implică o sursă de forfecare ce se deplasează prin țesut cu viteză supersonică, aceasta mișcându-se mai rapid decât undele de forfecare induse. Sursa de forfecare este creată prin focalizarea succesivă a undei la diferite adâncimi [26]. Studiile legate de performanța elastografiei shear wave au produs rezultate promițătoare încă de la început. Astfel, primul studiu publicat [27] a evaluat prospectiv un lot de pacienți și a descoperit un indice pentru nodulii maligni de 150+/-95 kPa. Pentru nodulii benigni indicele a fost de 36+/-30kPa și pentru țesutul tiroidian normal, 15.9+/-7.6kPa (p/0,001), cu specificitatea 93,9% și sensibilitatea 85,2%. Rezultate similare au fost raportate de Veyreires *et al.*, [28] cutoff-ul pentru nodulii maligni fiind de 115-60,4 kPa, iar pentru cei benigni de 41-25,8 kPa. În ambele studii, cutoff-ul optim a fost de 65-66 kPa.

În studiile ulterioare, cutoff-ul raportat a fluctuat între 34,5 kPa și 90.34 kPa. Bhatia *et al.* [29] au obținut un cutoff de 34,5 kPa pentru indicele de elasticitate medie, iar Szczepanek-Parulska și colab. [30] au raportat cel mai bun cutoff ca fiind 50 kPa, cu sensibilitate mare, dar specificitate mai scăzută. În sfârșit, cel mai mare cutoff a fost raportat de Wang *et al.* [31], de 90,34 kPa.

O meta-analiză [32] care a cuprins 15 studii, cu un total de 1.867 noduli tiroidieni depistați la 1.525 de pacienți, a calculat sensibilitatea și specificitatea în identificarea nodulilor tiroidieni maligni la 84,3%, respectiv 88,4%, valoarea predictivă pozitivă a studiilor fiind între 27,7% și 44,7%, iar valoarea predictivă negativă între 98,1% și 99,1%. Tot într-o meta-analiză,[33] care a inclus 5 studii cu un total de 469 de pacienți și 698 de noduli tiroidieni, dintre care 130 au fost maligni, s-au calculat următoarele valori: sensibilitatea 0,84, specificitatea 0,90, valoarea predictivă pozitivă 7,39 și valoarea predictivă negativă 0,20.

În studiul nostru [18] am calculat sensibilitatea, specificitatea, valorile predictive pozitivă și negativă pentru cei 4 parametri studiați, anume SWE-mean, SWE-max, SWE-SD și SWE-ratio, rezultatele fiind comparabile cu cele din literatură. De asemenea, am calculat un cutoff pentru indicele de elasticitate medie de 20,08 kPa și de 53,95 kPa pentru SWE-max.

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL III. CONTRIBUȚII PERSONALE

III.1. SCOP ȘI OBIECTIVE

Scopul acestei lucrări constă în evaluarea rolului elastografiei în timp real în prezicerea malignității nodulilor tiroidieni.

Obiectivele propuse au fost:

- Analiza parametrilor antropometrici ai pacienților diagnosticați cu noduli tiroidieni.
- Evaluarea caracteristicilor nodulilor tiroidieni prin două metode și anume: elastografia în timp real și elastografia "strain"
- Analiza corelației caracteristicilor elastografice ale nodulilor tiroidieni și malignitatea acestora stabilită prin examen histopatologic
- Stabilirea factorilor predictor ai malignității
- Compararea metodelor utilizate în determinarea caracterului malign al nodulilor tiroidieni

III.2. MATERIAL ȘI METODĂ

Primul studiu a fost un studiu prospectiv realizat în perioada ianuarie 2012 – decembrie 2016 în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Timișoara. Am inclus în studiu 32 de pacienți (28 de femei și 4 bărbați) având o medie de vârstă de 54.5 ani (minim 29 ani, maxim 76 ani), care au refuzat aspirația bioptică cu ac fin, dintr-un număr de 42 de cazuri în care s-a confirmat diagnosticul de gușă multinodulară.

Pacienții incluși în acest studiu au avut noduli izolați tiroidieni sau gușă multinodulară cu volume ale nodulilor cuprinse între 0,02 și 20,2 ml ($SD \pm 5,4$) și volume tiroidiene între 5,15 și 48,28 ml ($SD \pm 11,47$). Un număr total de 52 de noduli au fost analizați cu ajutorul elastografiei, precum și a ecografiei convenționale și ecografiei Doppler. Toți pacienții au suferit fie lobectomie, fie tiroidectomie totală la Clinica de Chirurgie II a SCJUT, iar diagnosticul histopatologic final efectuat pe țesutul tiroidian excizat a servit drept standard de referință.

Ca echipament am utilizat pentru realizarea 2D-SWE un sistem ultrasonografic AixplorerTM (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, Franța), folosind un transductor liniar SC5-1. Toți pacienții au fost examinați în timpul unei singure proceduri prin ecografie convențională (modul B), ecografie Doppler și elastografie shear wave utilizând același echipament.

Cel de-al doilea studiu a fost un studiu retrospectiv care a inclus 44 de noduli găsiți la 31 pacienți (28 femei și 3 bărbați), vârsta medie de 52,3 ani (minim 17 ani, maxim 70 ani). Studiul s-a desfășurat în perioada august 2016 până în septembrie 2017 la Clinica Korall din Satu Mare. Toți pacienții au fost

supuși unei intervenții chirurgicale, iar diagnosticul histopatologic final efectuat pe țesutul tiroidian excizat a servit drept standard de referință. Am inclus în studiu pacienți care la examinarea ecografică convențională, Doppler și prin elastografia strain au prezentat noduli tiroidieni solitari sau gușă multinodulară.

Am utilizat un echipament cu ultrasunete SIUI (Shantou Institute of Ultrasonic Instruments Co., Ltd., China), modelul Apogee 1200, folosind un transductor liniar de 8 MHz de 50 mm.

Analiza statistică a fost realizată utilizând programul SPSS (versiunea 17.0 pentru Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, SUA) și programul EpilInfo (versiunea 7). Am analizat un eșantion de 52 de noduli și am împărțit eșantionul în două părți, noduli maligni (25%, 14 noduli) și noduli benigni (75%, 38 de noduli) în primul studiu și 44 de noduli în cel de-al doilea studiu. Proportia obținută din aceste grupuri a fost comparată utilizând un test chi pătrat ($p < 0,001$). O valoare $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă. Diagnosticul histologic a servit drept standard de referință.

III.3. REZULTATE

III.3.1 Evaluarea nodulilor tiroidieni cu ajutorul elastografiei shear wave

În lotul de studiu, 24 de noduli au prezentat un contur neregulat, 44 dintre noduli au fost hipoecogeni la ecografia convențională, 7 izoecogeni și doar unul hiperecogen, 40 dintre noduli au fost neomogeni, haloul era prezent la doar 15 noduli, microcalcificările sunt prezente doar la 8 noduli, iar zonelor transonice se întâlnesc la 30 de noduli.

La evaluarea cu ecografie Doppler s-a observat absența vascularizației la 13 noduli, prezența acesteia perinodular la 17 noduli. La 20 de noduli vascularizația era prezentă intranodular, iar la 2 noduli vascularizația se evidențiază atât perinodular cât și intranodular.

În urma examenului histopatologic al nodulilor extirpați chirurgical s-a constatat că 14 din cei 52 de noduli sunt maligni, iar restul de 38 sunt benigni. Se observă că la jumătate dintre femei nodulii sunt maligni, iar nodulii depistați la sexul masculin sunt benigni. Dintre nodulii maligni unul este diagnosticat ca adenom cu celule Hurthle, 9 sunt încadrați ca gușă degenerativă, iar 4 ca tiroidită cronică autoimună.

Am aplicat testul t-student care a evidențiat diferențe semnificative statistic doar în cazul parametrilor elastografici și ai celor determinați la ecografia Doppler. Cu cât vascularizația este mai intensă, cu atât șansa ca nodulul să fie malign este mai mare; la fel este și în cazul parametrilor elastografici, aceștia având valori mai crescute în cazul nodulilor maligni.

Parametrii înregistrați la elastografia shear-wave sunt: SWE-mean (indicele de elasticitate medie), SWE-max (indicele de elasticitate maximă), SWE-DS (deviația standard în indicele de elasticitate) și SWE-ratio (raportul dintre elasticitatea masei și a țesutului tiroidian înconjurător normal). Valorile înregistrate în studiul nostru pentru cei 4 parametri cantitativi au fost dispersate

între cele două grupuri. Totuși, valorile medii și cele mediane au fost mai mari pentru nodulii maligni, toți cei 4 parametri atingând semnificația statistică.

În studiul nostru am calculat pt SWE-mean o sensibilitate de 71,4% și o specificitate de 52,6% cu AUC de 0.718 și VPP=35.7%. Pentru parametrul SWE-Max am calculat o sensibilitate de 64,3% și o specificitate de 60,5% cu AUC de 0.701, VPP de 37.5%. Pentru SWE-DS sensibilitatea este de 64,3% și specificitatea de 60,5% cu o valoare a AUC=0.652. În cazul SWE-ratio sensibilitatea este de 71,4% și specificitatea de 60,5% cu un AUC=0.740, VPP=42.3%. Concluzionând, elastografia shear wave a dovedit o performanță bună în diferențierea nodulilor benigni de cei maligni

III.3.2. EVALUAREA ELASTOGRAFIEI STRAIN CA METODĂ DE DIAGNOSTIC ÎN PATOLOGIA MALIGNĂ TIROIDIANĂ

Pentru evaluarea elastografiei strain ca metodă de diagnostic în patologia malignă tiroidiană am luat în studiu 31 de pacienți evaluați la Clinica Korall din Satu Mare în perioada august 2016 până în septembrie 2017. Vârsta medie a pacienților luați în studiu a fost de 52,33 ani \pm 14,50, cu un minim de 17 ani și un maxim de 70 de ani.

Au fost diagnosticați 44 de noduli care majoritatea (54,5%) au fost localizați în lobul drept, 4,23% în lobul stâng și doar 2,3% la nivelul istmului. În ceea ce privește ecogenitatea nodulilor 81,8% au fost hipoecogeni, 15,9% izoecogeni și doar 2,3% hiperecogeni; 59,1% s-au dovedit a fi neomogeni, 27,3% dintre noduli au prezentat halou perinodular, microcalcificările au fost prezente la 22,7% dintre noduli, zonele transonice la 43,2% dintre noduli, iar 86,4% dintre noduli prezintă un contur regulat al marginilor. Vascularizația a fost prezentă perinodular la 54,5% dintre noduli, la 27,3% fiind prezentă atât peri- cât și intranodular.

Am comparat cele două grupuri de noduli, benigni și maligni, evidențiindu-se o diferență semnificativă statistic între caracteristicile descriptive ale celor două forme histopatologice.

Suspiciunea de malignitate pe baza acestor măsurători a fost confirmată prin examen histopatologic. Astfel, au fost evidențiați 13 noduli maligni din cei 44. A fost determinată sensibilitatea metodei care a fost de 92,3% și specificitatea care a fost de 67,7%, cu VPP de 100% și VPN de 88,57%, ceea ce ne arată faptul că toți pacienții cu noduli maligni au fost diagnosticați prin această metodă, măsurătorile fiind precise.

În concluzie, informațiile pe care le-am obținut demonstrează validitatea elastografiei strain, dat fiind că rezultatele obținute au concordat atât cu cele de la ecografia convențională și Doppler color, cât și cu diagnosticul histopatologic.

III.3.3. EVALUAREA CAPACITĂȚII DIAGNOSTICE A METODEI ELASTOGRAFICE ÎN TIMP REAL ÎN EVALUAREA NODULILOR DIN TIROIDITA AUTOIMUNĂ

În mod particular am studiat capacitatea de predicție a elastografiei în timp real a malignității nodulilor din tiroidita autoimuna cronică. Pentru a evalua capacitatea SWE de a diagnostica corect nodulii tiroidieni benigni și maligni la pacienții cu tiroidită autoimună, am efectuat un studiu retrospectiv și am analizat 19 noduli tiroidieni prin ultrasunete convenționale și Doppler, precum și prin elastografie shear wave (SWE). Astfel, am extras numai acei noduli găsiți la pacienții cu tiroidită autoimună, confirmată prin diagnosticul histopatologic.

Studiul a fost realizat din octombrie 2015 până în februarie 2016 în cadrul Departamentului Endocrinologie al Universității de Medicină și Farmacie Timișoara (UMFVBT) Victor Babes și al Clinicii de Chirurgie II din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Pius Brinzeu Timișoara (SCJUT). Dintre cei 43 de noduli tiroidieni evaluați, am extras cei 19 noduli tiroidieni găsiți la 11 pacienți cu tiroidită autoimună, toate femei, având vârsta medie 58,36 ani. Nodulii au fost împărțiți în două subgrupe, benigni ($n = 13$) și maligni ($n = 16$). Toți nodulii au fost îndepărtați chirurgical la Clinica de Chirurgie II a SCJUT, iar diagnosticul histopatologic a servit ca standard de referință.

Am efectuat studiile de ecografie și elastografie shear wave în timpul unei singure proceduri pe același echipament, un sistem ultrasonografic Aixplorer™ (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, Franța), folosind un transductor liniar SC5-1. Studiul t-test a fost utilizat pentru a compara datele și valorile $p < 0,05$ au fost considerate semnificative din punct de vedere statistic.

Diagnosticul histopatologic a fost efectuat conform instrucțiunilor Organizației Mondiale a Sănătății, descoperindu-se 6 carcinoame papilare. ceilalți 13 noduli fiind benigni.

La ecografia convențională, prezența ariilor transonice a fost singurul parametru care a atins semnificația statistică, la $p = 0,033$. În seria noastră, doar 7 noduli prezentați au margini neregulate, majoritatea nodulilor ($n = 16$) au fost hipoecogeni, mai mult de jumătate din noduli au avut un aspect neomogen, haloul fiind absent la 12 noduli.

La ecografia Doppler, 4 din cei 6 noduli maligni au avut flux sanguin intranodular, 2 au avut flux sanguin perinodular, în timp ce toți nodulii avasculari ($n = 5$) au fost benigni. Aceste rezultate s-au dovedit a fi semnificative din punct de vedere statistic, la o valoare p de 0,043.

Am constatat că rigiditatea tisulară a nodulilor maligni la pacienții cu tiroidită autoimună simultană este semnificativ mai mare pentru toți parametrii SWE, cu diferențe mari între cele mai mari valori înregistrate în cele două subgrupe, după cum urmează: SWE-mean de 59,1 kPa într-un nodul malign și 33,2 kPa într-unul benign; SWE-max 96,06 kPa / 46,5 kPa; SWE-SD 14,4 kPa / 4,9 kPa; SWE-ratio de 2,03 kPa și respectiv 1,53 kPa.

Am calculat o sensibilitate de 66,7% și o specificitate de 53,8% pentru SWE-mean cu o valoare AUC de 0.692. Pentru parametrul SWE-max am calculat o sensibilitate a testului de 66,7% și specificitate de 46,2% cu valoarea AUC de 0.756. Pentru parametrul SWE-DS am calculat o sensibilitate a testului de 66,7% și o valoare a specificității de 30,8%. Valoarea AUC este de 0.712. Pentru parametrul SWE-ratio am calculat o sensibilitate a testului de 50% și o valoare a specificității mai mare decât în cazul celorlalți parametri și anume de 72,7%. Valoarea AUC este de 0.864. De asemenea, pentru a aprecia identificarea corectă a celor real pozitivi, am calculat valoarea predictivă pozitivă și negativă. Pentru SWE-mean, VPP este de 21,1%, iar VPN este de 36,8%, fără diferențe statistice între cele două grupuri. Ca și în cazul celorlalți parametri, pentru SWE-DS, VPP și VPN sunt similare, fără diferențe semnificative statistice.

CAPITOLUL IV. DISCUȚII

O meta-analiză a calculat sensibilitatea, specificitatea, VPP și VPN de 0,84, 0,90, 7,39 și, respectiv, 0,20, cu o bună precizie diagnostică. Valorile cutoff în aceste studii au fost de la 34,5 până la 90,34 kPa. În studiul nostru, am calculat sensibilitățile, specificitățile, VPP, VPN, AUC și valorile cutoff pentru fiecare dintre cei patru parametri SWE-mean, SWE-max, SWE-SD și SWE-ratio. Valoarea SWE-mean a dovedit cea mai mare sensibilitate (92,3%), deși cu o mai mică specificitate (47,4%), cea mai bună fiind în cazul SWE-max (81,6%, cu sensibilitate de 53,8%). Valoarea predictivă pozitivă a fost cuprinsă între 37,5 și 50%, conform datelor din literatură. În mod similar, am obținut valori predictive negative pentru toți cei patru parametri SWE, dovedind un potențial de a reduce procedurile de diagnostic invazive inutile la pacienții cu mase benigne.

Valorile cut-off raportate în literatură variază de la 34,5 kPa la 90,34 kPa. Bhatia și colab. au evaluat fiabilitatea SWE la 176 leziuni la nivelul gâtului, dintre care 40 noduli tiroidieni și au obținut o valoare cut-off de 34,5 kPa pentru indicele de elasticitate mediu, în timp ce Szczepanek-Parulska și colab. 18 au obținut cel mai bun raport la un cut-off de 50 kPa, cu sensibilitate foarte ridicată, dar mai puțin specifică. Sebag și colab., și Veyrieres și colab. au găsit valori foarte apropiate de diferențiere între masele benigne și maligne, respectiv 65 kPa și respectiv 66 kPa. Cel mai mare cut-off a fost raportat de Wang et al. fiind 90,34 kPa.

Am stabilit în studiul nostru un cut-off pentru indicele mediu de elasticitate de 20,08 kPa, cu o sensibilitate foarte ridicată și o specificitate mai scăzută și un cut-off mai mare pentru SWE-max, și anume 53.95 kPa, cu specificitate ridicată și sensibilitate redusă. Pentru SWE-mean și SWE-max valoarea predictivă negativă a fost foarte mare (94,70% și, respectiv, 83,8%), în timp ce precizia a fost de 60% pentru prima și 74,5% pentru cea de-a doua.

Conform datelor disponibile în literatura de specialitate, s-a constatat că mai multe caracteristici ale nodulilor (marginii neregulate, hipoechogenitate, neomogenitate, absența haloului, prezența microcalcificărilor, zone transonice și fluxul sanguin) prezic malignitate în nodulii tiroidieni atunci când sunt luate împreună, iar în studiul nostru am constatat că fluxul sanguin intranodular este semnificativ statistic.

Rago și alții au utilizat scorul de elasticitate pentru elastografia nodulilor tiroidieni și au concluzionat că scorurile 4 până la 5 au fost predictive pentru malignitate, cu o sensibilitate de 97%, o specificitate 100% și o valoare predictivă pozitivă de 98%.

Abordarea semicantitativă s-a dovedit, de asemenea, corectă în diagnosticarea nodulilor tiroidieni maligni, după cum arată studiul lui Cantisani et al. care au raportat 93% sensibilitate, 89% specificitate, 82% PPV și 94% NPV. Un alt studiu care intenționa să evalueze valoarea clinică a strain ratio, comparativ cu scorul de elasticitate, a găsit 81% sensibilitate și 83% specificitate pentru primul. Similar cu aceste studii, analiza noastră retrospectivă arată că un indice strain mai mare de 2 este înalt predictiv pentru malignități, cu sensibilitate 92,3%, specificitate 67,7%, valoare predictivă 100% și valoare predictivă negativă 88,57%. În studiul nostru, rezultatele obținute la elastografia strain s-au corelat, de asemenea, cu rezultatele obținute la ecografia convențională și Doppler.

CAPITOLUL V. CONCLUZII

- ✓ Primul studiu a fost un studiu prospectiv realizat în perioada ianuarie 2012 – decembrie 2016 în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Timișoara în care au fost incluși 32 de pacienți (28 de femei și 4 bărbați) având o medie de vârstă de 54.5 ani.
- ✓ Cel de-al doilea studiu a fost un studiu retrospectiv care a inclus 44 de noduli găsiți la 31 pacienți (28 femei și 3 bărbați), vârsta medie de 52,3 ani desfășurat în perioada august 2016 până în septembrie 2017 la Clinica Korall din Satu Mare.
- ✓ În ambele studii majoritatea pacienților sunt de sex feminin (87.5%).
- ✓ Pacienții au fost diagnosticați cu 1, 2 sau 3 noduli cu localizarea acestora numai în lobul stâng, numai în lobul drept sau bilateral.
- ✓ În primul studiu s-au constatat următoarele caracteristici ale nodulilor:
 - Diferențe semnificative statistic între cele două grupe de noduli a fost demonstrate doar în cazul parametrilor elastografici și ai celor determinați la ecografia Doppler, și anume vascularizația nodulilor.
 - S-a demonstrat existența unei corelații pozitive semnificative statistic între malignitate și vascularizația nodulilor, a valorilor parametrilor elastografici.

- Ca predictor ai malignității au fost evidențiați parametrii elastografici și alături de aceștia vascularizația nodulilor.
- ✓ În evaluarea elastografiei shear wave ca metodă de diagnostic am obținut următoarele rezultate: am calculat o sensibilitate de 71,4% și o specificitate de 52,6% cu AUC de 0.718, VPP =35,7%; pentru parametrul SWE-max am calculat o sensibilitate de 64,3% și o specificitate de 60,5% cu AUC de 0.701, VPP de 37,5%; pentru SWE-DS sensibilitatea este de 64,3% și specificitatea de 60,5% cu o valoare a AUC=0.652, VPP de 37,5%, în cazul SWE-ratio sensibilitatea este de 71,4% și specificitatea de 60,5% cu un AUC=0.740, 42,3%.
- ✓ La evaluarea elastografiei strain ca metodă de diagnostic al nodulilor tiroidieni și a măsurătorilor obținute ca factori de predicție ai malignității a fost determinată sensibilitatea metodei care a fost de 92,3% și specificitatea care a fost de 67,7%.
- ✓ Valoarea predictivă pozitivă a fost de 100%, iar valoarea predictivă negativă a fost de 88,57%, ceea ce ne arată faptul că toți pacienții cu noduli maligni au fost diagnosticați prin această metodă, măsurătorile fiind precise.
- ✓ Elastografia "strain" demonstrează în mod constant valoarea sa diagnostică în tulburările tiroidiene, fiind capabilă să identifice malignitățile cu o precizie ridicată. Fiind o tehnică recentă, sunt încă necesare studii pentru a confirma precizia acesteia.
- ✓ În ceea ce privește elastografia shear wave în timp real, în ciuda nivelurilor celor patru parametri SWE obținuți în studiul nostru care au fost, în general, mai mici decât cei menționați în literatură, credem că această cercetare adaugă dovezi că elastografia în timp real are un mare potențial pentru diagnosticarea fiabilă și precisă a malignităților tiroidiene.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules-2016 Update. *Endocrine Practice*. 2016;22(Suppl 1).
- [2] Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Negri E. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *International Journal of Cancer*. 2015;136(9):2187-95.
- [3] Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.
- [4] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
- [5] Ordinul nr. 1324/2010 privind aprobarea ghidurilor de practică medicală pentru specialitatea endocrinologie, Anexa 7, Ghid de diagnostic și terapie al nodulilor tiroidieni pentru România. Monitorul Oficial al României nr 799 din 30.11.2010.
- [6] Pitman MB, Abele J, Ali SZ, Duick D, Elsheikh TM, Jeffrey RB, Powers CN, Randolph G, Renshaw A, Scoutt L. Techniques for thyroid FNA: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic cytopathology*. 2008 Jun 1;36(6):407-24.
- [7] Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, Diggans J, Friedman L, Kennedy GC, Kloos RT, Lanman RB. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Annals of internal medicine*. 2013 Sep 3;159(5):325-32.
- [8] McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *The Oncologist*. 2011 May 1;16(5):585-93.
- [9] Mirallié E, Rigaud J, Mathonnet M, Gibelin H, Regenet N, Hamy A, Bretagnol F, de Calan L, Le Néel JC, Kraimps JL. Management and prognosis of metastases to the thyroid gland. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005 Feb 1;200(2):203-7.
- [10] Papi G, Fadda G, Corsello SM, Corrado S, Rossi ED, Radighieri E, Miraglia A, Carani C, Pontecorvi A. Metastases to the thyroid gland: prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10-year experience. *Clinical endocrinology*. 2007 Apr 1;66(4):565-71.
- [11] Fish SA, Langer JE, Mandel SJ. Sonographic imaging of thyroid nodules and cervical lymph nodes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2008 Jun 1;37(2):401-17.
- [12] Ghervan C. Thyroid and parathyroid ultrasound. *Medical ultrasonography*. 2011 Mar 1;13(1):80.
- [13] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG. 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 Jan 1;26(1):1-33.

- [14] Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011 Sep;260(3):892-9.
- [15] Rago T, Scutari M, Santini F, Loiacono V, Piaggi P, Di Coscio G, Basolo F, Berti P, Pinchera A, Vitti P. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Dec 1;95(12):5274-80.
- [16] Hong Y, Liu X, Li Z, Zhang X, Chen M, Luo Z. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2009 Jul 1;28(7):861-7.
- [17] Stoian D, Cornianuz M, Dobrescu A, Lazar F. Nodular thyroid cancer. Diagnostic value of real time elastography. *Chirurgia (Bucur)*. 2012 Jan 1;107(1):39-46.
- [18] Oprea MC, Vlad M, Golu I, Sporea I, Fulger L. Diagnostic Value of Real-Time Shear Wave Elastography in Diagnosing Thyroid Cancer. *REVISTA DE CHIMIE*. 2017 Dec 1;68(12):2818-22.
- [19] Oprea MC, Fulger L. Usefulness of real-time shear wave elastography in the diagnosis of malignant thyroid nodules in patients with autoimmune thyroiditis. *Fiziologia-Physiology*. 2016 Oct 1;26(4):32-36.
- [20] Oprea MC, Fulger L. Diagnostic Performance of Strain Elastography for Thyroid Nodules. *Fiziologia - Physiology* 2017;27(2):17-20.
- [21] Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Dighe M, Vinayak S, Xu JM, Dietrich CF. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: Part 4. Thyroid. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2017 Jan 1;43(1):4-26.
- [22] Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006 May;239(2):341-50.
- [23] Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, Zoppo A. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid*. 2008 May 1;18(5):523-31.
- [24] Cantisani V, D'Andrea V, Biancari F, Medvedyeva O, Di Segni M, Olive M, Patrizi G, Redler A, Enrico De Antoni E, Masciangelo R, Frezzotti F. Prospective evaluation of multiparametric ultrasound and quantitative elastosonography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules: preliminary experience. *European journal of radiology*. 2012;81(10):2678-83.
- [25] Ning CP, Jiang SQ, Zhang T, Sun LT, Liu YJ, Tian JW. The value of strain ratio in differential diagnosis of thyroid solid nodules. *European journal of radiology*. 2012;81(2):286-91.
- [26] Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2004 Apr;51(4):396-409
- [27] Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry JF, Petit P, Oliver C. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Dec 1;95(12):5281-8.

- [28] Veyrieres JB, Albarel F, Lombard JV, Berbis J, Sebag F, Oliver C, et al. A threshold value in Shear Wave elastography to rule out malignant thyroid nodules: a reality? *Eur J Radiol.* 2012;81:3965-3972.
- [29] Bhatia K, Tong CS, Cho CC, Yuen EH, Lee J, Ahuja AT. Reliability of shear wave ultrasound elastography for neck lesions identified in routine clinical practice. *Ultraschall Med.* 2012;33:463-468.
- [30] Szczepanek-Parulska E, Woliński K, Stangierski A, Gurgul E, Biczysko M, Majewski P, Rewaj-Łosyk M, Ruchala M. Comparison of diagnostic value of conventional ultrasonography and shear wave elastography in the prediction of thyroid lesions malignancy. *PLoS One.* 2013 Nov 29;8(11):e81532.
- [31] Wang T, Zhang YX, Feng YQ, Tao CM. Quantitative assessment of realtime shear wave elastography imaging in differentiating benign and malignant thyroid nodules. *Chin J Med Imaging.* 2012; 20:684-687.
- [32] Lin P, Chen M, Liu B, Wang S & Li X. Diagnostic performance of shear wave elastography in the identification of malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *European radiology.* 2014;24(11):2729-2738.
- [33] Zhang, B., Ma, X., Wu, N., Liu, L., Liu, X., Zhang, J., ... & Niu, T. Shear Wave Elastography for Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2013;32(12):2163-2169.