



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Mateusz Głód

**Analiza czynników ryzyka zaburzeń fonacji  
po operacjach tarczycy**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: dr hab. n. med. Beata Wojtczak

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Wrocław 2021

*Pragnę złożyć najserdeczniejsze podziękowania mojemu Promotorowi  
Pani dr hab. n. med. Beacie Wojtczak,  
za anielską cierpliwość i niesamowitą wyrozumiałość  
oraz za ogromną i nieocenioną pomoc  
na każdym etapie realizacji tej pracy.*

*Dziękuję mojej Rodzinie – żonie Magdzie  
i córkom: Basi, Marysi, Zosi i Ani,  
za nieustające wsparcie i zrozumienie dla braku czasu dla Was.*

*Pracę dedykuję moim kochanym Rodzicom.*

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Spis tabel.....	6
Spis rycin.....	8
1. Wprowadzenie.....	9
1.1 Anatomia gruczołu tarczowego i okolicznych tkanek.....	9
1.1.1. Warianty anatomiczne nerwu krtaniowego wstecznego.....	12
1.1.2. Gałąź zewnętrzna nerwu krtaniowego górnego.....	13
1.2. Epidemiologia i etiologia wybranych chorób tarczycy.....	14
1.2.1. Wole wieloguzkowe.....	14
1.2.2. Choroba Graves-Basedowa.....	15
1.2.3. Rak tarczycy.....	17
1.3. Diagnostyka schorzeń gruczołu tarczowego.....	20
1.3.1. Badania biochemiczne.....	20
1.3.2. Badanie obrazowe gruczołu tarczowego.....	21
1.3.3. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa.....	23
1.4. Chirurgiczne leczenie schorzeń gruczołu tarczowego.....	26
1.4.1. Wskazania do operacji tarczycy.....	26
1.4.2. Technika operacyjna.....	29
1.4.3. Monitorowanie nerwów krtaniowych.....	31
1.5. Zaburzenia fonacji po operacjach tarczycy.....	33
1.5.1. Uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego.....	33
1.5.2. Uszkodzenie gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego.....	35
1.5.3. Inne przyczyny zaburzeń fonacji.....	35
1.5.4. Diagnostyka zaburzeń fonacji.....	36
2. Założenia i cel pracy.....	37
3. Materiał i metodyka.....	38
3.1. Przygotowanie i kwalifikacja pacjenta do leczenia operacyjnego.....	38
3.2. Leczenie operacyjne.....	39
3.3. Postępowanie pooperacyjne i monitorowanie zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy.....	40

3.4. Czynniki ryzyka zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy .....	40
3.5. Metody statystyczne .....	43
4. Wyniki .....	47
4.1. Dane demograficzne oraz charakterystyka kliniczna grupy badawczej .....	47
4.2. Czynniki ryzyka powikłań a porażenia strun głosowych po operacjach tarczycy – analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem $\chi^2$ Pearsona .....	51
4.3. Czynniki ryzyka powikłań a porażenia strun głosowych po operacjach tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa.....	55
4.4. Czynniki ryzyka powikłań a porażenia strun głosowych po operacjach tarczycy – regresja logistyczna wielowymiarowa .....	60
4.5. Omówienie wyników – metaanaliza czynników ryzyka zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy .....	62
5. Podsumowanie wyników .....	73
6. Dyskusja .....	78
7. Wnioski.....	89
8. Streszczenie .....	90
9. Abstract.....	92
10. Piśmiennictwo .....	94

## Wykaz skrótów

ATA	–	American Thyroid Association
BAC, BCI	–	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BMI	–	Body Mass Index
CEA	–	antygen rakowo-płodowy
CT	–	kalcytonina
EGF	–	naskórkowy czynnik wzrostu
EMG	–	elektromiografia
ft3	–	wolna tyroksyna
ft4	–	wolna trijodotyronina
GB	–	choroba Graves-Basedowa
GLM	–	ogólny model liniowy
GZ	–	guzek Zuckerkandla
GZKNG	–	gałąź zewnętrzna nerwu krtaniowego górnego
HT	–	hormony tarczycy
IGF-1	–	insulinopodobny czynnik wzrostu
LOS	–	loss of signal
MEN	–	Multiple Endocrine Neoplasia
MRI	–	rezonans magnetyczny
MT	–	testy molekularne
NCI	–	National Cancer Institute
NKG	–	nerw krtaniowy górny
NKW	–	nerw krtaniowy wsteczny
NKW/r	–	nerw krtaniowy wsteczny narażony na ryzyko uszkodzenia
PET	–	pozytronowa tomografia emisyjna
PP	–	porażenie przejściowe
PT	–	porażenie trwałe
SN	–	struma nodosa, wole wieloguzkowe
SNT	–	struma nodosa toxica, wole wieloguzkowe toksyczne
T3	–	trijodotyronina, 3,5,3'trójiodotyronina
T4	–	tyroksyna, 3,5,3',5'-tetrajodotyronina
Tg	–	tyreoglobulina
TIRADS	–	Thyroid Image Reporting and Data System
TK	–	tomografia komputerowa
TOETVA	–	Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach
TPO	–	peroksydaza tarczycowa
TRH	–	tyreoliberyna
TSH	–	hormon tyreotropowy
TT3	–	całkowita tyroksyna
TT4	–	całkowita trijodotyronina
TTD	–	tętnica tarczowa dolna
USG	–	badanie ultrasonograficzne tarczycy
VHI	–	Voice Handicap Index
V-RQOL	–	Voice-related Quality of Life

## Spis tabel

1. Stopnie zaawansowania raka tarczycy.....	19
2. Klasyfikacja biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tarczycy.....	24
3. Rodzaje operacji na gruczole tarczowym.....	30
4. Dane demograficzne i charakterystyka kliniczna pacjentów leczonych operacyjnie z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2011-2015 .	47
5. Czynniki ryzyka powikłań porażen strun głosowych a liczba NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia .....	50
6. Porażenia strun głosowych (Vz1-3) pacjentów leczonych operacyjnie z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2011-2015 .....	51
7. Czynniki ryzyka powikłań (Vnz1-Vnz8) vs porażenia strun głosowych (Vz1-Vz3) (n=1500 NKW/r) – test $\chi^2$ Pearsona .....	52
8. Czynniki ryzyka powikłań (Vnz 10,11,13) vs porażenie strun głosowych (Vz1-Vz3) (n=1500 NKW) – test $\chi^2$ Pearsona.....	53
9. Czynniki ryzyka powikłań (Vnz 9,12) vs porażenie strun głosowych (Vz1-Vz3) ( n=1500 NKW) – test $\chi^2$ Pearsona.....	54
10. Czynniki ryzyka powikłań (Vzn 1-13) a porażenia strun głosowych przejściowe (Vz2) vs porażenia strun głosowych trwałe (Vzn3) .....	54
11. Czynniki ryzyka powikłań (Vnz 1-13) vs całkowita liczba porażen strun głosowych (Vz1), regresja logistyczna jednowymiarowa .....	56
12. Czynniki ryzyka powikłań (Vnz 14-17) vs całkowita liczba porażen strun głosowych (Vz1), regresja logistyczna jednowymiarowa .....	57
13. Czynniki ryzyka powikłań (Vnz1-Vnz13) vs porażenia strun głosowych przejściowe (Vz2), regresja logistyczna jednowymiarowa .....	57
14. Czynniki ryzyka powikłań (Vnz14-17) vs porażenia strun głosowych przejściowe (Vz2), regresja logistyczna jednowymiarowa .....	58
15. Czynniki ryzyka powikłań (Vnz 1-13) vs porażenia strun głosowych trwałe (Vz3), regresja logistyczna jednowymiarowa.....	59

16. Czynniki ryzyka powikłań ( <i>Vnz 14-17</i> ) vs porażenia strun głosowych trwałe ( <i>Vz3</i> ) – regresja logistyczna jednowymiarowa.....	60
17. Nominalne czynniki ryzyka powikłań porażień strun głosowych ( <i>Vz1</i> ) – regresja logistyczna wielowymiarowa .....	60
18. Surowe czynniki ryzyka powikłań porażień strun głosowych ( <i>Vz1</i> ) – regresja logistyczna wielowymiarowa .....	61
19. Nominalne czynniki ryzyka powikłań porażień strun głosowych przejściowych ( <i>Vz2</i> ) – regresja logistyczna wielowymiarowa.....	61
20. Surowe czynniki ryzyka powikłań porażień strun głosowych trwałych ( <i>Vz3</i> ) – regresja logistyczna wielowymiarowa .....	61
21. Czynniki ryzyka powikłań porażień strun głosowych przejściowych ( <i>Vz2</i> ) względem porażień strun głosowych trwałych ( <i>Vz3</i> ), wyszczególnione na podstawie regresji logistycznej wielowymiarowej .....	62
22. Metaanaliza efektów zmiennych wg schematu uwzględniającego możliwe interakcje między wyodrębnionymi podgrupami ( <i>Vz1, Vz2, Vz3; Vz1+Vz2+Vz3</i> ) .....	76

## Spis rycin

1. Anatomia gruczołu tarczowego .....	10
2. Schemat działania neuromonitoringu nerwów krtaniowych .....	31
3. Struktura wieku pacjentów (n=830/1500 NKW).....	48
4. Wskaźnik masy ciała (BMI) pacjentów (n=830/1500 NKW).....	48
5. Objętość wola w grupie badawczej (n=830/1500 NKW).....	49
6. Czas operacji tarczycy w grupie badawczej (n=830/1500 NKW) .....	49
7. Analiza składowych głównych zależności pomiędzy czynnikami ryzyka a całkowitą liczbą porażen strun głosowych.....	64
8. Metaanaliza; czynniki ryzyka vs całkowita liczba porażen strun głosowych (n=57) .....	66
9. Metaanaliza; czynniki ryzyka vs całkowita liczba porażen strun głosowych (n=37) .....	68
10. Metaanaliza; czynniki ryzyka vs porażenie strun głosowych trwale (n=20).....	71
11. Metaanaliza efektów zmiennych wg schematu uwzględniającego możliwe interakcje między wyodrębnionymi podgrupami.....	75



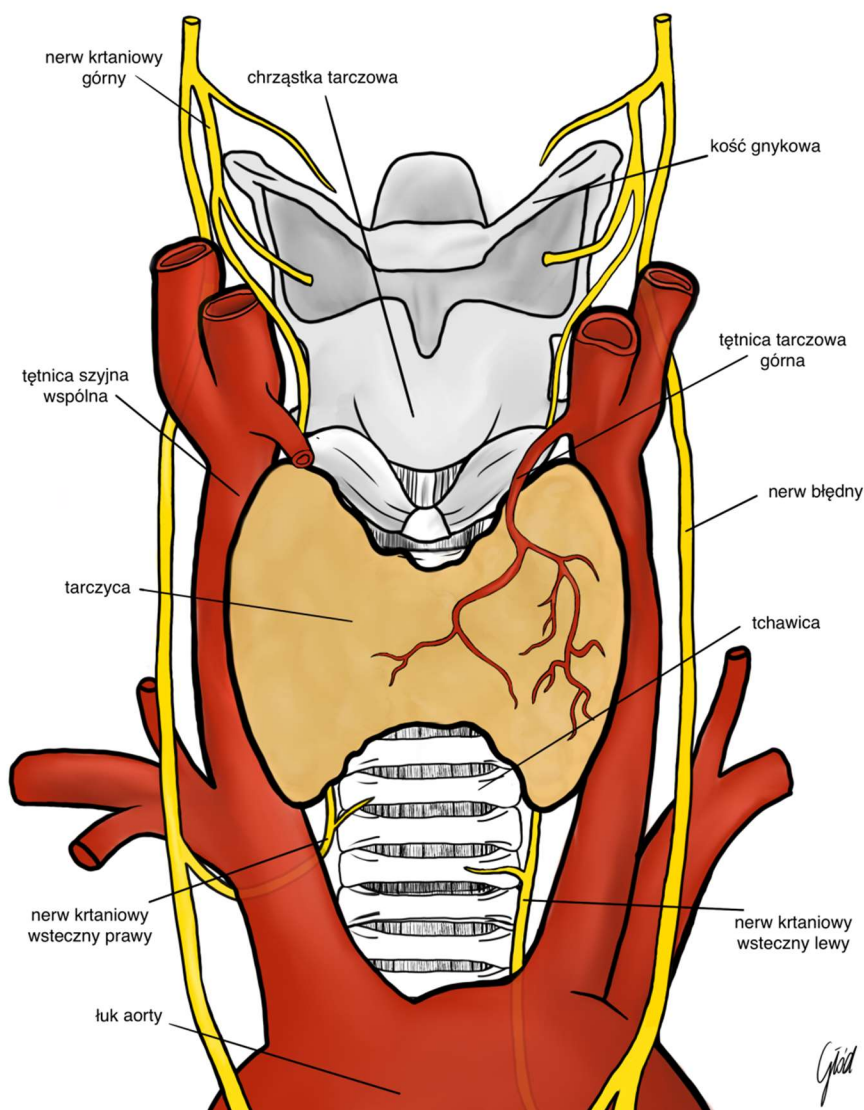
## 1. Wprowadzenie

Głos ludzki jako cecha indywidualna każdego człowieka jest podstawowym elementem prawidłowego funkcjonowania w społeczeństwie. Umożliwia on swobodne komunikowanie się, wyrażanie myśli, emocji, poglądów oraz tworzenie relacji międzyludzkich. Dla osób zawodowo posługujących się głosem: aktorów, nauczycieli, śpiewaków jest podstawowym narzędziem pracy. Również inne zawody wymagają sprawnej wymiany informacji, gdyż głos ludzki jest przekaznikiem informacji, a także czynnikiem budującym relacje interpersonalne.

W ostatnim trzydziestoleciu liczba operacji tarczycy potroiła się; aktualnie jest to jedna z najczęściej wykonywanych procedur z zakresu chirurgii ogólnej. Operacje te, jak każda inna procedura chirurgiczna, obarczone są ryzykiem powikłań. Zaburzenia fonacji po operacjach tarczycy, od dyskretnych zaburzeń barwy głosu poprzez chrypkę, aż do ciężkiej niewydolności oddechowej, w istotny sposób obniżają jakość życia pacjentów po tyroidektomii. Skala problemu jest duża; około 1 na 10 pacjentów doświadcza przejściowych zaburzeń głosu po operacji tarczycy, a u 1 na 25 chorych zaburzenia głosu pozostają na stałe. Stąd kompleksowa ocena zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy, wraz z analizą czynników ryzyka powikłań jest tematem ważnym, mogącym w przyszłości poprawić jakość leczenia operacyjnego schorzeń tarczycy.

### 1.1. Anatomia gruczołu tarczowego i okolicznych tkanek

Anatomia gruczołu tarczowego do okresu renesansu pozostawała nieznaną aż do pojawienia się rysunków Leonarda da Vinci, który jako pierwszy przedstawił tarczycę składającą się z dwóch płatów<sup>1</sup>. Nazwa gruczołu *thyroid gland (glandula thyroidea)* wywodzi się z bliskości gruczołu z chrząstką tarczowatą i została wprowadzona przez angielskiego anatoma Thomasa Whortona w 1646 roku<sup>2</sup>. Pochodzi ona od greckiego słowa *thyreos*, co w dosłownym tłumaczeniu oznacza „tarcza”. Szczegółowa znajomość anatomii gruczołu tarczowego oraz okolicznych tkanek: przytarczyc, nerwu krtaniowego wstecznego oraz nerwu krtaniowego górnego jest podstawą bezpiecznego leczenia chirurgicznego schorzeń tarczycy.



Ryc. 1. Schemat anatomii gruczołu tarczowego

Tarczycy jest nieparzystym gruczołem wydzielania wewnętrznego, położonym na przednio-dolnej powierzchni szyi. Ma ona kształt motyla przylegającego do przedniej powierzchni drugiej i trzeciej chrząstki tchawicy; leży pomiędzy obiema tętnicami szyjnymi wspólnymi, a po stronie lewej styknie sąsiaduje z przetykiem (ryc. 1). Przednia powierzchnia tarczycy pokryta jest przez fragment mięśnia mostkowo-obojęczkowo-sutkowego oraz mięśnie podgnykowe. Gruczoł tarczowy zbudowany jest z dwóch płatów (prawego i lewego) połączonych cieśnią<sup>3-5</sup>. U niektórych pacjentów w linii pośrodkowej powyżej cieśni znajduje się płat piramidowy, który jest pozostałością przewodu tarczowo-językowego<sup>6,7</sup>. Długość płata tarczycy wynosi 3-4 cm, szerokość 2 cm, a grubość około 1 cm. Cieśń gruczołu tarczowego ma około 12-15 mm<sup>3,4</sup>.

Mięsz gruczołu tarczowego otoczony jest cienką, włóknistą torebką, która na tylnej powierzchni tarczycy tworzy więzadło Berry'ego. Przymocowuje ono gruczoł tarczowy do chrząstki pierścieniowatej<sup>8</sup>. Od zewnątrz torebka tarczycy przylega do powięzi tarczowej, co umożliwia ruch narządu podczas połykania. Włókna tkanki łącznej dzielą gruczoł tarczowy na mniejsze płaty i płaciki, które zbudowane są z komórek pęcherzykowych (tyreocytów), wypełnionych koloidem i tyreoglobuliną, odpowiedzialnych za produkcję hormonów tarczycy, niezbędnych do prawidłowego wzrostu i rozwoju człowieka. W tyreocytach zachodzi synteza tyroksyny–T4 (3,5,3',5'-*tetrajodotyronina*), będącej głównym produktem wydzielniczym gruczołu oraz trijodotyroniny– T3 (3,5,3'*trójjodotyronina*), która jest pochodną tyroksyny. Pomiedzy komórkami pęcherzykowymi znajdują się komórki C (komórki okołopęcherzykowe), odpowiedzialne za produkcję kalcytoniny, biorące udział w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej<sup>3,5,9</sup>.

Unaczynienie gruczołu tarczowego pochodzi głównie od obu tętnic tarczowych górnych (prawej i lewej), odchodzących od tętnic szyjnych zewnętrznych. Bieguny dolne tarczycy oraz część środkowa narządu unaczyniane są przez tętnice tarczowe dolne, biegnące od tętnic podobojczykowych. Sporadycznie występuje tętnica tarczowa najniższa, wychodząca od pnia ramiennie-głowowego lub łuku aorty, która unaczynia dolną część gruczołu tarczowego. Odpływ krwi żyłnej to trzy pary żył tarczowych: górne, środkowe i dolne. Żyły górne i środkowe uchodzą do żyły szyjnej wewnętrznej, a żyły dolne do pnia ramiennie-głowowego<sup>3,4</sup>. Spływ chłonki z tarczycy przebiega do węzłów chłonnych szyi kompartmentu centralnego oraz węzłów chłonnych przytchawicznych<sup>10</sup>. Unerwienie gruczołu tarczowego pochodzi głównie z części szyjnej pnia współczulnego i nerwu błędnego<sup>3,4</sup>.

Z chirurgicznego punktu widzenia istotna jest znajomość anatomii struktur położonych w bezpośrednim sąsiedztwie tarczycy: przytarczyc, nerwów krtaniowych wstecznych oraz gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego. Ich uszkodzenie podczas operacji tarczycy skutkuje powikłaniami pooperacyjnymi; odpowiednio niedoczynnością przytarczyc oraz zaburzeniami fonacji.

Gruczoły przytarczyczne, najczęściej cztery, położone są na tylnej torebce tarczycy; ich liczba i lokalizacja może być bardzo zmienna. Przytarczycy górne leżą na wysokości chrząstki pierścieniowatej krtani w okolicy górnego bieguna tarczycy naprzeciw ściany gardła. Dolne przytarczycy zlokalizowane są w okolicy bieguna dolnego tarczycy, mogą też zstępować do klatki piersiowej. Tętnica tarczowa dolna jest dobrym punktem orientacyjnym w poszukiwaniu przytarczyc. Obie przytarczycy powinny znajdować się na odcinku 1,5 cm poniżej i powyżej

tętnicy tarczowej dolnej<sup>3,11-13</sup>. Jatrogenne uszkodzenie lub wycięcie przytarczyc podczas operacji tarczycy skutkuje hipokalcemią i hiperfosfatemią wskutek spadku poziomu parathormonu – jest to ciężkie powikłanie pooperacyjne<sup>14</sup>.

### 1.1.1. Warianty anatomiczne nerwu krtaniowego wstecznego

Nerw krtaniowy wsteczny (NKW – *recurrent laryngeal nerve*) jest zlokalizowany w bezpośrednim sąsiedztwie gruczołu tarczowego, stąd znajomość jego przebiegu oraz wariantów anatomicznych ma istotne znaczenie podczas operacji tarczycy<sup>15-17</sup>.

Nerw krtaniowy wsteczny (NKW) odchodzi od nerwu błędnego po obu stronach górnej części klatki piersiowej. Przebieg nerwu po prawej i lewej stronie różni się. Po stronie prawej NKW krzyżuje się z tętnicą podobojczykową prawą i biegnie w kierunku szyi, natomiast po stronie lewej okala łuk aorty i biegnie w kierunku szyi w bruździe tchawiczo-przełykowej<sup>11,12,17-19</sup>. Rzadko, bo w od 0,6 do 1,0% przypadków, NKW po stronie prawej nie biegnie wstecznie z klatki piersiowej, a wychodzi wysoko z szyjnej części nerwu błędnego. Jest to anomalia rozwojowa określana jako nerw krtaniowy nie-wsteczny. Po stronie lewej nerw krtaniowy nie-wsteczny jest niezwykle rzadko opisywany, występuje w mniej niż 0,04% przypadków<sup>20-23</sup>. Średnica NKW wynosi około 1-3 mm, nerw lewy jest znacznie dłuższy i wynosi 12 cm, natomiast nerw prawy ma zaledwie 7 cm długości<sup>20-22,24</sup>.

Na szyi NKW biegnie w bezpośrednim sąsiedztwie gruczołu tarczowego, podążając w kierunku krtani. Przebieg NKW po stronie prawej jest bardziej boczny i skośny niż po stronie lewej, gdzie przebieg nerwu jest zdecydowanie bardziej pionowy. Nerw krtaniowy wsteczny wchodzi do krtani na wysokości chrząstki pierścienno-tarczowej poniżej włókien mięśnia zwiracza dolnego gardła<sup>25</sup>.

Istotne jest położenie NKW względem tętnicy tarczowej dolnej (TTD), która uznawana jest jako punkt orientacyjny dla chirurga podczas identyfikacji NKW podczas operacji tarczycy. U większości pacjentów NKW krzyżuje się z TTD, aczkolwiek w literaturze opisywanych jest wiele wariantów jego przebiegu. Nerw ten najczęściej krzyżuje się i przebiega pod TTD, znacznie rzadziej położony jest nad TTD lub gałązki NKW przebiegają pomiędzy gałęziami TTD<sup>25-27</sup>.

Nerw krtaniowy wsteczny w około 30-40% rozgałęzia się, co jest czynnikiem ryzyka jego uszkodzenia, na gałąź przednią – zawierającą włókna ruchowe odpowiedzialne za prawidłową ruchomość fałdów głosowych, oraz gałąź tylną, zawierającą włókna czuciowe, biegnące do okolicznych mięśni gardła, przełyku i krtani. Do rozgałęzienia NKW dochodzi zazwyczaj

w odległości 1-2 cm przed wejściem do krtani i ten odcinek najczęściej narażony jest na uszkodzenie podczas całkowitego usunięcia tarczycy<sup>17,28-30</sup>.

Podczas operacji tarczycy należy zwrócić uwagę na możliwość występowania guzka Zuckerkandla (GZ) w sąsiedztwie NKW i przytarczyc. Guzek Zuckerkandla to najbardziej tylnie i bocznie rozrośnięta tkanka tarczycowa, pod którą biegnie NKW. W jego sąsiedztwie znajdują się też przytarczycy górne położone tylnie i powyżej GZ. Podczas całkowitego usunięcia tarczycy preparowanie w okolicy GZ może przyczynić się do uszkodzenia NKW ze względu na jego bezpośrednie sąsiedztwo. Częstość występowania GZ według różnych autorów może sięgać nawet 80%<sup>31</sup>. Po stronie prawej tarczycy GZ występuje częściej i osiąga większe rozmiary niż po stronie lewej<sup>17,31-33</sup>.

### **1.1.2. Gałąź zewnętrzna nerwu krtaniowego górnego**

Gałąź zewnętrzna nerwu krtaniowego górnego (GZKNG), ze względu na jej położenie w bezpośrednim sąsiedztwie bieguna górnego tarczycy, jest narażona na uszkodzenie podczas operacji tarczycy w trakcie podwiązki tętnicy tarczycy górnej. Znajomość przebiegu GZKNG oraz jej wariantów anatomicznych jest istotna dla chirurga w celu uniknięcia jej uszkodzenia nerwu<sup>16,34,35</sup>.

Nerw krtaniowy górny (NKG) jest jedną z pierwszych gałęzi odchodzących od nerwu błędnego po jego opuszczeniu podstawy czaszki; bierze swój początek w dolnej części zwoju dolnego na wysokości 2 kręgu szyjnego około 4 cm od podziału tętnicy szyjnej. Następnie NKG biegnie ku dołowi, pomiędzy boczną ścianą gardła a tętnicą szyjną wewnętrzną, aż do kości gnykowej, gdzie ulega podziałowi na gałąź wewnętrzną i zewnętrzną. Gałąź wewnętrzna przebiega przez otwór w błonie tarczowo-gnykowej i odpowiada za czuciowe unerwienie górnej części krtani aż do szpary głośni. GZKNG przebiega grzbietowo do tętnicy szyjnej, następnie przebiega przyśrodkowo, kierując się do krtani. Unerwia ona głównie mięsień pierścienno-tarczowy oraz mięsień zwieracz dolny gardła, oddaje też liczne gałązki do błony śluzowej połowy fałdów głosowych, przedniej ściany krtani i gałązki do gruczołu tarczowego<sup>34-38</sup>. Średnica GZKNG wynosi około 0,8 mm, a całkowita długość 8-9 cm<sup>34,36</sup>.

W ostatnich latach pojawiło się kilka klasyfikacji wariantów anatomicznych GZKNG, m.in. Carneya, Kienera, Friedmana oraz Selvana<sup>39-41</sup>. Najbardziej znaną i powszechnie używaną jest klasyfikacja Carneya, zaproponowana w 1992 roku, oparta na potencjalnym ryzyku uszkodzenia GZKNG podczas operacji tarczycy. Przedstawia ona trzy możliwe warianty położenia GZKNG względem naczyń bieguna górnego tarczycy. Typ 1 wg klasyfikacji Carneya to

przebieg GZKKG powyżej 1 cm od górnego bieguna tarczycy, który występuje u około 68% pacjentów z małym wolem i 23% z wolem olbrzymim. Typ 2A obejmuje przypadki, gdzie GZKKG krzyżuje się z tętnicą tarczową górną w odległości mniejszej niż 1 cm od górnego bieguna tarczycy i dotyczy 18% pacjentów z małym wolem i 15% z wolem olbrzymim. W typie 2B, GZKKG krzyżuje górny biegun tarczycy poniżej 1 cm i dotyczy 14% pacjentów z małym wolem i 54% z wolem olbrzymim. Typy 2A oraz 2B predysponują do uszkodzeń GZKKG podczas zaopatrywania górnego bieguna tarczycy<sup>39</sup>.

## **1.2. Epidemiologia i etiologia wybranych chorób tarczycy**

Choroby tarczycy występują u około 6% populacji na całym świecie. Wśród schorzeń gruczołu tarczowego możemy wyróżnić choroby przebiegające z zaburzeniem funkcji tarczycy (nadczynność lub niedoczynność tarczycy) oraz te wynikające z obecności w tarczycy zmian ogniskowych, wśród których możemy wyróżnić zmiany nowotworowe łagodne oraz raki tarczycy. W niektórych przypadkach zmianom ogniskowym mogą towarzyszyć zaburzenia czynności tarczycy.

Pod pojęciem wola, określa się każde powiększenie objętości tarczycy (>18 ml u kobiet i >25 ml u mężczyzn) lub obecność tkanki tarczycowej poza fizjologiczną lokalizacją (np. wole językowe, wole sercowe i jajnikowe)<sup>42,43</sup>.

### **1.2.1. Wole guzkowe**

Zmiany ogniskowe w tarczycy są jedną z najczęstszych patologii wśród chorób endokrynnych. Częstość ich występowania wzrasta z wiekiem pacjenta; w ostatnich latach obserwuje się też większą wykrywalność wraz z powszechniejszym dostępem do badań ultrasonograficznych. U około 3-7% populacji wyczuwa się palpacyjnie zmianę ogniskową w tarczycy; odpowiednio u około 5% kobiet i 1% mężczyzn, mieszkających na terenach o prawidłowej podaży jodu. Natomiast niedobór jodu ponad 4-krotnie zwiększa występowanie wola guzkowego. W badaniu ultrasonograficznym częstość rozpoznawanych zmian ogniskowych w tarczycy sięga nawet 68%; odpowiednio u 50% dorosłych kobiet i 30% mężczyzn<sup>16,42,44-47</sup>. Na podstawie wykonanej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tarczycy zmiany nowotworowe złośliwe stanowią 5%, a zmiany niejednoznaczne, wymagające dalszej diagnostyki – 10%<sup>44</sup>. Zdecydowana większość zmian ogniskowych w tarczycy to zmiany łagodne, nie powodujące żadnych objawów klinicznych, stąd przez wiele lat guzki w tarczycy mogą podlegać obserwacji<sup>47</sup>.

Wole guzkowe obojętne rozpoznaje się, gdy zmianom ogniskowym w tarczycy towarzyszy eutyreoza, czyli prawidłowy poziom hormonów tarczycy, oraz gdy nie stwierdza się zapalenia tarczycy oraz zmian nowotworowych złośliwych. Po wielu latach obserwacji zmiany guzkowe najczęściej ulegają progresji, co powoduje wzrost objętości wola, a u niektórych pacjentów dochodzi do autonomizacji guzków i rozwoju wola guzkowego nadczynnego (choroba Plummera). W przypadku obecności pojedynczego guzka w tarczycy, który autonomicznie wydziela hormony tarczycy, rozpoznajemy gruczolaka toksycznego (chorobę Goetscha) <sup>42,48,49</sup>.

Etiologia wola guzkowego związana jest z niedoborem jodu; który wraz z podwyższonym stężeniem TSH powoduje przerost i proliferację pęcherzyków tarczycowych. Również nadmiar jodu wpływa niekorzystnie na tyreocyty, powodując zahamowanie syntezy hormonów tarczycy, co także może prowadzić do powstania wola. Wśród czynników wolotwórczych należy wymienić tiocyjanki zawarte w dymie papierosowym, leki przeciwtarczycowe, lit, aminoglutetymid, a także pokarmy wolotwórcze zawierające substancje goitrogenne. Do powstania wola mogą się też przyczyniać: niedobór selenu, żelaza, witaminy A oraz przebyte infekcje. Potwierdzono również wolotwórczy wpływ insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), którego podwyższone stężenie jest typowe dla pacjentów z akromegalią, oraz stymulujący wpływ na tyreocyty naskórkowego czynnika wzrostu (EGF). Najnowsze badania wskazują, że wpływ jodu i TSH, jako najważniejsze czynniki wolotwórcze, ujawniają się u osób predysponowanych genetycznie do tworzenia wola. Decydujący wpływ na obecność wola, często już w młodym wieku, mają geny: Tg, TPO, NIS, DUOX, TSHR oraz nowe polimorfizmy na chromosomach: 14, 16q23, Xp22, 2q, 3q, 3p, 7q, 8p <sup>44,50–52</sup>.

Kliniczne objawy wola guzkowego wynikają z wielkości zmian ogniskowych w tarczycy. Przez wiele lat guzki w tarczycy mogą nie dawać żadnych objawów; wraz ze wzrostem wola pacjenci zgłaszają objawy uciskowe, dyskomfort w okolicy szyi, zaburzenia połykania oraz oddychania. W chorobie Plummera i Goetscha, w przypadku rozwinięcia się autonomii wola, oprócz typowych objawów uwarunkowanych wielkością wola występują objawy kliniczne wynikające z nadczynności tarczycy <sup>42,47–49</sup>.

### **1.2.2. Choroba Graves-Basedowa**

Nadczynność tarczycy (hipertyreoza) to zespół objawów klinicznych rozwijających się wskutek wzmożonej syntezy i sekrecji hormonów tarczycy (HT) <sup>42,43,53,54</sup>. Hormony tarczycy wpływają na stan energetyczny organizmu poprzez zwiększenie tempa metabolizmu oraz nasilenia termogenezy. Nadmiar hormonów tarczycy doprowadza do stanu hipermetabolicznego, co wraz ze

wzmożoną aktywnością adrenergiczną daje typowe objawy nadczynności tarczycy, takie jak: utrata masy ciała, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, osłabienie siły mięśniowej, nadpobudliwość nerwowa<sup>55,56</sup>. Nadczynność tarczycy dotyczy od 1,2 do 1,6% populacji, z czego u 0,7-1,0% pacjentów przebiega w postaci subklinicznej<sup>54,57</sup>.

Choroba Graves-Basedowa (GB) jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy, zwłaszcza w grupie wiekowej 20-40 lat, co stanowi 70-80%<sup>43,53</sup>. Wole guzkowe nadczynne (choroba Plummera) jest drugą co do częstości przyczyną nadczynności tarczycy, zwłaszcza u osób powyżej 60 roku życia mieszkających na obszarach z niedoborem jodu<sup>43</sup>. Choroba Graves-Basedowa występuje istotnie częściej na obszarach obfitych w podaż jodu i dotyczy rocznie 20-30 osób na 100 000 mieszkańców<sup>58</sup>. Kobiety chorują częściej od mężczyzn; choroba dotyczy około 3% populacji kobiet i 0,5% populacji mężczyzn; rzadko spotyka się ją u dzieci poniżej 10 roku życia<sup>43,59</sup>. Szczyt zachorowań obserwuje się między 30 a 60 rokiem życia, ze zwiększoną zachorowalnością wśród Afroamerykanów<sup>60</sup>.

Choroba Graves-Basedowa to choroba autoimmunologiczna, polegająca na ciągłej stymulacji syntezy hormonów tarczycy przez przeciwciała przeciwko receptorowi TSH (anty TSH-R, *anty TSH-receptor antibody*)<sup>42,43,53,54,61</sup>. Przeciwciała przeciw receptorowi TSH powodują nadmierną produkcję HT, powiększenie tarczycy oraz wzrost jej unaczynienia. W reakcji immunologicznej biorą udział limfocyty B i T. Ze względu na krzyżową reakcję pomiędzy antygenami tarczycowymi, antygenami tkanek oczodołu oraz mięśni okoruchowych, chorobie Graves-Basedowa mogą towarzyszyć objawy pozatarczycowe, takie jak: orbitopatia tarczycowa (około 30% pacjentów), obrzęk przedgoleniowy (1-3% pacjentów) i akropachia (<1/1000 przypadków)<sup>53,62</sup>.

Wśród czynników etiologicznych choroby GB należy wymienić predyspozycję genetyczną, spożycie jodu, palenie papierosów oraz stres<sup>63-65</sup>. Rodzinne występowanie choroby Graves-Basedowa potwierdza udział czynników genetycznych w jej patogenezie. Obserwuje się częstsze zachorowania u osób z antygenami zgodności tkankowej HLA-B8 i HLA-DRw3 w rasie białej, HLA-Bw36 u Japończyków oraz HLA-Bw46 u Chińczyków<sup>43,66,67</sup>. W rejonach o prawidłowej podaży jodu choroba GB stanowi ponad 80% przypadków nadczynności tarczycy. Palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia choroby GB oraz 7-8 krotnie prawdopodobieństwo wystąpienia orbitopatii tarczycowej u tych osób<sup>65</sup>.

Chorobę GB rozpoznaje się na podstawie podwyższonego poziomu przeciwciał anty TSH-R wraz z laboratoryjnymi wykładnikami nadczynności tarczycy<sup>68</sup>. Leczenie choroby GB



polega na zmniejszeniu syntezy HT przez zastosowanie leków przeciwtarczycowych lub jodu radioaktywnego. Leczenie operacyjne ma zastosowanie w wybranych przypadkach<sup>53,69</sup>.

### 1.2.3. Rak tarczycy

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego; jest wśród ośmiu najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet obok raka jajnika i czerniaka skóry<sup>16,42,43,57,70,71</sup>. W ostatnich dwóch dekadach obserwuje się na świecie i w Polsce wzrost częstości występowania raka tarczycy, a zwłaszcza mikroraka brodawkowego tarczycy. Davis i wsp. wykazali, że w ostatnich latach częstość rozpoznawania raka brodawkowego tarczycy do 1 cm wzrosła z 25% do 39%<sup>72</sup>, co niewątpliwie miało też związek z większą dostępnością do badań ultrasonograficznych tarczycy. Obserwowany wzrost był niezależny od płci, rasy i grupy etnicznej, przy czym największy obserwowano wśród kobiet rasy białej<sup>43,72</sup>. Zapadalność na raka tarczycy zależna jest od wieku, płci i regionu geograficznego i wynosi od 1 do 10 przypadków na 100 000 mieszkańców/rok<sup>43,70,73</sup>. W Polsce notuje się około 1800-2300 przypadków raka tarczycy rocznie, co odpowiada około 5 przypadkom na 100 000 mieszkańców i mieści się w średniej europejskiej. Stanowi to 2,6% zachorowań wśród kobiet i 0,5% zachorowań wśród mężczyzn. W Europie najwięcej zachorowań na raka tarczycy notuje się w Islandii, a na świecie na Hawajach i Filipinach<sup>70,73,74</sup>. W Stanach Zjednoczonych rak tarczycy stanowi 3,6% nowotworów złośliwych (1,7% u mężczyzn i 5,6% u kobiet)<sup>75</sup>.

Zachorowalność na raka tarczycy wzrasta z wiekiem – 3-4-krotnie częściej występuje u kobiet niż mężczyzn, stąd wśród czynników ryzyka wymienia się liczbę przeżytych ciąż, co potwierdza udział estrogenów w patogenezie choroby. Około 20% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe tarczycy notuje się w 2-4 dekadzie życia, stąd też jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u kobiet w ciąży<sup>76</sup>. Kolejnym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka tarczycy jest naświetlanie okolicy głowy i szyi (działanie promieniowania jonizującego) w dzieciństwie<sup>70</sup>. Czynniki genetyczne mają szczególne znaczenie w patogenezie raka rdzeniastego (mutacje genu RET). Około 3-10% raków brodawkowatych ma tło genetyczne; najczęściej rozpoznawaną mutacją jest BRAF V600E. W przypadku raka pęcherzykowego stwierdza się mutację RAS<sup>77</sup>.

Spośród czynników środowiskowych jod ma wpływ na typ histologiczny występujących raków tarczycy; w warunkach niedoboru jodu wyższy jest udział raka pęcherzykowego i anaplastycznego, podczas gdy na terenach z prawidłową lub wysoką podażą jodu przeważa rak brodawkowy<sup>78</sup>.

Wyróżniamy kilka typów histologicznych raka tarczycy, w zależności od tego, z jakich komórek się wywodzi. Do raków pochodzących z komórek pęcherzykowych tarczycy należą: raki wysokozróżnicowane (rak brodawkowaty, rak pęcherzykowy i rak z komórek Hürtle'a), rak niskozróżnicowany oraz rak anaplastyczny<sup>79</sup>. Raki wysokozróżnicowane, które mają najlepsze rokowanie kliniczne, stanowią ponad 95% wszystkich rozpoznań. Wśród nich najczęściej rozpoznawany (w ponad 88%) jest rak brodawkowaty, obejmujący postać klasyczną raka brodawkowatego stanowiącą 75-80% rozpoznań, oraz wariant pęcherzykowy raka brodawkowatego. Rak pęcherzykowy stanowi około 8% raków wysokozróżnicowanych, według klasyfikacji z 2017 roku dzieli się na postać minimalnie inwazyjną oraz szerokoinwazyjną; klasyfikacja wynika ze stopnia inwazji torebki guza i naczyń<sup>79</sup>. Rak tarczycy z komórek Hürtle'a stanowi około 2,3% raków tarczycy<sup>80</sup>. Zdecydowanie gorszym rokowaniem charakteryzuje się rak niskozróżnicowany, śmiertelność w tej grupie pacjentów wynosi do 50%<sup>81</sup>. Rak anaplastyczny o najcięższym rokowaniu rozpoznawany jest poniżej 1% przypadków.

Rak rdzeniasty tarczycy stanowi 2% raków tarczycy, wywodzi się z komórek okołopęcherzykowych C produkujących kalcytoninę. Trzykrotnie częściej rak rdzeniasty występuje w postaci sporadycznej aniżeli rodzinnej, gdzie jest składową zespołu MEN 2A lub 2B (MEN – *multiple endocrine neoplasia*). Predyspozycja genetyczna wynika z germinalnej mutacji proto-onkogenu RET, która może również występować w formie somatycznej w typie sporadycznego raka w około 50%<sup>82</sup>.

Pierwotny chłoniak tarczycy ujawnia się zwłaszcza u pacjentów w wieku 60-65 lat. Należy do bardzo rzadkich nowotworów złośliwych tarczycy (5%), często jego przebieg kliniczny jest bardzo podobny do raka anaplastycznego. Powoduje szybko narastającą duszność i może prowadzić do ostrej niewydolności oddechowej. Leczenie chłoniaka tarczycy obejmuje głównie chemioterapię i radioterapię<sup>83</sup>.

Objawy kliniczne raka tarczycy, zwłaszcza we wczesnym okresie, są mało specyficzne i mogą w ogóle nie występować. Dopiero w przypadkach zaawansowanych, w przebiegu zmian ogniskowych w tarczycy z naciekiem okolicznych tkanek mogą powodować objawy uciskowe na szyi, krztuszenie się, chrypkę, zaburzenia połykania. W tabeli 1 przedstawiono stopnie zaawansowania raka tarczycy.

**Tabela 1.** Stopnie zaawansowania raka tarczycy (Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” Aktualizacja na rok 2018) <sup>84</sup>

<b>Cecha T — guz pierwotny</b>	
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Guz średnicy do 2 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T1a	Guz średnicy ≤ 1 cm, ograniczony do tarczycy
T1b	Guz średnicy > 1 cm, do ≤ 2 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T2	Guz o średnicy > 2 cm, do ≤ 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T3	Guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy lub guz każdej wielkości z obecnością nacieku pozatarczycowego mięśni szkieletowych (mięśnia mostkowo-gnykowego, mostkowo-tarczycowego lub łopatkowo-gnykowego)
T3a	Guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T3b	Guz każdej wielkości z obecnością nacieku pozatarczycowego ograniczonego do mięśni szkieletowych (mięśnia mostkowo-gnykowego, mostkowo-tarczycowego lub łopatkowo-gnykowego)
T4	Guz każdej wielkości naciekający podskórną tkankę tłuszczową, krtań, tchawicę, przełyk lub nerw krtoniowy wsteczny, powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tętnice szyjne
T4a	Guz każdej wielkości naciekający podskórną tkankę tłuszczową, krtań, tchawicę, przełyk lub nerw krtoniowy wsteczny
T4b	Guz każdej wielkości naciekający powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tętnice szyjne
Uwaga cecha T dotyczy wszystkich pierwotnych raków tarczycy, w tym niezróżnicowanego (anaplastycznego) raka tarczycy	
<b>Cecha N — regionalne węzły chłonne</b>	
Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w węzłach chłonnych grupy VI (przedtchawicze, okółotchawicze, przedkrtoniowe) lub do węzłów górnego śródpiersia
N1b	Przerzuty w innych węzłach chłonnych szyjnych bocznych jednostronnie, obustronnie, po stronie przeciwnej do ogniska pierwotnego (grupa I, II, III, IV lub V) lub w węzłach chłonnych zagardłowych
<b>Cecha M — przerzuty odległe</b>	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe

AJCC — American Joint Committee on Cancer, TNM — tumour, node and metastasis, UICC — Union for International Cancer Control

Leczenie raka tarczycy obejmuje postępowanie chirurgiczne; leczenie uzupełniające radiojodem ma zastosowanie wyłącznie w wybranych przypadkach zróżnicowanego raka tarczycy <sup>44,57,71,84,85</sup>.

Pomimo wzrostu zachorowań na raka tarczycy w ostatnich dwudziestu latach liczba zgonów z powodu tej choroby utrzymuje się na stosunkowo niskim poziomie. Roczna śmiertelność z powodu raka tarczycy wynosi 5 przypadków na milion mieszkańców <sup>73</sup> i jest niższa u pacjentów poniżej 50 roku życia. Rokowanie, z wyjątkiem raka anaplastycznego i raka rdzeniastego, jest bardzo dobre; w raku brodawkowatym przeżycie przekracza 95% w perspektywie dziesięcioletniej <sup>86</sup>.

### **1.3. Diagnostyka schorzeń gruczołu tarczowego**

Kompleksowa diagnostyka schorzeń tarczycy obejmuje badania biochemiczne, mające na celu ocenę czynności gruczołu tarczowego, oraz badania obrazowe, które uwidaczniają budowę i morfologię gruczołu tarczowego, a także występujące w nim zmiany ogniskowe. Uzupełnieniem powyższych badań jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa tarczycy, umożliwiającą cytologiczną ocenę zmian ogniskowych w tarczycy i ich różnicowanie.

Wraz z postępem medycyny szereg badań z zakresu immunologii, genetyki, biologii molekularnej oraz badań immunohistochemicznych znalazło zastosowanie w diagnostyce schorzeń tarczycy.

Odrębnym badaniem diagnostycznym stosowanym w diagnostyce zaburzeń czynnościowych tarczycy jest ocena jodochwytności gruczołu tarczowego oraz badanie scyntygraficzne z wykorzystaniem radioaktywnego technetu ( $^{99m}\text{Tc}$ ), jodu 131 lub jodu 132. Scyntygrafia tarczycy ma obecnie ograniczone zastosowanie w diagnostyce zmian ogniskowych tarczycy. Wykorzystuje się ją nadal w przypadku wola położonego ektopowo lub zamostkowego. Badanie to ma nieocenioną wartość w leczeniu i monitorowaniu pacjentów z rakiem tarczycy w celu poszukiwania pozostawionych ognisk jodochwytnego miększu tarczycy oraz przerzutów raka wysokozróżnicowanego<sup>87</sup>.

#### **1.3.1. Badania biochemiczne**

Diagnostyka biochemiczna chorób tarczycy ma na celu ocenę jej funkcji hormonalnej. Wstępna diagnostyka biochemiczna wszystkich schorzeń gruczołu tarczowego obejmuje oznaczenie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH). Obecnie stosowane są metody ultraczułe (testy trzeciej generacji). W przypadku stwierdzenia odchyleń w zakresie poziomu TSH wskazane jest oznaczenie wolnych hormonów tarczycy (fT3 i fT4). Oznaczanie całkowitego stężenia T3 (TT3) oraz T4 (TT4) zależy od proteinemii oraz globulinemii (białka transportujące hormony tarczycy), stąd jego stosowanie ma ograniczone znaczenie w diagnostyce. Do rzadkości należą testy dynamiczne, które określają stężenie TSH po podaniu dożylnym tyreoliberyny (TRH) (hormonu podwzgórzowego uwalniającego tyreotropinę)<sup>87</sup>.

W celu określenia charakteru procesu autoimmunologicznego w tarczycy istotne jest określenie miana przeciwciał przeciwko antygenom tarczycowym. W praktyce oznaczane są: przeciwciała antytyreoglobulinowe (anty-Tg), antytyreoperoksydazowe (anty-TPO), charaktery-

styczne dla choroby Hashimoto, i przeciwciała przeciwko receptorowi TSH, anty-TSHR) patognomoniczne dla choroby Graves-Basedowa<sup>57,87</sup>.

Kolejną grupę badań biochemicznych stanowią markery nowotworowe.

Oznaczanie tyreoglobuliny (Tg) ma zastosowanie podczas monitorowania leczenia raków tarczycy wysokozróżnicowanych (raka brodawkowatego i raka pęcherzykowego). W tym przypadku wykorzystuje się metody RIA (z zastosowaniem podwójnego przeciwciała) i metody FIA (immunofluorometryczne). Oznaczanie Tg przed leczeniem operacyjnym nie ma uzasadnienia, bowiem prawidłowy poziom Tg nie wyklucza choroby. Jest natomiast konieczne po radykalnym leczeniu raka tarczycy, bowiem stwierdzenie Tg może świadczyć o obecności komórek nowotworowych. Oznaczanie kalcytoniny (CT)-hormonu wytwarzanego przez komórki okołopęcherzykowe tarczycy C odgrywa zasadniczą rolę w diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy. Po leczeniu operacyjnym monitorowanie chorych oparte jest na oznaczeniu obok CT, antygenu rakowo-płodowego (CEA)<sup>44,57,71,84,85,88,89</sup>.

### **1.3.2. Badanie obrazowe gruczołu tarczowego**

Badanie ultrasonograficzne tarczycy (USG) jest podstawowym narzędziem diagnostycznym w schorzeniach gruczołu tarczowego. Umożliwia ocenę położenia tarczycy względem okolicznych tkanek, budowy, wielkości, echogeniczności gruczołu, jego unaczynienia oraz obecności zmian ogniskowych. Oprócz wartości diagnostycznej umożliwia monitorowanie leczenia schorzeń tarczycy, planowanie postępowania chirurgicznego, a także kontrolę po leczeniu operacyjnym<sup>90</sup>. Ponadto w przypadku zdiagnozowanych zmian ogniskowych w tarczycy oraz przed operacją usunięcia gruczołu tarczowego zaleca się ultrasonograficzną ocenę węzłów chłonnych szyi<sup>91,92</sup>. W przypadku najczęściej występującego raka brodawkowatego tarczycy, węzły chłonne centralne i boczne mogą być w 70% przypadków zajęte<sup>93</sup>. Czulość badania ultrasonograficznego w wykrywaniu nieprawidłowych węzłów chłonnych wynosi między 25 a 60% dla węzłów środkowych szyi i 70-95% dla węzłów bocznych<sup>94,95</sup>.

Badanie ultrasonograficzne jest podstawowym narzędziem przy wyborze zmiany ogniskowej do biopsji. Od wielu lat, zarówno rekomendacje polskie, jak i międzynarodowe, podkreślają, że rozmiar zmiany nie jest najważniejszym kryterium wyboru miejsca do biopsji, a znaczenie mają przede wszystkim ultrasonograficzne cechy złośliwości. Do cech o dużej wartości predykcyjnej zmian złośliwych zalicza się cechy przerzutowania do węzłów chłonnych, naciekanie torebki tarczycy oraz okolicznych narządów, a także obecność mikrozwapnień. Do cech o niższej wartości predykcyjnej należy zatarcie granicy zmiany oraz zmiany z wymiarem przed-

nio-tylnym większym lub równym szerokości zmiany. Mniej specyficzną cechą jest hipoechogeniczność zmian oraz wzmożone lub chaotyczne unaczynienie zmiany ogniskowej<sup>91,92</sup>. W celu optymalnego wyboru zmiany ogniskowej do BCI, uwzględniającej cechy ryzyka złośliwości, powstała skala TIRADS (*thyroid image reporting and data system*)<sup>96</sup>. Skala obejmuje pięć podgrup TR1-TR5, gdzie TR1 oznacza guzek w tarczycy z dużym prawdopodobieństwem łagodności i biopsja w nim nie jest zalecana, aż do zmian w kategorii TR5, gdzie guzek jest podejrzany o zmianę nowotworową złośliwą. Walidacja skali TIRADS nastąpiła w badaniu Zhanga, które wykazało dużą korelację pomiędzy wartością predykcyjną skali a zmianami złośliwymi w badaniu histopatologicznym<sup>97</sup>.

Badanie ultrasonograficzne ma szczególne znaczenie w planowaniu leczenia operacyjnego. Kumbhar i wsp. wykazali, że badania wykonywane przez chirurgów bezpośrednio przed operacją tarczycy były bardziej dokładne oraz przydatne, a także powodowały mniejszą liczbę nawrotów choroby w porównaniu z badaniami wykonywanymi przez radiologów<sup>98</sup>. Nowością w zakresie wykorzystania ultrasonografii w chirurgii tarczycy jest ultrasonograficzna ocena fałdów głosowych, której czułość wynosi 62-93%<sup>99,100</sup>.

W ostatnich latach, obok konwencjonalnej ultrasonografii, diagnostykę zmian ogniskowych można poszerzyć o badanie elastograficzne w celu różnicowania zmian łagodnych od podejrzanych; zmiany miękkie w badaniu elastograficznym są na ogół łagodne. Jest to narzędzie pomocne w wyborze zmiany ogniskowej do biopsji, zwłaszcza w przypadku wola wieloguzkowego<sup>101</sup>. W jednym z największych badań prospektywnych wartość predykcyjna dodatnia elastografii wyniosła 36%, wartość predykcyjna ujemna 97% w populacji z odsetkiem raka wynoszącym 9%<sup>102</sup>.

Ze względu na nieinwazyjny charakter badania, jego niską cenę, łatwą dostępność oraz skuteczność w wykrywaniu zmian ogniskowych tarczycy, badanie USG tarczycy od wielu lat jest uważane za badanie obrazowe pierwszego rzutu w diagnostyce schorzeń tarczycy. Ograniczeniem wartości badania jest fakt, że wyniki badań ultrasonograficznych są zależne od osoby, która je wykonuje<sup>103</sup>. Kolejnym ograniczeniem USG jest brak możliwości oceny struktur leżących bardzo głęboko na szyi, wola zamostkowego i śródpiersiowego, czy zmian naciekających okoliczne struktury. W takich sytuacjach konieczne jest wykonanie innych badań obrazowych, takich jak tomografia komputerowa (TK) oraz magnetyczny rezonans jądrowy (MRI). Mają one szczególne znaczenie w przypadku naciekania okolicznych struktur. Do najnowszych metod obrazowania gruczołu tarczowego należy pozytronowa tomografia emisyjna (PET). Nie ma ona zastosowania rutynowego w przedoperacyjnej diagnostyce. Natomiast badanie to ma zastoso-

wanie w przypadku niskozróżnicowanych raków tarczycy oraz raka anaplastycznego. Badania wskazują, że do 40% zmian wykazujących aktywność 18 FDG-PET ma potencjalne ryzyko złośliwości<sup>104</sup>.

### **1.3.3. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa**

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa tarczycy (BAC) jako narzędzie diagnostyczne została wprowadzona w 1930 roku w Stanach Zjednoczonych, a w latach pięćdziesiątych XX wieku jej istotny rozwój nastąpił w Szwecji<sup>105</sup>. Od tego czasu BAC stała się podstawowym, minimalnie inwazyjnym badaniem zmian ogniskowych w tarczycy. Jest to badanie cytologiczne, które z dużym prawdopodobieństwem umożliwia zróżnicowanie zmian łagodnych od złośliwych i podjęcie dalszych decyzji terapeutycznych<sup>44,71,84,85</sup>.

Wskazaniem do wykonania BAC tarczycy w wolu guzkowym, według polskich rekomendacji z 2018 roku, są zmiany ogniskowe w tarczycy powyżej 10 mm przynajmniej w jednym wymiarze. Wykonanie BAC zaleca się również w przypadku zmian poniżej 10 mm, z obecnością nasilonych klinicznych lub ultrasonograficznych cech złośliwości, pod warunkiem technicznej możliwości wykonania badania<sup>84,85</sup>. Wskazania te są spójne z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego odnośnie leczenia wola guzkowego i raka tarczycy<sup>44</sup>.

Od 2007 roku obowiązuje system klasyfikacji biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tarczycy Bethesda (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology), wprowadzony przez National Cancer Institute (NCI)<sup>106</sup>, który został zaktualizowany w 2017 roku<sup>107</sup>. Klasyfikacja Bethesda obejmuje sześć kategorii diagnostycznych wraz z oszacowaniem ryzyka raka w każdej z grup na podstawie dostępnej literatury i doświadczenia klinicznego<sup>107,108</sup>.

**Tabela 2.** Klasyfikacja biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tarczycy (Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” Aktualizacja na rok 2018) <sup>84,85</sup>

Kategoria według Bethesda	Rekomendowana terminologia według Bethesda	Całkowite ryzyko raka	Ryzyko raka, uwzględniając NIFTP w rozpoznaniach pooperacyjnych	Ryzyko raka u polskich chorych	Rozpoznania wchodzące w skład kategorii i inne uwagi
I	Biopsja niediagnostyczna lub niesatysfakcjonująca	5–10%	5–10%	5–10%*	Należy uwzględnić kontekst kliniczny
II	Zmiana łagodna	0–3%	0–3%	< 1%*	Wole guzkowe Zapalenia tarczycy, w tym przewlekłe Guzek hiperplastyczny w wolu Guzek koloidowy (jeżeli jest dużo koloidu i wystarczająca liczba komórek) Obraz sugeruje guzek koloidowy (jeżeli jest dużo koloidu bez wystarczającej liczby komórek) Torbiel tarczycy
III	Atypia o nieokreślonym znaczeniu (AUS) lub zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (FLUS)	~10–30%	6–18%	2,4–5,2%	Ta kategoria powinna być używana tylko w rzadkich przypadkach, kiedy nie jest możliwe uściślenie rozpoznania cytologicznego
IV	Nowotwór pęcherzykowy lub podejrzenie nowotworu pęcherzykowego	25–40%	10–40%	8,2–19%	Co najmniej 25% zmian w tej kategorii nie okazuje się rozrostem nowotworowym (guzki hiperplastyczne, zapalenie) Kategoria nie jest stosowana, jeżeli są widoczne cechy charakterystyczne dla jąder raka brodawkowatego
V	Podejrzenie złośliwości	50–75%	45–60%	75%	Rozpoznanie obejmuje podejrzenie — raka brodawkowatego — raka rdzeniastego — chłoniaka — przerzutu do tarczycy — raka anaplastycznego/mięsaka naczyniowego ze względu na obecność martwych tkanek
VI	Nowotwór złośliwy	97–99%	94–96%	95–100%*	Rozpoznanie obejmuje — raka brodawkowatego — raka rdzeniastego — chłoniaka — przerzut do tarczycy — raka anaplastycznego/mięsaka naczyniowego

\*Brak polskich danych, w tabeli podano dane według oceny NCI

AUS — *atypia of undetermined significance*, FLUS — *follicular lesion of undetermined significance*, NCI — *National Cancer Institute*, NIFTP — *noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*

Wyniki fałszywie ujemne i fałszywie dodatnie w BAC są rzadkie i wynoszą odpowiednio 5% oraz 1% – wynikają zarówno z błędów technicznego pobierania materiału cytologicznego, jak i błędów podczas interpretacji <sup>109</sup>. Dokładność BAC wykonywanej przez doświadczonych specjalistów wynosi ponad 95%, wartość predykcyjna dodatnia waha się między



89-95%, wartość predykcyjna ujemna wynosi 94-99%. Czulość BAC określana jest na 43-98%, specyficzność wynosi 72-100%<sup>110,111</sup>.

Zdecydowana większość wyników BAC to zmiany łagodne z ryzykiem raka tarczycy nieprzekraczającym 4%<sup>112</sup>; jednak w zmianach ogniskowych tarczycy powyżej 4 cm należy zachować szczególną ostrożność interpretacyjną. W jednym z badań, wśród resekowanych zmian powyżej 4 cm, pooperacyjnie rozpoznano zmiany nowotworowe złośliwe w 12,9%, pomimo uprzednio zdiagnozowanych zmian łagodnych w cytologii<sup>113-115</sup>. Stąd niektóre rekomendacje zalecają leczenie chirurgiczne zmian ogniskowych powyżej 4 cm, podkreślając kluczową rolę badania histopatologicznego w uzyskaniu właściwej diagnozy<sup>84</sup>.

Zmiany nowotworowe złośliwe (Bethesda VI) stanowią do 5% rozpoznań w BAC i korelują z pooperacyjnym rozpoznaniem raka brodawkowatego, rdzeniastego i anaplastycznego. W tych przypadkach w celu uściślenia rozpoznania można wykonać dodatkowe barwienie immunohistochemiczne oraz oznaczenie kalcytoniny lub tyreoglobuliny (Tg)<sup>112</sup>.

W przypadku zmian zakwalifikowanych do kategorii Bethesda III– biopsja wymaga powtórzenia po 3-6 miesiącach. Zmiany w kategorii IV i V wymagają weryfikacji histopatologicznej<sup>116</sup>.

W przypadku zmian nieokreślonych w BAC (kategoria III, IV, V) istotnym dodatkiem diagnostycznym mogą być testy molekularne (MT). Badania te polegają na zdefiniowaniu profilu molekularnego guzków i obejmują ocenę molekularną zmian genomu (mutacje punktowe, insercje i delecje), fuzje genów skutkujące rearanżacjami lub translokacjami, zmiany liczby kopii, ekspresję genów opartą na RNA i/lub ekspresję mikro-RNA (miRNA)<sup>57,71,97</sup>. Aktualnie dostępne są trzy komercyjne testy w diagnostyce zmian ogniskowych w kategorii III i IV wg Bethesda, jednak w Polsce nie są one powszechnie stosowane.

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa jest badaniem bezpiecznym dla pacjenta, obarczonym minimalną ilością powikłań, takich jak krwiak w miejscu nakłucia oraz dyskomfort na powierzchni szyi. Krwiak na szyi z uciskiem dróg oddechowych oraz porażenie nerwu krtaniowego wstecznego po wykonanej BAC należą do rzadkości, co zostało przedstawione w pracy Cappelliego i wsp. na podstawie wykonanych ponad 7449 biopsji<sup>117</sup>.

## **1.4. Chirurgiczne leczenie schorzeń gruczołu tarczowego**

Leczenie chorób gruczołu tarczowego obejmuje leczenie farmakologiczne, radiojodoterapię oraz leczenie chirurgiczne.

Pierwsze operacje tarczycy wykonywano już w XVII wieku, jednak obarczone były ponad 50% śmiertelnością aż do pierwszej połowy XIX wieku <sup>118</sup>. Rewolucja w chirurgii tarczycy dokonała się w drugiej połowie XIX wieku wraz z rozwojem anestezjologii, wprowadzeniem zasad antyseptyki oraz nowych narzędzi chirurgicznych. Pionierami nowoczesnej chirurgii tarczycy byli Albert Theodor Billroth oraz Theodor Kocher, który za opracowanie zasad bezpiecznego wycięcia tarczycy w 1909 roku otrzymał Nagrodę Nobla. Technika operacyjna przez kolejne lata była modyfikowana i udoskonalana między innymi przez Williama Halsteda, Franka Laheya, Georga Crile'a oraz Charlesa Mayo, co w rezultacie zminimalizowało śmiertelność poniżej 1% <sup>2</sup>. Dalszy postęp w chirurgii tarczycy polegał na coraz lepszym poznaniu anatomii nerwu krtaniowego wstecznego oraz przytarczyc i ich prewencji podczas operacji tarczycy.

Niewątpliwy przełom w chirurgii gruczołu tarczowego dokonał się w drugiej połowie XX wieku – w 1966 roku Shedd podczas operacji tarczycy wprowadził monitorowanie nerwów krtaniowych wstecznych <sup>119</sup>. Druga połowa XX i początki XXI wieku to czas poszukiwań nowych technik operacji tarczycy minimalnie inwazyjnych, opartych na laparoskopowym wycięciu gruczołu tarczowego z różnych dostępów w celu zminimalizowania blizny po operacji tarczycy <sup>120</sup>, aż do najnowszej techniki, jaką jest usunięcie gruczołu tarczowego przez przedśrodek jamy ustnej bez pozostawienia blizny na szyi – TOETVA (Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach) <sup>121</sup>.

Obecnie operacje tarczycy, ze względu na minimalną śmiertelność pooperacyjną oraz niewielki odsetek powikłań, stanowią leczenie z wyboru dla wielu schorzeń gruczołu tarczowego i są jedną z najczęściej wykonywanych procedur z zakresu chirurgii ogólnej.

### **1.4.1. Wskazania do operacji tarczycy**

Wskazaniem do leczenia operacyjnego tarczycy jest podejrzenie nowotworu złośliwego, objawy uciskowe oraz wybrane przypadki w przebiegu nadczynności tarczycy.

Szczegółowe wytyczne odnośnie leczenia operacyjnego, jak i zakres operacji tarczycy, określają liczne krajowe, jak i międzynarodowe rekomendacje różnych towarzystw naukowych. W Polsce w 2016 roku ukazały się Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych pt. „Diagnostyka i Leczenie Raka Tarczycy”, które zaktualizowano w 2018 roku. Określają one w kom-

pleksowo wskazania do leczenia operacyjnego w przypadku zmian ogniskowych w tarczycy<sup>84,85,89</sup>. Polskie rekomendacje od wielu lat oparte są na rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (ATA – American Thyroid Association) z 2015 roku<sup>44</sup>. W 2020 roku ukazały się wytyczne opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Endokrynologów (American Association of Endocrine Surgeons) dotyczące leczenia operacyjnego schorzeń tarczycy u dorosłych<sup>71</sup>.

Podstawowym badaniem diagnostycznym, na którym opiera się kwalifikacja do leczenia operacyjnego, jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa tarczycy<sup>44,71,84,85,89</sup>.

Rekomendacje polskie zalecają postępowanie operacyjne przy podejrzeniu nowotworu pęcherzykowego (kategoria IV wg klasyfikacji Bethesda) w celu rozstrzygnięcia wątpliwości diagnostycznych (brak możliwości postawienia ostatecznej diagnozy wyłącznie na podstawie badania cytologicznego). Ryzyko raka w kategorii IV według polskich obserwacji wynosi od 8,2 do 19%. Wyjątek stanowią małe guzki w kategorii IV wg Bethesda (średnica do 2 cm), przy nieobecności cech ryzyka klinicznego i ultrasonograficznego, oraz guzki autonomiczne w scyntygrafii; rezygnacja z operacji w tym przypadku i podjęcie postępowania zachowawczego są dopuszczalne pod warunkiem starannego monitorowania klinicznego oraz ultrasonograficznego i w razie potrzeby przez kolejne biopsje tarczycy. Postępowanie operacyjne szczególnie zaleca się, gdy podejrzewa się nowotwór z komórek Hürtle’a ze względu na 15% ryzyko złośliwości. W przypadku guzka pojedynczego minimalny zakres operacji obejmuje całkowite wycięcie jednego płata (lobektomia) z cieśnią. W przypadku obecności zmiany kategorii IV Bethesda w wolu wieloguzkowym optymalne jest całkowite wycięcie tarczycy<sup>84,85</sup>.

W przypadku podejrzenia nowotworu złośliwego (kategoria V wg klasyfikacji Bethesda) zawsze należy wdrożyć leczenie operacyjne, nawet przy braku ultrasonograficznych cech ryzyka raka tarczycy. Przed leczeniem operacyjnym konieczne jest potwierdzenie rozpoznania przez drugiego patologa. Takie samo postępowanie dotyczy kategorii VI wg klasyfikacji Bethesda (rozpoznanie nowotworu złośliwego tarczycy). Zakres operacji tarczycy u chorych z cytologicznym rozpoznaniem lub podejrzeniem raka tarczycy obejmuje całkowitą tyreoidektomię. Według polskich rekomendacji całkowite wycięcie płata tarczycy z cieśnią jest dopuszczalnym sposobem postępowania u chorych, u których zdiagnozowano przedoperacyjnie raka brodawkowatego w pojedynczej zmianie ogniskowej o wymiarach  $\leq 1$  cm, w stadium cN0, kiedy nie ma ewidentnych wskazań do operacji obustronnej. W przypadku rozpoznania raka tarczycy po operacji o mniejszym zakresie niż całkowite lub prawie całkowite wycięcie tarczycy, należy wykonać wtórne całkowite wycięcie tarczycy (radikalizacja leczenia operacyjnego). Wyjątkiem od tej

reguły jest pooperacyjne rozpoznanie jednoogniskowego raka brodawkowego o średnicy do 1 cm (pT1a), bez obecności przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych; raka wysokoźródnicowanego o wyższym zaawansowaniu cechy T (pT1b, pT2), jeżeli pozostałości obydwu płatów oceniane w badaniu USG nie mają większej objętości niż 1 ml po każdej stronie oraz raka o wyższym zaawansowaniu, jeżeli dostępne dane kliniczne wskazują, że przeprowadzenie operacji radykalnej nie jest możliwe lub nie przyniesie korzyści choremu. Również w przypadku minimalnie inwazyjnego raka pęcherzykowego o średnicy do 1 cm (pT1a), stwierdzonego po całkowitym wycięciu płata lub subtotalnym wycięciu tarczycy, któremu nie towarzyszą przerzuty odległe lub węzłowe można odstąpić od wtórnego wycięcia tarczycy<sup>84,85</sup>.

Operacje na układzie chłonnym w pierwotnym raku tarczycy powinny obejmować w większości przypadków operację węzłów centralnych szyi (węzły grupy VI przedziału środkowego szyi: przedkrtaniowe, przedtchawicze, okołotchawicze i okołotarczycowe). Jedno- lub obustronna operacja węzłów bocznych szyi jako zmodyfikowana limfadenektomia szyjna w pełnym zakresie jest wskazana po potwierdzeniu obecności przerzutów do węzłów na podstawie przedoperacyjnej biopsji węzłów chłonnych lub po wykonaniu biopsji śródoperacyjnej<sup>84,85</sup>.

Przedoperacyjne rozpoznanie raka anaplastycznego, chłoniaka lub przerzut innego nowotworu w biopsji tarczycy wymaga postępowania indywidualnego, poszerzenia diagnostyki, określenia innych opcji terapeutycznych<sup>84,85</sup>.

Według rekomendacji polskich, rozpoznanie kategorii III wg klasyfikacji Bethesda w wolu guzkowym (zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona) nie powinno stanowić *per se* wskazania do leczenia operacyjnego; w takim przypadku biopsja powinna być powtórzona.

Ustalenie wskazań do operacji tarczycy w przypadku zmian łagodnych (kategoria II wg klasyfikacji Bethesda) zawsze powinno uwzględniać kontekst kliniczny, a zwłaszcza obecność zmian uciskowych oraz wielkość zmiany ogniskowej<sup>44,71,84,85</sup>. Rekomendacje polskie zalecają leczenie operacyjne w guzkach >4 cm, a w przypadku guzków mniejszych w razie znaczącego wzrostu guzka – przyrasta on o 20% w każdym wymiarze w ciągu roku – lub występowaniu innych cech ryzyka klinicznego albo jeżeli w kolejnej biopsji rozpoznanie cytologiczne wiąże się z większym ryzykiem raka<sup>84</sup>. Rekomendacje amerykańskie sugerują leczenie operacyjne już w zmianach 3-centymetrowych ze względu na możliwość potencjalnych objawów uciskowych wola na drogi oddechowe oraz zaburzenia połykania<sup>71</sup>.

W przypadku chorób tarczycy przebiegających z nadczynnością (wole guzkowe toksyczne, gruczolak toksyczny, choroba Graves-Basedowa) leczenie chirurgiczne nie jest postępowania

niem z wyboru wobec możliwości leczenia zachowawczego lub zastosowania radiojodu. Tyroidektomia powinna być rozważona zawsze w przypadku podejrzenia złośliwości lub istotnych objawów uciskowych oraz jako opcja terapeutyczna w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji leczenia tyreostatykami lub radiojodem. Również nieskuteczność leczenia tyreostatykami, częste nawroty nadczynności tarczycy, zwłaszcza w przebiegu choroby autoimmunologicznej, są wskazaniem do postępowania radykalnego. W przypadku choroby Graves-Basedowa ze znacznie nasilonym wytrzeszczem gałek ocznych (orbitopatią) oraz u młodych kobiet planujących ciążę, tyroidektomia jest optymalnym sposobem leczenia. W wieloletnim przebiegu wola wieloguzkowego toksycznego leczenie operacyjne stanowi często optymalną opcję terapeutyczną<sup>44,57,71</sup>.

#### **1.4.2. Technika operacyjna**

Usunięcie tarczycy z dostępu szyjnego jest najczęściej stosowaną techniką podczas operacji na gruczole tarczowym.

Pacjent do operacji tarczycy ułożony jest w pozycji leżącej z głową lekko odgiętą do tyłu; w celu lepszego wyeksponowania gruczołu tarczowego, pod barkami pacjenta powinno się umieścić zrolowany wałek<sup>44,71,122</sup>. Poprzeczne cięcie skórne wykonuje się na szyi około 2 cm dogłównie od wcięcia mostka, długość cięcia zależy od wielkości wola. W kolejnym etapie przecina się mięsień szeroki szyi oraz rozwarstwa mięśnie krótkie szyi w celu wyeksponowania gruczołu tarczowego. W większości przypadków jedynie rozchylenie mięśni mostkowo-obojczykowo-sutkowych na boki jest wystarczające w celu uwidocznienia gruczołu tarczowego, bez konieczności ich przecinania. W celu całkowitego wyeksponowania gruczołu tarczowego i otaczających struktur należy podwiązać żyły środkowe tarczycy<sup>123</sup>.

Kluczowym etapem podczas każdej operacji tarczycy jest wzrokowa identyfikacja nerwu krtaniowego wstecznego zanim rozpocznie się resekcję tarczycy<sup>124</sup>. Istnieją różne techniki identyfikacji NKW oraz różne dostępy: górny, środkowy i dolny w zależności od warunków anatomicznych i wielkości wola podczas operacji tarczycy. NKW w większości przypadków krzyżuje się z tętnicą tarczową dolną, stąd identyfikacja tętnicy tarczowej dolnej stanowi dobry punkt orientacyjny podczas operacji tarczycy. Rutynowo stosuje się dostęp boczny do NKW poprzez odchylenie płata tarczycy ku górze. W przypadku reoperacji oraz wola olbrzymiego właściwszy wydaje się dostęp dolny do NKW, polegający na identyfikacji nerwu poniżej dolnego bieguna tarczycy wzdłuż tchawicy. W wolu olbrzymim, zwłaszcza zamostkowym, stosuje się dostęp górny, wykorzystując punkt wejścia NKW do krtani jako punkt orientacyjny<sup>19,28</sup>. Kolejnym

etapem przed dokonaniem resekcji tarczycy jest identyfikacja przytarczyc w okolicy górnego i dolnego bieguna tarczycy. W przypadku jatrogennego wycięcia przytarczyc należy dokonać ich wszczepu w mięsień mostkowo-sutkowo-obończykowy w celu prewencji pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc<sup>57,71</sup>.

Kolejny etap operacji tarczycy polega na podwiązaniu tętnicy tarczycy górnej. Podczas jej zaopatrywania należy podjąć próbę uwidocznienia gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego. Nerw ten jest najbardziej zaniedbywanym nerwem w chirurgii tarczycy, a częstość jego uszkodzeń najbardziej niedoszacowanym powikłaniem po operacjach tarczycy<sup>35</sup>.

Całkowite pozatoremkowe usunięcie tarczycy (tyroidektomia) lub usunięcie płata z cieśnią (lobektomia) jest postępowaniem z wyboru odpowiednio w wołu wieloguzkowym lub guzie ograniczonym do jednego płata tarczycy. Zabiegi częściowej resekcji gruczołu tarczycy wykonywane w przeszłości stanowią obecnie niewielki odsetek operacji tarczycy<sup>71,84,85,89,123</sup>. Rodzaje wykonywanych operacji tarczycy przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3.** Rodzaje operacji na gruczole tarczowym

Rodzaj operacji tarczycy	Definicja
Całkowite wycięcie tarczycy (tyroidektomia)	Całkowite pozatoremkowe wycięcie obu płatów tarczycy wraz z cieśnią
Prawie całkowite wycięcie tarczycy ( <i>resectio glandulae thyroideae fere totalis, near-total thyroidectomy</i> )	Prawie całkowite pozatoremkowe wycięcie płatów tarczycy wraz z cieśnią i pozostawieniem nie więcej niż 10% miąższu po obu stronach (1 g)
Operacja Dunhilla	Całkowite usunięcie płata tarczycy z cieśnią oraz częściowe (subtotalne) płata drugiego
Lobektomia (hemityroidektomia)	Całkowite usunięcie jednego płata z cieśnią
Subtotalne wycięcie tarczycy	Częściowe (subtotalne), obustronne wycięcie powyżej 50% obydwu płatów gruczołu wraz z cieśnią

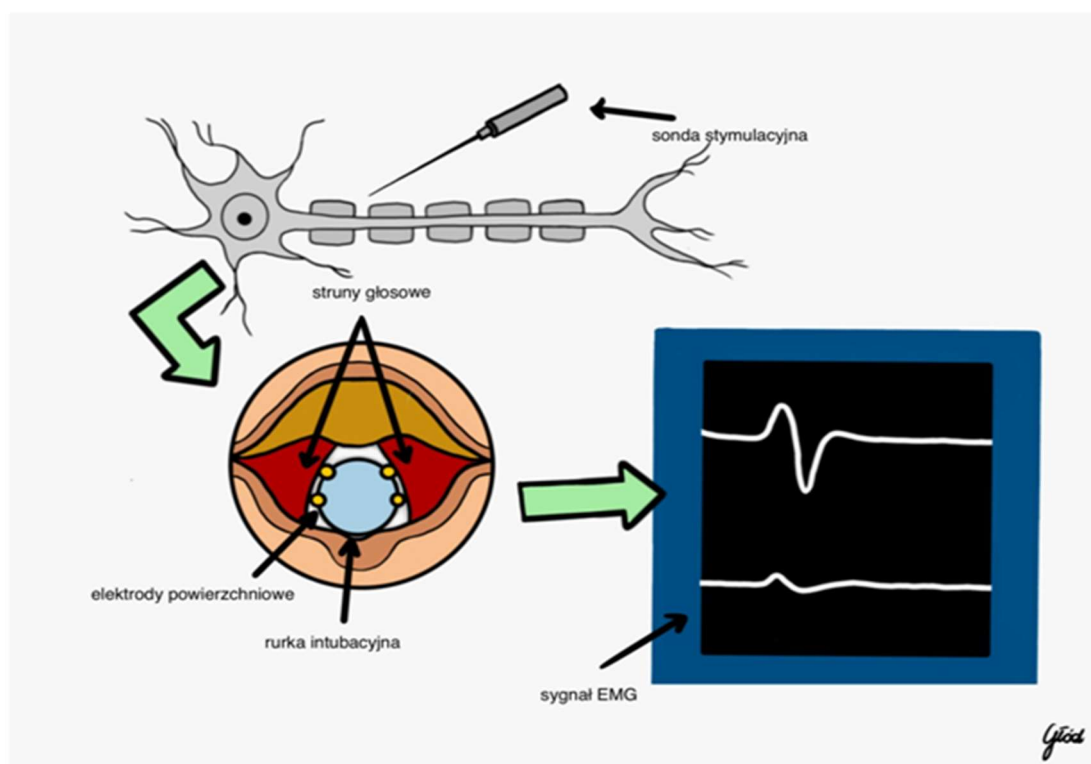
Podczas operacji tarczycy należy zwrócić szczególną uwagę na hemostazę w polu operacyjnym. Zazwyczaj po tyroidektomii stosuje się dren Redona.

### 1.4.3. Monitorowanie nerwów krtaniowych

Identyfikacja wzrokowa nerwu krtaniowego wstecznego jest powszechnie uznanym standardem w chirurgii tarczycy; a uzupełnieniem tego standardu jest zastosowanie śródoperacyjnego neuromonitoringu nerwów krtaniowych. Przewaga neuromonitoringu nad wizualizacją wzrokową NKW polega na możliwości oceny nie tylko anatomicznej ciągłości nerwu, ale także jego funkcji podczas operacji, co w ostatnich dwóch dekadach istotnie zrewolucjonizowało chirurgię tarczycy<sup>16,35,125,126</sup>.

Technika monitorowania nerwów krtaniowych wstecznych została wprowadzona do chirurgii tarczycy po raz pierwszy przez Shedda w 1966 roku<sup>119</sup>. Przez kolejne lata technika ta ewoluowała oraz była udoskonalana, aż do początków XXI wieku, kiedy została wystandaryzowana<sup>35,126</sup> i aktualnie jest stosowana w wielu ośrodkach na całym świecie<sup>127,128</sup>.

Technika śródoperacyjnego neuromonitoringu polega na elektromiograficznej odpowiedzi z mięśni głosowych podczas stymulacji prądem elektrycznym odpowiednio nerwu krtaniowego wstecznego (NKW) i gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego (GZKNG), które to odpowiedzialne są za motoryczne unerwienie fałdów głosowych<sup>16,126,129</sup>. Schemat działania neuromonitoringu przedstawiono na rycinie 2.



Rycina 2. Schemat działania neuromonitoringu nerwów krtaniowych

Podczas operacji tarczycy z neuromonitoringiem pacjent zaintubowany jest specjalną rurką intubacyjną z wbudowanymi elektrodami powierzchniowymi, które przylegają do fałdów głosowych. W trakcie operacji, przy użyciu sondy elektrycznej, dochodzi do stymulacji NKW prądem o natężeniu od 0,5 do 2,0 mA. Wywołany skurcz mięśni głosowych przekazywany jest poprzez elektrody w rurce intubacyjnej do części odbiorczej – neuromonitora, na którym ukazuje się zapis pod postacią fali elektromiograficznej. Według rekomendacji amplituda fali elektromiograficznej powyżej 200 $\mu$ V informuje o prawidłowej funkcji nerwu. O utracie sygnału (LOS – loss of signal), czyli potencjalnym ryzyku uszkodzenia nerwu świadczy brak lub obniżenie amplitudy fali EMG poniżej 200  $\mu$ V przy natężeniu prądu 1-2 mA. Aparaty nowej generacji, podczas stymulacji nerwu przy zachowanej jego funkcji, dają zarówno sygnał akustyczny, jak i zapis fali EMG na monitorze<sup>16,126,129</sup>.

Schemat operacji tarczycy z użyciem neuromonitoringu powinien obejmować: badanie laryngologiczne wykonane przed (L1) i po (L2) operacji tarczycy, ocenę czynności nerwu błędnego (V1) i nerwu krtaniowego (R1) przed usunięciem płata tarczycy oraz po usunięciu płata tarczycy (odpowiednio R2 i V2)<sup>126</sup>. Takie postępowanie umożliwia kompleksową ocenę jakości głosu oraz interpretację wyników uzyskanych podczas operacji z zastosowaniem neuromonitoringu<sup>126</sup>.

Udoskonaleniem neuromonitoringu przerywanego jest neuromonitoring ciągły. Technika ta polega się na użyciu specjalnej elektrody odbiorczej zakładanej na nerw błędny, która w sposób ciągły odbiera impulsy z nerwu błędnego. Umożliwia to monitorowanie w sposób ciągły funkcji nerwu krtaniowego wstecznego, rejestrując wszystkie zdarzenia prowadzące do potencjalnego uszkodzenia NKW<sup>130,131</sup>.

Zastosowanie śródoperacyjnego neuromonitoringu podczas operacji tarczycy umożliwia identyfikację NKW w 98-100%<sup>16,126,128,129,132–134</sup> oraz GZKNG u ponad 70% chorych<sup>35</sup>. Odsetek ten jest istotnie wyższy niż w przypadku stosowania wyłącznie wizualizacji wzrokowej. Zastosowanie techniki „mappingu” daje możliwość identyfikacji nerwu w bliznowato zmienionym polu (zwłaszcza w operacjach wtórnych na gruczole tarczowym) przed jego wizualizacją wzrokową<sup>135</sup>. Największą zaletą zastosowania neuromonitoringu jest śródoperacyjna ocena nie tylko anatomii nerwu, ale także jego funkcji, co daje możliwość prognozowania ruchomości fałdów głosowych już podczas operacji tarczycy<sup>126,136–139</sup>. Wraz z zastosowaniem monitorowania NKW do chirurgii tarczycy wprowadzone zostało pojęcie dwuetapowej tyroidektomii (*stage thyroidectomy*). Postępowanie polega na odstąpieniu od operacji drugiego płata tarczycy w razie



podejrzenia uszkodzenia NKW po stronie operowanej. Postępowanie takie ma na celu uchronić pacjenta przed obustronną parą fałdów głosowych i ewentualną tracheotomią <sup>138</sup>.

Ponadto neuromonitoring umożliwia precyzyjne wypreparowanie nerwów krtaniowych od otaczających tkanek i istotnie zwiększa radykalność przeprowadzanych operacji tarczycy <sup>17,138</sup>.

Neuromonitoring ma szczególną wartość edukacyjną – technika ta umożliwia poznanie wariantów anatomicznych NKW <sup>127</sup>.

Zastosowanie śródoperacyjnego neuromonitoringu daje możliwość uzyskania dokumentacji medycznej potwierdzającej prawidłową funkcję NKW i GZKNG po zakończonym zabiegu operacyjnym, co ma znaczenie z prawnego punktu widzenia <sup>16,126,139</sup>.

## **1.5. Zaburzenia fonacji po operacjach tarczycy**

### **1.5.1. Uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego**

Uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego (NKW), ze względu na jego bezpośrednie sąsiedztwo z gruczołem tarczowym, jest główną przyczyną zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy. Nerw ten odpowiedzialny jest za unerwienie wszystkich mięśni krtani z wyjątkiem mięśnia pierścienno-tarczowego, stąd jego identyfikacja, zachowanie integralności anatomicznej oraz funkcjonalnej ma podstawowe znaczenie podczas operacji tarczycy w celu zachowania prawidłowej jakości głosu <sup>15,16,126,140,141</sup>.

Zakres objawów klinicznych w przypadku uszkodzenia NKW jest bardzo szeroki: od nieznacznych zmian w zakresie barwy głosu oraz chrypki w przypadku jednostronnego uszkodzenia NKW do całkowitego bezgłosu, duszności oraz stridoru (duszność wdechowa) przy uszkodzeniu obustronnym NKW, które jest stanem zagrożenia życia i wymaga wykonania tracheostomii <sup>16,142,143</sup>. Sittel i wsp. zwrócili uwagę, że u około 20% pacjentów jednostronne uszkodzenie NKW może przebiegać bezobjawowo, czyli bez słyszalnych zaburzeń fonacji <sup>144</sup>. Potwierdzili to też inni badacze, wskazując, że nawet 30% pacjentów może być bezobjawowych <sup>16,126</sup>. Tak duże zróżnicowanie objawów klinicznych zależy od liczby uszkodzonych włókien nerwowych, a także pozycji, jaką przybierają struny głosowe podczas gdy dochodzi do ich porażenia, oraz od mechanizmów kompensacyjnych przeciwległej struny głosowej <sup>144</sup>. Mniej specyficznym objawem uszkodzenia NKW mogą być zaburzenia połykania oraz zachłystywanie

się, ponieważ od NKW odchodzą też gałązki czuciowe do mięśnia pierścienno-gardłowego krtani oraz do przełyku <sup>142,143,145,146</sup>.

Spośród różnych mechanizmów uszkodzeń NKW trakcja jest najczęstszą przyczyną porażenia strun głosowych w bezpośrednim okresie pooperacyjnym. Dochodzi do niej zwłaszcza w przypadku wola zamostkowego i olbrzymiego. Najczęściej NKW zostaje uszkodzony w okolicy więzadła Berrego na odcinku 1 cm od wejścia do krtani <sup>147,148</sup>.

Porażenie strun głosowych określa się jako przejściowe, gdy mija ono najczęściej do 6 miesięcy od leczenia operacyjnego; jeżeli objawy utrzymują się po upływie 6 miesięcy, porażenie NKW uznawane jest jako trwałe. Nie ma jednoznacznej definicji wyznaczającej granicę między porażeniem przejściowym a trwałym. U ponad 60% pacjentów porażenie strun głosowych mija do czterech tygodni od operacji <sup>149</sup>, natomiast w okresie do dwunastu miesięcy należy spodziewać się powrotu ruchomości strun głosowych u 89% pacjentów z parezą NKW <sup>150</sup>. Steurer i wsp. uważają, że istnieje minimalna szansa powrotu ruchomości strun głosowych nawet do dwóch lat od leczenia operacyjnego <sup>151</sup>. Stąd niektórzy autorzy uważają, że nie powinno się rozpoznawać porażenia trwałego do 12 miesięcy od operacji <sup>150,152</sup>.

Odsetek porażenia strun głosowych po operacjach tarczycy jest trudny do oszacowania, ponieważ nie wszyscy pacjenci są badani laryngologicznie po operacji, a tylko ci, u których słyszalne są zaburzenia fonacji. W 2012 roku opublikowany został skandynawski raport, który wykazał, że tylko 52% pacjentów przeszło badanie laryngologiczne po operacji tarczycy <sup>153</sup>. Takie postępowanie zaniża odsetek powikłań. Ponadto różny jest czas, jak i technika badania ruchomości strun głosowych po operacji tarczycy, co może zarówno zaniżać, jak i zawyżać odsetek uszkodzeń NKW <sup>16,124-126</sup>.

W pracy przeglądowej Jeannona i wsp., obejmującej 27 artykułów (25 000 pacjentów), odsetek porażenia strun głosowych przejściowych wyniósł 9,8%, a trwałych 2,3% <sup>125</sup>. Natomiast Thomusch i wsp., na podstawie 7266 operacji tarczycy wykonanych z powodu wola guzkowego łagodnego wykazali, że u 2,1% pacjentów doszło do porażenia przejściowego, a u 1,1% trwałego <sup>154</sup>. W kolejnych publikacjach odsetek porażenia strun głosowych trwałych określono na 0,3-3,0%, a przejściowych do 8% <sup>16,126,155-157</sup>. Ryzyko uszkodzenia NKW jest zawsze wyższe w operacjach wtórnych i może wystąpić nawet u 30% operowanych <sup>16,126,135,158</sup>; ponadto zależy od zakresu resekcji gruczołu tarczowego, doświadczenia operatora, a także rodzaju patologii <sup>159</sup>.

Wprowadzenie neuromonitoringu do chirurgii tarczycy oraz coraz powszechniejsze jego zastosowanie zminimalizowało odsetek porażenia strun głosowych w wielu ośrodkach <sup>16,133,160,161</sup>, a także dało możliwość całkowitego wyeliminowania porażenia obustronnego NKW przez za-

stosowanie „*staged thyroidectomy*”, czyli odroczenia operacji drugiego płata tarczycy w przypadku zdiagnozowania uszkodzenia NKW podczas operacji pierwszego płata tarczycy.<sup>16,136</sup>

### **1.5.2. Uszkodzenie gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego**

Zaburzenia fonacji w przebiegu uszkodzenia gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego (GZNKG) są najbardziej niedoszacowanym powikłaniem po operacjach tarczycy<sup>35,126,162,163</sup>. Nerw ten, odchodzący od nerwu błędnego, zawiera włókna ruchowe, które unerwiają mięsień pierścienno-tarczowy odpowiedzialny za regulację napięcia fałdów głosowych. W wyniku uszkodzenia GZNKG dochodzi do zwiotczenia fałdu głosowego, czego efektem jest osłabienie siły głosu, które przejawia się brakiem możliwości wydobywania wysokich tonów, co jest szczególnie istotne dla osób pracujących głosem. Ponadto zmianie może ulec barwa głosu. Obustronne uszkodzenie GZNKG skutkuje monotonnym, zachrypniętym głosem, który „wytraca się” w czasie wokalizacji. Konsekwencją jego uszkodzenia jest zaburzenie czucia w górnej połowie krtani, co doprowadza do zaburzeń połykania oraz krztuszenia się w trakcie połykania<sup>16,35,36</sup>.

Do uszkodzenia GZNKG dochodzi zwłaszcza podczas podwiązywania górnego bieguna tarczycy, bowiem nerw ten na różnej wysokości krzyżuje się z tętnicą tarczową górną, a w 30% może dochodzić poniżej bieguna górnego tarczycy, jak podaje klasyfikacja Cernea’a<sup>39</sup>.

Trudno jednoznacznie określić częstość występowania tego powikłania, bowiem jego zdiagnozowanie podczas rutynowego badania laryngologicznego jest niemożliwe. Natomiast badania odnośnie jakości głosu po operacjach tarczycy wskazują, że nerw ten może być uszkodzony nawet u 60% pacjentów<sup>35,125,155,164</sup>. Na tak duży odsetek uszkodzeń GZNKG wpływa nie tylko zmienna anatomia jego przebiegu, ale również trudność w jego identyfikacji wzrokowej. Stąd wprowadzenie monitorowania nerwów krtaniowych, w tym GZNKG, jest dużym ułatwieniem dla chirurga. Zastosowanie neuromonitoringu umożliwia identyfikację GZNKG w 98%, podczas gdy wizualizacja wzrokowa pozwala na identyfikację zaledwie 20% nerwów jak podają liczne artykuły.<sup>16,35,165–167</sup>

### **1.5.3. Inne przyczyny zaburzeń fonacji**

Zaburzenia jakości głosu po operacji tarczycy mogą występować nie tylko z powodu uszkodzeń nerwów krtaniowych. Zaburzenia fonacji wraz z prawidłową ruchomością strun głosowych spotykamy nawet u 30 do 87% pacjentów<sup>16,168,169</sup>. Są one konsekwencją samej intubacji i związanej z nią manipulacji w okolicy krtani. Uszkodzenie mięśnia pierścienno-tarczowego,

krwiak w okolicy krtani, obrzęk, a także infekcje po intubacji to najczęstsze przyczyny zaburzeń głosu, skutkujące chrypką lub zmianą barwy głosu przy zachowanej ruchomości fałdów głosowych<sup>170</sup>. Zastosowanie monitorowania nerwów krtaniowych podczas operacji tarczycy pozwala rozróżnić etiologię pooperacyjnych zaburzeń głosu wynikających z uszkodzenia nerwów krtaniowych od tych niemających związku z bezpośrednim uszkodzeniem nerwów krtaniowych<sup>16,35,126,140</sup>.

#### **1.5.4. Diagnostyka zaburzeń fonacji**

W celu kompleksowej oceny zaburzeń fonacji badanie laryngologiczne powinno być wykonywane zarówno przed, jak i po operacji tarczycy. Wraz z wprowadzeniem neuromonitoringu do chirurgii tarczycy taka rekomendacja pojawiła się w wytycznych dotyczących operacji tarczycy<sup>126</sup>.

Pooperacyjne badanie ruchomości strun głosowych powinno być przeprowadzone w bezpośrednim okresie pooperacyjnym lub w czasie 2 tygodni po leczeniu operacyjnym. Badania wykonane wcześniej zawiązują odsetek uszkodzeń strun głosowych, badania późniejsze zaniżają lub wręcz nie wykazują wczesnych, przejściowych uszkodzeń nerwów krtaniowych<sup>16,35,126</sup>. Jedną z najstarszych i najprostszych metod oceny ruchomości strun głosowych jest laryngoskopia pośrednia, która do dziś stosowana jest w wielu ośrodkach. Jest to technika powszechnie dostępna, nie wymaga specjalistycznego sprzętu. Przy użyciu lusterka laryngologicznego ocenie zostaje poddana ruchomość fałdów głosowych, podczas gdy pacjent wymawia podstawowe głoski. Wadą tej techniki jest współistniejący obrzęk pooperacyjny oraz reakcja bólowa pacjenta w pierwszych dobach po operacji tarczycy, co uniemożliwia wykonanie tego badania w pewnej grupie pacjentów<sup>16</sup>. Techniką znacznie dokładniejszą jest wideolaryngoskopia, która przy pomocy miękkiego endoskopu uwidacznia strukturę krtani i ich ewentualne uszkodzenia. Metody powyższe są niewystarczające do identyfikacji uszkodzeń GZKNG, którego dysfunkcja najlepiej widoczna jest w badaniu elektromiograficznym, niewykonywanym rutynowo wśród pacjentów<sup>16,126</sup>. W celu oceny zaburzeń wynikających z uszkodzenia GZKNG powszechne zastosowanie mają ankiety oceny jakości głosu, takie jak Voice Handicap Index (VHI) i V-RQOL (Voice-Related Quality of Life)<sup>171-173</sup>.

## **2. Założenia i cel pracy**

Chirurgiczne leczenie schorzeń gruczołu tarczowego obarczone jest możliwością wystąpienia powikłań, takich jak: porażenie strun głosowych, niedoczynność przytarczyc oraz krwotok pooperacyjny.

Zaburzenia fonacji po operacji tarczycy należą do najczęstszych, a zarazem najbardziej uciążliwych powikłań dla pacjenta, ponieważ głos ludzki jest podstawowym elementem prawidłowego funkcjonowania w społeczeństwie. Do zaburzeń fonacji po operacji tarczycy dochodzi najczęściej w wyniku uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego, co skutkuje niedowładem lub całkowitym brakiem ruchomości fałdów głosowych.

Celem pracy jest ocena ryzyka wystąpienia zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy pod postacią porażenia strun głosowych oraz wyselekcjonowanie czynników, mających istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa ich zaistnienia. Dlatego podjęto próbę przeanalizowania czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy, które uwarunkowane były patologią gruczołu tarczowego lub wynikały z doświadczenia chirurga, zastosowanej procedury operacyjnej bądź też użycia nowych technologii w chirurgii tarczycy. W niniejszej rozprawie doktorskiej zwrócono uwagę na wybrane czynniki demograficzne, jako potencjalne czynniki ryzyka porażenia strun głosowych.

### **3. Materiał i metodyka**

W dniu 13 maja 2020 roku uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu na przeprowadzenie badania (KB-280/2020).

Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu różnych schorzeń gruczołu tarczowego w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2011-2015. Do badania zakwalifikowano 830 pacjentów (691 kobiet i 139 mężczyzn), u których 1500 nerwów krtaniowych wstecznych było narażonych na ryzyko uszkodzenia podczas operacji tarczycy, co stanowiło grupę badawczą.

#### **3.1. Przygotowanie i kwalifikacja pacjenta do leczenia operacyjnego**

Pacjenci zakwalifikowani do chirurgicznego leczenia schorzeń tarczycy mieli jedno z następujących wskazań do operacji:

- rak lub podejrzenie raka tarczycy na podstawie wykonanej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tarczycy,
- istotne, obiektywne objawy uciskowe (przemieszczenie lub przewężenie tchawicy, obecność wola zamostkowego, dysfagia),
- guz tarczycy powyżej 4 cm,
- choroba Graves-Basedowa.

Wszyscy pacjenci, przed przyjęciem do leczenia operacyjnego, poddani zostali szczegółowej diagnostyce endokrynologicznej schorzeń tarczycy, która obejmowała zarówno ocenę zaburzeń czynnościowych, jak i diagnostykę obrazową gruczołu tarczowego wraz z biopsją aspiracyjną cienkoigłową tarczycy. Pacjenci, u których współwystępowały zaburzenia czynności tarczycy (nadczynność lub niedoczynność gruczołu tarczowego) byli leczeni odpowiednio preparatami lewoskrętnej tyroksyny lub lekami tyreostatycznymi w celu uzyskania prawidłowej czynności hormonalnej przed leczeniem operacyjnym. Pacjenci zakwalifikowani do usunięcia gruczołu tarczowego byli w stanie eutyreozy.

Przygotowanie pacjenta w bezpośrednim okresie przed operacją obejmowało wykonanie standardowych badań laboratoryjnych i obrazowych, wymaganych do przeprowadzenia operacji w znieczuleniu ogólnym (grupa krwi, morfologia, układ krzepnięcia, badania biochemiczne, EKG, Rtg klatki piersiowej). Ponadto u wszystkich chorych rutynowo oznaczano poziom TSH i fT4 w celu potwierdzenia prawidłowej funkcji tarczycy przed operacją. Standardem postępowania było przedoperacyjne badanie laryngologiczne dla oceny ruchomości strun głosowych (laryngoskopia pośrednia lub wideolaryngoskopia).

Pacjenci przed leczeniem operacyjnym poinformowani zostali o planowanym postępowaniu chirurgicznym (rodzaju, zakresie operacji oraz możliwych powikłaniach) i wyrazili świadomą zgodę na proponowane im leczenie.

### **3.2. Leczenie operacyjne**

Operację usunięcia gruczołu tarczowego w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu przeprowadzano w sposób tradycyjny z dostępu szyjnego. Cięcie skórne poprzeczne wykonywano około 2 cm nad wcięciem mostka, następnie przecinano mięsień szeroki szyi i po rozwarstwieniu mięśni krótkich szyi eksponowano gruczoł tarczowy. Identyfikacja nerwu krtaniowego wstecznego podczas operacji tarczycy wykonywana była w każdym przypadku. U 573 pacjentów była to wyłącznie wizualizacja wzrokowa; u 257 pacjentów zastosowano śródoperacyjny neuromonitoring nerwów krtaniowych. W zależności od warunków anatomicznych stosowano dostęp do NKW boczny, górny lub dolny. Śródoperacyjne monitorowanie nerwów krtaniowych odbywało się zgodnie z przyjętą, wystandaryzowaną procedurą neuromonitoringu, obejmującą badanie laryngologiczne, stymulację nerwu błędnego oraz nerwu krtaniowego wstecznego zarówno przed usunięciem tarczycy, jak i po usunięciu gruczołu tarczowego. Wizualizacja gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego zarówno wzrokowa, jak i z zastosowaniem neuromonitoringu, nie była rutynowo stosowana, stąd zaburzenia fonacji wynikające z uszkodzenia GZNKG nie były tematem niniejszej rozprawy doktorskiej. Całkowite pozatorebkowe usunięcie tarczycy (tyroidektomia) lub usunięcie płata z cieśnią (lobektomia) było postępowaniem z wyboru; zabiegi częściowej resekcji gruczołu tarczowego wykonywano sporadycznie w przypadku podejrzenia uszkodzenia NKW w operacjach bez użycia neuromonitoringu. Operacje usunięcia tarczycy wykonywane były przez kilku chirurgów, zarówno tych z dużym doświadczeniem (>100 operacji tarczycy/rok), jak i nieznacznie mniejszym (poniżej 100 operacji tarczycy/rok).

### **3.3. Postępowanie pooperacyjne i monitorowanie zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy**

Średni okres pobytu w szpitalu pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy, wynosił 4 dni; w drugiej dobie pooperacyjnej, po usunięciu drenu Redona i szwów, pacjent był wypisany do domu. W pierwszej lub drugiej dobie pooperacyjnej rutynowo wykonywano badanie laryngologiczne w celu oceny pooperacyjnej ruchomości strun głosowych. W przypadku gdy obrzęk pooperacyjny uniemożliwiał wykonanie badania laryngologicznego, było ono powtórnie przeprowadzane do 7 doby pooperacyjnej. W celu oceny ruchomości strun głosowych stosowano technikę laryngoskopii pośredniej lub wideolaryngoskopię. W przypadku stwierdzenia zaburzeń ruchomości fałdów głosowych rozpoznawano porażenie strun głosowych (tzw. wczesne, w bezpośrednim okresie pooperacyjnym). Następnie pacjenci, u których stwierdzono porażenie strun głosowych w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, byli monitorowani przez okres minimum 12 miesięcy w odstępach 3-miesięcznych wizyt kontrolnych. U chorych, u których porażenie strun głosowych miało do 12 miesięcy po operacji tarczycy rozpoznawano porażenie strun głosowych przejściowe, natomiast u pacjentów, u których brak ruchomości strun głosowych utrzymywał się powyżej 12 miesięcy, rozpoznawano porażenie strun głosowych trwale.

Całkowitą liczbę, jak i odsetek porażień strun głosowych (całkowitych, przejściowych, jak i trwałych) przeliczano w stosunku do liczby nerwów krtaniowych wstecznych narażanych na ryzyko uszkodzenia (n=1500 NKW/r)– co stanowiło grupę badawczą.

### **3.4. Czynniki ryzyka zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy**

Zgromadzona dokumentacja medyczna pacjentów zarówno z okresu przedoperacyjnego, jak i z leczenia operacyjnego, umożliwiła zebranie danych, stanowiących potencjalne czynniki ryzyka zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy, takie jak:

- **Wizualizacja nerwów krtaniowych (wzrokowa vs neuromonitoring)**

W pierwszej grupie wizualizacja NKW dokonywana była wyłącznie wzrokowo. Drugą grupę stanowili pacjenci, u których stosowano śródoperacyjny neuro-monitoring NKW.

- **Wiek**

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy wiekowe: do 65 roku życia i powyżej 65 roku życia; rozkład wieku pacjentów został również poddany analizie jako wynik „surowy” w skali ilorazowej.



- **Płeć**

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: kobiety i mężczyźni.

- **Operacja tarczycy (pierwotna vs wtórna)**

Grupę operacji pierwotnych stanowiły wszystkie zabiegi na gruczole tarczowym wykonywane po raz pierwszy lub w przypadku konieczności usunięcia drugiego płata tarczycy w przypadku, gdy po wykonanej lobektomii w badaniu histopatologicznym rozpoznano raka tarczycy i istniała konieczność usunięcia mięszu tarczycy po stronie przeciwległej. Operacje wtórne obejmowały ponowny zabieg na gruczole tarczowym w przypadku wola nawrotowego po pierwotnym niecałkowitym usunięciu tarczycy, jak i radykalizację pierwotnej operacji tarczycy z powodu częściowego usunięcia tarczycy w przypadku pooperacyjnie rozpoznanego raka tarczycy lub operacje wznowy raka tarczycy w łoży pooperacyjnej.

- **Tchawica (prawidłowa vs przemieszczona/przewężona)**

Pierwszą grupę stanowili pacjenci, u których w wykonanym badaniu Rtg klatki piersiowej wraz z szyją lub w badaniu tomografią komputerową albo rezonansem magnetycznym tchawica była prawidłowa. W grupie drugiej byli pacjenci z przemieszczoną lub przewężoną tchawicą w wykonanych wyżej wymienionych badaniach obrazowych.

- **Wole zamostkowe (nieobecne vs obecne)**

Pierwszą grupę pacjentów stanowili chorzy z wolem zlokalizowanym typowo na szyi, w rzucie tchawicy; do grupy drugiej zakwalifikowano pacjentów, u których  $\geq 1/3$  objętości gruczołu tarczowego znajdowała się poniżej górnego brzegu wcięcia mostka lub jeżeli wykazano poszerzenie cienia śródpiersia w badaniu radiologicznym szyi i klatki piersiowej, mogące wskazywać na obecność wola zamostkowego.

- **Zakres operacji tarczycy (całkowity vs częściowy)**

Do pierwszej grupy pacjentów włączono tych, u których zakres operacji obejmował całkowite wycięcie płata tarczycy; do grupy drugiej zakwalifikowano pacjentów, u których płat tarczycy wycięty był częściowo lub prawie całkowicie (grupa operacji, gdzie w łoży pooperacyjnej pozostawała tkanka tarczycowa).

- **Chirurg/doświadczenie ( $\leq 100$  operacji/rok vs  $>100$  operacji/rok)**

Wyszczególniono dwie grupy chirurgów, którzy wykonywali operacje tarczycy. Pierwszą grupę stanowili chirurdzy wykonujący do 100 operacji tarczycy na rok; druga grupa reprezentowana była przez chirurgów bardzo doświadczonych, którzy wykonują ponad 100 operacji usunięcia tarczycy rocznie.

- **Rozpoznanie kliniczne**

Wyszczególniono następujące schorzenia gruczołu tarczowego, z powodu których pacjenci kwalifikowani byli do leczenia operacyjnego: wole guzkowe, wole guzkowe naczynne (choroba Plummera), choroba Graves-Basedowa, rak tarczycy (obejmujący raka brodawkowego, raka pęcherzykowego, raka rdzeniastego oraz raka anaplastycznego).

- **Zmiana ogniskowa w tarczycy (pojedyncza vs mnoga vs wole mięszone)**

Wyszczególniono trzy grupy pacjentów w zależności od rodzaju zmian ogniskowych opisywanych w badaniu ultrasonograficznym tarczycy. Pierwszą grupę stanowili pacjenci z pojedynczą zmianą ogniskową, drugą – pacjenci ze zmianami mnogimi (typowy obraz wola wieloguzkowego), trzecią tzw. wole mięszone – pacjenci bez typowych zmian ogniskowych dla wola guzkowego (budowa płata była typowa dla autoimmunologicznej choroby tarczycy lub tkanka tarczycowa była prawidłowa).

- **Rodzaj operacji tarczycy**

Wyszczególniono trzy możliwe rodzaje operacji, różniące się ilością usuniętego mięszu płata tarczycy: całkowite wycięcie płata tarczycy, częściowe wycięcie płata tarczycy (subtotalne) oraz prawie całkowite wycięcie płata tarczycy.

- **BMI (Body Mass Index) – wskaźnik masy ciała**

Wskaźnik masy ciała został obliczony według wzoru:  $BMI = \text{masa ciała} / \text{wzrost}^2$  [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]. Czynnikiem ten był rozpatrywany dwójako: z podziałem na 4 grupy według określonych zakresów wartości

- $\leq 18,5$  – niedowaga,
- 18,5-24,5 – wartość prawidłowa,
- 25-29,99 – nadwaga,
- $> 30,0$  – otyłość

oraz jako wartość bezwzględna „wynik surowy”.

- **Objętość tarczycy**

Wyszczególniono trzy grupy pacjentów ze względu na objętość tarczycy:

I – pacjenci z wolem o objętości do 40 ml,

II – pacjenci z wolem o objętości 40-100 ml,

III – pacjenci z wolem o objętości  $> 100$  ml (wole olbrzymie).

Ponadto objętość tarczycy była rozpatrywana jako wartość bezwzględna „wynik surowy” w skali ilorazowej.

- **Czas trwania operacji**

Czas trwania operacji rozpatrywano jako wartość bezwzględną „wynik surowy”.

### 3.5. Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o dane zebrane od 830 pacjentów operowanych z powodu różnych schorzeń tarczycy, co umożliwiło zgromadzenie 1500 nerwów krtaniowych wstecznych narażonych na ryzyko uszkodzenia (NKW/r), które stanowiły badaną próbę o liczności  $N=1500$  z populacji generalnej. Przeanalizowano wpływ 17 zmiennych niezależnych w różnych skalach na trzy zmienne zależne, stanowiące trzy dychotomiczne punkty końcowe badań:

$Vz1$  – Porażenie po operacji – wczesne (PP+PT) ( $I=57/1443=0$ )

$Vz2$  – Porażenie po operacji – przejściowe (PP) ( $I=37/1463=0$ )

$Vz3$  – Porażenie po operacji – trwałe (PT) ( $I=20/1480=0$ )

Z 17 zmiennych niezależnych 8 stanowiło zmienne nominalne dychotomiczne:

$Vnz1$  – Neuromonitoring=1 / Wizualizacja wzrokowa=0 {1/0}

$Vnz2$  – Wiek { $W \leq 65/W > 65$ }

$Vnz3$  – Płeć {K/M}

$Vnz4$  – Operacja: pierwotna=P / wtórna=W {P/W}

$Vnz5$  – Tchawica: prawidłowa=0 / przewężona=1 {1/0}

$Vnz6$  – Wole zamostkowe {Tak=1/Nie=0}

$Vnz7$  – Wycięcie tarczycy całkowite {Tak=1/Nie=0}

$Vnz8$  – Chirurg-doświadczenie ( $g=2$ ) {Tak=1/Nie=0}

3 zmienne nominalne oparte na klasyfikacji jakościowej:

$Vnz9$  – Wskazanie {SN/GB/SNT/Rak}

$Vnz10$  – Guz pojedynczy=0 / Guzki mnogie=1 / Wole mięszone=2 {0/1/2}

$Vnz11$  – Operacja ( $g=3$ ) – całkowite wycięcie płata=1, częściowe wycięcie płata=2, prawie całkowite wycięcie płata =5 {1/2/5}

2 zmienne nominalne oparte na klasyfikacji porządkowej:

$Vnz12$  – BMI ( $g=4$ ) {Niedowaga/ Optimum/ Nadwaga/Otyłość}

$Vnz13$  – Objętość całkowita ( $g=3$ ) { $V \leq 40/40 < V \leq 100/V > 100$ }

Wyniki 4 z analizowanych zmiennych niezależnych miały charakter skali ilorazowej:

*Vnz14 – Wiek – wynik surowy*

*Vnz15 – BMI – wynik surowy*

*Vnz16 – Objętość całkowita – wynik surowy*

*Vnz17 – Czas trwania operacji – wynik surowy*

Charakterystykę analizowanych zmiennych w skalach ilorazowych przeprowadzono wyliczając dla nich podstawowe statystyki opisowe: wartość średnią, wariancję, odchylenie standardowe, błąd standardowy, skośność, medianę, rozstęp, dolny i górny kwartył oraz 95% przedział ufności ( $95\% \pm CI$ ) dla średniej i odchylenia standardowego. Normalności rozkładów tych zmiennych oceniano testem W Shapiro-Willka, przyjmując poziom istotności  $\alpha = 0,05$ . Dla zmiennych w skalach nominalnych, w tym dychotomicznych, wyznaczono tabele licznosci zawierające bezwzględne liczebności surowe oraz procentowy i skumulowany wkład każdej kategorii do danej zmiennej nominalnej.

Wybór przeprowadzonych testów oceniających istotność statystyczną siły wpływu wybranych zmiennych niezależnych na trzy zmienne zależne podyktowany był ich nominalnym dychotomicznym charakterem. Zasadnicze wnioski statystyczne oparto na wynikach dwóch różnych procedur obliczeniowych specyficznych dla analizy zmiennych zależnych opartych na skalach dychotomicznych: nieparametrycznej analizie wykorzystującej statystykę  $\chi^2$  wyliczaną dla tabel wielodzzielczych oraz regresję logistyczną.

Statystykę  $\chi^2$  Pearsona wykorzystano w analizie wpływu nominalnych zmiennych niezależnych na trzy zdefiniowane punkty końcowe badania. Przy analizie tabel dwudzzielczych (2x2) wyliczano dodatkowo ilorazy szans OR, przyjmując jako kategorię wyróżnioną wystąpienie powikłania ( $Vz=1$ ).

Analizę z wykorzystaniem regresji logistycznej przeprowadzono dla wszystkich analizowanych zmiennych – zarówno nominalnych, jak i tych w skalach ilorazowych. W pierwszym etapie opracowano modele jednoczynnikowe, których wyniki wykorzystano następnie do zbudowania modeli wieloczynnikowych. Do estymacji parametrów jednoczynnikowej funkcji logistycznej wykorzystano ogólny model liniowy (GLM) Gaussa-Markowa. Estymacji parametrów wieloczynnikowej funkcji logistycznej dokonano minimalizując funkcję straty metodą najmniejszych kwadratów, wykorzystując nieliniowy algorytm Quasi-Newtona i przyjmując za wartości początkowe w zastosowanej procedurze iteracyjnej wyniki uzyskane w analizie jednoczynnikowej. W każdym przypadku wstępną długość kroku dla procedury Quasi-Newtona ustalono jako

$\Delta\beta = 0,001$ , przyjmując kryterium zbieżności wynoszące  $lim=0,000001$ . Przy opracowywaniu modeli logistycznych zmienne niezależne poddano transformacji logarytmicznej. Wyboru zmiennych niezależnych uwzględnionych w analizie wieloczynnikowej dokonano czterema metodami: krokową postępującą, krokową wsteczną, wprowadzaniem postępującym oraz eliminacją wsteczną.

Opracowano zarówno modele uwzględniające niezerową wartość wyrazu wolnego, jak i układy bez wyrazu wolnego.

Istotność statystyczną interakcji między zmiennymi, których wartości można było przedstawić w skali dychotomicznej, oceniono wykorzystując metaanalizę, którą przeprowadzono wg modelu efektów zmiennych. W metaanalizie uwzględniono następujące zmienne:

- *Wizualizacja wzrokowa (TAK=1) {Wizualizacja wzrokowa=1/Neuromonitoring=0}*
- *Wiek ( $W>65\text{ lat}=1$ ) {Wiek $>65=1$ /Wiek $\leq 65=0$ }*
- *Płeć (M=1) {M=1/K=0}*
- *Operacja wtórna (TAK=1) {Operacja wtórna=1/Operacja pierwotna=0}*
- *BMI (otyłość=1) {BMI $\geq 30=1$ /BMI $<30=0$ }*
- *Objętość całkowita ( $V>100=1$ ) {V $>100=1$ /V $\leq 100=0$ }*
- *Tchawica przewężona (TAK=1) {Tchawica przewężona=1/Tchawica normalna=0}*
- *Wole zamostkowe (TAK=1) {Wole zamostkowe-TAK=1/Wole zamostkowe -NIE=0}*
- *Chirurg-doświadczenie (Tak=1) {doświadczenie=1/brak doświadczenia=0}*
- *Czas trwania operacji ( $t>med=1$ ) {t>Mediany(=55,0)=1/t $\leq$ Mediany(=55,0)=0}*

W oparciu o analizę wyników przeprowadzonej PCA za zasadne uznano uwzględnienie w metaanalizie, jako kolejnego czynnika ryzyka, wskazania do operacji tarczycy– rak tarczycy „Carcinoma”.

W opracowanym modelu metaanalizy wyznaczono dla każdej z analizowanych zmiennych: iloraz szans (OR), jego istotność statystyczną (p), 95% przedział ufności oraz wkład procentowy każdej ze zmiennych w wyjaśnieniu zmienności wariancji modelu. Wykorzystując założenia modelu metaanalizy efektów stałych obliczono wartość oraz istotność statystyczną sumarycznego ilorazu szans OR wynikającą z interakcji między analizowanymi zmiennymi.

Ogólne zależności między wszystkimi poddanymi ocenie statystycznej zmiennymi przeanalizowano z zastosowaniem wielowymiarowych analiz opartych na redukcji wymiaru wykorzystujących procedurę dekompozycji macierzy wyników wg wartości osobliwych: Analizy Składowych Głównych (PCA) i Analizy Korespondencji. Zbudowane modele PCA estymowano,

wykorzystując algorytm iteracyjny NIPALS, przy kryterium zbieżności ustalonym na poziomie 0,00001 i maksymalnej liczbie iteracji równej 100. Ilość składowych głównych określano wyznaczając maksimum zdolności predykcyjnej  $Q^2$  metodą V-krotnego sprawdzianu krzyżowego, ustalając maksymalną ich liczbę na poziomie  $V_{max} = 7$ . Otrzymany optymalny model PCA był wizualizowany graficznie na wykresie 2 głównych składowych mających największy procentowy wkład w wyjaśnioną modelem wariancję (PC1 vs PC2) zredukowany do 2 składowych. Przeprowadzona analiza PCA, której wyniki przedstawiono na wykresie ładunków PC1 i PC2, pozwoliła wstępnie wyselekcjonować zmienne mające najistotniejszy wpływ na zbudowany model i wyselekcjonować najistotniejsze korelacje między nimi. Wybrane w taki sposób zmienne poddano następnie dalszej ocenie statystycznej. We wszystkich przeprowadzonych analizach statystycznych przyjęto poziom istotności  $\alpha=0,05$ . Analizy statystyczne przeprowadzone zostały przy użyciu programu komputerowego STATISTICA PL<sup>®</sup> version 13.

## 4. Wyniki

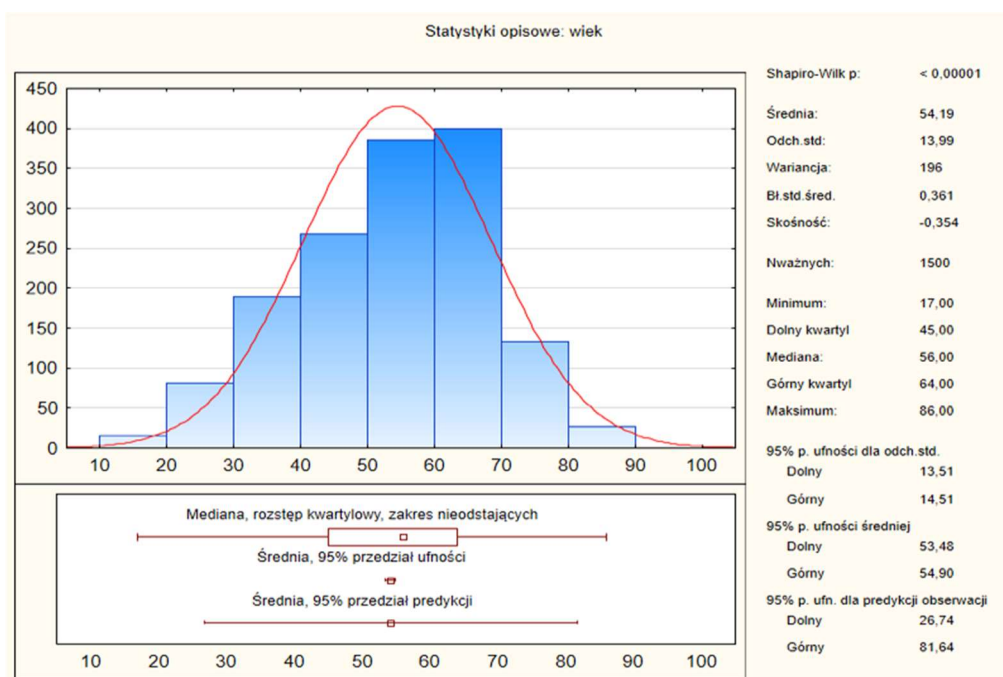
### 4.1. Dane demograficzne oraz charakterystyka kliniczna grupy badawczej

W tabeli 4 przedstawiono dane demograficzne oraz charakterystykę kliniczną 830 pacjentów leczonych operacyjnie z powodu chorób tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2011-2015.

**Tabela 4.** Dane demograficzne i charakterystyka kliniczna pacjentów leczonych operacyjnie z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2011-2015 (n=830 pacjentów/1500 NKW/r)

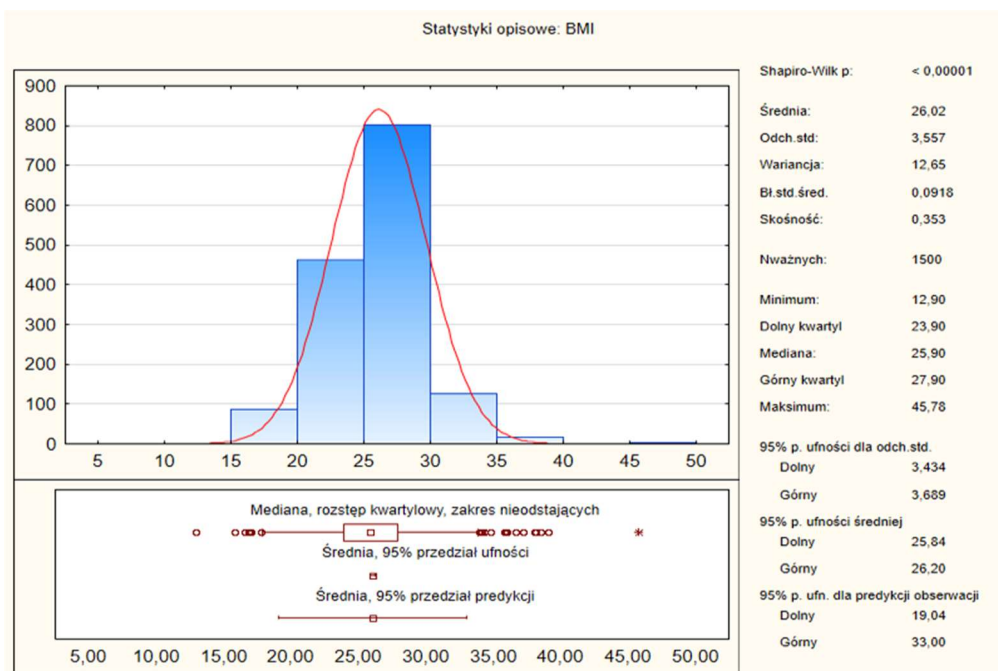
Liczba pacjentów, n (%)	830 (100%)
Liczba NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia (NKW/r)	1500
Wiek, średnia ± odchylenie standardowe Wiek minimalny/maksymalny [lat]	54, ± 14 17/86
Płeć (K:M)	691:139
BMI, średnia ± odchylenie standardowe [kg/m <sup>2</sup> ] BMI minimalny/maksymalny	26, ± 3,6 13/46
Przemieszczenie/przewężenie tchawicy, n (%)	349 (42%)
Wole zamostkowe, n (%)	171(21%)
Objętość tarczycy (V), średnia ± odchylenie standardowe V minimalna/maksymalna [ml]	42 ± 31 1/210
Operacja pierwotna, n(%)	761 (92%)
Operacja wtórna, n (%)	69 (8%)
Rozpoznanie, n (%)	
• Wole guzkowe	591 (71,2%)
• Wole guzkowe toksyczne	131 (15,8%)
• Choroba Graves-Basedowa	32 (3,8%)
• Rak tarczycy	76 (9,2%)
– Rak tarczycy brodawkowy	65 (7,8%)
– Rak tarczycy pęcherzykowy	8 (1,1 %)
– Rak tarczycy rdzeniasty	2 (0,2%)
– Rak tarczycy anaplastyczny	1 (0,1%)
Operacja tarczycy n (%)	
• Całkowite wycięcie tarczycy	495 (59,6%)
• Wycięcie płata tarczycy z cieśnią	160 ( 19,3%)
• Prawie całkowite wycięcie tarczycy	86 (10,4%)
• Operacja Dunhilla	45 (5,4%)
• Subtotalne obustronne wycięcie tarczycy	44 (5,3%)

Na rycinie 3 przedstawiono przegląd statystyk opisowych wieku grupy badawczej (n=830/1500 NKW/r)



Rycina 3. Struktura wieku pacjentów (n=830/1500 NKW/r)

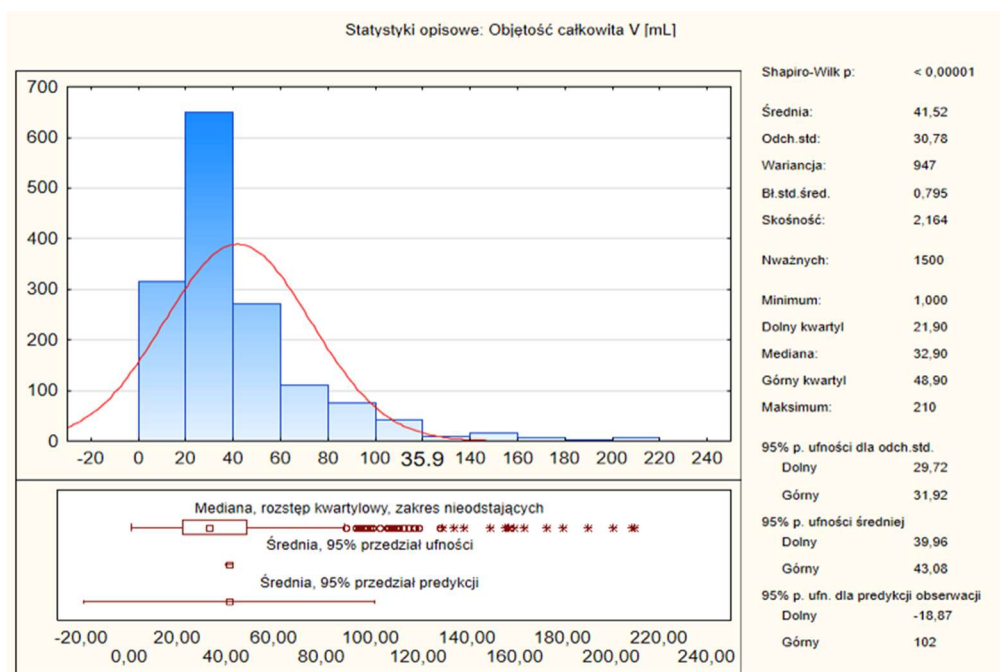
Na rycinie 4 przedstawiono przegląd statystyk opisowych dla wskaźnika masy ciała (BMI – Body Mass Index) w grupie badawczej (n=830/1500 NKW/r).



Rycina 4. Wskaźnik masy ciała (BMI) pacjentów (n=830/1500 NKW/r)

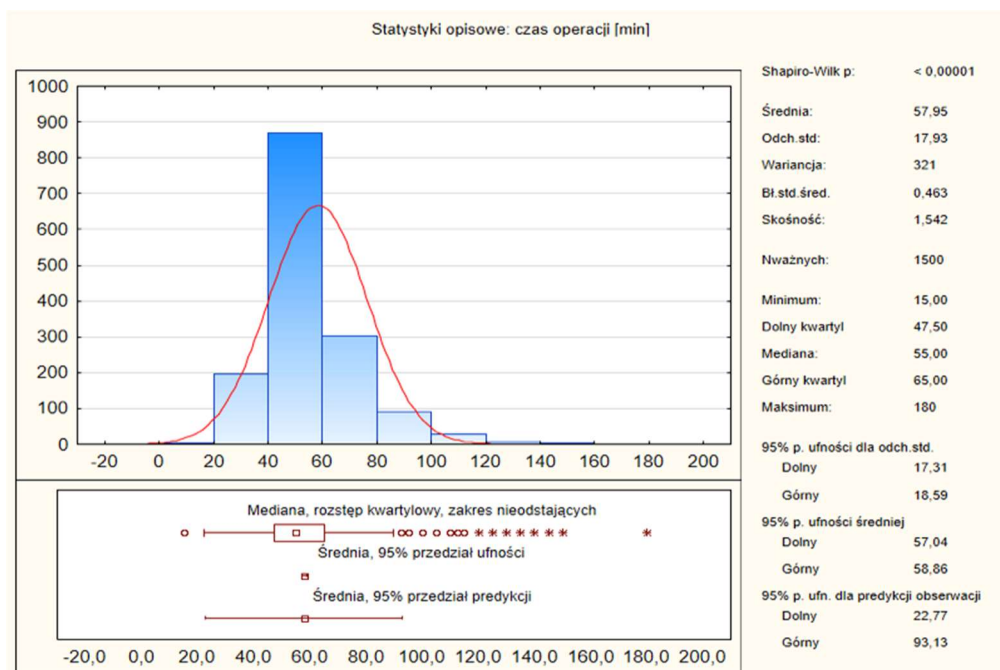


Na rycinie 5 przedstawiono przegląd statystyk opisowych dla objętości wola w grupie badawczej (n=830/1500 NKW/r).



Rycina 5. Objętość wola w grupie badawczej (n=830/1500 NKW/r)

Na rycinie 6 przedstawiono przegląd statystyk opisowych dla czasu operacji tarczycy w grupie badawczej (n=830/1500 NKW/r).



Rycina 6. Czas operacji tarczycy w grupie badawczej (n=830/1500 NKW/r)

W tabeli 5 przedstawiono całkowitą liczbę nerwów krtaniowych wstecznych narażonych na ryzyko uszkodzenia (1500 NKW/r) podczas operacji tarczycy z uwzględnieniem czynników ryzyka powikłań porażen strun głosowych (*Vzn1-17*).

**Tabela 5.** Czynniki ryzyka powikłań porażen strun głosowych a liczba NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia

Symbol czynnika ryzyka powikłań	Czynnik ryzyka powikłań porażen strun głosowych		Liczba NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia n=1500 (100%)
<i>Vzn1</i>	Wizualizacja NKW	Wzrokowa	1031 (69%)
		Neuromonitoring	469 (31%)
<i>Vzn2</i>	Wiek	≤65 r.ż.	1196 (80%)
		>65r.ż.	304 (20%)
<i>Vzn3</i>	Płeć	Kobiety	1245 (83%)
		Mężczyźni	255 (17%)
<i>Vzn4</i>	Operacja tarczycy	Pierwotna	1380 (92%)
		Wtórna	120 (8%)
<i>Vzn5</i>	Tchawica	Prawidłowa	863 (57%)
		Przemieszczona	638 (43%)
<i>Vzn6</i>	Wole zamostkowe	Nieobecne	1179 (80%)
		Obecne	321 (20%)
<i>Vzn7</i>	Zakres operacji tarczycy	Całkowite usunięcie płata tarczycy	1367 (91%)
		Częściowe wycięcie płata tarczycy	133 (9%)
<i>Vzn8</i>	Chirurg/ doświadczenie	≤100 operacji/rok	304 (20%)
		>100 operacji/rok	80 (80%)
<i>Vzn9</i>	Rozpoznanie kliniczne	Wole guzkowe	1045 (70%)
		Wole guzkowe toksyczne	248 (16%)
		Choroba Graves-Basedowa	64 (4%)
		Rak tarczycy	143 (10%)
<i>Vzn10</i>	Zmiana ogniskowa	Pojedyncza	258 (17%)
		Mnogia	1200 (80%)
		Wole mięszone	42 (3%)
<i>Vzn11</i>	Rodzaj operacji tarczycy	Całkowite wycięcie płata	1195 (79,7%)
		Częściowe wycięcie płata	133 (8,8%)
		Prawie całkowite wycięcie	173 (11,5%)
<i>Vzn12</i>	BMI	Niedowaga	25 (2%)
		Norma	520 (35%)
		Nadwaga	799 (53%)
		Otyłość	156 (10%)

Vnz13	Objętość całkowita	≤ 40 ml	964 (64%)
		>40 ≤ 100 ml	456 (31%)
		>100 ml	80 (5%)
Vnz14	Wiek – wynik surowy	Wiek, średnia ± odchylenie standardowe 54, ± 14 Wiek minimalny -maksymalny 17-86	1500 (100%)
Vnz15	BMI – wynik surowy	BMI, średnia ± odchylenie standardowe [kg/m <sup>2</sup> ] 26, ± 3,6, minimalny-maksymalny 13/46	1500 (100%)
Vnz16	Objętość – wynik surowy	Objętość tarczycy (V), średnia ± odchylenie standardowe 42 ± 31 V minimalna-maksymalna [ml] 1-210	1500 (100%)
Vnz17	Czas trwania operacji – wynik surowy	Czas, średnia ± odchylenie standardowe 58 ± 18 (min) Mediana 55 min	1500 (100%)

W tabeli 6 przedstawiono całkowitą liczbę porażień strun głosowych po operacjach tarczycy w przeliczeniu na 830 pacjentów oraz 1500 NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia. Uwzględniono podział porażień strun głosowych na porażenia przejściowe i trwałe oraz jednostronne i obustronne.

**Tabela 6.** Porażenia strun głosowych (Vz1-3) pacjentów leczonych operacyjnie z powodu schorzeń tarczycy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2011-2015 (n=830 pacjentów/1500 NKW/r)

Porażenia strun głosowych	Pacjenci n (%) 830 (100%)	Liczba NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia n (%) 1500 (100%)
Całkowita liczba porażień PP+PT (Vz1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednostronnych 49 (5,9%)</li> <li>• obustronnych 4 (0,5%)</li> </ul>	57 (3,8%)
Porażenia przejściowe PP (Vz2)	37 (4,5%)	37 (2,5%)
Porażenia trwałe PT (Vz3)	20 (2,4%)	20 (1,3%)

PP+PT – całkowita ilość porażień strun głosowych (Vz1), PP – porażenie przejściowe strun głosowych (Vz2), PT – porażenie trwałe strun głosowych (Vz3)

#### 4.2. Czynniki ryzyka powikłań a porażenia strun głosowych po operacjach tarczycy – analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem chi<sup>2</sup> Pearsona

W tabeli 7 przedstawiono całkowitą liczbę porażień strun głosowych po operacjach tarczycy (Vz1) z podziałem na porażenia przejściowe (Vz2) oraz trwałe (Vz3) z uwzględnieniem czynników ryzyka powikłań, takich jak: rodzaj wizualizacji NKW, wiek, płeć, operacja tarczycy, obecność przemieszczenia lub przewężenia tchawicy, wola zamostkowego, zakres operacji tarczycy oraz doświadczenie chirurga (Vnz 1-8). Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem chi<sup>2</sup> Pearsona.

**Tabela 7.** Czynniki ryzyka powikłań (*Vnz1-Vnz8*) vs porażenia strun głosowych (*Vz1-Vz3*) (n=1500 NKW/r) – test  $\chi^2$  Pearsona

Wizualizacja NKW ( <i>Vzn1</i> ) Liczba (%) NKW/r	Neuromonitoring 469(100%)	Wzrokowa 1031 (100%)	Test $\chi^2$ Pearsona	Poziom istotności p	Odds Ratio OR
PP+PT ( <i>Vz1</i> )	12 (2,55%)	45 (4,36%)	<b>2,876375</b>	<b>p=,08989</b>	<b>1,711847</b>
PP ( <i>Vz2</i> )	9 (1,9%)	28 (2,72%)	,8507691	p=,35633	,7008541
PT ( <i>Vz3</i> )	3 (0,6%)	17 (1,65%)	2,495788	p=,11415	,3839940
Wiek ( <i>Vzn2</i> ) Liczba (%) NKW/r	≤65 r.ż. 1196 (100%)	>65 r.ż. 304 (100%)			
PP+PT ( <i>Vz1</i> )	40 (3,34%)	17 (5,59%)	<b>3,349670</b>	<b>p=,06722</b>	<b>1,711847</b>
PP ( <i>Vz2</i> )	24 (2,01%)	13 (4,28%)	<b>5,189899</b>	<b>p=,02272</b>	<b>2,181558</b>
PT ( <i>Vz3</i> )	16 (1,34%)	4 (1,32%)	,0008920	p=,97617	,9833333
Płeć ( <i>Vzn3</i> ) Liczba (%) NKW/r	Kobiety 1245 (100%)	Mężczyźni 255 (100%)			
PP+PT ( <i>Vz1</i> )	42 (3,37%)	15 (5,88%)	3,644283	p=,05626	1,790179
PP ( <i>Vz2</i> )	27 (2,16%)	10 (3,92%)	2,703124	p=,10015	1,841270
PT ( <i>Vz3</i> )	15 (1,2%)	5 (1,96%)	,9194170	p=,33763	1,640000
Operacja tarczycy ( <i>Vzn4</i> ) Liczba (%) NKW/r	Pierwotna 1380 (100%)	Wtórna 120 (100%)			
PP+PT ( <i>vz1</i> )	48 (3,48%)	9 (7,5%)	<b>4,884703</b>	<b>p=,02710</b>	<b>2,250000</b>
PP ( <i>Vz2</i> )	32 (2,32%)	5 (4,2%)	1,566851	p=,21066	1,831522
PT ( <i>Vz3</i> )	16(1,16%)	4(3,33%)	<b>3,965922</b>	<b>p=,04643</b>	<b>2,939655</b>
Tchawica ( <i>Vzn5</i> ) Liczba (%) NKW/r	Prawidłowa 862 (100%)	Przemieszczona 638 (100%)			
PP+PT ( <i>vz1</i> )	32 (3,71%)	25 (3,92%)	,0426430	p=,83640	1,057810
PP ( <i>Vz2</i> )	20 (2,32%)	17 (2,66%)	,1807496	p=,67073	1,152496
PT ( <i>Vz3</i> )	12 (1,39%)	8 (1,25%)	,0532229	p=,81755	,8994709
Wole zamostkowe ( <i>Vzn6</i> ) Liczba (%) NKW/r	Nieobecne 1179 (100%)	Obecne 321 (100%)			
PP+PT ( <i>vz1</i> )	33 (2,79%)	24 (7,48%)	<b>15,10167</b>	<b>p=,00010</b>	<b>2,806244</b>
PP ( <i>Vz2</i> )	22 (1,87%)	15 (4,67%)	<b>8,262676</b>	<b>p=,00405</b>	<b>2,577986</b>
PT ( <i>Vz3</i> )	11 (0,93%)	9 (2,8%)	<b>6,711927</b>	<b>p=,00958</b>	<b>3,062937</b>
Zakres operacji ( <i>Vzn7</i> ) Liczba (%) NKW/r	Częściowy 133 (100%)	Całkowity 1367 (100%)			
PP+PT ( <i>vz1</i> )	1 (0,75%)	56 (4,1%)	<b>3,709197</b>	<b>p=,05411</b>	<b>5,638444</b>
PP ( <i>Vz2</i> )	1 (0,75%)	36 (2,63%)	1,783739	p=,18169	3,570248
PT ( <i>Vz3</i> )	0(-)	20 (1,46%)	1,972162	p=,16022	-
Chirurg ( <i>Vzn8</i> ) Liczba (%) NKW/r	≤100 operacji 304 (100%)	>100 operacji 1196 (100%)			
PP+PT ( <i>vz1</i> )	13 (4,27%)	44 (3,67%)	,2366274	p=,62665	,8549680
PP ( <i>Vz2</i> )	8 (2,63%)	29 (2,42%)	,0430999	p=,83554	,9194516
PT ( <i>Vz3</i> )	5 (1,64%)	15 (1,25%)	,2810422	p=,59602	,7595258

PP+PT – całkowita ilość porażen strun głosowych (*Vz1*), PP – porażenie przejściowe strun głosowych (*Vz2*), PT – porażenie trwale strun głosowych (*Vz3*), NKW/r – nerw krtaniowy wsteczny narażony na ryzyko uszkodzenia.

W tabeli 8 przedstawiono całkowitą liczbę porażen strun głosowych po operacjach tarczycy (*Vz1*) z podziałem na porażenia przejściowe (*Vz2*) oraz trwałe (*Vz3*), z uwzględnieniem czynników ryzyka powikłań, takich jak: rodzaj zmian ogniskowych w tarczycy, rodzaj operacji tarczycy oraz objętość wola (*Vnz 10,11,13*). Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem  $\chi^2$  Pearsona.

**Tabela 8.** Czynniki ryzyka powikłań (*Vnz 10,11,13*) vs porażenie strun głosowych (*Vz1-Vz3*) (n=1500 NKW/r) – test  $\chi^2$  Pearsona

Guz tarczycy ( <i>Vnz10</i> ) Liczba (%) NKW/r	Pojedynczy 258 (100%)	Mnogi 1200 (100%)	Wole mięszone 42 (100%)	Test $\chi^2$ Pearsona	Poziom istotności <i>p</i>
PP+PT ( <i>vz1</i> )	12 (4,65%)	41 (3,42%)	4 (9,52%)	4,757776	p=,09265
PP ( <i>Vz2</i> )	5 (1,93%)	32 (2,66%)	0 (-)	1,561458	p=,45807
PT ( <i>Vz3</i> )	7 (2,71%)	9 (0,75%)	<b>4 (9,52%)</b>	<b>28,25485</b>	<b>p&lt;0,0001</b>
Rodzaj operacji tarczycy ( <i>Vnz11</i> ) Liczba (%) NKW	Całkowite wycięcie 1195 (100%)	Częściowe wycięcie 133 (100%)	Prawie całkowite wycięcie 172 (100%)		
PP+PT ( <i>vz1</i> )	49 (4,1%)	1 (0,75%)	7 (4,07)	3,709584	p=,15649
PP ( <i>Vz2</i> )	31 (2,6%)	1 (0,75%)	5 (2,91%)	1,844902	p=,39754
PT ( <i>Vz3</i> )	18 (1,5%)	0 (-)	2 (1,16%)	2,107008	p=,34871
Objętość tarczycy ( <i>Vnz13</i> ) Liczba (%) NKW/r	<40 ml 964 (100%)	40-100 ml 456 (100%)	>100 ml 80 (100%)		
PP+PT ( <i>vz1</i> )	31 (3,22%)	18 (3,94%)	8 (10%)	2,518544	p=,28386
PP ( <i>Vz2</i> )	21 (2,18%)	12 (2,63%)	4 (5%)	2,518544	p=,28386
PT ( <i>Vz3</i> )	10 (1,04%)	6 (1,31%)	<b>4 (5%)</b>	<b>8,818719</b>	<b>p=,01216</b>

PP+PT – całkowita ilość porażen strun głosowych (*Vz1*), PP – porażenie przejściowe strun głosowych (*Vz2*), PT – porażenie trwałe strun głosowych (*Vz3*), NKW/r – nerw krtaniowy wsteczny narażony na ryzyko uszkodzenia.

W tabeli 9 przedstawiono całkowitą liczbę porażen strun głosowych po operacjach tarczycy (*Vz1*) z podziałem na porażenia przejściowe (*Vz2*) oraz trwałe (*Vz3*), z uwzględnieniem czynników ryzyka powikłań, takich jak rozpoznanie kliniczne oraz wskaźnik masy ciała (BMI) (*Vnz 9,12*). Analiza jednoczynnikowa nieparametrycznym testem  $\chi^2$  Pearsona.

**Tabela 9.** Czynniki ryzyka powikłań (*Vnz 9,12*) vs porażenie strun głosowych (*Vz1-Vz3*) (n=1500 NKW/r) – test  $\chi^2$  Pearsona

Rozpoznanie kliniczne ( <i>Vnz9</i> ) NKW at risk	Wole guzkowe 1045 (100%)	Wole guzkowe naczynne 248 (100%)	Choroba Graves- -Basedowa 64 (100%)	Rak tarczycy 143 (100%)	Test $\chi^2$ Pearsona	Poziom istotności p
PP+PT ( <i>vz1</i> )	30 (2,87%)	10 (4,03%)	4 (6,25%)	<b>13 (9,09%)</b>	<b>14,50618</b>	<b>p=,00229</b>
PP ( <i>Vz2</i> )	25 (2,39%)	6 (2,42%)	0 (-)	6 (4,2%)	3,422073	p=,33101
PT ( <i>Vz3</i> )	5 (0,48%)	4 (1,61%)	4 (6,25%)	<b>7 (4,9%)</b>	<b>31,50230</b>	<b>p&lt;00001</b>
BMI ( <i>Vzn12</i> ) Liczba (%) NKW/r	Niedowaga 25 (100%)	Norma 520 (100%)	Nadwaga 799 (100%)	Otyłość 156 (100%)		
PP+PT ( <i>vz1</i> )	0 (-)	20 (3,85%)	28 (3,5%)	9 (5,77%)	2,836417	p=,41754
PP ( <i>Vz2</i> )	0 (-)	13 (2,5%)	17 (2,13%)	7 (4,49%)	3,663530	p=,30016
PT ( <i>Vz3</i> )	0 (-)	7 (1,35%)	11 (1,38%)	2 (1,28%)	,3530392	p=,94976

PP+PT – całkowita ilość porażień strun głosowych (*Vz1*), PP – porażenie przejściowe strun głosowych (*Vz2*), PT – porażenie trwale strun głosowych (*Vz3*), NKW/r – nerw krtaniowy wsteczny narażony na ryzyko uszkodzenia.

W tabeli 10 przedstawiono bezwzględną liczbę porażień strun głosowych przejściowych (*Vz2*) względem porażień strun głosowych trwałych (*Vz3*) po operacjach tarczycy z uwzględnieniem czynników ryzyka powikłań, takich jak: rodzaj wizualizacja NKW, wiek, płeć, operacja tarczycy, obecność przemieszczenia lub przewężenia tchawicy, wola zamostkowego, zakres operacji tarczycy oraz doświadczenie chirurga, rozpoznanie kliniczne, rodzaj zmian ogniskowych w tarczycy, rodzaj operacji tarczycy, wskaźnik masy ciała (BMI) oraz objętość wola (*Vzn 1-13*).

**Tabela 10.** Czynniki ryzyka powikłań (*Vzn 1-13*) a porażenia strun głosowych przejściowe (*Vz2*) vs porażenia strun głosowych trwale (*Vzn3*)

Czynniki ryzyka powikłań	Porażenia strun głosowych ( <i>Vz1</i> ) (n=57)				$\chi^2$ Pearsona	Poziom istotności p	Odds Ratio OR
	Przewlekłe ( <i>Vz2</i> ) (n=37)		Trwale ( <i>Vz3</i> ) (n=20)				
Wizualizacja NKW ( <i>Vzn1</i> )	Neuromonitoring	Wzrokowa	Neuromonitoring	Wzrokowa	,6791216	p=,40989	0,5490196
	9	28	3	17			
Wiek ( <i>Vzn2</i> )	≤65 r.ż.	>65 r.ż.	≤65 r.ż.	>65 r.ż.	1,420922	p=,23325	,4615385
	24	13	16	4			
Płeć ( <i>Vzn3</i> )	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	,0275097	p=,86827	,9000000
	27	10	15	5			

Operacja tarczycy (Vzn4)	Pierwotna	Wtórna	Pierwotna	Wtórna			
	32	5	16	4	,4108108	p=,52156	1,600000
Tchawica (Vzn5)	Prawidłowa	Przemieszczona	Prawidłowa	Przemieszczona			
	20	17	12	8	,1864054	p=,66593	,7843137
Wole zastawkowe (Vzn6)	Nieobecne	Obecne	Nieobecne	Obecne			
	22	15	11	9	,1059122	p=,74485	1,200000
Wycięcie tarczycy (Vzn7)	Częściowe	Całkowite	Częściowe	Całkowite			
	1	36	0	20	,5501931	p=,45824	-
Chirurg (Vzn8)	≤100 operacji	>100 operacji	≤100 operacji	>100 operacji			
	8	29	5	15	,0841642	p=,77173	,8275862
Rozpoznanie kliniczne (Vzn9)	SN/SNT	GB/Rak	SN/SNT	GB/Rak			
	25/6	0/6	5/4	4/7	13,98396	p=,00293	-
Guz tarczycy (Vzn10)	Pojedynczy/Mnogi	Wole miękkie	Pojedynczy/Mnogi	Wole miękkie			
	5/32	0	7/9	4	<b>13,35339</b>	<b>p=,00126</b>	-
Rodzaj operacji tarczycy (Vzn11)	Całkowita/subtotalna	Prawie całkowita	Całkowita/subtotalna	Prawie całkowita			
	31/1	5	18/0	2	,7293988	p=,69441	
BMI (Vzn12)	Niedowaga/Norma	Nadwaga/Otyłość	Niedowaga/Norma	Nadwaga/Otyłość			
	-/13	17/7	-/7	11/2	,8707722	p=,64701	-
Objętość tarczycy (Vzn13)	≤40 ml/ >40≤100 ml	>100 ml	≤40 ml/ >40≤100 ml	>100 ml			
	21/12	4	10/6	4	,9143854	p=,63306	-

### 4.3. Czynniki ryzyka powikłań a porażenia strun głosowych po operacjach tarczycy – regresja logistyczna jednowymiarowa

W tabeli 11 przedstawiono analizę czynników ryzyka powikłań (Vzn 1-13) względem całkowitej liczby porażenia strun głosowych (Vz1) po operacjach tarczycy. Regresja logistyczna jednowymiarowa.

**Tabela 11.** Czynniki ryzyka powikłań (*Vnz 1-13*) vs całkowita liczba porażen strun głosowych (*Vz1*), regresja logistyczna jednowymiarowa

Zmienne niezależne: czynniki ryzyka powikłań	Zmienna zależna: całkowita liczba porażen strun głosowych ( <i>Vz1</i> ) n=57			
	p (wyraz wolny) p (współczynnik regresji)	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Wizualizacja NKW ( <i>Vzn1</i> )(neuromonitoring/wzrokowa)	<0,0001	0,046	0,034	0,062
	0,0937	0,575	0,301	1,098
Wiek ( <i>Vzn2</i> ) (≤65 r.ż., >65 r.ż.)	<0,0001	0,035	0,025	0,047
	0,0702	1,712	0,957	3,064
Płeć ( <i>Vzn3</i> ) (kobiety, mężczyźni)	<0,0001	0,035	0,026	0,047
	0,0595	1,790	0,977	3,280
Operacja tarczycy ( <i>Vzn4</i> ) (pierwotna, wtórna)	<0,0001	0,036	0,027	0,048
	<b>0,0312</b>	<b>2,250</b>	<b>1,076</b>	<b>4,706</b>
Tchawica ( <i>Vzn5</i> ) prawidłowa/przemieszczona)	<0,0001	0,039	0,027	0,055
	0,8364	1,058	0,620	1,803
Wole zamostkowe ( <i>Vzn6</i> ) (nieobecne/obecne)	<0,0001	0,029	0,020	0,041
	<b>0,0002</b>	<b>2,806</b>	<b>1,634</b>	<b>4,821</b>
Zakres operacji tarczycy ( <i>Vzn7</i> ) całkowity/częściowy	<0,0001	0,008	0,001	0,054
	0,0877	5,638	0,774	41,063
Doświadczenie chirurga ( <i>Vzn8</i> ) ≤ 100 operacji, > 100 operacji	<0,0001	0,045	0,026	0,078
	0,6270	0,855	0,454	1,608
Rozpoznanie kliniczne ( <i>Vzn9</i> ) • choroba BG • SNT • Carcinoma	<0,0001	0,030	0,021	0,042
	<b>0,1382</b>	<b>2,256</b>	<b>0,770</b>	<b>6,611</b>
	<b>0,3446</b>	<b>1,422</b>	<b>0,685</b>	<b>2,948</b>
	<b>0,0004</b>	<b>3,383</b>	<b>1,721</b>	<b>6,651</b>
Zmiany ogniskowe ( <i>Vzn10</i> ) (pojedyncze, obustronne, wole mięszo- we)	<0,0001	0,049	0,027	0,087
	0,3384	0,725	0,376	1,400
	0,2022	2,158	0,662	7,037
Operacja tarczycy ( <i>Vzn11</i> ) • całkowite wycięcie • częściowe wycięcie • prawie całkowite wycięciu	<0,0001	0,043	0,032	0,057
	0,0880	0,177	0,024	1,294
	0,9849	0,992	0,442	2,227
BMI ( <i>Vzn12</i> ) (Nadwaga/otyłość)	<0,0001	0,040	0,026	0,063
	0,7461	0,908	0,506	1,629
	0,3018	1,531	0,682	3,434
Objętość całkowita ( <i>Vzn13</i> ) (>40 ml, ≤ 100 ml, >100 ml)	<0,0001	0,033	0,023	0,048
	<b>0,4814</b>	<b>1,237</b>	<b>0,684</b>	<b>2,235</b>
	<b>0,0036</b>	<b>3,344</b>	<b>1,483</b>	<b>7,543</b>



W tabeli 12 przedstawiono analizę czynników ryzyka powikłań, takich jak: wiek, wskaźnik masy ciała (BMI), objętość wola oraz czas trwania operacji (*Vzn 14-17*, „wynik surowy”) względem całkowitej liczby porażen strun głosowych (*Vz1*). Regresja logistyczna jednowymiarowa.

**Tabela 12.** Czynniki ryzyka powikłań (*Vzn 14-17*) vs całkowita liczba porażen strun głosowych (*Vz1*), regresja logistyczna jednowymiarowa

Zmienne niezależne: czynniki ryzyka powikłań	Zmienna zależna: całkowita liczba porażen strun głosowych ( <i>Vz1</i> ) n=57			
	p ( wyraz wolny) p (współczynnik regresji)	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Wiek [lata] wynik surowy	0,0001	0,028	0,009	0,083
	0,5103	1,006	0,987	1,026
BMI_ wynik surowy	<0,0001	0,008	0,001	0,054
	0,0928	1,063	0,990	1,141
Objętość całkowita [ml]_ wynik surowy	<0,0001	0,025	0,016	0,038
	<b>0,0017</b>	<b>1,010</b>	<b>1,004</b>	<b>1,017</b>
Czas trwania operacji [min]_ wynik surowy	<0,0001	0,028	0,012	0,065
	0,3890	1,006	0,992	1,020

W tabeli 13 przedstawiono analizę czynników ryzyka powikłań (*Vzn 1-13*) względem porażen strun głosowych przejściowych (*Vz2*) po operacjach tarczycy. Regresja logistyczna jednowymiarowa.

**Tabela 13.** Czynniki ryzyka powikłań (*Vzn1-Vzn13*) vs porażenia strun głosowych przejściowe (*Vz2*), regresja logistyczna jednowymiarowa

Zmienne niezależne: czynniki ryzyka powikłań	Zmienna zależna: liczba porażen strun głosowych przejściowych ( <i>Vz2</i> ) n=37			
	p ( wyraz wolny) p (współczynnik regresji)	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Wizualizacja NKW ( <i>Vzn1</i> )(neuromonitoring/wzrokowa)	<0,0001	0,028	0,019	0,041
	0,3587	0,701	0,328	1,497
Wiek ( <i>Vzn2</i> ) (≤65 r.ż., >65 r.ż.)	<0,0001	0,020	0,014	0,031
	<b>0,0261</b>	<b>2,182</b>	<b>1,097</b>	<b>4,337</b>
Płeć ( <i>Vzn3</i> ) (kobiety, mężczyźni)	<0,0001	0,022	0,015	0,032
	0,1052	1,841	0,880	3,853
Operacja tarczycy ( <i>Vzn4</i> ) (pierwotna, wtórna)	<0,0001	0,024	0,017	0,034
	0,2174	1,832	0,700	4,791
Tchawica ( <i>Vzn5</i> ) prawidłowa/przemieszczona)	<0,0001	0,024	0,015	0,037
	0,6710	1,152	0,599	2,218

Wole zamostkowe ( <i>Vzn6</i> ) (nieobecne/obecne)	<0,0001	0,019	0,012	0,029
	<b>0,0055</b>	<b>2,578</b>	<b>1,321</b>	<b>5,029</b>
Zakres operacji tarczycy ( <i>Vzn7</i> ) całkowity/częściowy	<0,0001	0,008	0,001	0,054
	0,2112	3,570	0,486	26,251
Doświadczenie chirurga ( <i>Vzn8</i> ) ≤ 100 operacji, > 100 operacji	<0,0001	0,027	0,013	0,055
	0,8356	0,919	0,416	2,032
Rozpoznanie kliniczne ( <i>Vzn9</i> ) • choroba BG • SNT • Carcinoma	<0,0001	0,025	0,016	0,036
	0,9972	0,000	0,000	–
	0,9801	1,012	0,410	2,493
	0,2106	1,787	0,720	4,433
Zmiany ogniskowe ( <i>Vzn10</i> ) (pojedyncze, obustronne, wole mię- szowe)	<0,0001	0,020	0,008	0,048
	0,5014	1,386	0,535	3,593
	0,9978	–	–	–
Operacja tarczycy ( <i>Vzn11</i> ) • całkowite wycięcie • częściowe wycięcie • prawie całkowite wycięciu	<0,0001	0,027	0,019	0,038
	0,2178	0,284	0,039	2,101
	0,8108	1,124	0,431	2,931
	<0,0001	0,026	0,015	0,044
BMI ( <i>Vzn12</i> ) (Nadwaga/otyłość)	0,6579	0,848	0,408	1,761
	0,2052	1,832	0,718	4,676
	<0,0001	0,022	0,014	0,034
Objętość całkowita ( <i>Vzn13</i> ) (<40 ml, 40-100 ml, >100 ml)	0,5972	1,214	0,592	2,489
	0,1235	2,363	0,791	7,061

W tabeli 14 przedstawiono analizę czynników ryzyka powikłań, takich jak: wiek, wskaźnik masy ciała (BMI), objętość wola oraz czas trwania operacji (*Vzn 14-17*, „wynik surowy”) względem porażen strun głosowych przejściowych (*Vz2*). Regresja logistyczna jednowymiarowa.

**Tabela 14.** Czynniki ryzyka powikłań (*Vzn14-17*) vs porażenia strun głosowych przejściowe (*Vz2*), regresja logistyczna jednowymiarowa

Zmiennie niezależne: Czynniki ryzyka	Zmienna zależna: całkowita liczba porażen strun głosowych ( <i>Vz2</i> ) n=37			
	p	Iloraz Szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Wiek [lata] wynik surowy ( <i>Vzn14</i> )	<0,05	1,063	1,057	1,068
BMI_wynik surowy ( <i>Vzn15</i> )	<0,05	1,132	1,121	1,144
Objętość całkowita [ml]_wynik surowy ( <i>Vzn16</i> )	0,05	1,081	1,074	1,089
Czas trwania operacji [min]_wynik surowy ( <i>Vzn17</i> )	0,05	1,059	1,054	1,064

W tabeli 15 przedstawiono analizę czynników ryzyka powikłań (*Vzn 1-13*) względem porażenia strun głosowych trwałych (*Vz3*) po operacjach tarczycy. Regresja logistyczna jednowymiarowa.

**Tabela 15.** Czynniki ryzyka powikłań (*Vzn 1-13*) vs porażenia strun głosowych trwale (*Vz3*), regresja logistyczna jednowymiarowa

Zmienne niezależne: czynniki ryzyka powikłań	Zmienna zależna: liczba porażenia strun głosowych trwałych ( <i>Vz3</i> ) n=20			
	p ( wyraz wolny) p (współczynnik regresji)	Iloraz Szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Wizualizacja NKW ( <i>Vzn1</i> )(neuromonitoring/wzrokowa)	<0,0001	0,017	0,010	0,027
	0,1279	0,384	0,112	1,317
Wiek ( <i>Vzn2</i> ) (≤65 r.ż., >65 r.ż.)	<0,0001	0,014	0,008	0,022
	0,9762	0,983	0,326	2,963
Płeć ( <i>Vzn3</i> ) (kobiety, mężczyźni)	<0,0001	0,012	0,007	0,020
	0,3424	1,640	0,591	4,554
Operacja tarczycy ( <i>Vzn4</i> ) (pierwotna, wtórna)	<0,0001	0,012	0,007	0,019
	0,0573	2,940	0,967	8,937
Tchawica ( <i>Vzn5</i> ) prawidłowa/przemieszczona)	<0,0001	0,014	0,008	0,025
	0,8176	0,899	0,366	2,214
Wole zamostkowe ( <i>Vzn6</i> ) (nieobecne/obecne)	<0,0001	<b>0,009</b>	<b>0,005</b>	<b>0,017</b>
	<b>0,0137</b>	<b>3,063</b>	<b>1,258</b>	<b>7,457</b>
Zakres operacji tarczycy ( <i>Vzn7</i> ) całkowity/częściowy	-	-	-	-
	-	-	-	-
Doświadczenie chirurga ( <i>Vzn8</i> ) ≤ 100 operacji, > 100 operacji	<0,0001	0,017	0,007	0,040
	0,5971	0,760	0,274	2,106
Rozpoznanie kliniczne ( <i>Vzn9</i> ) • choroba GB • SNT • Carcinoma	<0,0001	0,005	0,002	0,012
	<b>0,0001</b>	<b>13,867</b>	<b>3,630</b>	<b>52,974</b>
	<b>0,0690</b>	<b>3,410</b>	<b>0,909</b>	<b>12,792</b>
	<b>0,0001</b>	<b>10,706</b>	<b>3,351</b>	<b>34,202</b>
Zmiany ogniskowe ( <i>Vzn10</i> ) (pojedyncze, obustronne, wole mię- szowe)	<0,0001	0,028	0,013	0,059
	<b>0,0103</b>	<b>0,271</b>	<b>0,100</b>	<b>0,734</b>
	<b>0,0412</b>	<b>3,774</b>	<b>1,055</b>	<b>13,507</b>
Operacja tarczycy ( <i>Vzn11</i> ) • całkowite wycięcie • częściowe wycięcie • prawie całkowite wycięciu	<0,0001	0,015	0,010	0,024
	0,7265	0,769	0,177	3,345
	<0,0001	0,015	0,010	0,024
BMI ( <i>Vzn12</i> ) (Nadwaga/otyłość)	<0,0001	0,014	0,006	0,029
	0,9627	1,023	0,394	2,656
	0,9512	0,952	0,196	4,629
Objętość całkowita ( <i>Vzn13</i> ) (<40 ml, 40-100 ml, >100 ml)	<0,0001	0,010	0,006	0,020
	<b>0,6433</b>	<b>1,272</b>	<b>0,459</b>	<b>3,522</b>
	<b>0,0075</b>	<b>5,021</b>	<b>1,538</b>	<b>16,387</b>

W tabeli 16 przedstawiono analizę czynników ryzyka powikłań, takich jak: wiek, wskaźnik masy ciała (BMI), objętość wola oraz czas trwania operacji (*Vzn 14-17*, „wynik surowy”) względem porażień strun głosowych trwałych (*Vz3*). Regresja logistyczna jednowymiarowa.

**Tabela 16.** Czynniki ryzyka powikłań (*Vzn 14-17*) vs porażenia strun głosowych trwale (*Vz3*), regresja logistyczna jednowymiarowa

Zmienne niezależne: Czynniki ryzyka	Zmienna zależna: całkowita liczba porażień strun głosowych ( <i>Vz3</i> ) n=20			
	p ( wyraz wolny) p (współczynnik regresji)	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Wiek [ lata] wynik surowy ( <i>Vzn14</i> )	<0,0001	0,023	0,004	0,124
	0,5120	0,990	0,960	1,021
BMI_ wynik surowy ( <i>Vzn15</i> )	0,0010	0,005	0,000	0,114
	0,5018	1,042	0,924	1,175
Objętość całkowita [ml]_ wynik surowy ( <i>Vzn16</i> )	<0,0001	0,007	0,003	0,014
	<b>0,0038</b>	<b>1,014</b>	<b>1,004</b>	<b>1,023</b>
Czas trwania operacji [min]_ wynik surowy ( <i>Vzn17</i> )	<0,0001	0,015	0,003	0,066
	0,9099	0,999	0,974	1,024

#### 4.4. Czynniki ryzyka powikłań a porażenia strun głosowych po operacjach tarczycy – regresja logistyczna wielowymiarowa

W tabeli 17 przedstawiono wybrane (*nominalne*) czynniki ryzyka powikłań – całkowitej liczby porażień strun głosowych (*Vz1*), które zostały wyłonione na podstawie przeprowadzonej analizy regresji logistycznej wielowymiarowej.

**Tabela 17.** Nominalne czynniki ryzyka powikłań porażień strun głosowych (*Vz1*) – regresja logistyczna wielowymiarowa

Zmienne niezależne: Czynniki ryzyka	Zmienna zależna: całkowita liczba porażień strun głosowych ( <i>Vz1</i> ) n=57			
	p ( wyraz wolny) p (współczynnik regresji)	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
<i>Wyraz wolny</i>	<0,001	0,023	0,014	0,038
Neuromonitoring/wizualizacja wzrokowa	<b>0,023</b>	<b>0,457</b>	<b>0,232</b>	<b>0,898</b>
Rozpoznanie kliniczne (GB, SNT, Carcinoma)	0,115	2,415	0,807	7,224
	0,563	1,245	0,592	2,620
	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,052</b>	<b>1,971</b>	<b>8,327</b>
Objętość całkowita (>40 ml ≤ 100 ml, >100 ml)	0,463	1,265	0,675	2,370
	<b>0,010</b>	<b>3,188</b>	<b>1,322</b>	<b>7,685</b>
Wole zamostkowe	<b>0,002</b>	<b>2,437</b>	<b>1,385</b>	<b>4,289</b>

W tabeli 18 przedstawiono wybrane (w skali ilorazowej, „surowe”) czynniki ryzyka powikłań – całkowitej liczby porażen strun głosowych ( $Vz1$ ), które zostały wyłonione na podstawie przeprowadzonej analizy regresji logistycznej wielowymiarowej.

**Tabela 18.** Surowe czynniki ryzyka powikłań porażen strun głosowych ( $Vz1$ ) – regresja logistyczna wielowymiarowa

Zmienne niezależne: Czynniki ryzyka	Zmienna zależna: całkowita liczba porażen strun głosowych ( $Vz1$ ) n=57			
	p	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Wyraz wolny ( $\beta_0 = 0$ )	–	–	–	–
Objętość całkowita [ml] wynik surowy	<b>0,007</b>	<b>1,009</b>	<b>1,003</b>	<b>1,016</b>
BMI wynik surowy	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,869</b>	<b>0,854</b>	<b>0,884</b>

W tabeli 19 przedstawiono wybrane (nominalne) czynniki ryzyka powikłań – porażen strun głosowych przejściowych ( $Vz2$ ), które zostały wyłonione na podstawie przeprowadzonej analizy regresji logistycznej wielowymiarowej.

**Tabela 19.** Nominalne czynniki ryzyka powikłań porażen strun głosowych przejściowych ( $Vz2$ ) – regresja logistyczna wielowymiarowa

Zmienne niezależne: Czynniki ryzyka	Zmienna zależna: całkowita liczba porażen strun głosowych ( $Vz2$ ) n=37			
	p ( wyraz wolny) p (współczynnik regresji)	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Wyraz wolny	<0,001	0,016	0,010	0,025
Wiek >65 r.ż.	<b>0,037</b>	<b>2,085</b>	<b>1,046</b>	<b>4,159</b>
Wole zamostkowe	<b>0,008</b>	<b>2,491</b>	<b>1,274</b>	<b>4,871</b>

W tabeli 20 przedstawiono wybrane (w skali ilorazowej, surowe) czynniki ryzyka powikłań porażen strun głosowych trwałych ( $Vz3$ ), które zostały wyłonione na podstawie przeprowadzonej analizy regresji logistycznej wielowymiarowej.

**Tabela 20.** Surowe czynniki ryzyka powikłań porażen strun głosowych trwałych ( $Vz3$ ) – regresja logistyczna wielowymiarowa

Zmienne niezależne: Czynniki ryzyka	Zmienna zależna: całkowita liczba porażen strun głosowych ( $Vz3$ ) n=20			
	p	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Wyraz wolny ( $\beta_0 = 0$ )	–	–	–	–
BMI_wynik surowy	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,873</b>	<b>0,823</b>	<b>0,926</b>
Objętość całkowita [ml]_wynik surowy	<b>0,004</b>	<b>1,014</b>	<b>1,005</b>	<b>1,024</b>
Wiek [lata]_wynik surowy	<b>0,044</b>	<b>0,972</b>	<b>0,945</b>	<b>0,999</b>

W tabeli 21 przedstawiono wyniki korelacji pomiędzy wybranymi czynnikami ryzyka powikłań, wyłonionymi na podstawie analizy regresji logistycznej wielowymiarowej, a występowaniem porażen strun głosowych przejściowych ( $Vz2$ ) względem porażen trwałych ( $Vz3$ ).

**Tabela 21.** Czynniki ryzyka powikłań porażen strun głosowych przejściowych ( $Vz2$ ) względem porażen strun głosowych trwałych ( $Vz3$ ), wyszczególnione na podstawie regresji logistycznej wielowymiarowej

Zmiennie niezależne: Czynniki ryzyka	Liczba porażen przejściowych ( $Vz2$ ) vs trwałych ( $Vz3$ )			
	p (wyraz wolny) p (współczynnik regresji)	Iloraz szans OR	OR – 95% CI	OR + 95% CI
Wyraz wolny	<0,001	0,004	0,001	0,011
Neuromonitoring/wizualizacja wzrokowa	<b>0,032</b>	<b>0,246</b>	<b>0,068</b>	<b>0,888</b>
Rozpoznanie kliniczne (GB, SNT, Carcinoma)	<0,001	18,710	4,662	75,100
	0,135	2,785	0,728	10,650
	<b>0,000</b>	<b>15,763</b>	<b>4,630</b>	<b>53,669</b>
Objętość całkowita (>40 ml ≤ 100 ml, >100 ml)	0,362	1,657	0,559	4,909
	<b>&lt;0,001</b>	<b>9,355</b>	<b>2,555</b>	<b>34,245</b>

#### 4.5. Omówienie wyników – metaanaliza czynników ryzyka zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy

Celem pracy była ocena ryzyka wystąpienia powikłań po przeprowadzeniu operacji tarczycy oraz wyselekcjonowanie czynników, mających istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa ich zaistnienia. Analizy statystyczne mające na celu weryfikację tak sformułowanych problemów badawczych przeprowadzono w oparciu o dane zebrane po wykonaniu 830 zabiegów resekcji tarczycy w latach 2011-2015 w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Umożliwiło to zgromadzenie 1500 nerwów krtaniowych wstecznych narażonych na ryzyko uszkodzenia podczas operacji tarczycy, co stanowiło grupę badawczą. Dla uwzględnienia w zaplanowanych analizach statystycznych złożonej specyfiki występujących powikłań pooperacyjnych zdefiniowano trzy odrębne punkty końcowe, które stanowiły w przeprowadzonych metodach obliczeniowych zmienne zależne – były to powikłania pooperacyjne: wczesne, w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, będące sumą porażen przejściowych i trwałych ( $Vz1$ ), porażenia przejściowe ( $Vz2$ ) oraz porażenia trwałe ( $Vz3$ ). Przeanalizowano wpływ 17 różnych czynników, których wystąpienie mogło mieć istotny statystycznie wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia tak zdefiniowanych punktów końcowych.

Wielkość próby poddanej analizie statystycznej wynosiła  $N=1500$ , w której różnego typu powikłania stanowiły 3,8% ( $N=57$ ). Wykonana analiza mocy testu dla frakcji wykazała, że przy takiej wartości wskaźnika struktury i założeniu, że powikłania pooperacyjne w całej populacji wszystkich przeprowadzanych zabiegów tego typu stanowią przeciętnie od 2,0 do 5,0%, minimalna liczebność próby zapewniająca moc oczekiwaną nie mniejszą niż 0,9 ( $\beta \geq 0,9$ ) wynosi:  $N_{min} = 414$ . Fakt ten pozwala założyć, że wnioski płynące z wyników analiz statystycznych wykonanych na próbie 3,6 razy bardziej licznej będą wysoce przekonujące.

W pierwszym etapie wykonanych analiz statystycznych oceniono ogólne zależności między wszystkimi analizowanymi zmiennymi z wykorzystaniem wielowymiarowych technik *data mining*, opartych na redukcji wymiaru analizy składowych głównych (PCA) i analizy korelacji, redukując liczbę wymiarów do 2 (PC\_1 i PC\_2).

Analiza wykresu rozrzutu ładunków wektorów własnych PC\_1 i PC\_2 pozwala wstępnie skorelować występowanie powikłań pooperacyjnych z następującymi czynnikami:

- obecnością wola zamostkowego,
- wizualizacją wzrokową NKW
- objętością całkowitą powyżej 100 ml,
- operacją wtórną,
- wskazaniem GB (chorobą Graves-Basedowa) oraz Carcinoma (rakiem tarczycy),
- dłuższym czasem trwania operacji,
- operacją typu 1 (całkowitym wycięciem tarczycy),
- wartościami BMI mówiącymi o występującej otyłości,
- płcią męską i starszym wiekiem.

Na rycinie 7 przedstawiono wielowymiarowe zależności między czynnikami ryzyka powikłań a całkowitą liczbą porażen strun głosowych na podstawie techniki *data mining*.





- faktem, czy przeprowadzona operacja była pierwotna, czy wtórna ( $\chi^2=4,9$ ;  $p=0,027$ ). W grupie osób, u których wystąpiło wczesne porażenie strun głosowych odsetek pacjentów, dla których była to operacja wtórna wynosił 15,8%, a w grupie pacjentów bez porażień było ich jedynie 7,7%. W grupie osób, dla których przeprowadzona operacja była wtórna, prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań było ok 2,3 razy wyższe niż w grupie pacjentów, dla których był to zabieg pierwotny ( $OR=2,25$ );
- wskazaniem do przeprowadzenia operacji ( $\chi^2=14,5$ ;  $p=0,0023$ ). W grupie osób, u których wystąpiło wczesne porażenie strun głosowych, odsetek pacjentów dla których wskazaniem do przeprowadzenia operacji był rak tarczycy wynosił 23,0%. Prawdopodobieństwo wystąpienia porażień strun głosowych w grupie osób z takim wskazaniem było ok. 3,4 razy wyższe niż w grupie pacjentów z innymi wskazaniami ( $OR=3,38$  – wg modelu regresji logistycznej)

Na granicy istotności statystycznej znalazły się następujące zmienne:

- *Neuromonitoring =1/Wizualizacja=0 [0/1]* –  $\chi^2=2,88$ ;  $p=0,090$ ;  $OR=1,71$ ,
- *Wiek [W≤65 / W>65]* –  $\chi^2=3,35$ ;  $p=0,067$ ;  $OR=1,71$ ,
- *Płeć [K/M]* –  $\chi^2=3,64$ ;  $p=0,056$ ;  $OR=1,79$ .

Wnioski wynikające z wykonanych analiz opartych na statystyce  $\chi^2$  Pearsona są zgodne z wynikami modelowania przeprowadzonego z wykorzystaniem funkcji logistycznej. Zbudowane jednoczynnikowe modele regresji logistycznej potwierdziły istotność statystyczną korelacji między wystąpieniem porażień strun głosowych wczesnych (*Vz1*) a zmiennymi:

- *Vnz4 – Operacja: pierwotna=P / wtórna=W*,
- *Vnz9 – Wskazanie do leczenia operacyjnego (rozpoznanie kliniczne)*,
- *Vnz6 – Wole zamostkowe*.

Dodatkowo przeprowadzona jednoczynnikowa analiza statystyczna regresji logistycznej wykazała statystycznie istotny wpływ zmiennej: *Vnz13 – Objętość całkowita (g=3)* na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia porażień strun głosowych wczesnych, które w grupie pacjentów z największą objętością wola ( $V>100$ ) było 3,3 razy większe niż w pozostałych grupach ( $OR=3,34$ ).

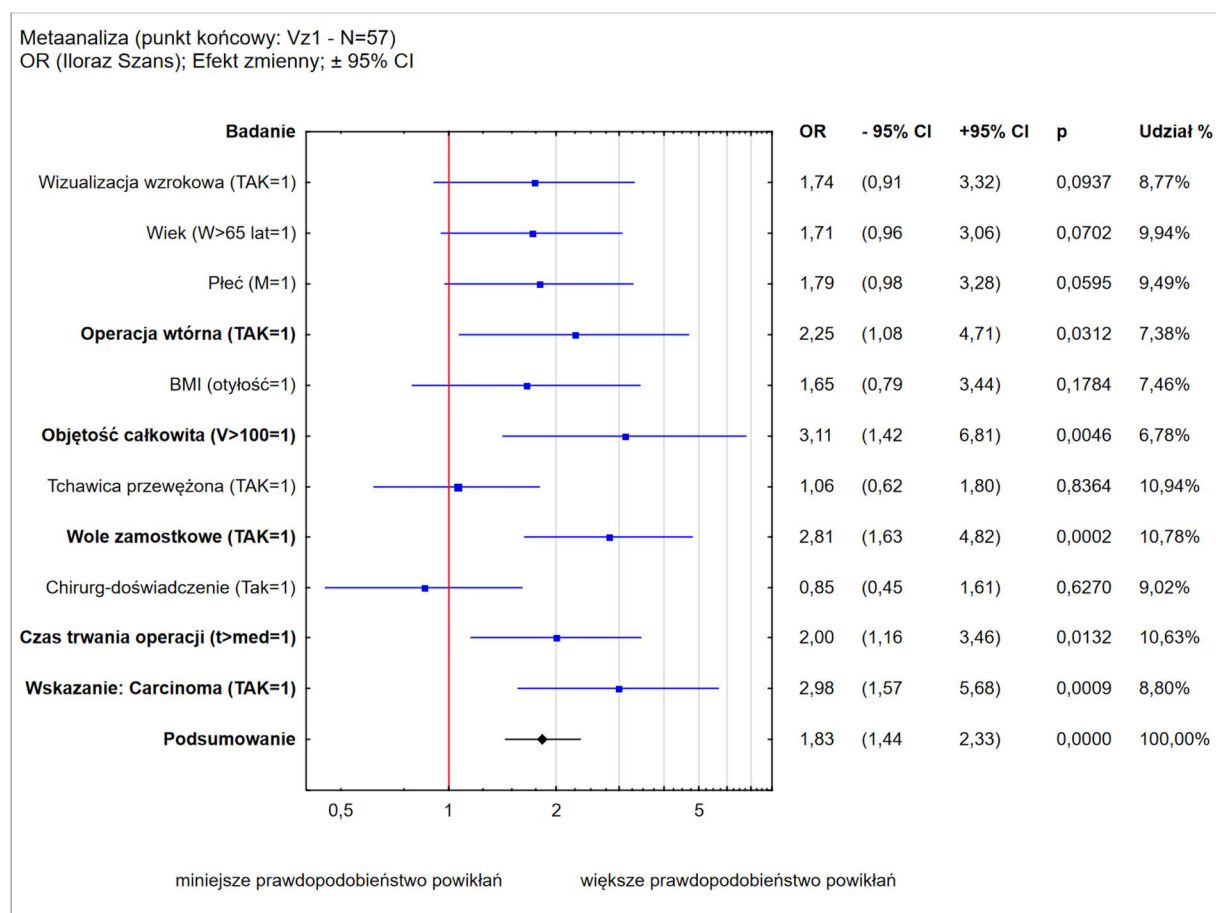
Jednoczynnikowa analiza regresji logistycznej przeprowadzona dla zmiennych w skalach ilorazowych wykazała ich niewielki, ale istotny statystycznie wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia porażień strun głosowych wczesnych:

- Wiek [lata] OR=1,06; p<0,05,
- Czas operacji [min] OR=1,06; p<0,05,
- BMI [wynik surowy] OR=1,13; p<0,05,
- Objętość całkowita [ml] OR=1,08; p<0,05.

Wykorzystując dostępne algorytmy regresji krokowej opracowano także istoty statystycznie, wieloczynnikowy, predykcyjny model regresji logistycznej uwzględniający jednocześnie cztery zmienne:

- *Vnz1 – Neuromonitoring=1 / Wizualizacja=0,*
- *Vnz13 – Objętość całkowita (g=3),*
- *Vnz6 – Wole zamostkowa,*
- *Vnz9 – Wskazanie do leczenia operacyjnego.*

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wg modelu efektów zmiennych ostatecznie potwierdziły wnioski płynące ze wszystkich dotychczas wykonanych analiz statystycznych, a jej wyniki zestawiono na rycinie 8.



Rycina 8. Metaanaliza; czynniki ryzyka vs całkowita liczba porażań strun głosowych (n=57)

Metaanaliza wykazała istotny statystycznie wpływ pięciu zmiennych na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia całkowitej liczby porażen strun głosowych. Są to:

- *Operacja wtórna (TAK=1) {Operacja wtórna=1/Operacja pierwotna=0} (OR=2,25; p=0,0312),*
- *Objętość całkowita ( $V > 100 = 1$ ) { $V > 100 = 1 / V \leq 100 = 0$ } (OR=3,11; p=0,0046),*
- *Wole zamostkowe (TAK=1) {Wole zamostkowe – TAK=1/Wole zamostkowe – NIE=0} (OR=2,81; p=0,0002),*
- *Czas trwania operacji ( $t > med = 1$ ) { $t > Mediana (=55,0) = 1 / t \leq Mediana (=55,0) = 0$ } (OR=2,00; p=0,0132).*
- *Rozpoznanie Carcinoma (Tak =1) (OR=2,98, p=0,0009).*

Model interakcji przy założeniu efektów zmiennych wykazał, że iloraz szans wynikający z jednoczesnego wpływu wszystkich uwzględnionych w metaanalizie 11 zmiennych na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia całkowitej ilości porażen strun głosowych wynosi OR=1,83 i jest wysoce istotny statystycznie, przy  $p < 0,0001$ .

Analiza nieparametrycznym testem  $\chi^2$  Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między występowaniem porażen strun głosowych przejściowych a:

- obecnością wola zamostkowego ( $\chi^2=8,3$ ; p=0,0041). W grupie osób, u których wystąpiło porażenie przejściowe strun głosowych odsetek pacjentów z wolem zamostkowym wynosił 40,5%, a w grupie pacjentów bez porażen odsetek ten był znacznie niższy i stanowił jedynie 20%. Wartość ilorazu szans OR=2,57 wskazuje, że obecność wola zamostkowego 2,5-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia porażen strun głosowych przejściowych;
- wiekiem pacjentów [ $W \leq 65$  /  $W > 65$ ] ( $\chi^2=5,2$ ; p=0,02). W grupie osób, u których wystąpiło porażenie strun głosowych przejściowe odsetek pacjentów powyżej 65 roku życia wynosił 35%, a w grupie pacjentów bez powikłań odsetek ten był znacznie niższy i wynosił jedynie 20%. Wartość ilorazu szans OR=2,2 wskazuje, że wiek powyżej 65 r.ż. ponaddwukrotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia porażen strun głosowych przejściowych.

Wnioski wynikające z wykonanych analiz opartych na statystyce  $\chi^2$  Pearsona są zgodne z wynikami modelowania przeprowadzonego z wykorzystaniem funkcji logistycznej. Zbudowane jednoczynnikowe modele regresji logistycznej potwierdziły istotność statystyczną korelacji między wystąpieniem porażen strun głosowych przejściowych ( $Vz2$ ) a zmiennymi:

- *Vnz2 – Wiek { $W \leq 65/W > 65$ }*,
- *Vnz6 – Wole zamostkowe.*

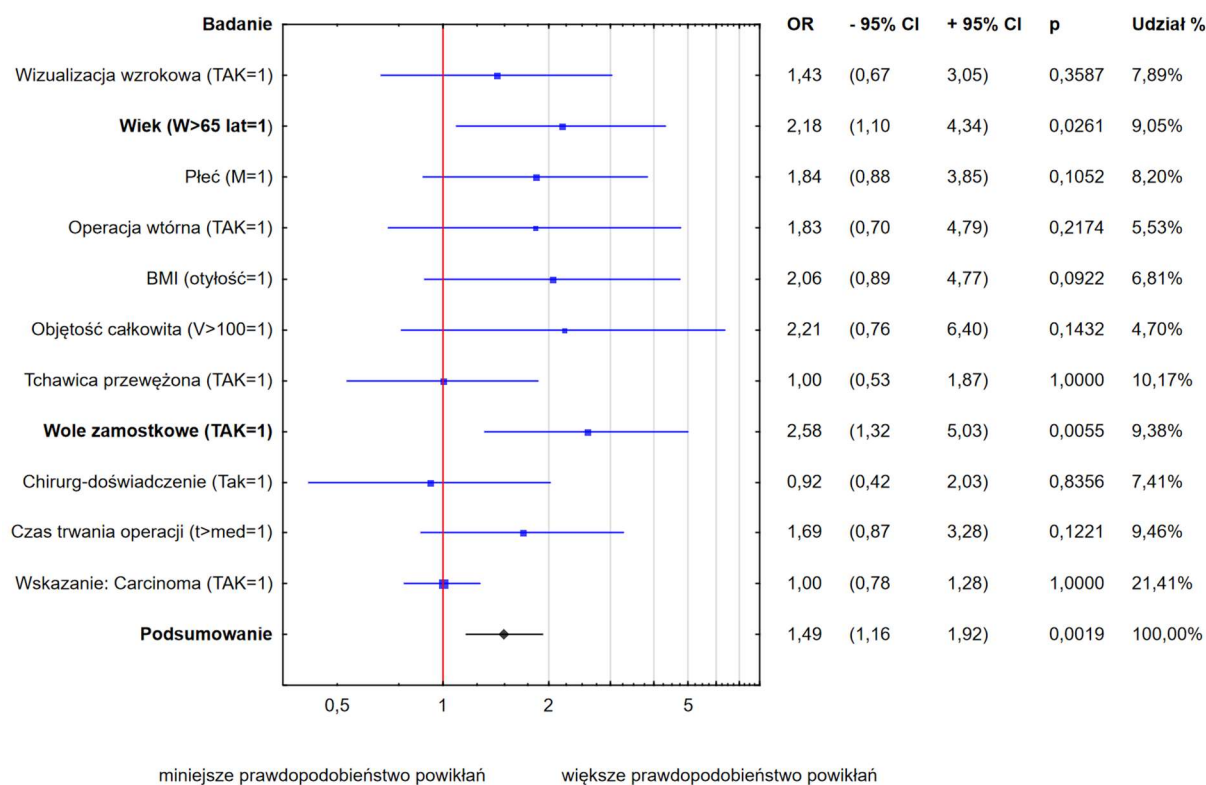
Jednoczynnikowa analiza regresji logistycznej przeprowadzona dla zmiennych w skalach ilorazowych wg modelu z wyrazem wolnym  $\beta_0=0$  nie wykazała istotnego statystycznie wpływu wieku, czasu operacji, BMI oraz objętości całkowitej na prawdopodobieństwo wystąpienia porażen strun głosowych przejściowych.

Wykorzystując dostępne algorytmy regresji krokowej opracowano także istotny statystycznie, wieloczynnikowy, predykcyjny model regresji logistycznej uwzględniający jednocześnie dwie zmienne:

- *Vnz2 – Wiek { $W \leq 65/W > 65$ }*,
- *Vnz6 – Wole zamostkowe.*

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wg modelu efektów zmiennych ostatecznie potwierdziły wnioski płynące ze wszystkich dotychczas wykonanych analiz statystycznych, a jej wyniki zestawiono na rycinie 9.

Metaanaliza (punkt końcowy: Vz2 - N=37)  
OR (Iloraz Szans); Efekt zmienny;  $\pm$  95% CI



Rycina 9. Metaanaliza; czynniki ryzyka vs całkowita liczba porażen strun głosowych (n=37)

Metaanaliza wykazała istotny statystycznie wpływ dwóch zmiennych na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia porażen strun głosowych przejściowych. Są to:

- *Wiek* {*Wiek*>65=1/*Wiek*≤65=0} (*OR*=2,18; *p*=0,026),
- *Wole zamostkowe* {*Wole zamostkowe* – *TAK*=1/*Wole zamostkowe* – *NIE*=0} (*OR*=2,58; *p*=0,0055).

Model interakcji przy założeniu efektów zmiennych wykazał, że iloraz szans wynikający z jednoczesnego wpływu wszystkich uwzględnionych w metaanalizie 11 zmiennych na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia wczesnych porażen strun głosowych przejściowych wynosi *OR*=1,49 i jest wysoce istotny statystycznie przy *p*=0,0019.

Analiza nieparametrycznym testem  $\chi^2$  Pearsona wykazała statystycznie istotną korelację między występowaniem porażen strun głosowych trwałych a:

- obecnością wola zamostkowego ( $\chi^2=6,77$ ; *p*=0,009). W grupie osób, u których wystąpiło porażenie strun głosowych trwale odsetek pacjentów z wolem zamostkowym wynosił 45%, a w grupie pacjentów bez porażen odsetek ten był znacznie niższy i stanowił jedynie 21%. Wartość ilorazu szans *OR*=3,06 wskazuje, że obecność wola zamostkowego prawie trzykrotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia porażen strun głosowych trwałych;
- faktem, czy przeprowadzona operacja była pierwotna, czy wtórna ( $\chi^2=3,97$ ; *p*=0,046). W grupie osób, u których wystąpiło porażenie strun głosowych trwale odsetek pacjentów dla których była to operacja wtórna wynosił 20%, a w grupie pacjentów bez powikłań było ich jedynie 7,8%. W grupie osób, dla których przeprowadzona operacja była wtórna, prawdopodobieństwo wystąpienia porażen trwałych było około 3 razy wyższe niż w grupie pacjentów, dla których był to zabieg pierwotny (*OR*=2,94);
- wskazaniem do przeprowadzenia operacji ( $\chi^2=31,5$ ; *p*=0,00000). W grupie osób, u których wystąpiło porażenie strun głosowych trwale odsetek pacjentów, dla których wskazaniem do przeprowadzenia operacji był rak tarczycy, wynosił 35,0%. Prawdopodobieństwo wystąpienia porażen w grupie osób z takim wskazaniem było ok. 10 razy wyższe niż w grupie pacjentów z innymi wskazaniem (*OR*=10,71 – wg modelu regresji logistycznej);
- obecnością zmiany ogniskowej w tarczycy pojedynczej vs mnogiej vs wole mięsiste (  $\chi^2=28,25$ ; *p*<0,00001). W grupie osób, u których wystąpiło porażenie

strun głosowych trwale odsetek pacjentów z wolem miąższowym wynosił 20,0%. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań w grupie osób z takimi zmianami było ok. 4 razy wyższe niż w grupie pacjentów z guzem pojedynczym lub mnogim (OR=3,77 – wg modelu regresji logistycznej);

- objętością wola ( $\chi^2=8,82$ ;  $p=0,012$ ). W grupie osób, u których wystąpiło porażenie strun głosowych trwale odsetek pacjentów z wolem olbrzymim ( $> 100$  ml) wynosił 20,0%. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań w grupie osób z taką wielkością wola było ok. 5 razy wyższe niż w grupie pacjentów z wolem do 100 ml (OR=5,02 – wg modelu regresji logistycznej).

Wnioski wynikające z wykonanych analiz opartych na statystyce  $\chi^2$  Pearsona są zgodne z wynikami modelowania przeprowadzonego z wykorzystaniem funkcji logistycznej. Zbudowane jednoczynnikowe modele regresji logistycznej potwierdziły istotność statystyczną korelacji między wystąpieniem porażenia strun głosowych trwałych ( $Vz3$ ) a zmiennymi:

- $Vnz9$  – *Wskazanie*,
- $Vnz6$  – *Wole zamostkowe*,
- $Vnz10$  – *Guz pojedynczy=0 / Guzki obustronne=1 / Wole miąższowe=2*,
- $Vnz13$  – *Objętość całkowita*.

Przeprowadzona jednoczynnikowa analiza statystyczna regresji logistycznej wykazała na granicy istotności statystycznej wpływ zmiennej:

- $Vnz4$  – *Operacja: pierwotna=P / wtórna=W*.

Jednoczynnikowa analiza regresji logistycznej przeprowadzona dla zmiennych w skalach ilorazowych przeprowadzona wg modelu z wyrazem wolnym  $\beta_0=0$ , wykazała istotny statystycznie wpływ objętości całkowitej wola [ml] (OR=1,014;  $p=0,0038$ ) na prawdopodobieństwo wystąpienia porażenia strun głosowych trwałych.

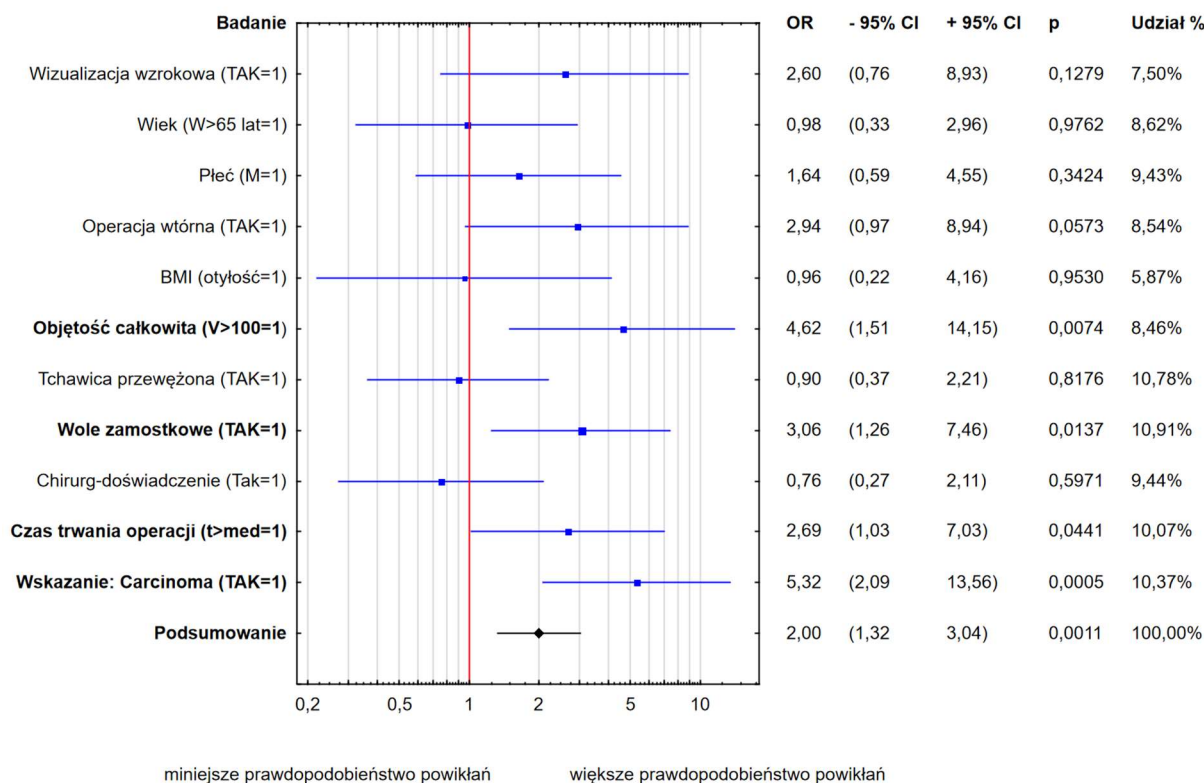
W przypadku porażenia strun głosowych trwałych, wykorzystując dostępne algorytmy regresji krokowej, nie udało się opracować istotnie statystycznego wieloczynnikowego predykcyjnego modelu regresji logistycznej. Natomiast wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej przeprowadzona dla zmiennych w skalach ilorazowych przeprowadzona wg modelu z wyrazem wolnym  $\beta_0=0$  wykazała istotny statystycznie wpływ:

- BMI (OR=0,87;  $p<0,001$ ),
- wieku pacjentów (OR=0,972;  $p=0,044$ ),

- objętości całkowitej wola [ml] (OR=1,014; p=0,004) na prawdopodobieństwo wystąpienia porażień strun głosowych trwałych.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wg modelu efektów zmiennych zestawiono na rycinie 10.

Metaanaliza (punkt końcowy: Vz3 - N=20)  
OR (Iloraz Szans); Efekt zmienny;  $\pm$  95% CI



Rycina 10. Metaanaliza; czynniki ryzyka vs porażenie strun głosowych trwale (n=20)

Metaanaliza wykazała istotny statystycznie wpływ pięciu zmiennych na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia porażień strun głosowych trwałych. Są to:

- *Operacja wtórna (TAK=1)*      {*Operacja wtórna=1/Operacja pierwotna=0*} (OR=2,94; p=0,05) - wynik na granicy istotności statystycznej,
- *Objętość całkowita (V>100=1)*      {*V>100=1/V≤100=0*} (OR=4,62; p=0,0074),
- *Wole zamostkowe (TAK=1)*      {*Wole zamostkowe – TAK=1/Wole zamostkowe – NIE=0*} (OR=3,06; p=0,0132),
- *Czas trwania operacji (t>med=1)* {*t>Mediany(=55,0)=1/t≤Mediany(=55,0)=0*} (OR=1,79; p=0,009),

- *Rozpoznanie Carcinoma (Tak =1) (OR=5,32, p=0,0005).*

Model interakcji przy założeniu efektów zmiennych wykazał, że iloraz szans wynikający z jednoczesnego wpływu wszystkich uwzględnionych w metaanalizie 11 zmiennych na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia porażenia strun głosowych trwałych wynosi  $OR=2,0$  i jest wysoce istotny statystycznie przy  $p=0,0011$ .



## 5. Podsumowanie wyników

Analiza wyników wykonanych analiz statystycznych i wniosków z nich płynących pozwala uznać, że problem badawczy sformułowany w pracy, polegający na zidentyfikowaniu najważniejszych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia porażenia strun głosowych po operacjach tarczycy, został z wysokim prawdopodobieństwem wyjaśniony. Przeprowadzona w pierwszym etapie analiza mocy testu i oparte na niej szacowanie minimalnej liczebności próby dowiodły, że źródłowa baza danych będąca podstawą wszystkich wykonanych obliczeń statystycznych spełniała niezbędne kryteria formalne, pozwalające uznać wnioski z nich płynące za wysoce prawdopodobne.

Ryzyko wystąpienia porażenia strun głosowych zdefiniowano, wyodrębniając trzy dychotomiczne zmienne zależne:

- *wystąpienie porażenia strun głosowych przejściowych (Vz2\_ (N=37)),*
- *wystąpienie porażenia strun głosowych trwałych (Vz3\_ (N=20)),*
- *wystąpienie porażenia strun głosowych wczesnych, w bezpośrednim okresie pooperacyjnym (Vz1\_ (N=57)), będące sumą porażenia przejściowych i trwałych.*

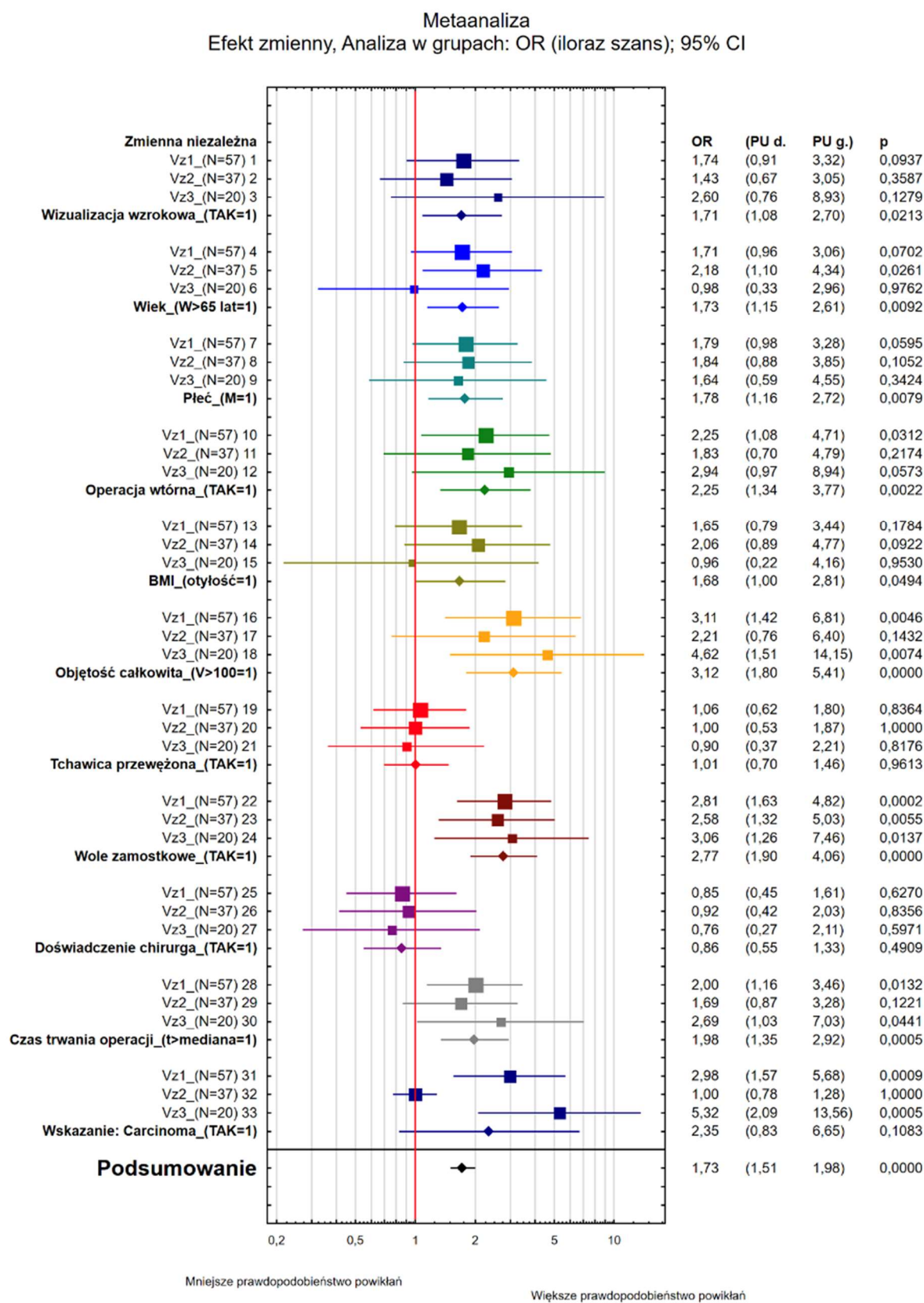
Podstawą przeprowadzonego wnioskowania statystycznego była ocena istotności statystycznej wpływu 11 niezależnych czynników na prawdopodobieństwo wystąpienia porażenia strun głosowych reprezentowanych przez trzy wymienione zmienne zależne. W pracy wykorzystano wszystkie procedury statystyczne: jednoczynnikowe, wieloczynnikowe oraz wielowymiarowe umożliwiające analizę dychotomicznych zmiennych zależnych, dostępne w posiadanym oprogramowaniu statystycznym (Statistica® Pl wersja 13.3 firmy StatSoft). Metody te wykorzystują trzy całkowicie odmienne techniki obliczeniowe:

- Test  $\chi^2$  i metaanaliza oparte na ocenie istotności statystycznej prawdopodobieństwa, że analizowana frakcja zmiennej dychotomicznej może pochodzić z populacji o rozkładzie normalnym badanej cechy.
- Regresja logistyczna wykorzystująca techniki jedno- i wieloczynnikowej regresji liniowej oparte na ogólnym modelu liniowym (GLM) Gaussa i Markowa.
- Analiza składowych głównych PCA i analiza korespondencji – najbardziej wyrafinowane obliczeniowo, użyte w pracy techniki wykorzystujące dekompozycję

macierzy wg wartości osobliwych, pozwalające wyznaczyć wektory własne i wartości własne zastępujące klasyczną metodę wyznaczania macierzy korelacji w schemacie porównań „każdy z każdym”.

Wstępna analiza wyników przeprowadzonej analizy statystycznej i w pełni komplementarne w stosunku do siebie wnioski z niej wynikające, niezależne od przyjętej techniki obliczeniowej, dowodzą poprawnie przeprowadzonej wstępnej selekcji zmiennych uwzględnionych w obliczeniach, która była oparta jedynie na danych literaturowych i moim doświadczeniu zawodowym.

W celu podsumowania uzyskanych wyników i przejrzystego zwizualizowania wniosków wynikających z wykonanych badań przeprowadzono dodatkowo metaanalizę efektów zmiennych wg schematu uwzględniającego możliwe interakcje między wyodrębnionymi podgrupami. Takie podejście pozwoliło na ocenę różnic stopnia skorelowania zmiennych, wynikającą z aktualnie przyjętego punktu końcowego. Wyniki tej analizy przedstawiono na rycinie 11 i w tabeli 22.



Rycina 11. Metaanaliza efektów zmiennych wg schematu uwzględniającego możliwe interakcje między wyodrębnionymi podgrupami

**Tabela 22.** Metaanaliza efektów zmiennych wg schematu uwzględniającego możliwe interakcje między wyodrębnionymi podgrupami ( $Vz1$ ,  $Vz2$ ,  $Vz3$ ;  $Vz1+Vz2+Vz3$ )

Czynniki ryzyka powikłań	Punkty końcowe	OR	Błąd std.	"- 95% CI"	"+ 95% CI"	<i>p</i>	Metaanaliza w podgrupach, Udział %	OR	Błąd std.	"- 95% CI"	"+ 95% CI"	<i>p</i>	Udział %							
Wizualizacja wzrokowa (TAK=1)	Vz1_ (N=57)	1,74	0,57	0,91	3,32	0,0937	49,99%	1,83	0,23	1,44	2,33	0,0000	8,77%							
Wiek (W>65 lat=1)		1,71	0,51	0,96	3,06	0,0702	50,10%													
Płec (M=1)		1,79	0,55	0,98	3,28	0,0595	49,40%													
Operacja wtórna (TAK=1)		2,25	0,85	1,08	4,71	0,0312	49,28%													
BMI (otyłość=1)		1,65	0,62	0,79	3,44	0,1784	49,81%													
Objętość całkowita (V>100=1)		3,11	1,24	1,42	6,81	0,0046	49,16%													
Tchawica przewężona (TAK=1)		1,06	0,29	0,62	1,80	0,8364	48,20%													
Wole zamostkowe (TAK=1)		2,81	0,77	1,63	4,82	0,0002	49,37%													
Doświadczenie chirurga (TAK=1)		0,85	0,28	0,45	1,61	0,6270	49,54%													
Czas trwania operacji (t>mediana=1)		2,00	0,56	1,16	3,46	0,0132	49,87%													
Wskazanie: Carcinoma (TAK=1)		2,98	0,98	1,57	5,68	0,0009	33,36%													
Wizualizacja wzrokowa (TAK=1)		Vz2_ (N=37)	1,43	0,55	0,67	3,05	0,3587							36,25%	1,49	0,19	1,16	1,92	0,0019	7,89%
Wiek (W>65 lat=1)			2,18	0,76	1,10	4,34	0,0261							35,95%						
Płec (M=1)			1,84	0,69	0,88	3,85	0,1052							33,23%						
Operacja wtórna (TAK=1)	1,83		0,90	0,70	4,79	0,2174	29,02%													
BMI (otyłość=1)	2,06		0,88	0,89	4,77	0,0922	37,84%													
Objętość całkowita (V>100=1)	2,21		1,20	0,76	6,40	0,1432	26,74%													
Tchawica przewężona (TAK=1)	1,00		0,32	0,53	1,87	1,0000	34,88%													
Wole zamostkowe (TAK=1)	2,58		0,88	1,32	5,03	0,0055	32,37%													
Doświadczenie chirurga (TAK=1)	0,92		0,37	0,42	2,03	0,8356	31,45%													
Czas trwania operacji (t>mediana=1)	1,69		0,57	0,87	3,28	0,1221	33,94%													
Wskazanie: Carcinoma (TAK=1)	1,00		0,13	0,78	1,28	1,0000	37,42%													
Wizualizacja wzrokowa (TAK=1)	Vz3 (N=20)		2,60	1,64	0,76	8,93	0,1279	13,76%	2,0	0,43	1,32	3,04	0,0011	7,50%						
Wiek (W>65 lat=1)			0,98	0,55	0,33	2,96	0,9762	13,95%												
Płec (M=1)			1,64	0,85	0,59	4,55	0,3424	17,37%												
Operacja wtórna (TAK=1)		2,94	1,67	0,97	8,94	0,0573	21,70%													
BMI (otyłość=1)		0,96	0,72	0,22	4,16	0,9530	12,35%													
Objętość całkowita (V>100=1)		4,62	2,64	1,51	14,15	0,0074	24,10%													
Tchawica przewężona (TAK=1)		0,90	0,41	0,37	2,21	0,8176	16,92%													
Wole zamostkowe (TAK=1)		3,06	1,39	1,26	7,46	0,0137	18,26%													
Doświadczenie chirurga (TAK=1)		0,76	0,40	0,27	2,11	0,5971	19,01%													
Czas trwania operacji (t>mediana=1)		2,69	1,32	1,03	7,03	0,0441	16,19%													
Wskazanie: Carcinoma (TAK=1)		5,32	2,54	2,09	13,56	0,0005	29,22%													
<b>Podsumowanie – Efekt interakcji w podgrupach. Metaanaliza w podgrupach</b>																				
Wizualizacja wzrokowa (TAK=1)		Vz1+Vz2+Vz3 (N=57+37+20)	1,71	0,40	1,08	2,70	0,0213	100,00%												
Wiek (W>65 lat=1)			1,73	0,36	1,15	2,61	0,0092	100,00%												
Płec (M=1)	1,78		0,39	1,16	2,72	0,0079	100,00%													
Operacja wtórna (TAK=1)	2,25		0,59	1,34	3,77	0,0022	100,00%													
BMI (otyłość=1)	1,68		0,44	1,00	2,81	0,0494	100,00%													
Objętość całkowita (V>100=1)	3,12		0,88	1,80	5,41	0,0000	100,00%													
Tchawica przewężona (TAK=1)	1,01		0,19	0,70	1,46	0,9613	100,00%													
Wole zamostkowe (TAK=1)	2,77		0,54	1,90	4,06	0,0000	100,00%													
Doświadczenie chirurga (TAK=1)	0,86		0,19	0,55	1,33	0,4909	100,00%													
Czas trwania operacji (t>mediana=1)	1,98		0,39	1,35	2,92	0,0005	100,00%													
Wskazanie: Carcinoma (TAK=1)	2,35		1,25	0,83	6,65	0,1083	100,00%													
<b>Podsumowanie</b>			<b>1,73</b>	<b>0,12</b>	<b>1,51</b>	<b>1,98</b>	<b>0,0000</b>	-												

- Przeprowadzone analizy statystyczne wykazały szczególnie istotny statystycznie wpływ dwóch czynników na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia porażenia strun głosowych. Są nimi: obecność wola zamostkowego i objętość tarczycy przekraczająca wartość 100 ml. Prawdopodobieństwo wystąpienia porażenia strun głosowych przejściowych w grupie pacjentów z wolem zamostkowym jest 2,6 razy wyższe, a wystąpienia porażenia trwałych 3,1 razy wyższe niż w grupie, w której ta cecha nie występuje. Podobnie pacjenci z tarczycą o objętości przekraczającej 100 ml są 2,2-krotnie bardziej narażeni na porażenia przejściowe i aż 4,6 razy bardziej narażeni na porażenia trwałe. Ilorazy szans wyliczone dla tych dwóch zmiennych, uwzględniające występujące interakcje między

- trzema różnie zdefiniowanymi punktami końcowymi, wynoszą odpowiednio  $OR=2,8$  dla zmiennej wole zamostkowe i  $OR=3,1$  dla zmiennej objętość powyżej 100 ml. Obie te wartości są wysoce istotne statystycznie.
2. Bardzo duży, wysoce istotny statystycznie, wpływ na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia porażień strun głosowych trwałych ma wskazanie do operacji z powodu raka tarczycy (Carcinoma), które w tej grupie jest 5,3 razy wyższe niż w grupie z innym wskazaniem. Należy tu zauważyć, że wskazanie to nie ma praktycznie żadnego wpływu na prawdopodobieństwo występowania porażień strun głosowych przejściowych ( $OR=1,0$ ).
  3. Charakterystyczny i nieoczywisty wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia porażień pooperacyjnych ma wiek przekraczający 65 lat oraz wartość BMI świadcząca o otyłości. Oba te czynniki około dwukrotnie zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia porażień strun głosowych przejściowych przy jednoczesnym braku wpływu na częstotliwość występowania porażień trwałych. Wartości ilorazów szans wyliczone dla tych dwóch czynników, uwzględniające interakcje między zmiennymi zależnymi, chociaż nie przekraczają wartości 2 ( $=1,7$ ), to są istotne statystycznie.
  4. Niewielki, ale stały (niezależny od przyjętego punktu końcowego) wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia porażień strun głosowych ma także płeć. Z przeprowadzonych analiz wynika, że mężczyźni są ok. 1,7 razy bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia porażień strun głosowych każdego typu. Iloraz szans wyliczony dla zmiennej płeć, uwzględniający interakcje między zmiennymi zależnymi, wynosi  $OR=1,7$  i jest istotny statystycznie.
  5. Istotne statystycznie okazały się także wartości ilorazów szans uwzględniające interakcje między wynikami uzyskanymi dla trzech analizowanych punktów końcowych, wyliczone dla zmiennych: wizualizacja wzrokowa ( $OR=1,7$ ;  $p=0,02$ ) oraz operacja wtórna ( $OR=2,25$ ;  $p=0,0022$ ).

## 6. Dyskusja

W ostatnich trzech dekadach obserwuje się w Polsce, jak i na świecie, wzrost liczby wykonywanych operacji tarczycy z powodu schorzeń łagodnych, jak i nowotworów złośliwych<sup>174–176</sup>. Choroby tarczycy stanowią istotny problem kliniczny, ponieważ u 3-7% populacji wyczuwa się palpacyjnie guz tarczycy, natomiast w badaniu ultrasonograficznym częstość występowania zmian ogniskowych sięga nawet 50% populacji po 50 roku życia<sup>177,178</sup>. Spośród tych zmian 5% stanowią zmiany nowotworowe złośliwe, natomiast 10% to zmiany niejednoznaczne, podejrzane o występowanie nowotworu złośliwego<sup>179</sup>. Stosunkowo łatwa dostępność do badań ultrasonograficznych tarczycy, jak i biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, istotnie zwiększyła rozpoznawalność mikroraka tarczycy, co także przyczyniło się do wzrostu liczby wykonywanych operacji na gruczole tarczowym. Rak tarczycy jest wciąż najczęstszym nowotworem złośliwym z zakresu układu wewnątrzwydzielniczego, a jego rozpoznawalność wzrosła dwukrotnie w ostatnich dwóch dekadach<sup>75</sup>. Obok nowotworów złośliwych tarczycy, wole guzkowe z objawami uciskowymi oraz wybrane przypadki choroby Graves-Basedowa stanowią główne wskazania do operacji tarczycy<sup>44</sup>.

Chirurgiczne leczenie schorzeń tarczycy związane jest z możliwością wystąpienia istotnych powikłań, takich jak: porażenie strun głosowych, niedoczynność przytarczyc oraz krwawienie pooperacyjne. Zaburzenia fonacji, będące najczęściej skutkiem uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego lub gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego, w istotny sposób zmniejszają jakość życia pacjentów, są przyczyną trwałego kalectwa i pozbawienia możliwości wykonywania pracy zawodowej. Głos ludzki jest też podstawowym narzędziem w budowaniu relacji interpersonalnych, stąd też dbałość o jego zachowanie podczas operacji tarczycy jest ważnym elementem procesu leczenia. W 2002 roku, Stojadinovic i wsp. zwrócili uwagę, że nawet przy braku uszkodzeń nerwów krtaniowych wstecznych, przejściowe zaburzenia fonacji mogą dotyczyć nawet 80% pacjentów<sup>168</sup>. Natomiast Jeannon i wsp.<sup>125</sup> wykazali, że 1 na 10 pacjentów poddanych operacji tarczycy doświadcza przejściowych zaburzeń głosu, a u 1 na 25 pacjentów zaburzenia fonacji będą miały charakter trwały. Stąd ocena zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy wraz z próbą wyłonienia czynników mogących w istotny sposób wpływać na to powikłanie wydaje się ważnym tematem badawczym podjętym w niniejszej rozprawie doktorskiej.

W celu zidentyfikowania czynników ryzyka, mających istotny wpływ na wystąpienie porażenia strun głosowych po operacjach tarczycy, zgromadzono dokumentację medyczną 830 pacjentów operowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2011-2015. Umożliwiło to stworzenie grupy badawczej obejmującej 1500 nerwów krtaniowych wstecznych narażonych na ryzyko uszkodzenia. Należy nadmienić, że Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej od lat specjalizuje się w chirurgii tarczycy, wykonując około 300 operacji tarczycy i jest ośrodkiem referencyjnym dla Dolnego Śląska.

W pierwszym etapie badania oceniono częstość występowania zaburzeń fonacji w grupie 830 pacjentów; porażenia przejściowe stanowiły 4,5%, trwałe 2,4%, jednostronne dotyczyły 49 (5,9%), a obustronne 4 (0,5%) pacjentów. Zakładając, że jeden pacjent może mieć wykonaną operację jednostronną lub obustronną postanowiono przyjąć, że porażenia strun głosowych będą przeliczane na nerwy krtaniowe wsteczne narażone na ryzyko ich uszkodzenia, co dało 2,5% porażenia przejściowych i 1,3% porażenia trwałych. Wyniki te mieszczą się w zakresie porażenia strun głosowych opisywanych w literaturze, gdzie częstość porażenia przejściowych szacowana jest od 1,4 do 38,4% (średnio 9,8%), a trwałych od zera do 18,6% (średnio 2,3%). Takie wyniki uzyskano na podstawie przeglądu 27 artykułów, obejmujących 25 000 pacjentów operowanych z powodu różnych schorzeń tarczycy <sup>125</sup>. Odsetek porażenia strun głosowych w mojej grupie badawczej jest bardzo zbliżony do wyników opisanych przez Thomuscha i wsp. <sup>154</sup>, gdzie porażenia przejściowe stanowiły 2,1%, a trwałe 1,1% oraz wyników Rosato i wsp., gdzie odsetek porażenia przejściowych wynosił 3,4%, a trwałych 1,4% w grupie prawie 15 tys. pacjentów <sup>180</sup>. Również Hung-Chun Chen i wsp. w 2019 roku przedstawili zbliżony odsetek porażenia strun głosowych, wynoszący 2,1% spośród 2815 pacjentów poddanych tyroidektomii <sup>181</sup>. Należy jednak dość krytycznie podejść do podawanych wyników porażenia strun głosowych. Jak wykazało jedno z badań skandynawskich obejmujące 26 ośrodków, częstość porażenia strun głosowych wyniosła 4,3% w przeliczeniu na nerwy krtaniowe wsteczne narażone na ryzyko uszkodzenia, ale liczba tych porażenia w poszczególnych ośrodkach ściśle związana była z odsetkiem wykonywanych badań laryngologicznych po operacji tarczycy. W ośrodkach, w których rutynowo wykonywano badanie laryngologiczne po operacji tarczycy, odsetek tych porażenia był aż dwukrotnie wyższy niż w przypadku, gdy badanie wykonywano tylko u pacjentów ze słyszalnymi zaburzeniami głosu <sup>155</sup>. Objawy wynikające z uszkodzenia fałdów głosowych są bardzo różnorodne; praca Sittela i wsp. <sup>182</sup> udowodniła, że nawet 20-30% pacjentów z uszkodzeniem strun głosowych może być bezobjawowych. Pominięcie badania laryngologicznego u części pacjentów po

operacji tarczycy znacznie zaniża odsetek powikłań związanych z zaburzeniami fonacji. W kolejnej publikacji wykazano, że w przypadku, gdy badanie laryngologiczne wykonywano u 30% operowanych pacjentów, odsetek uszkodzeń NKW wynosił 1,7%; wzrastał on do 2,5% w przypadku, gdy ocenie poddano 30-80% chorych i aż do 4,2%, gdy laryngoskopia wykonana została u 80% leczonych chirurgicznie<sup>183</sup>. W celu pełnej oceny jakości badanie laryngologiczne ruchomości strun głosowych zarówno przed, jak i po leczeniu operacyjnym powinno być standardem postępowania<sup>184</sup>. Jak dowiadujemy się z literatury, odsetek badań przed operacją tarczycy wynosi zaledwie 6,1-54%<sup>125,185</sup>, a w wielu ośrodkach jest w ogóle nieznanym. Poza tym, rozpatrywanie liczby porażen strun głosowych po operacjach tarczycy bez uwzględnienia, czy były to operacje pierwotne, wtórne, czy dotyczyły grupy schorzeń łagodnych czy raków tarczycy, jest bardzo uogólnione. Ponadto wprowadzenie do chirurgii tarczycy monitorowania nerwów krtaniowych wstecznych i wystandaryzowanie techniki neuromonitoringu nerwu krtaniowego wstecznego w 2011 roku<sup>126</sup> oraz gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego w 2013 roku<sup>35</sup>, istotnie wpłynęło na uzyskiwane wyniki dotyczące zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy. Stąd też wyszczególnienie czynników ryzyka zaburzeń fonacji po operacji tarczycy wydaje się szczególnie ważne w aspekcie praktycznym dla chirurga i pacjenta.

W niniejszej rozprawie doktorskiej wyszczególniono 17 różnych czynników ryzyka powikłań porażen strun głosowych. Część z nich jest powszechnie spotykana w publikacjach medycznych dotyczących schorzeń tarczycy, jak: rodzaj operacji (pierwotna vs wtórna), zakres operacji (całkowity vs częściowy), rozpoznanie kliniczne (schorzenia łagodne vs nowotworowe), wiek, płeć, BMI, doświadczenie operatora. Natomiast inne czynniki ryzyka omówione w pracy doktorskiej, takie jak: rodzaj zmian ogniskowych w tarczycy (guz pojedynczy vs guzki mnogie vs wole mięsiste), wielkość wola, obecność wola zamostkowego lub uwzględnienie obrazu tarczycy w badaniu Rtg (jej przemieszczenie vs obraz prawidłowy) są stosunkowo rzadko spotykane w innych publikacjach. Czynniki ryzyka dotyczące wieku, wskaźnika masy ciała, wielkości wola i czasu operacji w niniejszej rozprawie przeanalizowano podwójnie, zarówno w skalach nominalnych, jak i ilorazowych, w celu znalezienia jak najwięcej zależności pomiędzy czynnikami ryzyka a powikłaniami. Uwzględniając w zaplanowanych analizach statystycznych złożoną specyfikę występujących powikłań pooperacyjnych, zdefiniowano trzy odrębne punkty końcowe: były to powikłania pooperacyjne wczesne, w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, będących sumą porażen przejściowych i trwałych, oraz osobno porażenia przejściowe i trwałe. Pierwszy etap analiz statystycznych z wykorzystaniem wielowymiarowych technik *data mining* wstępnie skorelował występowanie porażen strun głosowych z następującymi czynni-



kami: obecnością wola zamostkowego, wyłączną wizualizacją wzrokową NKW, objętością wola powyżej 100 ml, operacją wtórną, wskazaniem do operacji z powodu choroby Graves-Basedowa i rakiem tarczycy, całkowitym wycięciem tarczycy, płcią męską, starszym wiekiem pacjentów, wskaźnikiem masy ciała świadczącym o otyłości i całkowitą resekcją gruczołu tarczowego. Podstawą dalszego wnioskowania była ocena istotności statystycznej wyłonionych czynników na wystąpienie porażień strun głosowych z wykorzystaniem procedur statystycznych jednoczynnikowych, wieloczynnikowych oraz wielowymiarowych, wykorzystujących odmienne techniki obliczeniowe. W celu podsumowania uzyskanych wyników i przejrzystego zobrazowania wniosków wynikających z wykonanych badań przeprowadzono dodatkowo metaanalizę efektów zmiennych według schematu uwzględniającego możliwe interakcje między wyodrębnionymi podgrupami. Tak zaprojektowane badanie umożliwiło nie tylko porównanie odsetka porażień strun głosowych w danej grupie pacjentów z wybranym czynnikiem ryzyka, ale także wyłonienie grupy czynników ryzyka, które w powiązaniu ze sobą w istotny sposób wpływają na efekty leczenia. Takie ujęcie problemu badawczego jest istotne w kontekście chorób tarczycy, bowiem często u jednego pacjenta współistnieje więcej niż jeden czynnik ryzyka.

Przeprowadzone analizy statystyczne w niniejszej rozprawie doktorskiej wykazały szczególnie istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia porażień strun głosowych następujących czynników: obecność wola zamostkowego, objętość wola powyżej 100 ml, operacji wtórnych na gruczole tarczowym oraz wykonywanych z powodu raka tarczycy, wieku powyżej 65 lat, płci męskiej, wskaźnika masy ciała świadczącego o otyłości oraz wyłącznej wizualizacji wzrokowej NKW.

Szczególnie istotny statystycznie okazał się wpływ na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia porażień strun głosowych dwóch czynników: obecność wola zamostkowego i objętość tarczycy przekraczająca wartość 100 ml. Oba te czynniki często współwystępują u jednego pacjenta. W badaniu wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia porażień strun głosowych przejściowych w grupie pacjentów z wolem zamostkowym jest 2,6 razy wyższe, a wystąpienia porażień trwałych 3,1 razy wyższe niż w grupie, w której ta cecha nie występuje ( $p < 0,0001$ ). Podobnie pacjenci z tarczycą o objętości przekraczającej 100 ml są 2,2-krotnie bardziej narażeni na porażenia przejściowe i aż 4,6 razy bardziej narażeni na porażenia trwałe ( $p < 0,0001$ ). Podobne wyniki uzyskał Vetshev i wsp., którzy na podstawie 1272 przeprowadzonych operacji tarczycy uznali wielkość wola i jego lokalizację zamostkową za jeden z najbardziej istotnych czynników ryzyka porażień strun głosowych przejściowych i trwałych<sup>186</sup>. Jak silnym czynnikiem ryzyka porażień strun głosowych jest wole zamostkowe dowodzi wielośrodkowe badanie Testiniego

i wsp., podczas którego obserwacji klinicznej poddano blisko 15 tysięcy pacjentów z wolem zamostkowym. Trwałe i przejściowe porażenia strun głosowych występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów operowanych z powodu wola zamostkowego (zarówno z dostępu szyjnego, jak i piersiowego) aniżeli wśród pacjentów operowanych z powodu wola o typowej lokalizacji na szyi ( $p < 0,001$ );<sup>187</sup> największy odsetek powikłań był w grupie pacjentów operowanych z dostępu przez klatkę piersiową. Porównali oni też operacje tarczycy wykonane tylko z dostępu szyjnego i w tej grupie pacjentów odsetek porażenia strun głosowych w przypadku wola zamostkowego był istotnie wyższy niż w grupie pacjentów z wolem o typowej lokalizacji na szyi ( $p < 0,001$ )<sup>187</sup>. Autorzy większości publikacji dotyczących wola zamostkowego są zgodni, że ryzyko powikłań w tej grupie jest zawsze większe aniżeli w przypadku wola szyjnego<sup>188-190</sup>. Co ciekawe Wei Li i wsp. w swoim opracowaniu wyszczególnili czynniki ryzyka wpływające na wzrost odsetka porażenia strun głosowych w wolu zamostkowym; były to operacje z powodu wola nawrotowego oraz lokalizacja tkanki tarczycowej w okolicy rękonożki mostka. W tej grupie pacjentów odsetek powikłań trwałych wyniósł nawet 14%<sup>191</sup>. Operacje wola zamostkowego są wyzwaniem nawet dla bardzo doświadczonych chirurgów, zawsze wymagają odpowiedniego przygotowania pacjenta, jak i świadomości, że około 2% tych zabiegów będzie wymagało otwarcia klatki piersiowej<sup>192</sup>. Poza tym celowe wydaje się kierowanie pacjentów do operacji tarczycy na znacznie wcześniejszym etapie jej choroby, tak by nie dopuścić do lokalizacji zamostkowej lub rozrostu wola do dużych rozmiarów.

Bardzo duży, wysoce istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia porażenia strun głosowych w podjętym opracowaniu miały operacje wykonywane z powodu raka tarczycy. Ryzyko powikłań w tej grupie było 5,3 razy wyższe niż w grupie pacjentów z innymi wskazaniami. Należy też zauważyć, że wskazanie to nie miało praktycznie żadnego wpływu na prawdopodobieństwo występowania porażenia strun głosowych przejściowych ( $OR=1,0$ ). Istotnie gorsze wyniki leczenia w grupie pacjentów z rakiem tarczycy w mojej grupie badawczej można wytłumaczyć stosunkowo mniejszym doświadczeniem zespołu Kliniki zwłaszcza w przypadku reoperacji tarczycy z powodu wznowy raka tarczycy lub radykalizacji z powodu pierwotnie pozostawionej tkanki tarczycowej w łożu pooperacyjnej, czyli operacji wyjątkowo trudnych technicznie, wymagających największego doświadczenia chirurgicznego. Klinika od lat współpracuje z Instytutem Onkologii w Gliwicach, gdzie często pacjenci ze wznową z powodu raka tarczycy są kierowani do dalszego leczenia. Natomiast nie tylko niniejsza analiza wykazała, że rak tarczycy jest istotnym czynnikiem porażenia strun głosowych. Również w pracy Caulley i wsp.<sup>193</sup> rak tarczycy okazał się najistotniejszym czynnikiem ryzyka wy-

stąpienia zaburzeń fonacji. Analiza czynników ryzyka powikłań przeprowadzona przez Gunna i wsp. w 2020 roku <sup>194</sup>, oparta na grupie 11 tysięcy pacjentów, wykazała, że rak tarczycy był istotnym statystycznie czynnikiem porażenia strun głosowych (OR= 2,1; p<0,001), podobnie zresztą jak praca Heikknen i wsp. obejmująca 920 operacji. Wykazali oni, że rak tarczycy trzykrotnie zwiększał ryzyko powikłań i spośród innych analizowanych czynników miał najistotniejsze znaczenie <sup>195</sup>.

Kolejnym czynnikiem, wyszczególnionym w mojej rozprawie doktorskiej, mającym charakterystyczny, aczkolwiek nieoczywisty wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia porażenia strun głosowych był wiek przekraczający 65 lat oraz wartość BMI świadcząca o otyłości. Oba te czynniki około dwukrotnie zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia porażenia strun głosowych przejściowych, ale co ciekawe, nie miały wpływu na częstotliwość występowania porażenia trwałych. Wartości ilorazów szans wyliczone dla tych dwóch czynników uwzględniające interakcje między zmiennymi zależnymi były istotne statystycznie.

Wiek powyżej 60 r.ż. został wyłoniony jako czynnik ryzyka porażenia strun głosowych w wieloczynnikowej analizie powikłań Hung-Chun Chen'a i wsp. Autor ten uzyskał niemalże identyczne wyniki jak w mojej analizie, wskazując, że względne ryzyko porażenia strun głosowych powyżej 60 r.ż. było dwukrotnie wyższe niż w grupie młodszych pacjentów <sup>181</sup>. Bardzo podobne wyniki dotyczące wpływu wieku na powikłania przedstawił Gunn i wsp., którzy wykazali, że w grupie pacjentów powyżej 65 r.ż. ryzyko porażenia było 1,6 razy większe niż u młodszych pacjentów <sup>194</sup>. Co ciekawe Hung-Chun Chen w swojej pracy udowodnił związek występowania uszkodzeń GZNKW ze zwiększoną częstością współwystępowania cukrzycy u tych chorych. Być może właśnie to wzrost odsetka występowania cukrzycy i innych chorób towarzyszących w wieku podeszłym, a także niejednokrotnie stosowanie wielu leków w grupie pacjentów >65 r.ż. szczególnie uwrażliwia nerwy krtaniowe na ich uszkodzenie. To mogłoby tłumaczyć nasze wyniki, które wykazały, że wiek miał istotne znaczenie, ale tylko dla wystąpienia porażenia przejściowych, a nie trwałych, które to najczęściej są wynikiem mechanicznego, nieodwracalnego ich uszkodzenia podczas operacji tarczycy.

Uwzględnienie w niniejszym doktoracie analizy wskaźnika masy ciała, a zwłaszcza otyłości, jako czynnika ryzyka wydaje się być zasadne z dwóch powodów. Światowa Organizacja Zdrowia w raporcie z 2016 roku zwróciła uwagę, że od 1975 roku około trzykrotnie wzrosła liczba osób z otyłością <sup>196</sup>. Ponadto w ostatnich latach coraz więcej pacjentów z wysokim BMI poddawanych jest operacji tarczycy, co najprawdopodobniej wynika z częstszego występowania raka tarczycy w tej grupie pacjentów <sup>197-199</sup>. Wyniki dotyczące wskaźnika masy ciała lub otyło-

ści jako czynnika ryzyka porażień po operacjach tarczycy nie są spójne. W mojej grupie badawczej wskaźnik masy ciała świadczący o otyłości około dwukrotnie zwiększał liczbę porażień strun głosowych przejściowych. Natomiast wyniki retrospektywnego badania Gian Luigi Canu i wsp. nie potwierdziły naszych obserwacji; nie stwierdził on istotnych statystycznie różnic ( $p=1,0$ ) pomiędzy liczbą porażień (2,8%) w grupie pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała do 30 kg/m<sup>2</sup> i powyżej 30 kg/m<sup>2</sup> (2,22%)<sup>199</sup>. Publikacja Tresalleta i wsp. oparta na obserwacji 1216 pacjentów leczonych operacyjnie z powodu raka tarczycy, z uwzględnieniem wskaźnika masy ciała, wykazała wyższe ryzyko wystąpienia porażenia nerwu krtaniowego wstecznego u osób otyłych, jednak wartości te nie były na poziomie istotności statystycznej<sup>200</sup>.

W badaniu wykazałem również, że niewielki, ale stały, niezależny od przyjętego punktu końcowego wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia porażenia strun głosowych miała płeć pacjentów. Na podstawie przeprowadzonych analiz okazało się, że mężczyźni są ok. 1,7 razy bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia porażenia strun głosowych każdego typu. Iloraz szans wyliczony dla zmiennej „płeć”, uwzględniający interakcje między zmiennymi zależnymi wyniósł  $OR=1,7$  i był istotny statystycznie. Z mojego doświadczenia klinicznego wynika, że operacje tarczycy wykonywane u mężczyzn bywają trudniejsze technicznie niż u kobiet. Być może wynika to z faktu, że zazwyczaj mężczyźni zgłaszają się znacznie później do leczenia operacyjnego niż kobiety, co można wiązać z nakładającymi się innymi czynnikami: obecnością wola zamostkowego i wola większych rozmiarów. W literaturze odnajdujemy niewiele prac wskazujących na płeć jako czynnik ryzyka powikłań porażenia strun głosowych po operacji tarczycy. Hermann i wsp.<sup>201</sup> na podstawie retrospektywnej analizy obejmującej 10 lat doświadczeń własnych wykazali, że kobiety były bardziej narażone na paręzę po operacji tarczycy niż mężczyźni (5,6% vs 2,9%;  $p=0,001$ ). Podobne wyniki przedstawił Thomusch i wsp.<sup>154</sup>, wskazując płeć żeńską jako istotny czynnik ryzyka powikłań zwiększający około dwukrotnie odsetek uszkodzeń NKW. Thomusch jako przyczynę zwiększonego ryzyka powikłań u kobiet wskazywał bardziej delikatną anatomię okolicznych tkanek oraz zwiększoną konsumpcję aspiryny przez kobiety, co mogłoby być przyczyną problemów z zachowaniem prawidłowej hemostazy niezbędnej do identyfikacji NKW.

Istotne statystycznie w moim badaniu okazały się także wartości ilorazów szans uwzględniające interakcje między wynikami uzyskanymi dla trzech analizowanych punktów końcowych wyliczone dla zmiennych: wizualizacja wzrokowa ( $OR=1,7$ ;  $p=0,02$ ) oraz operacja wtórna ( $OR=2,25$ ;  $p=0,0022$ ).

Wole nawrotowe w chirurgii tarczycy jest tematem szeroko opisywanym przez wielu autorów<sup>15,159,195</sup>. Ze względu na zmienioną anatomię przebiegu nerwu krtaniowego po operacji pierwotnej jego identyfikacja jest niezmiernie trudna; ponadto nerw ten może być wbudowany w bliźnię pooperacyjną i być trudny do rozróżnienia od innych tkanek. Ta grupa operacji obejmuje zarówno operacje wykonywane z powodu nawrotu wola po wielu latach od pierwotnej, zazwyczaj subtotalnej operacji tarczycy, a także operacje z powodu raka tarczycy – wznowy miejscowej raka tarczycy lub pierwotnie nieradykalnej operacji. Niniejsza rozprawa doktorska, jak i inne prace potwierdzają, że wole nawrotowe jest czynnikiem ryzyka powikłań zaburzeń fonacji. Wieloczynnikowa analiza powikłań Heikkinen i wsp.<sup>195</sup> wykazała, że operacje wtórne charakteryzowały się nawet 9-krotnie zwiększonym ryzykiem powikłań w porównaniu do wszystkich innych operacji wykonywanych na gruczole tarczowym ( $p < 0,001$ ). Dralle i wsp. na podstawie wielośrodkowego badania obejmującego 16 448 pacjentów wykazali, że w grupie wola nawrotowego prawie 5-krotnie zwiększone było ryzyko powikłań<sup>159</sup>. Wyłonienie operacji wola nawrotowego jako czynnika ryzyka powikłań powinno skłaniać chirurgów i klinicystów do bardzo wyważonej kwalifikacji pacjentów do wtórnych operacji tarczycy. W tym przypadku ocena ryzyka powikłań względem korzyści, jakie pacjent może uzyskać po takiej operacji, jest kluczowym elementem strategii przedoperacyjnej.

Podsumowując rozważania na temat czynników ryzyka należy odnieść się do wyników dotyczących zastosowania neuromonitoringu w chirurgii tarczycy. W mojej rozprawie doktorskiej jednym z potencjalnych czynników ryzyka poddanych ocenie jest wizualizacja wzrokowa vs neuromonitoring. Identyfikacja NKW podczas operacji tarczycy od lat jest przyjętym standardem postępowania w celu uniknięcia uszkodzenia NKW<sup>151,202</sup>. Pojawia się zatem pytanie, czy neuromonitoring jest czynnikiem chroniącym pacjenta przed powikłaniami bardziej aniżeli wyłącznie zastosowana wizualizacja wzrokowa? W mojej grupie badawczej około 30% operacji tarczycy zostało wykonanych z monitorowaniem nerwu krtaniowego wstecznego. Uzyskałem wyniki świadczące, że wyłączna wizualizacja wzrokowa nerwu związana była z prawie dwukrotnie wyższym ryzykiem porażenia strun głosowych ( $OR=1,7$ ;  $p=0,02$ ) w porównaniu do operacji, w których zastosowano neuromonitoring. Świadczy to o tym, że monitorowanie nerwów krtaniowych należy uznać za czynnik korzystny, minimalizujący odsetek porażenia strun głosowych. Monitorowanie nerwów krtaniowych wstecznych zostało wprowadzone do chirurgii tarczycy w latach 90 tych<sup>203</sup>, obecnie zyskuje coraz powszechniejszą akceptację odkąd metoda ta została wystandaryzowana i jest wdrażana w licznych ośrodkach<sup>35,126</sup>. W ośrodku, w którym przeprowadzono badanie został on wprowadzony w 2011 roku i jest używany w wybranych

operacjach o podwyższonym ryzyku uszkodzeń nerwów krtaniowych. Badania dotyczące porażień strun głosowych w grupie pacjentów operowanych z neuromonitoringiem wskazują na mniejszy odsetek porażień strun głosowych niż w grupie z wizualizacją wzrokową, jednak różnice te nie są istotne statystycznie, co wykazała jedna z pierwszych metaanaliz z 2011 roku, obejmująca 44 badań <sup>152</sup>. Również kolejna metaanaliza z 2014 roku wykonana przez Pisano i wsp. nie potwierdziła istotności statystycznej pomiędzy odsetkiem porażień strun głosowych w operacjach z neuromonitoringiem w porównaniu do wizualizacji wzrokowej <sup>204</sup>. Nie znaczy to, że neuromonitoring nie ma istotnego wpływu na wyniki leczenia. Barczyński i Konturek w 2009 roku w randomizowanym badaniu wykazali, że zastosowanie neuromonitoringu zmniejszyło na poziomie istotności statystycznej odsetek porażień przejściowych <sup>160</sup>. Inne badanie obejmujące 1000 NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia wykazało, że neuromonitoring nie wpływał istotnie na ryzyko porażień strun głosowych w operacjach pierwotnych, natomiast miał duże znaczenie na zmniejszenie liczby porażień strun głosowych w operacjach wtórnych (19% vs 7,8%) <sup>205</sup>. Dralle i wsp. <sup>159</sup> wykazali, że trudno przez najbliższe lata będzie udowodnić przewagę neuromonitoringu nad wizualizacją wzrokową w kontekście powikłań z powodu braku wystarczającej mocy testu statystycznego, który powinien obejmować minimum 30 tysięcy nerwów krtaniowych narażonych na ryzyko uszkodzenia. Autorzy wielu prac zgodni są, że technika ta powinna być stosowana w operacjach o podwyższonym ryzyku powikłań <sup>159–161,205–207</sup>; jest to też zgodne z zaleceniami Polskiej Grupy Badawczej do Spraw Neuromonitoringu, która takie zalecenia wydała w 2011 roku <sup>208</sup>.

Podsumowując wyniki analizy czynników ryzyka powikłań nie sposób nie odnieść się do czynnika, jakim jest doświadczenie chirurga, które niewątpliwie odgrywa ważną rolę. Wyniki moje nie potwierdziły, żeby ten czynnik był istotny ( $p=0,49$ ), co może wynikać z dość wysokiego przyjętego progu pomiędzy chirurgiem doświadczonym a tym z mniejszym doświadczeniem – 100 operacji tarczycy rocznie. Co więcej, 80% operacji tarczycy w naszym ośrodku wykonanych było przez doświadczonych chirurgów, a pozostałe 20% przez nieznacznie mniej doświadczonych operatorów, stąd brak różnic na poziomie istotności statystycznej w obserwowanej grupie pacjentów. Jak wykazano w pracy Aspinallego, istotnie gorsze wyniki w zakresie porażień strun głosowych uzyskiwali chirurdzy operujący poniżej 50 tarczyc rocznie; być może taki lub niższy próg odcięcia sugerowany przez innych autorów należałoby przyjąć na etapie planowania badania <sup>209–211</sup>.

Spośród wielu procedur chirurgicznych, takich jak: operacje serca, tętnic szyjnych, przełyku, płuc, mogących powodować uszkodzenie unerwienia strun głosowych, operacje tarczycy

wciąż są na pierwszym miejscu wśród przyczyn jatrogennych porażen strun głosowych<sup>174–176</sup>. Podsumowując wyniki moich analiz należy podkreślić, że wyłonienie czynników ryzyka powikłań porażen strun głosowych ma szczególne znaczenie dla chirurga praktyka, a także dla danego ośrodka, w którym wykonywane są te operacje. Znajomość tych czynników może wskazać operacje tarczycy, które wymagają monitorowania nerwów krtaniowych w celu zminimalizowania ryzyka ich uszkodzeń. Należy zwrócić uwagę, że w różnych badaniach – tam gdzie przeprowadzona została analiza wieloczynnikowa – różne czynniki miały istotne znaczenie i wpływ na odsetek powikłań. Ta pewna różnorodność wynika najprawdopodobniej z różnej specyfiki i doświadczenia danego ośrodka (ilości wykonywanych operacji tarczycy na rok, doświadczenia w operacjach nowotworów złośliwych lub też odsetka operacji wykonywanych z użyciem neuromonitoringu).

Uzyskane w mojej rozprawie doktorskiej wyniki mogą być przydatne dla chirurgów zajmujących się operacjami tarczycy w codziennej praktyce, bowiem silną stroną przeprowadzonych analiz była duża grupa badawcza – 1500 NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia. Analiza mocy testu przeprowadzona na etapie planowania badania i oparte na niej szacowanie minimalnej liczebności próby dowiodły, że liczność grupy badawczej spełniała niezbędne kryteria, pozwalające uznać wnioski z nich płynące za wysoce prawdopodobne. Podkreślić należy, że badanie przeprowadzono na próbie 3,6 razy bardziej licznej niż minimalna liczba pacjentów potrzebna do zrealizowania takiego badania.

Powyżej zaprezentowana rozprawa doktorska ma też swoje ograniczenia i słabe strony. Po pierwsze jest to badanie retrospektywne, co powoduje, że pewne dane, zwłaszcza dotyczące niektórych czynników ryzyka, mogły być nieprecyzyjnie zinterpretowane na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej (zwłaszcza oceny wola zamostkowego, objętości tarczycy, czy obecności i rodzaju zmian ogniskowych w tarczycy). Po drugie, operacje tarczycy wykonane były przez różnych chirurgów z różnym doświadczeniem, w wybranym okresie czasu, co niewątpliwie miało znaczenie na uzyskane wyniki badań. Po trzecie, pełna ocena zaburzeń fonacji po operacji tarczycy powinna obejmować ocenę uszkodzeń zarówno NKW, jak i ocenę GZKNKG. Hung-Chun Chen i wsp. w przeprowadzonej analizie czynników ryzyka zaburzeń fonacji wykazali, że jedna trzecia pacjentów z jednostronnym porażeniem fałdów głosowych miała towarzyszące uszkodzenie gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego<sup>181</sup>. Natomiast Jeannon i wsp wykazali, że 9 na 20 pacjentów operowanych z powodu schorzeń tarczycy miało pooperacyjnie uszkodzoną GZKNKG<sup>125</sup>. W prezentowanej rozprawie doktorskiej, z powodu identyfikacji GZKNKW na poziomie zaledwie 20% w reprezentowanym przeze mnie ośrodku, jak i braku obiektywnej możliwości oceny uszkodzeń GZKNKG – aspekt uszkodzeń tego nerwu

został pominięty. W przyszłości należałoby zaplanować prospektywne badanie kohortowe z uwzględnieniem wybranych czynników ryzyka względem uszkodzeń obu nerwów krtaniowych wstecznych w celu pełnej oceny zaburzeń fonacji.



## 6. Wnioski

1. Obecność wola zamostkowego, jak i objętość tarczycy powyżej 100 ml są najistotniejszymi czynnikami ryzyka porażen strun głosowych przejściowych, jak i trwałych po operacji tarczycy.
2. Bardzo duży, wysoce istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań pooperacyjnych trwałych ma wskazanie do operacji z powodu raka tarczycy, natomiast wskazanie to nie ma praktycznie żadnego wpływu na prawdopodobieństwo występowania porażen strun głosowych przejściowych.
3. Wiek pacjentów powyżej 65 lat oraz wartość BMI świadcząca o otyłości około dwukrotnie zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań pooperacyjnych przejściowych przy jednoczesnym braku wpływu na częstotliwość występowania porażen strun głosowych trwałych.
4. Mężczyźni są około 1,7 razy bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń fonacji każdego typu po operacji tarczycy.
5. Operacje wtórne na gruczole tarczowym ponad dwukrotnie zwiększają ryzyko porażen strun głosowych przejściowych i trwałych w porównaniu do operacji pierwotnych.
6. Zastosowanie neuromonitoringu nerwów krtaniowych podczas operacji tarczycy należy uznać za czynnik szczególnie korzystny, ponieważ operacje z wyłączną wizualizacją wzrokową nerwów krtaniowych obarczone były prawie dwukrotnie wyższym ryzykiem porażen strun głosowych zarówno przejściowych, jak i trwałych.

## 8. Streszczenie

### Wstęp

Chirurgiczne leczenie schorzeń gruczołu tarczowego obarczone jest możliwością wystąpienia powikłań, takich jak: porażenie strun głosowych, niedoczynność przytarczyc oraz krwotok pooperacyjny. Zaburzenia fonacji po operacji tarczycy należą do najczęstszych, a zarazem najbardziej uciążliwych dla pacjenta powikłań, ponieważ głos ludzki jest podstawowym elementem prawidłowego funkcjonowania w społeczeństwie. Do zaburzeń fonacji po operacji tarczycy dochodzi najczęściej w wyniku uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego (NKW), co skutkuje niedowładem lub całkowitym brakiem ruchomości fałdów głosowych (porażeniem strun głosowych).

### Cel pracy

Ocena ryzyka wystąpienia zaburzeń fonacji pod postacią porażenia strun głosowych po przeprowadzeniu operacji tarczycy oraz wyselekcjonowanie czynników mających istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa ich zaistnienia.

### Material i metody

Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną 830 pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu różnych schorzeń gruczołu tarczowego (1500 nerwów krtaniowych wstecznych narażonych na ryzyko uszkodzenia) w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2011-2015. Przeanalizowano wpływ następujących czynników ryzyka powikłań: sposób wizualizacji nerwów krtaniowych, wiek, płeć, BMI, rodzaj i zakres operacji tarczycy, obecność wola zamostkowego, zmiany w morfologii tchawicy, wskazanie do leczenia operacyjnego, rodzaj zmian ogniskowych w tarczycy, doświadczenie chirurga, objętość tarczycy, na trzy zmienne zależne: porażenie po operacji w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, porażenie przejściowe oraz porażenie trwałe. Przeprowadzono statystykę  $\chi^2$  Pearsona, analizę z wykorzystaniem regresji logistycznej jednowymiarowej, wielowymiarowej oraz oceniono istotność statystyczną interakcji między zmiennymi, wykorzystując metaanalizę wg modelu efektów zmiennych.

## Wyniki

Obecność wola zamostkowego i objętość tarczycy przekraczająca wartość 100 ml wykazały szczególnie istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia porażen strun głosowych. Prawdopodobieństwo wystąpienia parezy przejściowej w grupie pacjentów z wolem zamostkowym jest 2,6 razy wyższe, a wystąpienia porażen trwałych 3,1 razy wyższe niż w grupie, w której ta cecha nie występuje. Pacjenci z tarczycą o objętości przekraczającej 100 ml są 2,2 krotnie bardziej narażeni na parę przejściową i aż 4,6 razy bardziej narażeni na porażenie strun głosowych trwałe. Ilorazy szans  $OR=2,8$  dla zmiennej wole zamostkowe i  $OR=3,1$  dla zmiennej objętość powyżej 100 ml. Istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia porażen strun głosowych trwałych ma wskazanie do operacji Carcinoma, które w tej grupie jest 5,3 razy wyższe niż w grupie z innym wskazaniem, natomiast wskazanie to nie ma praktycznie żadnego wpływu na prawdopodobieństwo występowania porażen przejściowych ( $OR=1,0$ ). Wiek  $>65$  lat oraz wartość BMI, świadcząca o otyłości, dwukrotnie zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia porażen strun głosowych przejściowych przy jednoczesnym braku wpływu na częstotliwość występowania porażen trwałych. Niewielki, ale stały wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań pooperacyjnych ma płeć; mężczyźni są ok. 1,7 razy bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych każdego typu. Iloraz szans wynosi  $OR=1,7$  i jest istotny statystycznie. Istotne statystycznie są wartości ilorazów szans uwzględniające interakcje między wynikami uzyskanymi dla trzech analizowanych punktów końcowych wyliczone dla zmiennych: wizualizacja wzrokowa ( $OR=1,7$ ;  $p=0,02$ ) oraz operacja wtórna ( $OR=2,25$ ;  $p=0,0022$ ).

## 9. Abstract

### Introduction

Surgical treatment of thyroid gland diseases is associated with the possibility of complications such as: paralysis of the vocal cords, hypoparathyroidism and postoperative hemorrhage. Phonation disorders after thyroid surgery are among the most common and at the same time the most burdensome complications for the patient, because the human voice is the basic element of proper functioning in society. Phonation disorders after thyroid surgery occur most often as a result of recurrent laryngeal nerve (RLN) injury, which results in paresis or complete lack of mobility of the vocal folds (vocal cord paralysis).

### Aim of the study

Assessment of the risk of phonation disorders in the form of vocal cord paralysis after thyroid surgery and selection of factors that have a statistically significant impact on the increase in the probability of their occurrence.

### Material and methods

The medical records of 830 patients surgically treated for various diseases of the thyroid gland (1500 RLNs at risk of injury) at the Department of General, Gastroenterological and Endocrine Surgery at the Medical University of Wrocław in 2011-2015 were analyzed retrospectively. The impact of the following risk factors for complications: the method of identification of the laryngeal nerves, age, sex, BMI, type and scope of thyroid surgery, presence of retrosternal goiter, changes in tracheal morphology, indication for surgical treatment, type of focal lesions in the thyroid gland, surgeon's experience, thyroid volume onto three dependent variables: paralysis after surgery in the immediate postoperative period, transient paralysis and permanent paralysis was analyzed. The Pearson chi-square statistic, an analysis with the use of one-dimensional, multivariate logistic regression was performed and the statistical significance of interactions between variables was assessed using a meta-analysis according to the variable effects model.

### Results

The presence of retrosternal goiter and the thyroid volume exceeding 100 ml showed a particularly statistically significant effect on the increase in the probability of vocal cord paralysis.

The probability of occurrence of transient paralysis in the group of patients with retrosternal goiter is 2.6 times higher, and the occurrence of permanent paralysis is 3.1 times higher than in the group without this feature. Patients with a thyroid volume exceeding 100 ml are 2.2 times more likely to experience transient paresis and 4.6 times more likely to suffer from permanent vocal cord paralysis. Odds ratios OR = 2.8 for the variable: retrosternal goitre and OR = 3.1 for the variable: volume above 100 ml. Statistically significant increase in the probability of permanent vocal cord paralysis has the indication for surgery for thyroid cancer, which is 5.3 times higher than in the group with other indications, while this indication has practically no effect on the probability of transient paralysis (OR = 1.0). Age > 65 years and the BMI indicating obesity double the probability of transient vocal cords paralysis with no effect on the frequency of permanent paralysis. Gender has a small but constant influence on the probability of postoperative complications, men are approximately 1.7 times more likely to develop any type of postoperative complications. The odds ratio is OR = 1.7 and is statistically significant. The values of the odds ratios are statistically significant considering the interactions between the results obtained for the three analyzed endpoints calculated for the following variables: visual visualization (OR = 1.7; p = 0.02) and secondary surgery (OR = 2.25; p = 0.0022).

## 10. Piśmiennictwo

1. Khatawkar A, Awati S. Thyroid gland – Historical aspects, Embryology, Anatomy and Physiology. *International Archives of Integrated Medicine*. 2015;2(9):165-171.
2. Sakorafas GH. Historical evolution of thyroid surgery: From the ancient times to the dawn of the 21st century. *World Journal of Surgery*. Published online 2010. doi:10.1007/s00268-010-0580-7
3. Wartofsky L, van Nostrand D. Anatomy and Physiology of the Thyroid Gland. In: *Thyroid Cancer*. 3rd ed. Springer; 2016.
4. Fernando R. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World Journal of Surgery*. 2001;25(7):968-968. doi:10.1007/s00268-001-0051-2
5. Prinz RA. Difficult problems in thyroid surgery. *Current Problems in Surgery*. Published online 2002. doi:10.1067/msg.2002.120240
6. Fundakowski C, Felger E, Maghami E. Thyroglossal Duct Cysts and Ectopic Thyroid Tissue. In: Randolph GW, ed. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Elsevier; 2021:50-52.e2. doi:10.1016/B978-0-323-66127-0.00005-3
7. Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: Clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surgical and Radiologic Anatomy*. Published online 2007. doi:10.1007/s00276-006-0165-1
8. Rajabian A, Walsh M, Quraishi NA. Berry ligament and the inferior thyroid artery as reliable anatomical landmarks for the recurrent laryngeal nerve (RLN)—a fresh cadaveric study relevant to the cervical spine. *The Spine Journal*. Published online 2016. doi:10.1016/j.spinee.2016.01.153
9. Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier; 2018:382-390. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.96022-7
10. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid*. Published online 2009. doi:10.1089/thy.2009.0159
11. Mohebbati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical Anatomy*. Published online 2012. doi:10.1002/ca.21220
12. Ilahi A, Muco E, Ilahi TB. *Anatomy, Head and Neck, Parathyroid.*; 2020.
13. Rosen RD, Bordoni B. *Embryology, Parathyroid.*; 2020.
14. Chahardahmasumi E, Salehidoost R, Amini M, et al. Assessment of the Early and Late Complication after Thyroidectomy. *Advanced Biomedical Research*. Published online 2019. doi:10.4103/abr.abr\_3\_19
15. Joliat G-R, Guarnero V, Demartines N, Schweizer V, Matter M. Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: Incidence and postoperative evolution assessment. *Medicine*. Published online 2017.
16. Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, et al. Clinical Practice Guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2013;148(6\_suppl):S1-S37. doi:10.1177/0194599813487301
17. Wojtczak B, Kaliszewski K, Sutkowski K, Bolanowski M, Barczyński M. A functional assessment of anatomical variants of the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomies using neuromonitoring. *Endocrine*. Published online 2018. doi:10.1007/s12020-017-1466-3
18. Lombardi CP, Raffaelli M, de Crea C, Carnassale G, Bellantone R. RLN nerve and inferior

- thyroid crossing. In: *The Recurrent and Superior Laryngeal Nerves*. Springer International Publishing; 2016:79-82. doi:10.1007/978-3-319-27727-1\_7
19. Randolph GW, Kamani D, Wu C-W, Schneider R. Surgical Anatomy and Monitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve. In: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Elsevier; 2021:326-359.e10. doi:10.1016/B978-0-323-66127-0.00036-3
  20. Coady MA, Adler F, Davila JJ, Gahtan V. Nonrecurrent laryngeal nerve during carotid artery surgery: Case report and literature review. *Journal of Vascular Surgery*. Published online 2000. doi:10.1067/mva.2000.105680
  21. Lubitz CC, Kraus DH, Randolph GW, Wong RJ. The Nonrecurrent Inferior Laryngeal Nerve. In: Randolph GW, ed. *The Recurrent and Superior Laryngeal Nerves*. Springer International Publishing; 2016:115-123. doi:10.1007/978-3-319-27727-1
  22. Monahan TS. Nonrecurrent inferior laryngeal nerve. *Vascular and Endovascular Surgery*. Published online 2011. doi:10.1177/1538574410389829
  23. Gurleyik G, Torun M, Gurleyik E. Nonrecurrent Laryngeal Nerve: Precise Detection by Electrophysiological Nerve Monitoring. *Cureus*. Published online 2018. doi:10.7759/cureus.2670
  24. Asgharpour E, Maranillo E, Sañudo J, et al. Recurrent laryngeal nerve landmarks revisited. *Head and Neck*. 2012;34(9):1240-1246. doi:10.1002/hed.21882
  25. Ngo-Nyeki AR, Triponez F, Guyot JP. Surgical landmarks of the inferior laryngeal nerve : Do they differ by ethnicity ? *Revue Medicale Suisse*. Published online 2020.
  26. Noussios G, Chatzis I, Konstantinidis S, et al. The Anatomical Relationship of Inferior Thyroid Artery and Recurrent Laryngeal Nerve: A Review of the Literature and Its Clinical Importance. *Journal of Clinical Medicine Research*. Published online 2020. doi:10.14740/jocmr4296
  27. Henry BM, Vikse J, Graves MJ, et al. Variable relationship of the recurrent laryngeal nerve to the inferior thyroid artery: A meta-analysis and surgical implications. *Head and Neck*. Published online 2017. doi:10.1002/hed.24582
  28. Duran M. *The Recurrent and Superior Laryngeal Nerves*. (Randolph GW, ed.). Springer International Publishing; 2016. doi:10.1007/978-3-319-27727-1
  29. Henry BM, Vikse J, Graves MJ, et al. Extralaryngeal branching of the recurrent laryngeal nerve: a meta-analysis of 28,387 nerves. *Langenbeck's Archives of Surgery*. Published online 2016. doi:10.1007/s00423-016-1455-7
  30. Kamani D, Potenza AS, Cernea CR, Kamani Y v., Randolph GW. The nonrecurrent naryngeal nerve: Anatomic and electrophysiologic algorithm for reliable identification. *Laryngoscope*. Published online 2015. doi:10.1002/lary.24823
  31. Mehanna R, Murphy MS, Sheahan P. Thyroid Tubercle of Zuckerkandl Is More Consistently Present and Larger on the Right: A Prospective Series. *European Thyroid Journal*. 2014;3(1):38-42. doi:10.1159/000355823
  32. Bomeli S. *The Recurrent and Superior Laryngeal Nerves*. (Randolph GW, ed.). Springer International Publishing; 2016. doi:10.1007/978-3-319-27727-1
  33. Gurleyik E, Dogan S, Cetin F. Coexistence of Right Nonrecurrent Nerve and Bifurcated Recurrent Laryngeal Nerve Pointed by Zuckerkandl's Tubercle. *Cureus*. Published online 2017. doi:10.7759/cureus.1078
  34. Barczyński M, Freeman JL, Cernea CR. External branch of superior laryngeal nerve (EBSLN) anatomic classification. In: *The Recurrent and Superior Laryngeal Nerves*. Springer International Publishing; 2016:187-195. doi:10.1007/978-3-319-27727-1\_16
  35. Barczyński M, Randolph GW, Cernea CR, et al. External branch of the superior laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International neural monitoring study Group standards guideline statement. *Laryngoscope*. Published online 2013. doi:10.1002/lary.24301
  36. Cheruiyot I, Kipkorir V, Henry BM, et al. Surgical anatomy of the external branch of the superior

- laryngeal nerve: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery*. Published online 2018. doi:10.1007/s00423-018-1723-9
37. Menon RR, Murali S, Gopalakrishnan Nair C, Babu MJC, Jacob P. Correlation between the cernea classification of external branch of superior laryngeal nerve in relation to the ultrasound-based volume of thyroid gland. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. Published online 2017. doi:10.4103/ijem.IJEM\_230\_17
  38. Dionigi G, Kim HY, Randolph GW, et al. Prospective validation study of Cernea classification for predicting EMG alterations of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Surgery Today*. Published online 2016. doi:10.1007/s00595-015-1245-9
  39. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, Dutra A, Hojaij FC, dos Santos LRM. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head & Neck*. 1992;14(5):380-383. doi:10.1002/hed.2880140507
  40. Friedman M, Wilson MN, Ibrahim H. Superior laryngeal nerve identification and preservation in thyroidectomy. *Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. Published online 2009. doi:10.1016/j.otot.2009.02.010
  41. Selvan B, Babu S, Paul MJ, Abraham D, Samuel P, Nair A. Mapping the compound muscle action potentials of cricothyroid muscle using electromyography in thyroid operations: A novel method to clinically type the external branch of the superior laryngeal nerve. *Annals of Surgery*. Published online 2009. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b17342
  42. Ruchała M. *Choroby Tarczycy u Mężczyzn*. Termedia; 2019. Accessed November 12, 2020. <https://www.termedia.pl/Ksiazka/-277>
  43. Milewicz A. *Endokrynologia Kliniczna*. Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne; 2012.
  44. 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
  45. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals of Internal Medicine*. Published online 1997. doi:10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00009
  46. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *European Journal of Clinical Investigation*. Published online 2009. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x
  47. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *European Thyroid Journal*. Published online 2020. doi:10.1159/000508484
  48. Wartofsky L. The Thyroid Nodule: Evaluation, Risk of Malignancy, and Management. In: *Thyroid Cancer*. Springer New York; 2016:257-275. doi:10.1007/978-1-4939-3314-3\_20
  49. Sharma A, Stan MN. Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(6):1048-1064. doi:10.1016/j.mayocp.2018.10.011
  50. Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, et al. Wpływ palenia papierosów na tarczycę — aktualizacja. *Endokrynologia Polska*. Published online 2014. doi:10.5603/ep.2014.0008
  51. Sawicka-Gutaj N, Ziółkowska P, Sowiński J, et al. Recurrent goiter: Risk factors, patient quality of life, and efficacy of radioiodine therapy. *Polish Archives of Internal Medicine*. Published online 2019. doi:10.20452/pamw.4383
  52. Wu X, Gao L, Guo X, et al. GH, IGF-1, and Age Are Important Contributors to Thyroid Abnormalities in Patients with Acromegaly. *International Journal of Endocrinology*. Published online 2018. doi:10.1155/2018/6546832
  53. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European thyroid



- association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. Published online 2018. doi:10.1159/000490384
54. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. Published online 2011. doi:10.1089/thy.2010.0417
  55. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: A global overview. *Nature Reviews Endocrinology*. Published online 2013. doi:10.1038/nrendo.2013.193
  56. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*. Published online 2010. doi:10.1038/nrendo.2010.105
  57. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. Published online 2016. doi:10.1089/thy.2016.0229
  58. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. Longo DL, ed. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(16):1552-1565. doi:10.1056/NEJMra1510030
  59. Nyström HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. *Clinical Endocrinology*. Published online 2013. doi:10.1111/cen.12060
  60. McLeod DSA, Caturegli P, Cooper DS, Matos PG, Hutfless S. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. Published online 2014. doi:10.1001/jama.2013.285606
  61. Rapoport B, McLachlan SM. TSH receptor cleavage into subunits and shedding of the A-subunit; a molecular and clinical perspective. *Endocrine Reviews*. Published online 2016. doi:10.1210/er.2015-1098
  62. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clinical Endocrinology*. Published online 2016. doi:10.1111/cen.12688
  63. Strieder TGA, Prummel MF, Tijssen JGP, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clinical Endocrinology*. Published online 2003. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01862.x
  64. LAURBERG P, PEDERSEN KM, VESTERGAARD H, SIGURDSSON G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark a. *Journal of Internal Medicine*. Published online 1991. doi:10.1111/j.1365-2796.1991.tb00368.x
  65. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: A population-based twin case-control study. *Archives of Internal Medicine*. Published online 2000. doi:10.1001/archinte.160.5.661
  66. Al-Shoumer K, Gharib H. Hyperthyroidism: Toxic Nodular Goiter and Graves Disease. In: Randolph GW, ed. *The Surgery of the Thyroid and Parathyroid Gland*. 2nd ed. Elsevier; 2013:52-59. doi:10.13140/2.1.1259.5843
  67. Inaba H, de Groot LJ, Akamizu T. Thyrotropin receptor epitope and human leukocyte antigen in Graves' disease. *Frontiers in Endocrinology*. Published online 2016. doi:10.3389/fendo.2016.00120
  68. Araki N, Iida M, Amino N, et al. Rapid Bioassay for Detection of Thyroid-Stimulating Antibodies Using Cyclic Adenosine Monophosphate-Gated Calcium Channel and Aequorin. *European Thyroid Journal*. Published online 2015. doi:10.1159/000371740

69. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. Published online 2017. doi:10.1089/thy.2016.0457
70. Figge JJ. Epidemiology of Thyroid Cancer. In: *Thyroid Cancer*. Springer New York; 2016:9-15. doi:10.1007/978-1-4939-3314-3\_2
71. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. The American association of endocrine surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Annals of Surgery*. Published online 2020. doi:10.1097/SLA.0000000000003580
72. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. Published online 2014. doi:10.1001/jamaoto.2014.1
73. Howlander N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2017. Published online 2020. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/)
74. Goodman MT, Yoshizawa CN, Kolonel LN. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer*. Published online 1988. doi:10.1002/1097-0142(19880315)61:6<1272::AID-CNCR2820610636>3.0.CO;2-8
75. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Published online 2018. doi:10.3322/caac.21442
76. Wojtczak B, Kaliszewski K, Binko M, et al. Thyroid oncology in pregnancy. *Annals of Thyroid*. Published online 2020. doi:10.21037/aot-2020-rcmtt-02
77. Kuo C-Y, Yang P-S, Chien M-N, Cheng S-P. Preoperative Factors Associated with Extrathyroidal Extension in Papillary Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal*. 2020;9(5):256-262. doi:10.1159/000506474
78. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *Journal of Cancer Epidemiology*. Published online 2013. doi:10.1155/2013/965212
79. Lloyd R v, Osamura YR, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. *WHO Press*. Published online 2017.
80. Gopal RK, Kübler K, Calvo SE, et al. Widespread Chromosomal Losses and Mitochondrial DNA Alterations as Genetic Drivers in Hürthle Cell Carcinoma. *Cancer Cell*. Published online 2018. doi:10.1016/j.ccell.2018.06.013
81. Volante M, Papotti M. Poorly differentiated thyroid carcinoma: 5 years after the 2004 WHO classification of endocrine tumours. *Endocrine Pathology*. Published online 2010. doi:10.1007/s12022-009-9100-4
82. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. Published online 2015. doi:10.1089/thy.2014.0335
83. Sharma A, Jasim S, Reading CC, et al. Clinical Presentation and Diagnostic Challenges of Thyroid Lymphoma: A Cohort Study. *Thyroid*. Published online 2016. doi:10.1089/thy.2016.0095
84. Jarzab B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, et al. Guidelines of polish national societies diagnostics and treatment of thyroid carcinoma 2018 update. *Endokrynologia Polska*. Published online 2018. doi:10.5603/EP.2018.0014
85. Jarzab B, Dedecjus M, Handkiewicz-Junak D, et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy. *Endokrynologia Polska*. 2016;67(1):74-145. doi:10.5603/EP.2016.0011
86. Puxeddu E, Tallini G, Vanni R. What Is New in Thyroid Cancer: The Special Issue of the Journal Cancers. *Cancers*. 2020;12(10):3036. doi:10.3390/cancers12103036
87. Lewiński A, Zygmunt A. *Diagnostyka Czynnościowa Zaburzeń Hormonalnych z Elementami Diagnostyki Różnicowej*. Czelej; 2011.

88. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of Routine Measurement of Serum Calcitonin on the Diagnosis and Outcome of Medullary Thyroid Cancer: Experience in 10,864 Patients with Nodular Thyroid Disorders. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Published online 2004. doi:10.1210/jc.2003-030550
89. Niedziela M, Handkiewicz-Junak D, Małecka-Tendera E, et al. Polskie rekomendacje diagnostyki i leczenia zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci. *Endokrynologia Polska*. 2016;67(6):628-642. doi:10.5603/EP.2016.0072
90. Na DG, Baek JH, Sung JY, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System Risk Stratification of Thyroid Nodules: Categorization Based on Solidity and Echogenicity. *Thyroid*. Published online 2016. doi:10.1089/thy.2015.0460
91. Tang AL, Falciglia M, Yang H, Mark JR, Steward DL. Validation of American Thyroid Association Ultrasound Risk Assessment of Thyroid Nodules Selected for Ultrasound Fine-Needle Aspiration. *Thyroid*. Published online 2017. doi:10.1089/thy.2016.0555
92. Kwak JY. Thyroid ultrasonography for personalized approach at thyroid nodules. *Endocrine*. 2016;52(2):181-182. doi:10.1007/s12020-016-0885-x
93. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: Validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World Journal of Surgery*. Published online 2007. doi:10.1007/s00268-007-9224-y
94. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: Comparison of ultrasound imaging and CT. *American Journal of Roentgenology*. Published online 2009. doi:10.2214/AJR.09.2386
95. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope*. Published online 2011. doi:10.1002/lary.21227
96. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European Thyroid Journal*. Published online 2017. doi:10.1159/000478927
97. Zhang J, Liu BJ, Xu HX, et al. Prospective validation of an ultrasound-based thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) on 3980 thyroid nodules. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. Published online 2015.
98. Kumbhar SS, O'Malley RB, Robinson TJ, et al. Why thyroid surgeons are frustrated with radiologists: Lessons learned from pre- and postoperative US. *Radiographics*. Published online 2016. doi:10.1148/rg.2016150250
99. Wong KP, Au KP, Lam S, Lang BHH. Lessons Learned after 1000 Cases of Transcutaneous Laryngeal Ultrasound (TLUSG) with Laryngoscopic Validation: Is There a Role of TLUSG in Patients Indicated for Laryngoscopic Examination before Thyroidectomy? In: *Thyroid*. ; 2017. doi:10.1089/thy.2016.0407
100. Kandil E, Deniwar A, Noureldine SI, et al. Assessment of vocal fold function using transcutaneous laryngeal ultrasonography and flexible laryngoscopy. In: *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. ; 2016. doi:10.1001/jamaoto.2015.2795
101. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology*. Published online 2012. doi:10.1148/radiol.11110839
102. Azizi G, Keller J, Lewis M, Puett D, Rivenbark K, Malchoff C. Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: A prospective study. *Thyroid*. Published online 2013. doi:10.1089/thy.2012.0227

103. Moon HJ, Kim EK, Yoon JH, Kwak JY. Differences in the Diagnostic Performances of Staging US for Thyroid Malignancy According to Experience. *Ultrasound in Medicine and Biology*. Published online 2012. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2012.01.002
104. Katz SC, Shaha A. PET-Associated Incidental Neoplasms of the Thyroid. *Journal of the American College of Surgeons*. Published online 2008. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.02.013
105. Miller JM, Hamburger JI, Kini SR. The impact of needle biopsy on the preoperative diagnosis of thyroid nodules. *Henry Ford Hospital Medical Journal*. 1980;28(2-3):145-148. Accessed November 12, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7287509/>
106. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the national cancer institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. In: *Diagnostic Cytopathology*. Vol 36. Diagn Cytopathol; 2008:425-437. doi:10.1002/dc.20830
107. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. Published online 2017. doi:10.1089/thy.2017.0500
108. Alshaikh S, Harb Z, Aljufairi E, Almahari SA. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. *CytoJournal*. Published online 2018. doi:10.4103/cytojournal.cytojournal\_32\_17
109. Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer*. Published online 1989. doi:10.1002/1097-0142(19890215)63:4<718::AID-CNCR2820630420>3.0.CO;2-N
110. Agrawal S. Diagnostic accuracy and role of fine needle aspiration cytology in management of thyroid nodules. *Journal of Surgical Oncology*. 1995;58(3):168-172. doi:10.1002/jso.2930580306
111. Clark DP, Faquin WC. *Thyroid Cytopathology*. Vol 8. Springer US; 2010. doi:10.1007/978-1-4419-5954-6
112. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis. *Acta Cytologica*. Published online 2012. doi:10.1159/000339959
113. Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, et al. Thyroid nodules ( $\geq 4$  cm): Can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World Journal of Surgery*. Published online 2014. doi:10.1007/s00268-013-2261-9
114. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery*. Published online 2007. doi:10.1016/j.surg.2007.08.012
115. Albuja-Cruz MB, Goldfarb M, Gondek SS, Allan BJ, Lew JI. Reliability of fine-needle aspiration for thyroid nodules greater than or equal to 4 cm. *Journal of Surgical Research*. Published online 2013. doi:10.1016/j.jss.2012.06.030
116. Gan TRX, Nga ME, Lum JHY, et al. Thyroid cytology—nuclear versus architectural atypia within the “Atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance” Bethesda category have significantly different rates of malignancy. *Cancer Cytopathology*. Published online 2017. doi:10.1002/cncy.21823
117. Cappelli C, Pirola I, Agosti B, et al. Complications after fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 7449 consecutive thyroid nodules. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Published online 2017. doi:10.1016/j.bjoms.2016.11.321
118. The Operative Story of Goitre. The Author’s Operation. *Journal of the American Medical Association*. 1920;74(10):693. doi:10.1001/jama.1920.02620100053037
119. Shedd DP, Burget GC. Identification of the Recurrent Laryngeal Nerve: Electrical Method for Evaluation in the Human. *Archives of Surgery*. Published online 1966. doi:10.1001/archsurg.1966.01320240049010

120. Chand G, Johri G. Extracervical endoscopic thyroid surgery via Bilateral Axillo-Breast approach (BABA). *Journal of Minimal Access Surgery*. 2020;16(2):190. doi:10.4103/jmas.JMAS\_260\_18
121. Anuwong A, Sasanakietkul T, Jitpratoom P, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): indications, techniques and results. *Surgical Endoscopy*. 2018;32(1):456-465. doi:10.1007/s00464-017-5705-8
122. Lang BHH, Ng SH, Wong KP. Pain and surgical outcomes with and without neck extension in standard open thyroidectomy: A prospective randomized trial. *Head and Neck*. Published online 2015. doi:10.1002/hed.23611
123. Liddy W, Bonilla-Velez J, Triponez F, Kamani D, Randolph G. Principles in Thyroid Surgery. In: Randolph GW, ed. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Elsevier; 2021:272-293.e5. doi:10.1016/B978-0-323-66127-0.00031-4
124. Jatzko GR, Lisborg PH, Muller MG, Wette VM. Recurrent nerve palsy after thyroid operations - Principal nerve identification and a literature review. *Surgery*. Published online 1994.
125. Jeannon JP, Orabi AA, Bruch GA, Abdalsalam HA, Simo R. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: A systematic review. *International Journal of Clinical Practice*. Published online 2009. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01875.x
126. Randolph GW, Dralle H. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International standards guideline statement. *Laryngoscope*. Published online 2011. doi:10.1002/lary.21119
127. Cossa A, Castagnola G, Romeo G, Bellucci M, Nigri G, Bellotti C. Utility of intraoperative neuromonitoring in detecting recurrent nerve's anatomical anomalies during thyroidectomy. *Endocrine*. Published online 2020. doi:10.1007/s12020-020-02345-x
128. Deniwar A. Electrophysiological neuromonitoring of the laryngeal nerves in thyroid and parathyroid surgery: A review. *World Journal of Experimental Medicine*. Published online 2015. doi:10.5493/wjem.v5.i2.120
129. Zhang D, Pino A, Caruso E, Dionigi G, Sun H. Neural monitoring in thyroid surgery is here to stay. *Gland Surgery*. Published online 2020. doi:10.21037/gs.2019.10.24
130. Schneider R, Machens A, Randolph G, Kamani D, Lorenz K, Dralle H. Impact of continuous intraoperative vagus stimulation on intraoperative decision making in favor of or against bilateral surgery in benign goiter. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Published online 2019. doi:10.1016/j.beem.2019.06.001
131. Stankovic P, Wittlinger J, Georgiew R, Dominas N, Hoch S, Wilhelm T. Continuous intraoperative neuromonitoring (cIONM) in head and neck surgery—a review. *HNO*. 2020;68(S2):86-92. doi:10.1007/s00106-020-00824-1
132. Fundakowski CE, Hales NW, Agrawal N, et al. Surgical management of the recurrent laryngeal nerve in thyroidectomy: American Head and Neck Society Consensus Statement. *Head and Neck*. Published online 2018. doi:10.1002/hed.24928
133. Wojtczak B, Sutkowski K, Kaliszewski K, Głód M, Barczyński M. Experience with intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve improves surgical skills and outcomes of non-monitored thyroidectomy. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2017;402(4). doi:10.1007/s00423-016-1449-5
134. Wojtczak B, Kaliszewski K, Sutkowski K, Głód M, Barczyński M. The learning curve for intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2017;402(4). doi:10.1007/s00423-016-1438-8
135. Wojtczak B, Sutkowski K, Kaliszewski K, Barczyński M, Bolanowski M. Thyroid reoperation using intraoperative neuromonitoring. *Endocrine*. Published online 2017. doi:10.1007/s12020-017-1443-x
136. Schneider R, Randolph GW, Dionigi G, et al. International neural monitoring study group

- guideline 2018 part I: Staging bilateral thyroid surgery with monitoring loss of signal. *Laryngoscope*. Published online 2018. doi:10.1002/lary.27359
137. Wu CW, Dionigi G, Barczynski M, et al. International neuromonitoring study group guidelines 2018: Part II: Optimal recurrent laryngeal nerve management for invasive thyroid cancer—incorporation of surgical, laryngeal, and neural electrophysiologic data. *Laryngoscope*. Published online 2018. doi:10.1002/lary.27360
138. Serpell JW, Yeung MJ, Grodski S. The motor fibers of the recurrent laryngeal nerve are located in the anterior extralaryngeal branch. *Annals of Surgery*. Published online 2009. doi:10.1097/SLA.0b013e31819ed9a4
139. Lorenz K, Raffaelli M, Barczyński M, Lorente-Poch L, Sancho J. Volume, outcomes, and quality standards in thyroid surgery: an evidence-based analysis—European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. *Langenbeck's Archives of Surgery*. Published online 2020. doi:10.1007/s00423-020-01907-x
140. Stager S v. Vocal fold paresis: Etiology, clinical diagnosis and clinical management. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. Published online 2014. doi:10.1097/MOO.000000000000112
141. Syamal MN, Benninger MS. Vocal fold paresis: A review of clinical presentation, differential diagnosis, and prognostic indicators. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. Published online 2016. doi:10.1097/MOO.0000000000000259
142. Varaldo E, Ansaldo GL, Mascherini M, Cafiero F, Minuto MN. Neurological complications in thyroid surgery: A surgical point of view on laryngeal nerves. *Frontiers in Endocrinology*. Published online 2014. doi:10.3389/fendo.2014.00108
143. Hayward NJ, Grodski S, Yeung M, Johnson WR, Serpell J. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery: A review. *ANZ Journal of Surgery*. Published online 2013. doi:10.1111/j.1445-2197.2012.06247.x
144. Sittel C, Stennert E. Prognostic value of electromyography in acute peripheral facial nerve palsy. *Otology and Neurotology*. Published online 2001. doi:10.1097/00129492-200101000-00019
145. Leder SB, Ross DA. Incidence of vocal fold immobility in patients with dysphagia. *Dysphagia*. Published online 2005. doi:10.1007/s10350-005-0002-4
146. Ollivere B, Duce K, Rowlands G, Harrison P, O'Reilly BJ. Swallowing dysfunction in patients with unilateral vocal fold paralysis: Aetiology and outcomes. *Journal of Laryngology and Otology*. Published online 2006. doi:10.1017/S0022215105003567
147. Snyder SK, Lairmore TC, Hendricks JC, Roberts JW. Elucidating Mechanisms of Recurrent Laryngeal Nerve Injury During Thyroidectomy and Parathyroidectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. Published online 2008. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.017
148. Dzodic R, Markovic I, Santrac N, Buta M, Djuricic I, Lukic S. Recurrent Laryngeal Nerve Liberations and Reconstructions: A Single Institution Experience. *World Journal of Surgery*. Published online 2016. doi:10.1007/s00268-015-3305-0
149. Sancho JJ, Pascual-Damieta M, Pereira JA, Carrera MJ, Fontané J, Sitges-Serra A. Risk factors for transient vocal cord palsy after thyroidectomy. In: *British Journal of Surgery*. ; 2008. doi:10.1002/bjs.6173
150. Dionigi G, Boni L, Rovera F, Rausei S, Castelnuovo P, Dionigi R. Postoperative laryngoscopy in thyroid surgery: Proper timing to detect recurrent laryngeal nerve injury. *Langenbeck's Archives of Surgery*. Published online 2010. doi:10.1007/s00423-009-0581-x
151. Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, Bigenzahn W. Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope*. Published online 2002. doi:10.1097/00005537-200201000-00022

152. Higgins TS, Gupta R, Ketcham AS, Sataloff RT, Wadsworth JT, Sinacori JT. Recurrent laryngeal nerve monitoring versus identification alone on post-thyroidectomy true vocal fold palsy: A meta-analysis. *Laryngoscope*. Published online 2011. doi:10.1002/lary.21578
153. *Scandinavian Quality Register for Thyroid and Parathyroid Surgery Incorporating Adrenal Surgery; Annual Report 2011.*; 2011.
154. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: Prospective multicenter study in Germany. In: *World Journal of Surgery*. ; 2000. doi:10.1007/s002680010221
155. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, et al. Complications to thyroid surgery: Results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbeck's Archives of Surgery*. Published online 2008. doi:10.1007/s00423-008-0366-7
156. Toniato A, Boschin IM, Piotto A, et al. Complications in thyroid surgery for carcinoma: One institution's surgical experience. *World Journal of Surgery*. Published online 2008. doi:10.1007/s00268-007-9362-2
157. Echternach M, Maurer C, Mencke T, Schilling M, Verse T, Richter B. Laryngeal complications after thyroidectomy is it always the surgeon? *Archives of Surgery*. Published online 2009. doi:10.1001/archsurg.2008.530
158. Barczyński M, Konturek A, Pragacz K, Papier A, Stopa M, Nowak W. Intraoperative nerve monitoring can reduce prevalence of recurrent laryngeal nerve injury in thyroid reoperations: Results of a retrospective cohort study. *World Journal of Surgery*. Published online 2014. doi:10.1007/s00268-013-2260-x
159. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery*. Published online 2004. doi:10.1016/j.surg.2004.07.018
160. Barczyński M, Konturek A, Cichoń S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *British Journal of Surgery*. Published online 2009. doi:10.1002/bjs.6417
161. Cirocchi R, Arezzo A, D'Andrea V, et al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online 2019. doi:10.1002/14651858.CD012483.pub2
162. Wang K, Cai H, Kong D, Cui Q, Zhang D, Wu G. The Identification, Preservation and Classification of the External Branch of the Superior Laryngeal Nerve in Thyroidectomy. *World Journal of Surgery*. Published online 2017. doi:10.1007/s00268-017-4046-z
163. Uludag M, Aygun N, Kartal K, Besler E, Isgor A. Is intraoperative neural monitoring necessary for exploration of the superior laryngeal nerve? In: *Surgery (United States)*. ; 2017. doi:10.1016/j.surg.2016.10.026
164. Dionigi G, Barczynski M, Chiang FY, et al. Why monitor the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery? *Journal of Endocrinological Investigation*. Published online 2010. doi:10.1007/BF03350349
165. Randolph GW, Sritharan N, Song P, Franco R, Kamani D, Woodson G. Thyroidectomy in the professional singer-neural monitored surgical outcomes. *Thyroid*. Published online 2015. doi:10.1089/thy.2014.0467
166. Kim SJ, Lee KE, Oh BM, et al. Intraoperative neuromonitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve during robotic thyroid surgery: A preliminary prospective study. *Annals of Surgical Treatment and Research*. Published online 2015. doi:10.4174/astr.2015.89.5.233
167. Zhou B, Zhai Y, Hei H, et al. The strap intermuscular approach can significantly increase the exposure rate of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroid surgery.

- Surgical Oncology*. Published online 2020. doi:10.1016/j.suronc.2020.08.004
168. Stojadinovic A, Shaha AR, Orlikoff RF, et al. Prospective functional voice assessment in patients undergoing thyroid surgery. *Annals of Surgery*. Published online 2002. doi:10.1097/00000658-200212000-00015
  169. Sinagra DL, Montesinos MR, Tacchi VA, et al. Voice changes after thyroidectomy without recurrent laryngeal nerve injury. *Journal of the American College of Surgeons*. Published online 2004. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2004.06.020
  170. Netto IDP, Fae A, Vartanian JG, et al. Voice and vocal self-assessment after thyroidectomy. *Head and Neck*. Published online 2006. doi:10.1002/hed.20480
  171. Sielska-Badurek E, Rzepakowska A, Sobol M, Osuch-Wójcikiewicz E, Niemczyk K. Adaptation and Validation of the Voice-Related Quality of Life Measure Into Polish. *Journal of Voice*. Published online 2016. doi:10.1016/j.jvoice.2015.11.014
  172. Portone CR, Hapner ER, McGregor L, Otto K, Johns MM. Correlation of the Voice Handicap Index (VHI) and the Voice-Related Quality of Life Measure (V-RQOL). *Journal of Voice*. Published online 2007. doi:10.1016/j.jvoice.2006.06.001
  173. Hogikyan ND, Sethuraman G. Validation of an instrument to measure voice-related quality of life (V-RQOL). *Journal of Voice*. Published online 1999. doi:10.1016/S0892-1997(99)80010-1
  174. Spataro EA, Grindler DJ, Paniello RC. Etiology and time to presentation of unilateral vocal fold paralysis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2014;151(2):286-293. doi:10.1177/0194599814531733
  175. Rosenthal LHS, Benninger MS, Deeb RH. Vocal fold immobility: A longitudinal analysis of etiology over 20 years. *Laryngoscope*. 2007;117(10):1864-1870. doi:10.1097/MLG.0b013e3180de4d49
  176. Takano S, Nito T, Tamaruya N, Kimura M, Tayama N. Single institutional analysis of trends over 45 years in etiology of vocal fold paralysis. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39(6):597-600. doi:10.1016/j.anl.2012.02.001
  177. Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al. American association of clinical endocrinologists and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Practice*. 2006;12(1):63-102. doi:10.4158/ep.12.1.63
  178. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: Diagnosis and management. *Medical Journal of Australia*. 2018;209(2):92-98. doi:10.5694/mja17.01204
  179. Wartofsky L, van Nostrand D. *Thyroid Cancer*. 3rd ed. (Wartofsky L, van Nostrand D, eds.). Springer New York; 2016. doi:10.1007/978-1-4939-3314-3
  180. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of Thyroid Surgery: Analysis of a Multicentric Study on 14,934 Patients Operated on in Italy over 5 Years. *World Journal of Surgery*. 2004;28(3):271-276. doi:10.1007/s00268-003-6903-1
  181. Chen HC, Pei YC, Fang TJ. Risk factors for thyroid surgery-related unilateral vocal fold paralysis. *Laryngoscope*. 2019;129(1):275-283. doi:10.1002/lary.27336
  182. Sittel C, Stennert E, Thumfart WF, Dapunt U, Eckel HE. Prognostic value of laryngeal electromyography in vocal fold paralysis. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2001;127(2):155-160. doi:10.1001/archotol.127.2.155
  183. Chadwick D, Kinsman R, Walton P. *British Association of Endocrine & Thyroid Surgeons Fourth National Audit Report 2012.*; 2012.
  184. Randolph GW, Kamani D. The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: Voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery*. Published online 2006. doi:10.1016/j.surg.2005.08.009
  185. Scott-Coombes David. *The British Association of Endocrine Surgeons 2009: Third National Audit Report.*; 2009.



186. Vetshev PS, Yankin PL, Zhivotov VA, Poddubniy EI, Drozhzhin AY, Prokhorov VD. Risk factors and prognosis of voice disorders after surgical treatment of thyroid and parathyroid diseases. *Khirurgiiia*. 2019;(4):5-14. doi:10.17116/hirurgia20190415
187. Testini M, Gurrado A, Bellantone R, et al. Recurrent laryngeal nerve palsy and substernal goiter. An Italian multicenter study. *Journal of Visceral Surgery*. 2014;151(3):183-189. doi:10.1016/j.jvisc Surg.2014.04.006
188. Li W, Li H, Zhang S, Tao Y, Wang X, Cheng J. To explore the risk factors and preventive measures affecting the treatment of retrosternal goiter: An observational study. *Medicine*. 2020;99(44):e23003. doi:10.1097/MD.00000000000023003
189. Ríos-Zambudio A, Rodríguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Annals of Surgery*. 2004;240(1):18-25. doi:10.1097/01.sla.0000129357.58265.3c
190. Testini M, Gurrado A, Avenia N, et al. Does mediastinal extension of the goiter increase morbidity of total thyroidectomy? A multicenter study of 19,662 patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(8):2251-2259. doi:10.1245/s10434-011-1596-4
191. Sancho JJ, Kraimps JL, Sanchez-Blanco JM, et al. Increased mortality and morbidity associated with thyroidectomy for intrathoracic goiters reaching the carina tracheae. *Archives of Surgery*. 2006;141(1):82-85. doi:10.1001/archsurg.141.1.82
192. Hanson MA, Shaha AR, Wu JX. Surgical approach to the substernal goiter. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;33(4). doi:10.1016/j.beem.2019.101312
193. Caulley L, Johnson-Obaseki S, Luo L, Javidnia H. Risk factors for postoperative complications in total thyroidectomy. In: *Medicine (United States)*. Vol 96. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. doi:10.1097/MD.00000000000005752
194. Gunn A, Oyekunle T, Stang M, Kazaure H, Scheri R. Recurrent Laryngeal Nerve Injury After Thyroid Surgery: An Analysis of 11,370 Patients. *Journal of Surgical Research*. 2020;255:42-49. doi:10.1016/j.jss.2020.05.017
195. Heikkinen M, Mäkinen K, Penttilä E, et al. Incidence, Risk Factors, and Natural Outcome of Vocal Fold Paresis in 920 Thyroid Operations with Routine Pre- and Postoperative Laryngoscopic Evaluation. *World Journal of Surgery*. 2019;43(9):2228-2234. doi:10.1007/s00268-019-05021-y
196. di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*. 2016;388(10046):776-786. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1
197. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;316(2):165-171. doi:10.1016/j.mce.2009.06.005
198. Engeland A, Tretli S, Akslen LA, Bjørge T. Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women. *British Journal of Cancer*. 2006;95(3):366-370. doi:10.1038/sj.bjc.6603249
199. Canu GL, Medas F, Cappellacci F, et al. Can thyroidectomy be considered safe in obese patients? A retrospective cohort study. *BMC Surgery*. 2020;20(1). doi:10.1186/s12893-020-00939-w
200. Trésallet C, Seman M, Tissier F, et al. The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass indices. *Surgery (United States)*. 2014;156(5):1145-1152. doi:10.1016/j.surg.2014.04.020
201. Hermann M, Keminger K, Kober F, Nekahm D. Risk factors for recurrent nerve paralysis. A statistical analysis of 7566 operations for goiter. *Chirurg*. 1991;62(3):182-187. Accessed April 6, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2036893/>

202. Lynch J, Parameswaran R. Management of unilateral recurrent laryngeal nerve injury after thyroid surgery: A review. *Head and Neck*. 2017;39(7):1470-1478. doi:10.1002/hed.24772
203. Eisele DW. Intraoperative electrophysiologic monitoring of the recurrent laryngeal nerve. *Laryngoscope*. 1996;106(4):443-449. doi:10.1097/00005537-199604000-00010
204. Pisanu A, Porceddu G, Podda M, Cois A, Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. *Journal of Surgical Research*. 2014;188(1):152-161. doi:10.1016/j.jss.2013.12.022
205. Chan WF, Lang BHH, Lo CY. The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: A comparative study on 1000 nerves at risk. *Surgery*. 2006;140(6):866-873. doi:10.1016/j.surg.2006.07.017
206. Staubitz JI, Watzka F, Poplawski A, et al. Effect of intraoperative nerve monitoring on postoperative vocal cord palsy rates after thyroidectomy: European multicentre registry-based study. *BJS open*. 2020;4(5):821-829. doi:10.1002/bjs5.50310
207. Schneider R, Machens A, Lorenz K, Dralle H. Intraoperative nerve monitoring in thyroid surgery - Shifting current paradigms. *Gland Surgery*. 2020;9(Suppl 2):S120-S128. doi:10.21037/gs.2019.11.04
208. Kielar M. Neuromonitoring Nerwów Krtaniowych. *Służba Zdrowia* nr 60-68. Published online 2011:70-72.
209. Meltzer C, Hull M, Sundang A, Adams JL. Association between Annual Surgeon Total Thyroidectomy Volume and Transient and Permanent Complications. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2019;145(9):830-837. doi:10.1001/jamaoto.2019.1752
210. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, et al. Is there a minimum number of thyroidectomies a surgeon should perform to optimize patient outcomes? *Annals of Surgery*. 2017;265(2):402-407. doi:10.1097/SLA.0000000000001688
211. Aspinall S, Oweis D, Chadwick D. Effect of surgeons' annual operative volume on the risk of permanent Hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve palsy and Haematoma following thyroidectomy: analysis of United Kingdom registry of endocrine and thyroid surgery (UKRETS). *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2019;404(4):421-430. doi:10.1007/s00423-019-01798-7