

# Streszczenie

## Wstęp

Chirurgiczne leczenie schorzeń tarczycy jest istotnym elementem leczenia chorób tarczycy obok leczenia zachowawczego oraz terapii jodem promieniotwórczym. W Polsce wykonuje się rocznie ponad 30 tysięcy operacji na gruczole tarczowym, z tego 12-15% zabiegów z powodu raka tarczycy; jest to jeden z najczęstszych zabiegów operacyjnych wykonywany z zakresu chirurgii ogólnej. Na przestrzeni wieków technika operacji tarczycy ewoluowała, stawała się coraz bardziej bezpieczna. Ostatnie dwudziestolecie to czas wdrażania nowych technologii, takich jak: monitorowanie nerwów krtaniowych wstecznych lub zastosowanie technik umożliwiających śródoperacyjną identyfikację przytarczyc. Niewątpliwie wpłynęło to na poprawę jakości chirurgicznego leczenia schorzeń tarczycy; niemniej jednak powikłania po operacjach tarczycy wciąż występują. Zaburzenia fonacji, pooperacyjna niedoczynność przytarczyc oraz krwotok pooperacyjny – to powikłania, które w istotny sposób obniżają jakość życia pacjentów po wycięciu gruczołu tarczowego.

Stałe monitorowanie powikłań po operacjach tarczycy oraz poznanie czynników ryzyka ich występowania wraz z analizą wieloczynnikową mają kluczowe znaczenie w podnoszenia jakości leczenia operacyjnego schorzeń tarczycy w danym ośrodku.

## Cel pracy

Celem pracy była analiza czynników ryzyka powikłań po operacjach tarczycy. Uwzględniono następujące powikłania: porażenie fałdów głosowych w wyniku uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego, pooperacyjną niedoczynność przytarczyc, hipokalcemię w bezpośrednim okresie pooperacyjnym oraz krwotok pooperacyjny wymagający reoperacji. Oceniono wpływ następujących czynników ryzyka na odsetek powyższych powikłań: płeć, wiek, BMI, rozpoznanie kliniczne, rodzaj operacji tarczycy, zakres operacji, obecność wola zamostkowego, przemieszczenie lub przewężenie tchawicy, doświadczenie chirurga, czas trwania operacji tarczycy, niedobór witaminy D<sub>3</sub>, poziom PTH, wapnia i fosforu. Ponadto oceniono wzajemne współwystępowanie tych powikłań.

## **Material i metodyka**

Grupę badawczą stanowiło 211 pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, operowanych z powodu schorzeń gruczołu tarczowego w latach 2018-2020. Średni wiek pacjentów wynosił  $51,7 \pm 14,54$  lat; w badanej grupie było 165 (78,2%) kobiet oraz 46 (21,8%) mężczyzn; stosunek kobiet do mężczyzn wyniósł 3,6 : 1; wskaźnik masy ciała (BMI) dla pacjentów wynosił  $28,07 \pm 5,7$ . Wskazaniem do leczenia operacyjnego u 182 (86,25%) pacjentów było wole łagodne, u 29 (13,75%) pacjentów był rak tarczycy. Średnia objętość wola wynosiła  $44,35 \text{ ml} \pm 57,3 \text{ ml}$ ; wole zamostkowe obecne było u 67 (31,8%) operowanych; natomiast przemieszczenie bądź przewężenie tchawicy potwierdzone w badaniu radiologicznym szyi i klatki piersiowej stwierdzono u 51 (24,2%) chorych. Wśród 211 pacjentów operacje pierwotne wykonano u 201 (95,3%) pacjentów, wtórne – u 10 (4,7%) osób. Całkowite wycięcie tarczycy wykonano u 156 (73,93%) pacjentów, u 2 (0,95%) – subtotalne wycięcie obu płatów tarczycy, u 2 (0,95%) – operację Dunhilla, u 51 (24,17%) wykonano hemistrumektomię. W celu przeanalizowania czynników ryzyka powikłań po operacjach tarczycy wyszczególniono trzy punkty końcowe, będące powikłaniami (porażenie fałdów głosowych, pooperacyjna niedoczynność przytarczyc oraz krwawienie wymagające reoperacji), wobec których przeanalizowano 17 czynników ryzyka – od danych demograficznych przez patologię gruczołu tarczowego aż do leczenia operacyjnego.

## **Metody statystyczne**

Do oceny istotności statystycznej korelacji między zmiennymi w skalach nominalnych wykorzystywano nieparametryczny test  $\chi^2$  Pearsona; przy ocenie statystycznej korelacji między zmiennymi dychotomicznymi a ilorazowymi wykorzystano dwa rodzaje analiz statystycznych: parametryczny test t-Studenta dla prób niezależnych oraz jednoczynnikową regresję logistyczną. W celu wstępnego zidentyfikowania ogólnych zależności między wszystkimi poddanymi ocenie statystycznej zmiennymi wykorzystano wielowymiarowe analizy oparte na redukcji wymiaru i wykorzystujące procedury dekompozycji macierzy wyników według wartości osobliwych: analizy składowych głównych (PCA) i analizy korespondencji. Wyniki wykonanych analiz statystycznych poddano ostatecznie metaanalizie. We wszystkich przeprowadzonych analizach statystycznych przyjęto poziom istotności  $\alpha = 0,05$ . Analizy statystyczne przeprowadzone zostały przy użyciu programu komputerowego STATISTICA PL<sup>®</sup> wersja 13.3 wraz z dodatkiem – Zestaw Plus wersja 3.0.

## Wyniki

### Porażenie fałdów głosowych w przebiegu uszkodzenia NKW

Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem  $\chi^2$  Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między ryzykiem uszkodzenia NKW a doświadczeniem chirurga ( $\chi^2 = 16,64$ ,  $p = 0,00005$ ,  $OR = 11,53$ ). Ponad 60% wszystkich porażień fałdów głosowych było udziałem chirurgów z mniejszym doświadczeniem w zakresie operacji tarczycy. Model regresji logistycznej dla zmiennych o charakterze ilorazowym wykazał na poziomie istotności statystycznej zależność między występowaniem porażenia fałdów głosowych a czasem trwania operacji tarczycy ( $p = 0,0049$ ,  $OR = 1,018$ ,  $OR - 95\% CI - 1,005$ ,  $OR + 95\% CI - 1,031$ ). Ponadto analiza wykazała, że częstość uszkodzeń NKW korelowała z wysokim przedoperacyjnym poziomem wapnia ( $p = 0,0003$ ,  $OR = 8,254$ ,  $OR - 95\% CI - 2,620$ ,  $OR + 95\% CI - 26,003$ ). Model regresji logistycznej wykazał zależność na poziomie istotności statystycznej współwystępowania uszkodzeń NKW z pooperacyjnym spadkiem poziomu PTH ( $p = 0,0293$ ,  $OR = 0,98$ ,  $OR - 95\% CI - 0,961$ ,  $OR + 95\% CI - 0,998$ ) oraz wzrostem poziomu fosforu ( $p = 0,0005$ ,  $OR = 2,179$ ,  $OR - 95\% CI - 1,407$ ,  $OR + 95\% CI - 3,375$ ). Metaanaliza według modelu efektów zmiennych wykazała istotnie statystycznie wpływ czterech zmiennych współistniejących z parą fałdów głosowych. Był to czas trwania operacji, wysoki poziom wapnia przed operacją oraz niski poziom PTH wraz z podwyższonym poziomem fosforu po operacji tarczycy. Metaanaliza dla czynników ryzyka wyrażanych w skalach nominalnych wykazała istotny statystycznie wpływ doświadczenia operatora na wystąpienie porażenia fałdów głosowych.

### Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc i hipokalcemia

Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem  $\chi^2$  Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między występowaniem pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc a zakresem operacji tarczycy (tyroidektomia vs. lobektomia) ( $p = 0,02935$ ,  $OR = 4,5$ ). Spadek poziomu PTH oraz wapnia przed vs. po operacji tarczycy był na poziomie istotności statystycznej ( $p < 0,001$ ), natomiast nie wykazano istotności statystycznej we wzroście poziomu fosforu przed vs. po operacji ( $p = 0,13545$ ). Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem  $\chi^2$  Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między wystąpieniem pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc a doświadczeniem chirurga ( $p = 0,01692$ ,  $OR = 6,99$ ). Model regresji logistycznej dla zmiennych o charakterze ilorazowym wykazał na granicy istotności statystycznej zależność występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc od poziomu PTH przed operacją tarczycy. Niski poziom PTH miał

powinowactwo do częstszego występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc ( $p = 0,0554$ , OR = 0,981, OR – 95% CI-0,961, OR + 95% CI-1,000).

Osobną analizę wpływu czynników ryzyka przeprowadzono dla pooperacyjnej hipokalcemii. Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem  $\chi^2$  Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między wystąpieniem pooperacyjnej hipokalcemii a przedoperacyjnym niedoborem witaminy D<sub>3</sub> ( $p = 0,0485$ , OR = 3,55).

Model regresji logistycznej dla zmiennych o charakterze ilorazowym wykazał na granicy istotności statystycznej zależność występowania pooperacyjnej hipokalcemii od poziomu wapnia przed operacją tarczycy. Niski poziom Ca przed operacją miał powinowactwo do częstszego występowania pooperacyjnej hipokalcemii ( $p = 0,0518$ , OR = 0,539, OR – 95% CI-0,289, OR + 95% CI-1,005). Wykonane metaanalizy potwierdziły, że najbardziej istotnym czynnikiem występowania pooperacyjnej hipokalcemii był spadek poziomu PTH ( $p < 0,001$ ).

### **Krwawienie po operacji tarczycy**

Spośród 211 pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu schorzeń tarczycy krwawienie po operacjach tarczycy, które wymagało rewizji rany, wystąpiło u 4 (1,9%) operowanych. Ze względu na małą liczebność grupy nie przeprowadzono analiz statystycznych odnośnie do tego powikłania.

### **Wnioski**

Niewielkie doświadczenie chirurga w zakresie operacji tarczycy jest istotnym czynnikiem ryzyka porażen fałdów głosowych, a przedłużający się czas operacji wskazuje na zwiększone ryzyko jego wystąpienia. Porażenie fałdów głosowych istotnie statystycznie częściej współ-występuje z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc. Całkowite wycięcie gruczołu tarczowego oraz małe doświadczenie chirurga są czynnikami ryzyka pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Jatrogenne uszkodzenie przytarczyc oraz niedobór witaminy D<sub>3</sub> w okresie przed-operacyjnym są czynnikami ryzyka pooperacyjnej hipokalcemii. W celu prewencji powikłań operacje tarczycy powinny być wykonywane przez chirurgów z dużym doświadczeniem (minimum 50 operacji tarczycy rocznie); zasadne wydaje się też wyrównywanie niedoboru witaminy D<sub>3</sub> w okresie przedoperacyjnym w celu zminimalizowania odsetka pooperacyjnej hipokalcemii. Czynniki ryzyka krwawień po operacjach tarczycy są trudne do określenia na podstawie doświadczeń pojedynczego ośrodka. Korelacja wysokiego poziomu wapnia w okresie przedoperacyjnym ze wzrostem częstości porażen fałdów głosowych w bezpośrednim okresie pooperacyjnym wymaga dalszych badań.

# **Abstract**

## **Introduction**

Surgical treatment is an important element of thyroid disease therapy, along with conservative treatment and radioiodine therapy. In Poland, more than 30,000 thyroid operations are performed annually, 12% to 15% of which are for thyroid cancer – one of the most common procedures in the field of general surgery. Over the centuries, the techniques involved in thyroid surgery have evolved and become increasingly safe. The last two decades have seen the implementation of new technologies, such as monitoring the recurrent laryngeal nerve or techniques enabling intraoperative identification of the parathyroid gland. Undoubtedly, these developments have contributed to improving the quality of surgical treatment of thyroid diseases; however, complications still occur. Phonation disorders, postoperative hypoparathyroidism and postoperative hemorrhage are complications that can significantly reduce the patients' quality of life after a thyroidectomy.

Constant monitoring of complications after thyroid surgery and understanding the risk factors for their occurrence, along with a multifactorial analysis of outcomes are crucial for improving the quality of the surgical treatment of thyroid diseases in a given center.

## **Aim of the study**

The aim of the study was to analyze the risk factors for complications after thyroid surgery. The following complications were included: vocal fold paralysis due to recurrent laryngeal nerve palsy; postoperative hypoparathyroidism and hypocalcaemia in the early postoperative period; and postoperative hemorrhage requiring reoperation. The mutual coexistence of these complications was also assessed. In addition, the influence of selected factors on the percentage share of these complications was investigated: gender; age; body mass index (BMI); clinical diagnosis; the type of thyroid surgery; the scope of the surgery; the presence of retrosternal goiter; displacement or stenosis of the trachea; the surgeon's experience; the duration of the operation; vitamin D<sub>3</sub> deficiency; and parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca) and phosphorus (P) levels.

## Material and methods

The study group consisted of 211 patients of the Clinical Department of General, Minimally Invasive and Endocrine Surgery of the University Hospital in Wrocław (Poland) who underwent thyroid surgery from 2018 through 2020. The mean age of the patients was  $51.7 \pm 14.54$  years. There were 165 women (78.2%) and 46 men (21.8%) in the study group, making the female to male ratio 3.6 : 1. The mean BMI for the entire group of patients was  $28.07 \pm 5.7$ . The indications for surgical treatment were benign goiter in 182 patients (86.25%) and thyroid carcinoma in 29 (13.75%). The mean volume of the goiters was  $44.35 \text{ ml} \pm 57.3 \text{ ml}$ ; retrosternal goiter was present in 67 patients (31.8%); and displacement or stenosis of the trachea was confirmed by radiographic examination of the neck and chest in 51 patients (24.2%). Among the 211 patients, 201 (95.3%) underwent primary surgery and 10 (4.7%) underwent secondary operations. Thyroidectomies were performed in 156 patients (73.93%); subtotal bilateral thyroidectomies in 2 (0.95%); Dunhill operations in 2 (0.95%) and hemithyroidectomies in 51 (24.17%). In order to analyze the risk factors for postsurgical complications, three endpoints were identified as complications after thyroid surgery: vocal fold paralysis, postoperative hypoparathyroidism and bleeding requiring reoperation. For each of these endpoints, 17 risk factors were analyzed, ranging from demographics and thyroid pathologies to the type of surgical treatment employed.

## Statistical methods

The non-parametric Pearson's  $\chi^2$  test was used to assess the statistical significance of correlations between the variables in nominal scales. Two types of statistical analyses were used to evaluate the statistical correlation between dichotomous and quotient variables: a parametric Student's t-test for independent attempts, and one-way logistic regression. In order to conduct preliminary identification of the general relationships between all the statistically assessed variables, the study employed multidimensional analyses based on dimensional reduction, using the procedures of the decomposition of matrix results according to peculiar values: principal component analysis (PCA) and correspondence analysis (CA). The results of the statistical analyses were subjected to meta-analysis. In all the statistical analyses,  $\alpha = 0.05$  was adopted as the significance level. The statistical analyses were carried out using version 13.3 of the STATISTICA PL<sup>®</sup> computer program with the addition of the Plus Kit version 3.0.

## Results

### **Paralysis of the vocal folds in the course of recurrent laryngeal nerve (RLN) palsy**

The univariate analysis with non-parametric Pearson's  $\chi^2$  test demonstrated a statistically significant correlation between the risk of RLN **palsy** and surgeon volume ( $\chi^2 = 16.64$ ,  $p = 0.00005$ , OR = 11.53). More than 60% of the cases of vocal fold paralysis involved surgeons with low-volume experience in thyroid surgery. The logistic regression model for quotient variables demonstrated a relationship between the occurrence of vocal fold paralysis and the duration of thyroid surgery ( $p = 0.0049$ , OR = 1.018, OR – 95% CI-1.005, OR + 95% CI-1.031). In addition, the analysis showed that the frequency of RLN **palsy** correlated with high preoperative calcium levels ( $p = 0.0003$ , OR = 8.254, OR – 95% CI-2.620, OR + 95% CI-26.003). The logistic regression model demonstrated a relationship between the coexistence of RLN **palsy** with a postoperative decrease in PTH levels ( $p = 0.0293$ , OR 0.98, OR – 95% CI-0.961, OR + 95% CI – 0.998) and an increase in phosphorus levels ( $p=0.0005$ , OR 2.179, OR – 95% CI-1.407, OR + 95% CI – 3.375). The meta-analysis according to the model of variable effects showed statistically significant impact of four variables coexisting with vocal fold paralysis. These are the duration of surgery, an elevated Ca level before surgery; and after surgery, a low PTH level along with an elevated P level. The meta-analysis for the risk factors expressed in nominal scales demonstrated that the impact of the surgeon's experience on the occurrence of vocal fold paralysis is statistically significant.

### **Post-operative hypoparathyroidism and hypocalcaemia**

The univariate analysis with non-parametric Pearson's  $\chi^2$  test showed a statistically significant correlation between the occurrence of postoperative hypoparathyroidism and the scope of thyroid surgery (thyroidectomy vs. lobectomy) ( $p = 0.02935$ , OR = 4.5). The decreases in PTH and calcium levels before vs. after thyroid surgery were at the level of statistical significance ( $p < 0.001$ ), while no statistical significance was found in the increase in phosphorus levels before vs. after surgery ( $p = 0.13545$ ). The univariate analysis with non-parametric Pearson's  $\chi^2$  test also showed a statistically significant correlation between the occurrence of postoperative hypoparathyroidism and the surgeon volume ( $p = 0.01692$ , OR = 6.99). The logistic regression model for the quotient variables demonstrated that the dependence of

postoperative hypoparathyroidism on the PTH level before thyroid surgery was at the threshold of statistical significance. Low PTH exhibited an affinity to a higher incidence of postoperative hypoparathyroidism ( $p = 0.0554$ , OR = 0.981, OR – 95% CI-0.961, OR + 95% CI-1.000). A separate analysis of the impact of the risk factors was conducted for postoperative hypocalcaemia. The univariate analysis with non-parametric Pearson's  $\chi^2$  test showed a statistically significant correlation between postoperative hypocalcaemia and preoperative vitamin D<sub>3</sub> deficiency ( $p = 0.0485$ , OR = 3.55). The logistic regression model for the quotient variables showed that the dependence of postoperative hypoparathyroidism on the Ca level before thyroid surgery was at the threshold of statistical significance. Low preoperative Ca levels exhibited an affinity to a higher incidence of postoperative hypocalcaemia ( $p = 0.0518$ , OR = 0.539, OR – 95% CI-0.289, OR + 95% CI-1.005). The meta-analyses confirmed that low baseline PTH levels are the most important factor in the occurrence of postoperative hypocalcaemia ( $p < 0.001$ ).

### **Bleeding after thyroid surgery**

Out of the 211 patients surgically treated for thyroid disorders, 4 (1.9%) experienced bleeding after thyroid surgery which required wound exploration. Due to the small size of the group, no statistical analyses were carried out regarding this complication.

### **Conclusions**

A low-volume surgeon is an important risk factor for vocal fold paralysis, and a prolonged duration of surgery indicates an increased risk of its occurrence. There is a significantly increased frequency of paralysis of the vocal folds when postoperative hypoparathyroidism co-occurs. Complete removal of the thyroid gland and limited surgical experience are risk factors for postoperative hypoparathyroidism. Iatrogenic damage to the parathyroid gland and vitamin D<sub>3</sub> deficiency in the preoperative period are risk factors for postoperative hypocalcaemia. Thyroid surgeries should be performed by high-volume surgeons (at least 50 thyroid surgeries per year) to prevent complications, and it seems advisable to compensate for vitamin D<sub>3</sub> deficiency in the preoperative period to minimize the rate of postoperative hypocalcaemia. The risk factors for bleeding after thyroid surgery are difficult to determine based on the experience of a single center. The correlation of high calcium levels in the preoperative period with the increase in the frequency of vocal fold paralysis in the early postoperative period requires further research.



