



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Bruk av Bethesda-systemet for rapportering av finnålscytologi fra lesjoner i skjoldbruskkjertelen ved UNN Tromsø

En retrospektiv kvalitetsstudie

Silje Susanne Pedersen MK - 12

Med - 3950 masteroppgaven

profesjonsstudiet i medisin ved UIT, Norges arktiske universitet, juni 2017



Veileder: Marit Helene Hansen, overlege ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon, Avdeling for urologi og endokrinkirurgi, UNN

Biveileder: Oddrun Kolstad, overlege ved klinisk patologi, diagnostisk klinikk, UNN

Forordet

Dette er en retrospektiv kvalitetsstudie. Hensikten med studien var å vurdere bruk av Bethesda-systemet for klassifikasjon av finnåls cytologi (FNC) fra lesjoner i thyroidea som beslutningsgrunnlag for behandling av knuter i thyroidea etter innføring av metoden ved UNN Tromsø i februar 2013.

Prosjektets forhistorie

Det har vært et behov for å standardisere cytologibeskrivelsene fra thyroidea for å bedre diagnostikken og kommunikasjon mellom endokrinologer, kirurger, patologer og andre helsearbeidere. I 2007 under "National Cancer institutter Thyroid Fine Needle Aspirasjon State of The Science Conference" holdt i Bethesda ble *Bethesda-systemet for rapportering av finnåls cytologi fra lesjoner i thyroidea* foreslått som standardisert beskrivelse av cytologisvar. Systemet var inspirert av Bethesda-systemet for rapportering av cervikal cytologi.

Etter innføring av metoden ved UNN Tromsø i 2013 var det et ønske å vurdere bruk av systemet basert på deres egne data. Marit Helene Hansen, overlege og endokrinkirurg ved endokrinkirurgisk seksjon presenterte problemstillingen i tema for masteroppgaver på fronter. Jeg synes beskrivelsen av prosjektets problemstilling virket svært konkret, hvor en var garantert et resultat uansett utfall. I tillegg var temaet interessant og svært aktuelt.

I arbeidsprosessen har det ikke vært behov for finansieringsmidler. Kun egen PC og dataprogrammet SPSS lastet ned ved hjelp av nøkkel for studenter ved UIT har vært benyttet. Innsamling av data fra pasientjournaler ble utført ved UNN Tromsø fra januar til april 2017. Marit Helene Hansen sendte søknad til personvernombudet og arrangerte jevnlig møter for veiledning. Oddrun Kolstad, overlege ved klinisk patologi har bidratt med veiledning, særlig ved spørsmål som omfatter histopatologi. I tillegg har begge veilederne vært svært behjelpelig i hele arbeidsprosessen med masteroppgaven.

Forkortelser

Anti-TPO - Anti-thyreoperoxidase

FLUS - Follikulære celler av usikker betydning

FNC - Finnåls cytologi

FT4 - Fritt T4

ID/U - Ikke diagnostisk/uegnet

PAP - Papanicolaou

SFN/FN - Suspekt på follikulær neoplasi/follikulær neoplasi

SM - Suspekt på malignitet

TSH - Thyroidea stimulerende hormon

Innholdsfortegnelse

1. SAMMENDRAG	4
2. INNLEDNING	5
2.1 EPIDEMIOLOGI	5
2.2 ETIOLOGI	5
2.3 DIAGNOSTIKK I PRIMÆRHELSETJENESTEN	6
2.4 ULTRALYDVEILEDET FNC	7
2.5 BETHESDA-SYSTEMET FOR RAPPORTERING AV FNC FRA LESJONER I THYROIDEA	8
3. MATERIALE OG METODE	11
3.1 INKLUSJONS OG EKSKLUSJONSKRITERIER	12
3.2 CYTOLOGI OG OPPFØLGENDE HISTOLOGI	12
3.3 PREOPERATIV ULTRALYDUNDERSØKELSE	13
4. RESULTATER	14
4.1 FREKVENSEN I DE RESPEKTIVE BETHESDA-KATEGORIENE BASERT PÅ DET TOTALE ANTALL FNC	14
4.2 INITIAL FNC, REPETERENDE PRØVE OG ENDELIG FNC	14
4.3 FREKVENSEN AV OPERASJONSTYPER I DE RESPEKTIVE BETHESDA-KATEGORIENE	16
4.4 ENDELIG DIAGNOSE GITT VED HISTOLOGISK UNDERSØKELSE	17
4.5 KORRELASJON MELLOM PREOPERATIV CYTOLOGI OG HISTOLOGI	17
4.6 PREOPERATIV ULTRALYDUNDERSØKELSE	18
5. DISKUSJON	19
6. KONKLUSJON	22
7. REFERANSER	23
8. TABELLER	25
9. FIGURER	35
10. EVALUERING AV UTVALGTE KILDER	37

1. Sammendrag

Bakgrunn: for studien var å vurdere bruk av Bethesda-klassifikasjonen som beslutningsgrunnlag for behandling av knuter i thyroidea ved UNN Tromsø.

Materiale og metode: Dette er en retrospektiv studie. Hovedkriteriet for at pasienter ble inkludert i studien var at de hadde en knute i thyroidea som hadde et preoperativt cytologisvar klassifisert i henhold til Bethesda-systemet, i tillegg til at pasientene var opererte slik at det forelå en histologisk beskrivelse av knuten. Det var 182 pasienter i alderen 19 til 95 år som ble inkludert i studien og det ble samlet inn data om cytologisvar, histologisvar, operasjonsdato og type, lymfeknuter, tumorstørrelse, om ultralydbilde var suspekt på malignitet og om cancer som tilfeldige funn. Det ble laget en oversikt over fordelingen av de cytologiske prøvene i hver Bethesda-kategori basert på det totale antallet FNC. Malignitetsrisiko i hver av de respektive kategoriene ble beregnet ved å benytte endelig preoperativ cytologisk prøve og endelig postoperativ histologisvar som gullstandard.

Resultater: Totalt ble registrert 256 FNC rapportert etter Bethesda-systemet. Fordelingen i de seks respektive kategoriene var som følger; 7,0% (18) var ID/U (Bethesda I), 19% (49) benigne (Bethesda II), 24% (61) FLUS (Bethesda III) 30% (76) SFN/FN (Bethesda IV) og 7% (19) SM (Bethesda V) og 13% (33) maligne (Bethesda VI). Risiko for malignitet var for cytologiske prøver forenlig med ID/U 0%, benigne 2,5%, FLUS 14,6%, SFN/FN 17,5%, og for maligne 97%.

Konklusjon: Resultatene viser en risiko for malignitet som korrelerer bra med estimert referanseverdi for malignitetsrisiko i de forskjellige Bethesda-kategoriene. Studien støtter opp om at bruk av Bethesda-systemet har gitt det multidisiplinære teamet som arbeider med thyroideasykdommer ved UNN Tromsø et bra beslutningsgrunnlag for indikasjon for kirurgi av knuter i thyroidea. Det har ført til en felles begrepsforståelse og kvalitetsheving.

2. Innledning

2.1 Epidemiologi

Knuter i thyroidea kan finnes hos opptil 67% i en befolkning ved hjelp av ultralydundersøkelse og hos 21% ved palpasjon (1). Insidensen av thyroideakarsinomer har i de siste tiårene vært økende (2). En av årsakene er økt bruk av billedundersøkelser av hode og halsregionen som fører til tilfeldig funn av knuter i thyroidea såkalte, *incidentalomer*. Samtidig som stadig forbedret kvalitet på preoperativ ultralyd og cytologisk undersøkelse av knutene fører til at flere pasienter med cancer selekteres for kirurgi (3).

Til tross for økende insidens er kreft i thyroidea relativt sjelden. I 2015 utgjorde thyroideacancer kun 0,6 % av alle krefttilfeller for menn og 1,7 % av alle krefttilfeller for kvinner (2). Samme året ble det diagnostisert 363 nye tilfeller av thyroideacancer i Norge (2). Sykdommen rammer flere kvinner enn menn, og omtrent halvparten av dem som rammes er under 50 år (2). Prognosene er stort sett gode 5 års overlevelse blant menn var i 2015 89,9% og 92,9% blant kvinner (2). Anaplastisk karsinom er en variant av thyroideacancer med dårligere prognose, men den er heldigvis sjelden (4).

2.2 Etiologi

Skjoldbruskkjertelen *på fagspråk kalt glandula thyroidea* – er et organ som er plassert på forsiden av halsen like nedenfor strupehodet. Den består av isthmus i midten med en lapp på hver side av isthmus, slik som vist i *figur 1*. Den viktigste funksjonen til thyroidea er å produsere stoffskiftehormonene T3 og T4, som regulerer stoffskiftet. Kjertelen produserer også et hormon som deltar i kalsiumreguleringen, *calsitonin*.

Thyroidea består hovedsakelig av to typer celler; follikkelceller og C-celler. Produksjon av stoffskiftehormonene T3 og T4 skjer i follikkelcellene og syntesen er avhengig av et daglig inntak av jod på 0,2 mg. I C-cellene produseres calsitonin som inngår i kalsiumreguleringen.

Thyroideacancer kan ha sitt utspring fra begge celletypene, men i 90% av tilfellene utgår de maligne svulstene fra follikkelcellene (4). De ulike krefttypene i thyroidea har følgende histopatologiske klassifikasjon, hvor henholdsvis 1 og 2 utgår fra follikkelceller og de resterende fra C-celler:

1. Papillært thyroideakarsinom (heretter omtalt som papillært karsinom)
2. Follikulært thyroideakarsinom FTC (heretter omtalt som follikulært karsinom)

3. Lite differensiert thyroideakarsinom
4. Udifferensierte anaplastiske thyroidea karsinom (heretter omtalt som anaplastisk karsinom)
5. Medullært thyroidea karsinomer (heretter omtalt som medullært karsinomer)
6. Andre

Papillære karsinomer er vanligst (70%), deretter follikulære karsinomer (15%) og medullære karsinomer (5-10%). Udifferensiert anaplastisk thyroideakarsinom og lite differensiert thyroideakarsinom samt andre er svært sjeldne (< 5%) (4). I tillegg kan metastase fra andre organer også forekomme i thyroidea. Metastaser utgjør 1,4% - 3% av thyroideacancer (5). Benigne knuter deles inn i tre hovedkategorier, neoplastiske (f.eks adenomer) og ikke-neoplastiske (f.eks knutet hyperplasi) og inflammatoriske (thyroiditt) (6).

2.3 Diagnostikk i primærhelsetjenesten

Thyroideacancer presenteres vanligvis ved at pasienten har en knute som kan palperes eller tilfeldig ved billedundersøkelse av hode-, og halsregionen.

Dersom knutene vokser til en viss størrelse kan både benigne og maligne knuter gi trykksymptomer og ømhet i halsområde og således føre til legekontakt. Veldig sjelden fører thyroideacancer til hormonelle symptomer (hypertyreose ved differensiert karsinom eller diaré ved medullært karsinom).

Avansert tumor kan gi symptomer fra omkringliggende strukturer som hes stemme, vanskeligheter med å svelge og puste, blodig hoste og smerte. Funn ved undersøkelse som kan indikere avansert tumor er at den er fiksert til underlaget og har økt i størrelse raskt. De overnevnte symptomene og funnene betegnes som alarmsymptomer og skal føre til rask utredning og behandlingsstart (8).

Ved anamnese er det viktig å spørre om familiær opphopning av kreft i skjoldbruskkjertelen, tidligere gjennomgått stråling i hode-, halsområdet, eller tidligere gjennomgått stråling av hele kroppen i forbindelse med beinmargstransplantasjon fordi antall tilfeller av thyroidea cancer er høyere blant disse pasientene (9). Ved palpabel knute hos pasienter som er yngre enn 30 år eller eldre enn 60 år, bør utredningen skje raskt, da forekomsten av malignitet i thyroidea er høyere i disse aldersgruppene (9).

Klinisk undersøkelse av glandula thyroidea gjøres ved inspeksjon og palpasjon av kjertelen samt av halsen og halsens lymfeknuter. Forstørrede lymfeknuter på grunn av metastase kan være første tegn på kreft og bør derfor utredes raskt (9).

Av tilleggsundersøkelser bør blodprøver med analyse av FT4 og TSH med tanke på hyper- eller hypothyreose, og anti-TPO (thyroideaautoantistoff) med tanke på autoimmun thyroiditt inkluderes (9).

2.4 Ultralydveiledet FNC

Pasienter med thyroideaknuter hvor anamnese og klinisk undersøkelse fører til behov for ytterligere utredning bør henvises til et thyroideasenter med thyroideateam som behersker omfattende thyroideadiagnostikk. Slike thyroideasenter kan være tilknyttet brystdiagnostisk senter slik som ved UNN i Tromsø, men de kan også være selvstendige enheter. Klinikeren er ofte en endokrinkirurg, eller ØNH-lege. Ved slike sentra gjøres først og fremst ultralyd av halsen fortrinnsvis av en erfaren radiolog eller endokrinkirurg.

På bakgrunn av anamnesticke opplysninger og funn på ultralyd avgjør radiolog og kliniker hvilke knuter som representerer økt risiko for malignitet og krever videre utredningen med celleprøve fra thyroidea, såkalt finnåls cytologi (FNC), der funn ved ultralyd er viktigst for å avgjøre hvilke knuter det skal gjøres FNC av.

Studier har vist at tilstedeværelsen av visse karakteristika ved ultralyd av knuter i thyroidea er hyppigere assosiert med cancer enn andre. Det gjelder funn av en hypoekkoisk solid tumor med mikrokalk og uskarp avgrensing og økt intranodulær flow målt med doppler (10, 11).

Dersom disse kriteriene ikke er oppfylt beskrives ofte ultralydbilde som benignt. Er det tvil om knuten er benign ved ultralyd benyttes tumorstørrelse som veiledning. FNC anbefales dersom tumorstørrelsen er over 10mm i diameteren. Er tumorstørrelsen mindre enn 10mm anbefales FNC ved samtidig tilstedeværelse av risikofaktorer (8).

FNC gjøres ultralydveiledet av radiolog ved hjelp av tynne nåler (27 G eller 25 G) som punkterer tumoren. Det etterstrebes å ta cytologisk prøve fra de områdene som framstår som mest suspekte på ultralyd. Det er vanlig å gjøre flere punksjoner av en tumor, spesielt dersom det ikke

er tilstrekkelig cellemateriale i de første prøvene. Den vanligste håndteringen av cellematerialet er å gjøre direkte utstryk. Materialet strykes da umiddelbart ut på et objektglass for å lufttørkes og deretter hurtigfarges med Diff Quick (alternativt RAL farge eller hemacolor). Noen av utstrykene sprit fikseres kan for å så farges med fargemetoden PAP (Papanicolaou), denne fargingen gir et mer detaljert bilde av cellekjernene og er spesielt nyttig ved mistanke om papillært karsinom.

Hovedmålet med preoperativ undersøkelse med ultralydveiledet FNC er å skille majoriteten av benigne knuter fra knuter som representerer cancer og krever kirurgi. FNC ble først introdusert for 40 år siden. Ultralydveiledet FNC har forbedret den preoperative evalueringen betraktelig og har høy sensitivitet og spesifisitet (12). Før rutinemessig bruk av FNC i den preoperativ diagnostikken av knuter i thyroidea var 15% av de opererte knutene malign ved histologisk undersøkelse (13). Etter innføring av rutinemessig bruk av FNC har prosentandelen knuter som er malign ved histologisk, blant knutene som gjennomgår kirurgi økt til 50% (13, 14).

I tillegg til å være et godt diagnostisk verktøy er det kostnadseffektivt og lite risikofyllt og enkelt å utføre (15). Verdien av ultralydveiledet FNC er imidlertid avhengig av at både radiolog, cytotekniker og patolog er trent i dette arbeidet (16).

Begrensinger i prøvematerialet kan gjøre at materialet ikke er egnet for evaluering (15).

Dessuten er det betydelig overlapp i mellom morfologiske trekk til benigne og maligne knuter, som fører til at man ofte ikke kan stille en definitiv diagnose og prøven kan verken klassifiseres som benign eller malign (15). I løpet av det siste tiåret har kliniske framskritt redusert noen av disse begrensningene. Blant annet ved å innføre standardiserte retningslinjer for evaluering av FNC, det såkalte Bethesda-systemet for rapportering av finnåls cytologi fra lesjoner i thyroidea (heretter omtalt som Bethesda-systemet).

2.5 Bethesda-systemet for rapportering av FNC fra lesjoner i thyroidea

Tidligere norske retningslinjer har anbefalt å klassifisere cytologibesvarelsene for thyroidea i fire kategorier; ikke diagnostiske/uegnede, benigne, suspekter/ikke-konklusive og maligne.

Kategorien *suspekter/ikke-konklusive* var en heterogen gruppe som inkluderte prøver som var suspekt på, men ikke diagnostisk for, cancer, i tillegg til cellerike follikulære lesjoner suspekt på follikulært neoplasme (17).

Utfallet for lesjoner med cytologibesvarelse som er suspekt på cancer og for de som er forenlig med follikulær neoplasi er forskjellig. Majoriteten av prøver som passer med follikulær neoplasi, vil være benigne, mens en betydelig høyere andel av prøver oppgitt som suspekt på cancer vil være maligne. (14, 18). De cytologiske vurderingene og besvarelsene har både i Norge og i andre land vært lite standardiserte, de har skapt forvirring blant klinikerne som har funnet fortolkningen vanskelig og ofte uten liten klinisk verdi (19). I 2007 arrangerte National Cancer Institute (NCI) i USA "NCI thyroid fine needle aspiration state of the Science conference" i Bethesda i USA (20). I etterkant av denne konferansen ble *The Bethesda-system for Reporting Thyroid Cytopathology* gitt ut (21). I denne beskrives et nytt system for å klassifisere cytologiske prøver fra thyroidea, Bethesdasystemet, med definisjoner, kriterier og retningslinjer for videre oppfølging (Tabell 1). Det nye klassifikasjonssystemet er et resultat av flere års tverrfaglig arbeid, med gjennomgang av flere større studier utført på ulike diagnostiske sentra for thyroideadiagnostikk samt litteraturvurderinger (20, 22).

Bethesda-klassifikasjonen inneholder seks kategorier. For hver av de seks kategoriene i Bethesda-systemet foreligger et estimat for risiko for malignitet (som varierer fra 0% til 3% for kategorien benign til 100% i kategorien malign) (21).

Bethesda I. - Ikke diagnostisk/uegnet

Cytologisk prøve fra thyroidea regnes som adekvat for evaluering dersom ett utstryk inneholder minimum seks grupper godt visualiserte follikulære celler med minst 10 celler per gruppe (21). Prøver som avviker fra dette hovedkravet og som heller ikke kan regnes som definerte unntak, klassifiseres som Bethesda I. "Ikke-diagnostisk eller uegnet" (heretter omtalt som ID/U). Dette gjelder de prøvene hvor materialet er for sparsomt for evaluering eller inneholder for mye blod. Som oftest skyldes at lesjonen prøven er tatt fra hovedsakelig inneholder cystevæske eller blod, men det kan også skyldes svikt under prøvetaking og preservering av prøvematerialet (15). Anbefalingen er å gjøre ny ultralydveiledet FNC for å oppnå bedre prøve og dermed en mulig diagnose. Til tross for riktig utførelse av prøvetakingen og gjentakende prøve ender 5% - 10% av knutene opp med cytologisk resultat som er ID/U (15).

Bethesda II. - Benign

Kategorien "Benign" inneholder kolloide knuter, hyperplastiske knuter og inflammatoriske lesjoner. For kolloide knuter og solide knuter med inflammasjon kan kravet om et minimum av

follikkelceller fravikes. Dette skyldes at follikulære celler ikke alltid er tilstede i cytologiske prøver fra disse tilstandene som er dominert av kolloide eller inflammatoriske celler (21). Benigne knuter er vanligst og bør utgjøre majoriteten av alle cytologiske prøver fra thyroidea. I vår undersøkelse er kun lesjoner som har en cytologisk diagnose forut for en histologisk diagnose etter kirurgi inkludert. Imidlertid er det kun ca 10% - 15% av benigne knuter i thyroidea som blir operert (12, 14). Anbefalingen for kolloide knuter og enkle cyster er klinisk oppfølging hos fastlegen og eventuelt henvisning til ultralyd dersom knutene tiltar i størrelse, gir økende trykksymptomer eller utvikler hypertyreose. Dreier det seg om andre benigne knuter er anbefalingen ny ultralydundersøkelse innen 1-2 år (8).

Bethesda III. - Irregulære celler av usikker betydning eller follikulær lesjon av usikker betydning

Kategori III inkluderer prøver som har celler med arkitektur og/eller kjerneatypi som ikke er tilstrekkelig for å passe inn i kategori IV, V eller VI, og som har for uttalt atypi til at prøven kan passe inn i kategori II. Dersom det er funn av irregulære celler, maligne eller malignitetssuspekterte celler i den cytologiske prøven, gjelder ikke kravet om et minimum antall celler for vurdering av prøven. Alle prøver med irregulære celler av usikker betydning skal vurderes som adekvat for evaluering og skal meldes som avvikende under Bethesda III "irregulære celler av usikker betydning eller follikulær lesjon med usikker betydning" (heretter omtalt som FLUS) med en beskrivelse av funnet. Dersom cytologibesvarelsen klassifiseres som Bethesda III er anbefalingen å gjøre en ny ultralydveiledet FNC.

Bethesda IV. - Suspekt på follikulær neoplasi eller follikulær neoplasi (SFN/FN)

Denne kategorien er ment å være en diagnostisk kategori for knuter som kan være follikulære neoplasmer og for å sikre riktig behandling av disse knutene. Betegnelsen "Suspekt på follikulær neoplasi" benyttes fordi det i opptil 35% av tilfellene dreier seg om en godartet follikulær hyperplasi (21). Follikulære adenomer, follikulære karsinomer og benigne follikulære knuter har store likhetstrekk morfologisk og kan være vanskelig å skille fra hverandre både ved cytologisk og histologisk undersøkelse. Hensikten med denne kategorien er å diagnostisere follikulære karsinomer. Imidlertid har studier vist at opptil 68% av knutene diagnostisert som malign ved histologisk undersøkelse er papillære karsinomer i denne kategorien (12, 14).

Anbefalt behandling er diagnostisk kirurgi.

Bethesda V.- *Suspekt på malignitet (SM)*

Denne kategorien er ment for FNC hvor det er sterk mistanke om malignitet, men der funnene ikke er tilstrekkelig for en sikker malign diagnose. Selv om cytologiske trekk ved papillært karsinom, medullært karsinom og lymfomer er godt etablert og kjent så kan det være kvantitative eller kvalitative årsaker som fører til at prøven ikke kvalifiserer for en malign preoperativ diagnose. Årsaken kan for eksempel være svikt under prøvetakingen, preservering, uvanlige varianter av papillære karsinomer og medullære karsinomer samt overlapping av morfologiske trekk (21). Det er anbefalt at positiv prediktiv verdi skal ligge mellom 55 – 85% (23).

Hensikten med å klassifisere prøver suspekt på malignitet i en egen kategori er å beholde høy positiv prediktiv verdi for FNC som er malign. Anbefalt behandling er kirurgi.

Bethesda VI - *Malign*

Denne kategorien skal romme prøver som inneholder celler med morfologiske trekk forenlig med en malign diagnose. Kategorien inkluderer typene cancer nevnt i tabell 1. Under I majoriteten av prøvene vil det dreie seg om papillært karsinom (12, 14). Positiv prediktiv verdi ligger mellom 97% - 99% (20). Anbefalt behandling er kirurgi ofte total thyroidektomi.

3. Materiale og metode

Pasientene ble funnet ved hjelp av patologiprogrammet Sympathy. Alle prøvesvar fra pasienter med histologiremisser merket thyroidea ved UNN Tromsø i perioden 01.januar 2014 til og med 31.desember 2016 ble hentet ut. Den aktuelle perioden ble valgt fordi UNN Tromsø innførte Bethesda-systemet i 2013. Av de opererte pasientene ble kun de som hadde preoperativ cytologibeskrivelse etter Bethesda-systemet inkludert. Studie kohorten ble da på 182 pasienter. Godkjennelse fra personvernombudet for innsyn i pasientenes journaler ble innhentet i forkant av datainnsamlingen. Dataprogrammet SPSS ble brukt for å gjøre deskriptiv statistikk.

3.1 Inklusjons og eksklusjonskriterier

Hovedkriteriet for at pasientene ble inkludert var at det forelå en preoperativ cytologibeskrivelse som var beskrevet i henhold til Bethesda-systemet og en endelig postoperativ histologisk diagnose. Pasienter med cytologisk prøve beskrevet etter tidligere retningslinjer ble ekskludert. I den første perioden etter innføring av Bethesda-systemet for beskrivelse av cytologiske prøver var bruken av systemet varierende mellom de ulike patologene. Dette førte til at flere pasienter med cytologi- og histologiremisser ble ekskludert. Det var et krav at pasientene skulle ha gjennomgått kirurgi med enten hemithyroidektomi, total thyroidektomi eller isthmusekseksjon. Pasienter som hadde preoperativ FNC beskrevet etter Bethesda-systemet, men av ulike årsaker kun var fulgt opp med histologisk biopsi ble ekskludert.

3.2 Cytologi og oppfølgende histologi

Alle knuter gjenfunnet i histologiske resektater, hvor det på forhånd var tatt preoperativ FNC beskrevet etter Bethesda-systemet ble registrert. Hos noen pasienter forelå det mer enn en knute som ble vurdert, antall histologiske diagnoser er derfor høyere enn antall pasienter, slik som i lignende studie (24). Topografisk lokalisasjon for hver prøvetaking med FNC ble registrert. I tillegg ble topografisk lokalisasjonen til knutene i histologipreparatet registrert. På denne måten kunne man da sikre seg at man sammenlignet cytologisk og histologisk diagnose fra samme prøvelokalisasjon. Dersom cytologiremissen ikke inneholdt opplysninger om hvor prøven var tatt fra, ble ultralydbeskrivelsen brukt for orientering.

Tilfeldige funn av mikrokarsinomer (definert som papillært karsinom < 1 cm) som det ikke var tatt cytologisk prøve av ble ikke inkludert. Mikrokarsinomer hvor det på forhånd var tatt preoperativ FNC av ble inkludert. Dersom en knute hadde flere FNC ble resultatene klassifisert som initial, repeterende og endelig. Cytologien tatt nærmest operasjonstidspunktet ble regnet som endelig FNC. Ved beregning av risiko for malignitet i de seks respektive kategoriene ble endelig preoperativ FNC benyttet, slik som det er gjort i større lignende studier (14).

Histologiske diagnoser ble ansett som gullstandard. For å forenkle ble benigne cyster, thyroiditt, hyperplastiske knuter, kolloide knuter, adenomatoide knuter og struma satt i en gruppe med benevnelsen "benign". Follikulære adenomer og Hürtlecelleadenomer ble registrert som egne

grupper. Alle maligne diagnoser ble registrert som egne grupper. Follikulære varianter av papillære karsinomer ble registrert som papillære karsinomer.

Sensitiviteten for maligne preoperative FNC ble beregnet og spesifisiteten for benigne FNC forenlig med Bethesda II ble beregnet.

Operasjonstyper ble registrert og det ble laget en oversikt over frekvensen av de ulike operasjonstypene for hver Bethesda-kategori. I denne oversikten ble FNC med høyest verdi i henhold til Bethesda-systemet registrert. Dersom en pasient hadde multiple FNC som ga opphav til to forskjellige diagnoser, ble diagnosen med høyest malignitetspotensiale registrert.

3.3 Preoperativ ultralydundersøkelse

Alle pasientene hadde på forhånd gjennomgått ultralydveiledet FNC med en beskrivelse av ultralydbilde. I et forsøk på å finne ut hvor god ultralyd er til å predikere malignitet ble beskrivelsene kategorisert i 5 kategorier. Kategori 1 og 2 angir om ultralydbeskrivelsen er henholdsvis suspekt på cancer eller benign. Flere ulike radiologer har utført og beskrevet ultralydundersøkelsen og beskrivelsene er ikke gjort etter en ensartet mal. Noen radiologer anga diagnose eller sannsynlig diagnose. Derfor er kategori 3 og 4 henholdsvis samsvar/ikke samsvar da med tanke på endelig histologi. Det ble regnet som samsvar når ultralydundersøkelsen var beskrevet med funn som er assosiert med malignitet eller ordlyden "papillært karsinom kan ikke utelukkes" og histologi viste papillært karsinom.

Fordi ultralydundersøkelsen er begrenset i forhold til å skille mellom de ulike follikulære neoplasmene, ble det regnet som samsvar dersom ultralydbildet var beskrevet som follikulær neoplasi og histologi viste follikulær neoplasi (som inkluderer follikulært adenom, follikulært karsinom, Hürtlecelleadenom og Hürtlecellekarsinom) (25, 26). Det ble også regnet som samsvar når ultralydbeskrivelsen var beskrevet som benign og histologi var benign (benigne ikke-neoplastiske knuter).

Prøver der ultralydbeskrivelsene verken var beskrevet som suspekt, benignt eller med diagnose, eller der beskrivelsen var for mangelfull til å anta om beskrivelsen var suspekt på malignitet eller ikke, ble registrert i kategori 5. Dersom det forelå flere ultralydbeskrivelser av en knute, ble den endelige preoperative beskrivelsen benyttet, slik som for FNC.

4. Resultater

Det var 182 pasienter med preoperativ FNC som senere ble operert. Pasientenes alder var mellom 19 og 95 år, med gjennomsnittsalder på 55 år. Andelen pasienter som hadde cancer var 35,2% (64 av 182 pasienter). Antall pasienter med cancer er lavere enn antall knuter diagnostisert som cancer ved histologisk undersøkelse, fordi noen pasienter hadde flere knuter. Aldersfordelingen til pasientene som hadde cancer er illustrert i *figur 2*. Gjennomsnittsalderen for pasientene diagnostisert med cancer ved histologisk undersøkelse var 56 år (yngste 19 år og eldste 95 år).

Det var 182 pasienter som gjennomgikk minst en cytologisk prøvetaking. Sekstio pasienter ble det tatt en cytologisk prøve av, hos 50 pasienter ble det tatt to prøver, hos 14 pasienter tre prøver og hos åtte pasienter ble det tatt fire prøver. En pasient ble det tatt seks prøver av. Det var 155 pasienter som hadde en knute, 20 pasienter som hadde to knuter og syv pasienter som hadde tre knuter. Totalt ble det utført 256 FNC av 216 knuter. Alle 216 knutene ble gjenfunnet i histologipreparatet etter kirurgisk fjerning.

4.1 Frekvensen i de respektive Bethesda-kategoriene basert på det totale antall FNC

Totalt ble det registrert 256 finnåls cytologier rapportert etter Bethesda-systemet. Fordelingen i de seks respektive kategoriene vises i tabell 2.

4.2 Initial FNC, repeterende prøve og endelig FNC

Det var 39 knuter som gjennomgikk repeterende prøvetaking og dermed endte opp med to FNC resultater. En knute ble det tatt ytterligere en prøve av, den endte følgelig opp med tre FNC. For 32 knuter førte det til en signifikant endring i preoperative diagnose beskrevet som endelig FNC i tabell 3.

Bethesda I. Ikke diagnostisk/uegnet

Det var 15 knuter fordelt på 15 pasienter, som hadde initiale FNC som var forenlig med Bethesda I (ID/U). Åtte av disse knutene (53%) ble fulgt opp med ny ultralydveiledet FNC. For to knuter var også oppfølgende cytologi ID/U. Den ene pasientene gjennomgikk ytterligere prøve av aktuell knute som var SFN/FN og endelig histologi viste follikulært adenom. Den andre pasienten gjennomgikk kirurgi på grunn av trykksymptomer fra knuten, histologi var benign.

For de seks resterende knutene som gjennomgikk ny FNC var fordelingen som vist i tabell 4. Syv av pasientene som hadde cytologisvar tilsvarende Bethesda I ble operert uten ytterligere cytologi preoperativt. Disse gikk "rett" til kirurgi på grunn av trykksymptomer (4 pasienter), toksisk knutestruma (1 pasient), eller samtidig tilstedeværelse av en annen knute i thyroidea med FNC som ga indikasjon for kirurgi (2 pasienter).

Bethesda II. Benign

Det var 43 knuter som hadde initial FNC forenlig med benign preoperativ diagnose (Bethesda II). Ni knuter ble det tatt ny prøve av, som førte til en signifikant endring i cytologisk diagnose for seks knuter. De fordelte seg i cytologi og histologi som vist i tabell 5.

Årsaken til repeterende prøve var for to knuter en cytologibeskrivelse som anga en viss usikkerhet, til tross for klassifikasjon som Bethesda II. Begge knutene endte opp med cytologisvar forenlig med Bethesda III, ved histologisk undersøkelse var den ene knuten et follikulært adenom og den andre en kolloid knute.

Seks knuter gjennomgikk ny prøvetaking på av grunn av mistanke om follikulær neoplasi ved preoperativ ultralydundersøkelse. Etter repeterende FNC endte tre knuter opp som benign og diagnosen ble bekreftet ved histologisk undersøkelse for alle tre, to endte opp som FLUS og begge var benign på histologi. En ble ID/U og knuten var benign på histologi. En annen knute ble klassifisert som SFN/FN og histologi for denne knuten var også benign.

En knute med initial benign cytologi ble det tatt ny prøve av på grunn av cytologieresultat etter FNC utført på et annet sykehus i forkant, som visstnok var forenlig med SFN/FN. Ny FNC tatt ved UNN Tromsø resulterte i FLUS. Ved histologisk undersøkelse ble knuten diagnostisert som follikulært karsinom.

Det var 27 pasienter som preoperativt kun hadde benign diagnose (Bethesda II). Flesteparten ble operert på grunn av trykksymptomer fra knuten, eller fra en diffust forstørret thyroidea som ved knutestruma. Andre årsaker var rask vekst av knuten og toksisk knutestruma, sistnevnte ble kun rapportert som årsak hos en pasient.

Bethesda III. Irregulære celler av usikker betydning/follikulær lesjon av usikker betydning

Det var 61 knuter med initial FNC forenlig med FLUS, 21 av disse gjennomgikk etter anbefalingen gjentakende prøve, noe som førte til signifikant endring i preoperativ diagnose for

17 knuter. Fordeling av endelig FNC med oppfølgende histologi var som vist i Tabell 6. To knuter fikk endret diagnosen til SM og begge var papillære karsinomer ved histologisk undersøkelse. Det var tre knuter som fikk en endring til malign preoperativ diagnose, to av disse fikk ved histologisk undersøkelse diagnosen papillært karsinom, mens en knute var benign. For tre knuter ble preoperativ diagnose endret til malign. Endelig histologi viste at det dreide seg om to papillære karsinomer og en benign knute. Som vist i tabell 3 var det 41 knuter med preoperativ FNC forenlig med FLUS som endte opp med å bli fjernet kirurgisk. Årsaken ble ikke registrert for hver knute i denne kategorien, men det bør nevnes at åtte knuter var beskrevet som suspekt på follikulær neoplasi i ultralydbeskrivelsen, en som suspekt på papillært karsinom og syv knuter var beskrevet som suspekt på cancer.

Bethesda IV. SFN/FN

Det var kun to knuter med initial FNC forenlig med Bethesda IV som gjennomgikk repeterende prøvetaking. Den ene endte opp som ID/U og den andre som benign. Endelig histologi var benign for begge knutene.

4.3 Frekvensen av operasjonstyper i de respektive Bethesda-kategoriene

Seks pasienter hadde ID/U FNC som endelig resultat. Alle seks gjennomgikk hemithyroidektomi av aktuell lapp (Tabell 7). Det var 27 pasienter som hadde benign preoperativ diagnose. Blant dem gjennomgikk 85% (23) hemithyroidektomi og 15% (4) total thyroidektomi. Det var 28 pasienter med endelig FNC forenlig med FLUS, blant dem gjennomgikk 75% (21) hemithyroidektomi og 25% (7) total thyroidektomi. Det var 75% (53) av pasientene med FNC som var SFN/FN som ble operert med hemithyroidektomi og 25% (19) med total thyroidektomi. Blant pasientene med FNC forenlig med Bethesda V eller Bethesda VI gjennomgikk 55% av pasientene total thyroidektomi. Det var 50% (9) av pasientene med FNC SM som ble operert med hemithyroidektomi og 50% (9) som ble operert med total thyroidektomi. Kun fire av 32 pasienter med malign preoperativ diagnose gjennomgikk hemithyroidektomi, mens 88% (28) gjennomgikk total thyroidektomi som er anbefalt behandling ved FNC forenlig med malign preoperativ diagnose.

4.4 Endelig diagnose gitt ved histologisk undersøkelse

Totalt utgjorde benigne diagnoser blant knutene (inkludert follikulære adenomer og Hürtlecelleadenomer) 69% (150) og maligne diagnoser 30,5% (66). Den prosentvise fordelingen av diagnoser gitt ved histologisk undersøkelse er illustrert i *figur 3*. Benigne knuter (hyperplasi, thyroiditt, og adenomatode- og kolloide knuter) utgjorde 36,6% (79), 29,2% (63) var follikulære adenomer og 3,7% (8) var Hürtlecelleadenomer. Histologisk maligne knuter fordelte seg med 26,4% (57) på papillære karsinomer og 2,3% (5) på follikulære karsinomer. Metastase ble funnet i 2 knuter (0,9%). En knute (0,5%) ble diagnostisert som høyt differensiert tumor, og en (0,5%) som Hürtlecellekarsinom.

4.5 Korrelasjon mellom preoperativ cytologi og histologi

I denne studien finner vi en risiko for malignitet i de forskjellige Bethesda-gruppene som korrelerer bra med referanseverdien for malignitetsrisiko, slik som beskrevet i Bethesda-systemet (21) (Tabell 8.).

Endelig FNC ble benyttet for beregning av risiko for malignitet. Det var 9 knuter som endte opp med cytologibesvarelse som var ID/U. Blant dem var det ingen knuter som var malign på histologisk undersøkelse. Risiko for malignitet i Bethesda I er derfor 0%.

Det var 40 knuter som hadde benign FNC forenlig med Bethesda II, for 39 knuter ble diagnosen bekreftet på histologisk undersøkelse. En knute endte opp som papillært karsinom og ga opphav til en falsk negativ prøve. Risiko for malignitet i Bethesda II er derfor 2,5%.

Det var 41 knuter som hadde cytologibesvarelse forenlig med FLUS. Histologi viste at seks av disse var maligne. Risiko for malignitet i Bethesda III er følgelig 14,6%. Ved histologisk undersøkelse var fordelingen av maligne diagnoser følgende; en høyt differensiert tumor, et follikulært karsinom og fire papillære karsinomer.

Det var 74 knuter som endte opp som SFN/FN, 13 knuter var malign på histologi. Risiko for malignitet i Bethesda IV er derfor 17,5%. Slik som beskrevet innledningsvis utgjør papillære karsinomer opptil 68% av maligne diagnoser i gruppe IV. I vår studie utgjorde papillære karsinomer 69% (ni) og follikulære karsinomer 31% (fire) av knutene med malign diagnose i gruppe IV. For 19 knuter var endelig cytologi SM. Histologi viste at fem hadde falske positive

prøver, hvor tre var follikulære adenomer, en var et Hürtlecelleadenom og en var benign. Av de 14 knutene med malign histologi utgjorde 13 papillære karsinomer og ett Hürtlecellekarsinom. Det ga en risiko for malignitet i Bethesda V på 73%. Trettitre knuter hadde malign preoperativ FNC og diagnosen ble bekreftet på histologisk undersøkelse for 32 av disse. Fordelingen var som følger; 30 papillære karsinomer og to metastaser. Det var kun en knute som ble diagnostisert som benign ved histologisk undersøkelse som ga opphav til en falsk positiv FNC. Risiko for malignitet i Bethesda VI er derfor 97%.

Sensitiviteten for FNC forenlig med malign preoperativ diagnose er 97%, (definert som antall knuter med malign cytologi som var cancer/totalt antall knuter med cancer) og spesifisiteten for benign FNC var 97,5% (definert som antall knuter med benign cytologi som var godartet/totalt antall benigne knuter).

4.6 Preoperativ ultralydundersøkelse

Det var 52 knuter med ultralydbeskrivelse beskrevet som suspekt på malignitet, eller beskrivelse av maligne funn med "malignitet kan ikke utelukkes" som ble regnet som overveiende mistanke om cancer og inkludert i ultralydundersøkelsene suspekter på cancer (Tabell 9). I denne kategorien ble malign diagnose bekreftet ved histologisk undersøkelse for 42 knuter. Blant dem hadde 24 knuter cytologibesvarelse forenlig med Bethesda VI.

Ti knuter var benigne ved histologisk undersøkelse og ga opphav til falske positive.

For 38 knuter var ultralyd beskrevet med benignt utseende eller funn med "lav malignitetsmistanke" (som ble regnet som høy mistanke om benign diagnose) og inkludert i ultralydundersøkelsene som ikke var suspekt på cancer (Tabell 10). Benign diagnose ble bekreftet på histologi for 31 knuter. I denne gruppen var det 11 som hadde preoperativ benign cytologi forenlig med Bethesda II. Syv knuter viste seg å være malign på histologi og ga opphav til falske negative.

For 102 knuter var det i ultralydbeskrivelsen gitt en sannsynlig diagnose ut i fra funn ved ultralydundersøkelse og bruk av doppler. For 85 av 102 knuter var det samsvar mellom angitt diagnose i ultralydbeskrivelsen og endelig histologi, en oversikt er gitt i Tabell 11. Inkludert i gruppen hvor ultralyd og histologi samsvarte var det seks knuter som i følge ultralydbeskrivelsen var suspekt på papillært karsinom, 33 knuter som var beskrevet som benign og 46 knuter var suspekt på follikulær neoplasi.

Ultralydbeskrivelsen stemte ikke med diagnose gitt på histologi for 17 knuter (Tabell 12). Blant disse var det tre knuter som ble diagnostisert som malign på histologi, alle tre var papillære karsinomer. Et papillært karsinom var imidlertid blitt diagnostisert som SM ved preoperativ FNC som således samsvarte. Årsaken til at ultralydbeskrivelsene ikke samsvarte med endelig histologi var fordi ultralydbilde av knutene i følge ultralydbeskrivelsene var suspekt på follikulær neoplasi.

Sannsynlig diagnose var ikke angitt for 24 knuter, om det var mistanke om malignitet eller om ultralydbilde var benignt i ultralydbeskrivelsen (Tabell 13). Det var gitt ultralydbeskrivelse, men for mangelfull til å kunne plassere beskrivelsen i en av de fire ovenfor nevnte kategoriene. I denne kategorien var det seks knuter med preoperativ FNC forenlig med malign diagnose og diagnosen ble bekreftet på histologi for alle seks. Det var to knuter med FNC som var SFN/FN med malign histologi.

5. Diskusjon

Studien er en retrospektiv kvalitetsstudie. I denne studien finner vi en risiko for malignitet i de forskjellige Bethesda-gruppene som korrelerer bra med referanseverdien for malignitetsrisiko, slik som beskrevet i Bethesda-systemet (21).

Vi har i tillegg sammenlignet resultatene med rapporter fra større lignende studier. I tabell 14 sammenlignes den prosentvise fordelingen av cytologibesvarelser fra thyroidea basert på det totale antall FNC i aktuell studie fra UNN Tromsø med rapporterte prosentandeler i fire andre velkjente studier. Til forskjell fra aktuell studie som kun inkluderte pasienter selektert for kirurgi, inkluderer de andre studiene alle FNC resultater (også de uten histologisk oppfølging) ved beregning av totale prosentandeler cytologibesvarelser i de respektive kategoriene.

Tallene er ikke direkte sammenlignbare av årsaken nevnt ovenfor. Det ses spesielt i Bethesdakategori II, hvor benigne finnålscytologier utgjør kun 19%. Til sammenligning utgjorde benigne FNC 59% – 66% i de fire andre studiene (12, 14, 18, 24).

Førti knuter ble diagnostisert som Bethesda II preoperativt og utgjorde 18,5% av det totale antallet på 216 knuter som gjennomgikk kirurgi. Jo et al rapporterte at 34% (307 av totalt 892 knuter) som gjennomgikk kirurgi var diagnostisert som benigne preoperativt (24).

Vår lave prosentandel benigne knuter henvist for kirurgi er et tegn på god preoperativ diagnostikk. Dedikerte radiologer, patologer og klinikere ved UNN Tromsø sørger for å selektere

pasienter med knuter som har benignt utseende ved ultralyd samt benign cytologi for klinisk oppfølging. Dermed unngår pasienter med benigne knuter unødvendig kirurgi og den risiko det medfører. Likevel er det noen ganger nødvendig å operere knuter som har preoperativ benign diagnose av andre årsaker. Det dreier seg oftest om lokale trykksymptomer på hals med svelgproblem eller pusteproblem, eller det kan være toksisk knutestruma.

I tabell 14 vises at det var størst variasjon i rapportert andel knuter som var Bethesda III. En av årsakene til dette kan være at den cytologiske diagnostikken er subjektiv, en annen årsak er pasientseleksjon.

Den totale andelen cytologibesvarelser i Bethesda III gruppen var i denne studien høyere enn rapportert i de fire studiene som det sammenlignes med. Fordi denne gruppen inkluderer cytologibesvarelser med usikkert malignitetspotensiale ender flere opp med diagnostisk kirurgi for å få en sikker diagnose, det er beskrevet at ca 18,9% av knutene diagnostisert som FLUS gjennomgår kirurgi (27). I tillegg vil flere av lesjonene initialt diagnostisert som FLUS gjennomgå ny prøve som resulterer i annen Bethesda-klassifikasjon med anbefaling om kirurgi.

Følgelig vil prosentandelen knuter forenlig med Bethesda III være høyere i en selektert pasientgruppe som har gjennomgått kirurgi, slik som i vår studie.

De diagnostiske kriteriene for å klassifisere cytologiske prøver som Bethesda III er lite spesifiserte, som fører til at diagnostikken i stor grad blir avhengig av patologens subjektive vurdering (27). Det er kjent allerede fra Bethesda-systemet ble etablert som metode at Bethesda III er en heterogen gruppe og følgelig vil klassifisering av finnålscytologier som FLUS variere imellom ulike sentra for thyroideadiagnostikk, men også mellom patologer (22, 27). Imidlertid anbefales det å benytte kategorien med forbehold og det er foreslått at FNC diagnostisert som FLUS ikke bør overstige 7% (16).

Andelen cytologibesvarelser med Bethesda IV var høyere i aktuell studie sammenliknet med de andre. Gruppe IV gir indikasjon for kirurgisk intervensjon og følgelig vil andelen med FNC i denne kategorien være høyere i vår studie.

Det virker rimelig å anslå at prosentandelen med cytologibesvarelser rapportert i gruppe III og IV hadde vært redusert og tilnærmet lik rapportert andel i de fire andre studiene og at andelen med benigne cytologier hadde vært tilsvarende høyere, dersom også pasienter uten histologisk oppfølging hadde vært inkludert. Prosentandelen FNC SM var 7,4% og tilnærmet lik andel

rapportert i de fire andre studiene. Andelen maligne preoperative diagnoser var noe høyere i vår studie (12,9%) som kan tilskrives at pasientene er selektert for kirurgi.

Risiko for malignitet i Bethesda I var 0%, som vist i tabell 15. Det er lavere enn prosentandelene rapportert i de fire andre studiene til sammenligning (12, 14, 18, 24). I aktuell studie ble prøvetakingen gjentatt i 8 av 15 knuter, dette tilsvarer er 53%. Til sammenligning rapporterte Yassa 59% og Yang at 45,6% gjennomgikk repeterende prøve i Bethesda I (14, 12).

En knute endte opp som Bethesda IV etter ny prøve og histologi var malign. Fordi endelig FNC ble benyttet ved beregning av risiko, ble denne knuten inkludert i beregning for Bethesda IV. Dersom også initial FNC blant knutene som hadde gjentakende prøve hadde vært inkludert i beregning av risiko for malignitet, ville risiko i Bethesda I vært 6,6%. Yassa benyttet på tilsvarende måte endelig FNC ved beregning av risiko for malignitet. De rapporterte at 10% i Bethesda I var malign (14).

Risiko for malignitet i Bethesda II var 2,5%. I denne gruppen var ni knuter med initialt FNC forenlig med Bethesda II som gjennomgikk repeterende cytologisk prøve. Dersom også initiale finnåls cytologier hadde vært inkludert ved beregning av risiko for malignitet, så hadde risiko vært noe høyere fordi en knute etter gjentakende prøve ble diagnostisert som Bethesda III viste seg å være cancer. Risiko for malignitet var innenfor anbefalt verdi vist i tabell 8 (21). De fire andre studiene rapporterte også lav risiko som vist i tabell 14.

I Bethesda III var risiko for malignitet 14,6%, som er midt imellom rapportert risiko i de fire andre studiene til sammenligning. Det var 21 av 61 (34,4%) knuter som gjennomgikk repeterende FNC, til sammenligning er det rapportert at 18,7% - 53% gjennomgår ny prøvetaking i denne gruppen (12, 14, 18). På lignende vis som i Bethesda II hadde risiko for malignitet vært høyere dersom også initiale FNC blant knutene som gjennomgikk repeterende prøve hadde blitt inkludert.

For Bethesda IV er rapportert risiko for malignitet i de fire andre studiene mellom 14% og 32,2%. I vår studie var denne risikoen 17,5%.

Aktuell studie hadde den høyeste rapporterte risikoen for malignitet for FNC forenlig med Bethesda V (73,5%). Til sammenligning rapporterte de fire andre studiene 53% - 70% risiko for malignitet. Vår høye risiko sammenlignet med noe lavere estimert risiko i de andre studiene kan ikke tilskrives annen framgangsmåte ved inklusjon av pasienter. Dette fordi også i de andre

studiene ble pasientene i denne kategorien operert, som er anbefalt behandling.

Således vil pasientene være selekterte for kirurgi både i Bethesda V og VI.

Preoperativ ultralydbeskrivelse

Som en tilleggsoppgave skulle jeg se på preoperativ ultralydbeskrivelse i et forsøk på å finne ut hvor presis ultralyd kan være for å predikere malignitet. Det viste seg å være svært problematisk da ultralydundersøkelse var gjort av flere ulike radiologer som hver hadde ulike måter å beskrive ultralydbildet. Noen ga detaljerte beskrivelser og anga grad av mistanke om malignitet eller utelukket mistanke om malignitet. Andre ga en sannsynlig diagnose ut i fra funn på ultralyd av knutene. Dette gjaldt spesielt for follikulære neoplasier og papillære karsinomer. For 24 knuter var imidlertid ultralydbeskrivelsen for mangelfull til å kunne konkludere med at ultralydbildet sannsynligvis var benignt eller malignt, eller at maligne tegn og antydning til benign diagnose var tilstede samtidig og det ble derfor vanskelig å anta om det var mistanke om malignitet eller ikke.

6. Konklusjon

Denne studien har evaluert resultater etter innføring av Bethesda-systemet for diagnostisering av knuter i thyroidea hos pasienter ved UNN Tromsø. Systemet ble relativt raskt implementert på Patologisk avdeling og resultatene viser en risiko for malignitet i de forskjellige Bethesda-gruppene som korrelerer bra med referanseverdien for malignitetsrisiko, slik som Bethesda-systemet refererer til. Studien støtter opp om at bruk av Bethesda-systemet har gitt det multidisiplinære teamet som arbeider med thyroideasykdommer ved UNN Tromsø et godt beslutningsgrunnlag for indikasjon for kirurgi av knuter i thyroidea. Det har ført til en felles begrepsforståelse og kvalitetsheving.

En medisinerstudents vurdering av preoperative ultralydbeskrivelser viste seg å være svært tidkrevende og lite nyttig. Konklusjonen er at en studie av ultralyddiagnostikk av thyroidea må gjøres prospektivt og radiologen må være presis i sine beskrivelser og konklusjoner.

7. Referanser

1. Shereen Ezzat, Dennis A. Sarti, Delver R. Cain, Glenn D. Braunstein. Thyroid Incidentalomas Prevalence by Palpation and Ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994;154 (16): 1838-1840. doi:10.1001/archinte.1994.00420160075010
2. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2015 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2016. Hentet dato: 2.juni.2017, Tilgjengelig på <http://kreftregisteret.no>
3. Leenhardt L, Bernier MO, Bouin-Pineau MH, Conte DB, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. 2004; *Eur J Endocrinol* 150:133–139. Hentet dato; 3.juni 2017. Tilgjengelig fra; <http://www.eje-online.org/content/150/2/133.long>
4. Oncolex – onkologisk oppslagsverk. Hentet dato 2.juni 2017. Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/Skjoldbruskkjertel/Bakgrunn/Histologi>
5. Hegerova Livia MD, Griebeler Marcio L. MD, Reynolds Jordan P. MD, Henry Michael R. MD, Gharib Hossein MD, et al. Metastasis to the Thyroid Gland: Report of a Large Series From the Mayo Clinic. *American Journal of Clinical Oncology*: August 2015 - Volume 38 - Issue 4 - p 338–342, doi: 10.1097/COC.0b013e31829d1d09
6. Oncolex – onkologisk oppslagsverk. Hentet dato 2.juni 2017. Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/Skjoldbruskkjertel/Bakgrunn/Differensialdiagnoser>
7. PubMed Health – Thyroid gland. Hentet dato: 4.juni 2017. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0022083/>
8. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av cancer thyroidea. Oslo; helsedirektoratet; Under utgivelse 2017.
9. Douglas S Ross, MD. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. <http://www.uptodate.com>; hentet dato: 20.mars 2017. Tilgjengelig ved; <http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-and-treatment-of-thyroid-nodules>
10. C. Cappelli, M. Castellano, I. Pirola, D. Cumetti, B. Agosti, E. Gandossi, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007; 100 (1): 29-35. doi: 10.1093/qjmed/hcl121. Tilgjengelig fra; <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcl121>
11. Enrico Papini, Rinaldo Guglielmi, Antonio Bianchini, Anna Crescenzi, Silvia Taccogna, Francesco Nardi, Claudio Panunzi, et al. Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and Color-Doppler Features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (5): 1941-1946. doi: 10.1210/jcem.87.5.8504. Tilgjengelig fra; <https://academic.oup.com/jcem/article/87/5/1941/2846442/Risk-of-Malignancy-in-Nonpalpable-Thyroid-Nodules>
12. Yang J., Schnadig V., Logrono R. and Wasserman P. G. 2007; Fine-needle aspiration of thyroid nodules: A study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*, 111: 306–315. doi:10.1002/cncr.22955. Tilgjengelig fra; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22955/abstract>
13. Gharib H, Goellner JR. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid: An Appraisal. *Ann Intern Med.* 1993;118:282-289. doi: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00007. Tilgjengelig fra: <http://annals.org/aim/article/706125/fine-needle-aspiration-biopsy-thyroid-appraisal>
14. Yassa, L., Cibas, E. S., Benson, C. B., Frates, M. C., Doubilet, P. M., Gawande, A. A.,

- Moore, F. D., et al. (2007), Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*, 111: 508–516. doi:10.1002/cncr.23116
15. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 1994;69: 44–49.
 16. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, Abati A. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference : A summation. *CytoJournal* 2008;5:6
 17. Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av differensiert cancer thyroidea April 2007. <http://legeforeningen.no/Fagmed/Den-norske-patologforening/Norsk-Forening-for-Klinisk-Cytologi-NFKC/horinger-og-rapporter/Thyroidea-cytologi/nasjonale-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-differensiert-cancer-thyroidea/>
 18. Nayar, R. and Ivanovic, M. (2009), The indeterminate thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathology*, 117: 195–202. doi:10.1002/cncy.20029
 19. Rachel Redman, Brian J. Yoder, and Nicole A. Massoll. *Thyroid*. October 2006, 16(10): 1003-1008. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.1003>
 20. Edmund S. Cibas, MD, Syed Z. Ali, MD; The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132 (5): 658-665. doi: 10.1309/AJCPPHLWMI3JV4LA
 21. Syed Z. Ali, Edmund S. Cibas, The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: New York: 2010. ISBN 978-0-387-87665-8
 22. 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. *Diagn Cytopathol.* 2008;6:425-437.
 23. Wang HH. Reporting thyroid fine-needle aspiration: Literature review and a proposal. *Diagn Cytopathol.* 2006; 34(1):67-76
 24. Vickie Y. Jo MD, Edward B. Stelow MD, Simone M. Dustin MD, Krisztina Z. Hanley MD; Malignancy Risk for Fine-Needle Aspiration of Thyroid Lesions According to The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2010; 134 (3): 450-456. doi: 10.1309/AJCP5N4MTHPAFXFB
 25. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Nodules Prediction of Malignancy. *Arch Surg.* 2001;136(3):334-337. doi:10.1001/archsurg.136.3.334
 26. John C. Sillery, Carl C. Reading, William Charbneau, Tara L. Henrichsen, Ian D. Hay og Jayawant N. Mandrekar. Thyroid Follicular Carcinoma: Sonographic Features of 50 Cases. *Journal of Roentgenology.* 2010;194: 44-54. 10.2214/AJR.09.3195
 27. Layfield, L. J., Morton, M. J., Cramer, H. M. and Hirschowitz, S. (2009), Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of “follicular lesion of undetermined significance”: A five-year multi-institutional analysis. *Diagn. Cytopathol.*, 37: 710–714. doi: 10.1002/dc.21093

8. Tabeller

Tabell 1 (8). Bethesda-systemet

Diagnostiske kategorier, malignitetsrisiko og anbefaling om oppfølging/behandling.

Diagnostisk kategori	Malignitetsrisiko	Oppfølging
I. Ikke diagnostisk eller uegnet Kun cystevæske, acellulært materiale eller umulig å vurdere grunnet mye blod og liknende	1-4%	Ny ultralydveiledet FNC
II. Benign Forenlig med benign, ikke-neoplastisk follikulær knute (adenomatøs knute, kolloid knute, Graves) Forenlig med lymfocytær (Hashimoto) thyroiditt (må passe med klinikken) Forenlig med granulomatøs (subakutt) thyroiditt Andre	0-3%	Klinisk oppfølging
III. Irregulære celler med usikker betydning eller follikulær lesjon med usikker betydning En overvekt av microfollikler i et cellefattig materiale med lite kolloid En overvekt av oncocytære celler i et cellefattig materiale med lite kolloid Tolkning av follikelcellemorfologi er vanskelig på grunn av utilfredsstillende kvalitet på materialet (blodtilblanding/lufttørkingsartefakter) Et moderat til cellerikt materiale med kun oncocytære celler der klinikken antyder benign oncocytær lesjon av typen thyroiditt eller kolloid knute Fokale celleforandringer som kan gi mistanke om papillært carcinom i et ellers benignt preget aspirat av den typen som sees ved Hashimoto thyroiditt eller kolloidrikt, benignt preget materiale Cyste-bekledende celler med avvikende morfologi (for eksempel kjernefurer, intranukleære pseudoinkludjoner) i et ellers benignt preget materiale Liten populasjon av follikulære celler med kjerneforstørrelse og tydelig nukleol (tidl. radiojodbehandling, medikamentell behandling) og reparative forandringer Atypisk lymfoid infiltrat, ikke tilstrekkelig for malign diagnose	5-15%	Ny ultralydveiledet FNC
IV. Follikulær neoplasi eller suspekt på follikulær neoplasi	15-30%	Vanligvis kirurgi (vurderes i forhold til klinikk)
V. Mistanke om malignitet Mistanke om papillært carcinom Mistanke om medullært carcinom Mistanke om metastase Mistanke om lymfom Andre	60-75%	Kirurgi
VI. Malign Papillært thyroideacarcinom Lite differensiert carcinom Medullært thyroideacarcinom Udifferensiert (anaplastisk) carcinom Plateepitelcarcinom Carcinom med blandet bilde (spesifiser) Metastatisk carcinom Non-Hodgkin lymfom** Andre	97-99%	Kirurgi ** Behandling etter retningslinjer for behandling av lymfom

Tabell 2. Fordelingen av FNC rapportert etter Bethesda-systemet i de seks respektive kategoriene, basert på det totale antallet FNC.

Bethesda	FNC	Antall	Prosent
I	ID/U	18	7 %
II	Benign	49	19 %
III	FLUS	61	24 %
IV	SFN/FN	76	30 %
V	SM	19	7 %
VI	Malign	33	13 %
	Totalt	256	100 %

Tabell 3. Oversikt over knutene som gjennomgikk repeterende FNC. Fordeling av initial FNC og endelig FNC i de respektive kategoriene.

Bethesda	Initial FNC (n = antall knuter)	Antall som gjennomgikk ny FNC i de respektive gruppene	Antall som gjennomgikk ny FNC x 2 i de respektive gruppene	Endelig FNC (n = antall knuter)
	Totale antall FNC 256			
I	ID/U (15)	8	1	ID/U (9)
II	Benign (43)	9	0	Benign (40)
III	FLUS (53)	21	0	FLUS (41)
IV	SFN/FN (59)	2	0	SFN/FN (74)
V	SM (16)	0	0	SM (19)
VI	Malign (30)	0	0	Malign (33)
SUM	216	39	1	216

Tabell 4. Oversikt over knuter initialt diagnostisert som ID/U med gjentakende prøve som resulterte i endelig FNC og fordeling av postoperative diagnoser i de respektive kategoriene. Antall knuter i parentes.

Initial FNC	Endret til (endelig FNC)	Endret til (endelig FNC)	Histologisk diagnose
Bethesda I ID/U (8)	ID/U (2)	SFN/FN (1)	Benign (1) Follikulært adenom (1)
	Benign (1)		Benign = 1
	SFN/FN (4)		Follikulært adenom (2) Hürtlecelleadenom (1) Follikulært karsinom (1)
	SM (1)		Benign (1)

Tabell 5. Oversikt over knuter initialt diagnostisert som benign med gjentakende prøve som resulterte i endelig FNC og fordeling av postoperative diagnoser i de respektive kategoriene.

Initial FNC	Endret til (endelig FNC)	Histologisk diagnose
Bethesda II Benign (9)	ID/U (1)	<i>Benign (1)</i>
	Benign (3)	<i>Benign (3)</i>
	FLUS (4)	<i>Benign (2)</i> <i>Follikulært adenom (1)</i> <i>Follikulært karsinom (1)</i>
	SFN/FN (1)	<i>Benign (1)</i>

Tabell 6. Oversikt over knuter med cytologi forenlig med FLUS initialt, som gjennomgikk ny prøve som resulterte i endelig FNC og fordeling av postoperative diagnoser i de respektive kategoriene.

Initial FNC	Endret til (endelig FNC)	Histologisk diagnose
Bethesda III FLUS (21)	Benign (1)	<i>Papillært karsinom (1)</i>
	FLUS (4)	<i>Follikulært adenom (2)</i>
		<i>Hürtlecelleadenom (1)</i> <i>Benign (1)</i>
	SFN (10)	<i>Follikulært adenom (3)</i> <i>Benign (5)</i>
		<i>Papillært karsinom (2)</i>
	SM (2)	<i>Papillært karsinom (2)</i>
Malign (3)	<i>Benign (1)</i>	
	<i>Papillært karsinom (2)</i>	

Tabell 7. Oversikt over operasjonstyper i de respektive Bethesda-kategoriene.

Bethesda	FNC	Hemithyroidektomi		Total thyroidektomi		total
		Antall	%	Antall	%	
I	ID/U	6	100 %	0	0%	6
II	Benign	23	85 %	4	15 %	27
III	FLUS	21	75 %	7	25 %	28
IV	SFN/FN	53	75 %	18	25 %	71
V	SM	9	50 %	9	50 %	18
VI	Malign	4	13 %	28	88 %	32
sum		115		67		182

Tabell 8. Endelig FNC i de respektive Bethesda-kategoriene og fordelingen av diagnoser gitt på histologi i hver kategori. Risiko for malignitet i aktuell studie og referanseverdien for malignitetsrisiko.

Bethesda	Endelig FNC	Endelig histologi	Risiko for malignitet	Referanseverdi for malignitetsrisiko (21)
I	ID/U (9)	Benign (8) Follikulære adenom (1)	0 %	
II	Benign (40)	Benign (27) Follikulært adenom (12) Papillært karsinom (1)	2,5 %	0 - 3 %
III	FLUS (41)	Benign (21) Follikulært adenom (13) Hürtlecelleadenom (1) Høyt.diff tumor (1) Follikulært karsinom (1) Papillært karsinom (4)	14,6 %	5 -15 %
IV	SFN/FN (74)	Benign (21) Follikulært adenom (34) Hürtlecelleadenom (6) Follikulært karsinom (4) Papillært karsinom (9)	17,5 %	15 - 30 %
V	SM (19)	Benign (1) Follikulært adenom (3) Hürtlecelleadenom (1) Hürtle karsinom (1) Papillært karsinom (13)	73,6 %	60 - 75 %
VI	Malign (33)	Benign (1) Papillært karsinom (30) Metastase (2)	97 %	97 - 99 %
	totalt 216	totalt 216		

Tabell 9. Knuter beskrevet som suspekt på cancer ved ultralydundersøkelsen og diagnose gitt på histologi samt oversikt over endelig FNC.

Preoperativ ultralyd	Endelig FNC	Endelig histologi
Kategori 1. Suspekt på cancer (52)	ID/U (1)	<i>Benign (1)</i>
	Benign (1)	<i>Follikulært adenom (1)</i>
	FLUS (7)	<i>Benign (2)</i> <i>Hürtlecelleadenom (1)</i> <i>Follikulært adenom (1)</i> <i>Høyt diff. tumor (1)</i> <i>Papillært karsinom (2)</i>
	SFN (10)	<i>Benign (2)</i> <i>Follikulært adenom (2)</i> <i>Hürtlecelleadenom (1)</i> <i>Follikulært karsinom (1)</i> <i>Papillært karsinom (4)</i>
	Suspekt på malignitet (9)	<i>Hürtlecellekarsinom (1)</i> <i>Papillært karsinom (8)</i>
	Malign (24)	<i>Papillært karsinom (23)</i> <i>Metastase (1)</i>

Tabell 10. Knuter beskrevet som ikke cancersuspekt/benign ved ultralydundersøkelsen og diagnose gitt på histologi samt oversikt over endelig FNC.

Preoperativ ultralyd	Endelig FNC	Endelig histologi
Kategori 2. Ikke suspekt på cancer/benign (38)	ID/U (5)	<i>Benign (5)</i>
	Benign (11)	<i>Benign (9)</i> <i>Follikulært Adenom (1)</i> <i>Papillært karsinom (1)</i>
	FLUS (7)	<i>Benign (2)</i> <i>Follikulært adenom (4)</i> <i>Follikulært karsinom (1)</i>
	SFN (9)	<i>Benign (3)</i> <i>Follikulært adenom (3)</i> <i>Hürtlecelleadenom (1)</i> <i>Papillært karsinom (2)</i>
	SM (5)	<i>Benign (1)</i> <i>Follikulært adenom (1)</i> <i>Hürtlecelleadenom (1)</i> <i>Papillært karsinom (2)</i>
	Malign (1)	<i>Papillært karsinom (1)</i>

Tabell 11. Knuter med ultralydbeskrivelse som samsvarte med diagnose gitt ved histologisk undersøkelse samt oversikt over endelig preoperativ FNC.

Preoperativ ultralyd	Endelig FNC	Endelig histologi
Kategori 3. Ultralydbeskrivelsen samsvarer med endelig histologi (85)	ID/U (2)	<i>Benign (2)</i>
	Benign (19)	<i>Benign (14)</i> <i>Follikulært adenom(5)</i>
	FLUS (19)	<i>Benign (11)</i> <i>Follikulært adenom (7)</i> <i>Hürtlecelleadenom (1)</i> <i>Papillært karsinom (1)</i>
	SFN (40)	<i>Benign (6)</i> <i>Follikulært adenom (28)</i> <i>Hürtlecelleadenom (4)</i> <i>Papillært karsinom (1)</i> <i>Follikulært karsinom (1)</i>
	SM (3)	<i>Follikulært adenom (1)</i> <i>Papillært karsinom (2)</i>
	Malign (2)	<i>Papillært karsinom (2)</i>

Tabell 12. Knuter hvor ultralydbeskrivelse ikke samsvarte med diagnose gitt ved histologisk undersøkelse samt oversikt over endelig preoperativ FNC.

Preoperativ ultralyd	Endelig FNC	Endelig histologi
Kategori 4. Ultralydbeskrivelsen samsvarer <u>ikke</u> med endelig histologi (17)	Benign (1)	<i>Benign (1)</i>
	FLUS (6)	<i>Benign (5)</i> <i>Papillært karsinom (1)</i>
	SFN (8)	<i>Benign (7)</i> <i>Papillært karsinom (1)</i>
	SM (2)	<i>Follikulært adenom (1)</i> <i>Papillært karsinom (1)</i>

Tabell 13. Knuter med ultralydbeskrivelse uten angivelse av sannsynlig diagnose sammenholdt med endelig FNC og histologi.

Preoperativ ultralyd	Endelig FNC	Endelig histologi
Ultralydbeskrivelsen ikke angitt som suspekt, benign eller angivelse av diagnose (24)	ID/U (1)	<i>Follikulært adenom (1)</i>
	Benign (8)	<i>Benign (3) Follikulært adenom (5)</i>
	FLUS (2)	<i>Benign (1) Follikulært adenom (1)</i>
	SFN (7)	<i>Benign (3) Follikulært adenom (1) Follikulært karsinom (2) Papillært karsinom (1)</i>
	Malign (6)	<i>Benign (1) Papillært karsinom (4) Metastase (1)</i>

Tabell 14. Prosentvis fordeling av FNC i de respektive kategoriene, basert på det totale antall FNC. Sammenlignet med resultater fra større lignende studier (12, 14, 18, 24)

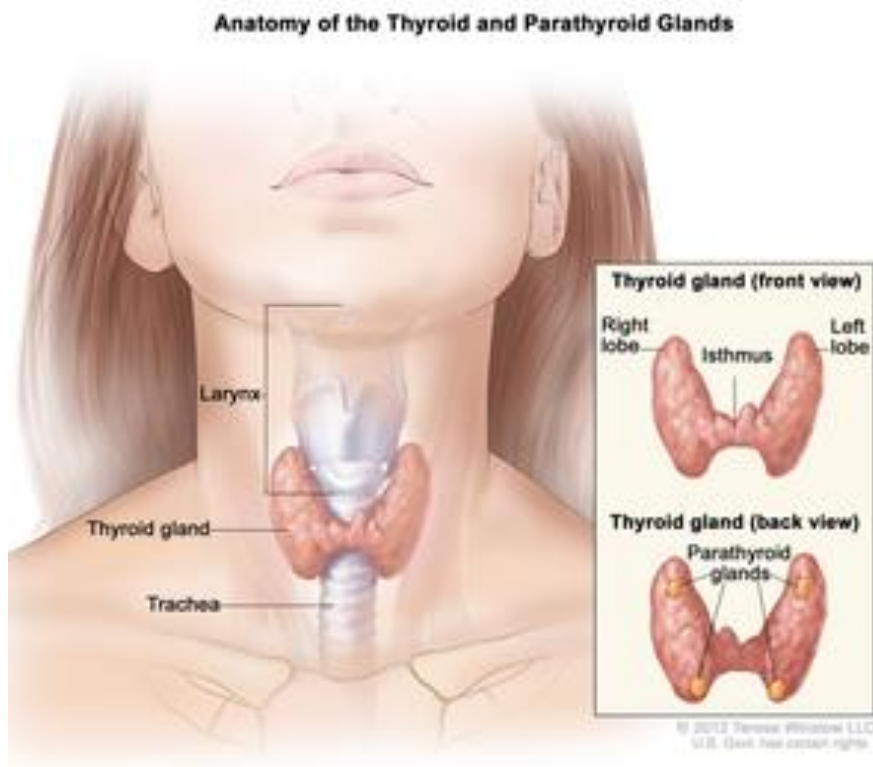
Bethesda	FNC	Aktuell studie	JO et al (24)	Yassa et al (14)	Yang et al (12)	Nayar og Ivanovic (18)
I	ID/U	7 %	18,6 %	7,0 %	10,4 %	5,0 %
II	Benign	19 %	59,0 %	66,0 %	64,6 %	64,0 %
III	FLUS	24 %	3,4 %	4,0 %	3,2 %	18,0 %
IV	SFN/FN	30 %	9,7 %	9,0 %	11,6 %	6,0 %
V	SM	7 %	2,3 %	9,0 %	2,6 %	2,0 %
VI	Malign	13 %	7,0 %	5,0 %	7,6 %	5,0 %

Tabell 15. Sammenligning av risiko for malignitet i de respektive kategoriene i aktuell studie med rapportert risiko i de samme fire studiene som i tabell 14.

Bethesda	FNC	Aktuell studie	Jo og co (24)	Yassa og co (14)	Yang og co (12)	Nayar og Ivanovic (18)
I	ID/U	0 %	8,9 %	10 %	10,7 %	9,0 %
II	Benign	2,5 %	1,1 %	0,3 %	0,7 %	2,0 %
III	FLUS	14,6	17 %	24 %	19,2 %	6,0 %
IV	SFN/FN	17,5 %	25,4 %	28 %	32,2 %	14,0 %
V	SM	73,6 %	70 %	60 %	64,8 %	53,0 %
VI	Malign	97 %	98,1 %	97 %	98,4 %	97,0 %

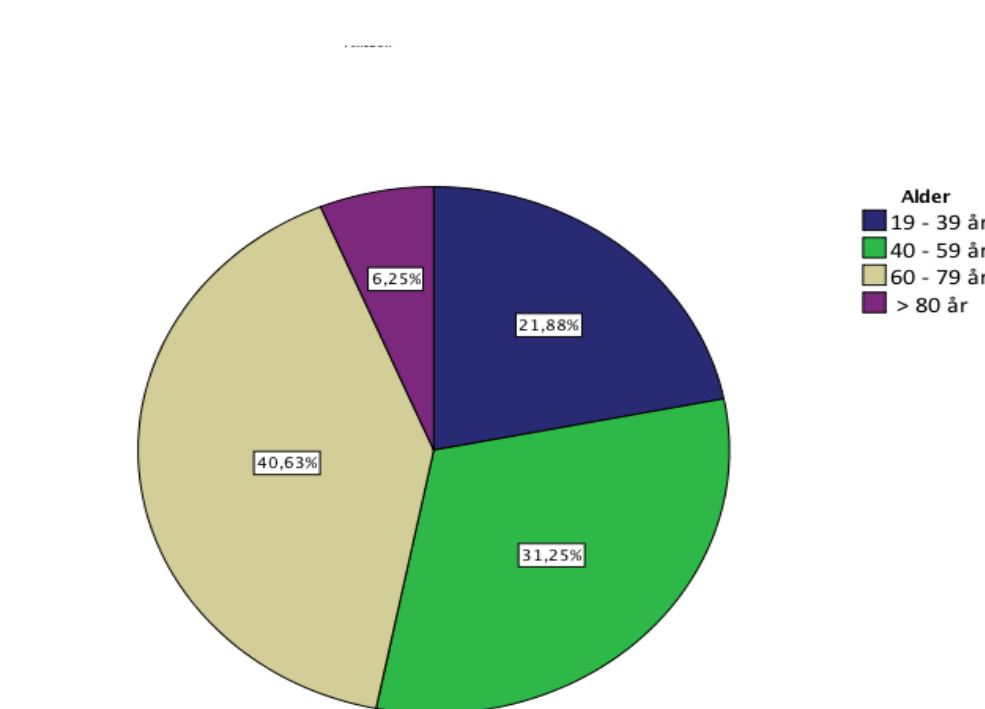
9. Figurer

Figur 1 (7). Thyroidea plassering og anatomi.

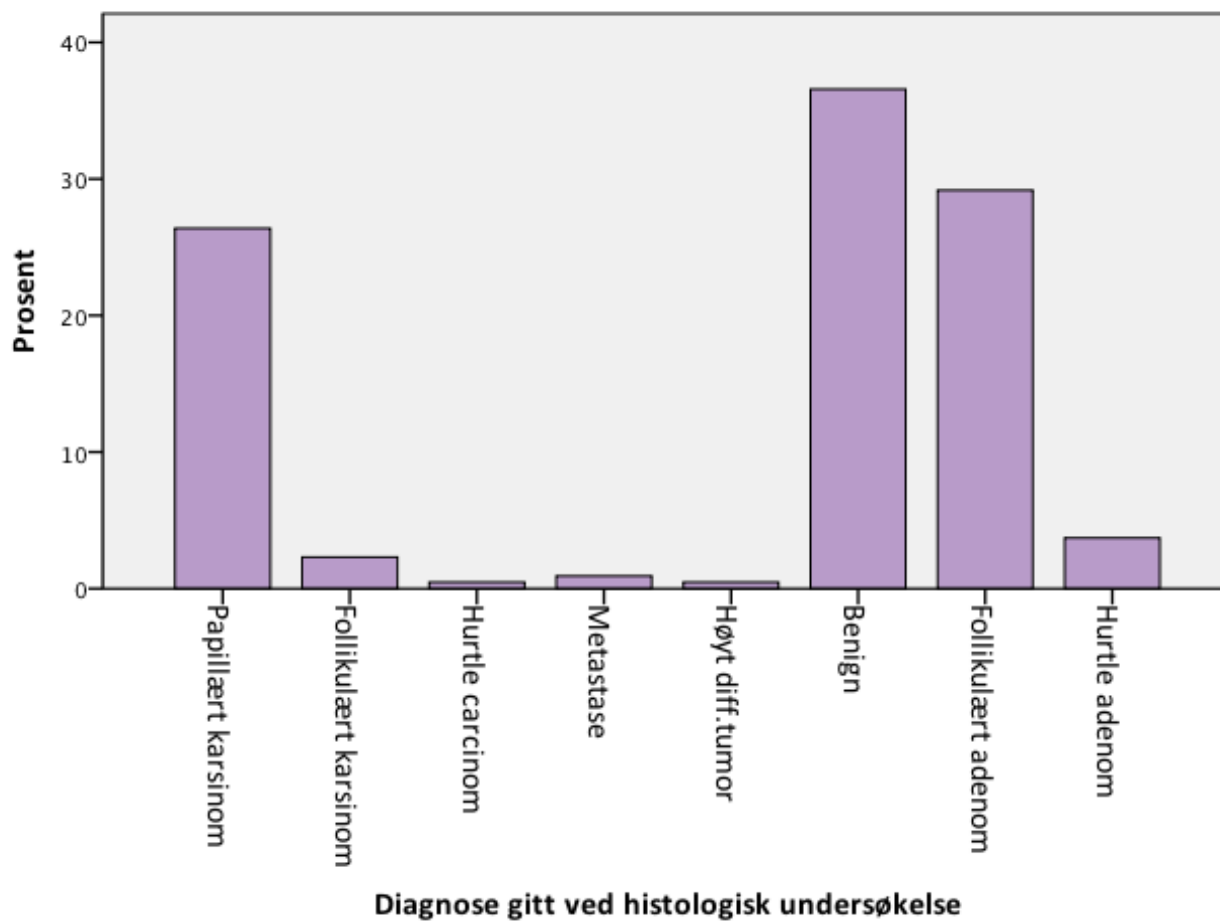


PubMed Health; Thyroid gland (7)

Figur 2. Prosentvise fordelingen av pasienter med cancer i de ulike aldergruppene



Figur 3. Prosentvise fordelingen av diagnoser gitt etter histologisk undersøkelse



10. Evaluering av utvalgte kilder

Kilde nr. 10.

Referanse: C. Cappelli, M. Castellano, I. Pirola, D. Cumetti, B. Agosti, E. Gandossi, et al; The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. <i>QJM</i> 2007; 100 (1): 29-35. doi: 10.1093/qjmed/hcl121		GRADE prospektiv observasjonsstudie	
		Dokumentasjonsnivå III	
		Anbefaling C	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Evaluere om funn ved ultralyd av knuter i thyroidea er assosiert med malignitet (histologisk malign diagnose). Evaluere PV av ultralydfunn hos pasienter med maligne knuter i thyroidea og identifisere karakteristika ved ultralyd av maligne knuter som kan brukes for å avgjøre videre utredning med FNC og behandling.</p>	<p><i>Prospektiv studie. Design: Tverrsnittstudie.</i></p> <p><i>Hvor pasienter med knuter i thyroidea som hadde gjennomgått ultralydveiledet FNC mellom 1991-2004 ble inkludert. Totalt var det 5198 pasienter som ble henvist for vurdering med ultralyd. Totalt ble 7455 knuter (diameter 6 til 100 mm evaluert) vurdert. 2865 knuter med diameter under 10 mm ble evaluert. Alle som hadde FNC som var suspekt på malignitet ble operert. Pasientene ble henvist til ultralydveiledet FNC etter funn av knuter i thyroidea på ultralyd. Det var forskjellige årsaker at pasientene fikk gjort ultralyd av hode og hals, men ingen hadde på forhånd blitt diagnostisert med malign knute.</i></p>	<p>Av de 349 knutene som gjennomgikk kirurgi var det 284 som var malign.</p> <p>Studie viste at mikrokalsifikasjoner hyppigere var tilstede på ultralyd hos maligne enn benigne knuter (72.2% vs. 28.7%; $p < 0.001$; OR 6.4, 95%CI 4.9–8.4). Det samme gjaldt uklare avgrensninger (52.8% vs. 18.8%; $p < 0.001$; OR 4.8, 95%CI 3.8–6.1) og solid hypoekkoisk knute. (80.6% vs. 52.4%; $p < 0.001$; OR 3.8, 95%CI 2.8–5.1). Knute størrelse > 10 mm (77.4% vs. 64.9%; $p < 0.001$; OR 1.9, 95%CI 1.4–2.5) og økt flow (61.6% vs. 49.7%; $p < 0.001$; OR 1.6, 95%CI 1.2–2.0). Det var signifikant assosiasjon mellom ultralydfunn og histologisk malign diagnose.</p> <p>Studiet viste som andre studier at tilstedeværelsen av mikrokalk på ultralyd av knuter i thyroidea var sterkeste prediktoren for cancer (OD: 10.8). Også tilstedeværelsen av hypoekkoisk knute, økt flow og uklar avgrensning var assosiert med økt risiko for malignitet i noen lesjoner, men ikke alle. Uklare avgrensning var sterkeste assosiert av de sistnevnte med OD 8.3.</p> <p>Inkluderte knuter uansett størrelser.</p>	<p>Styrker: mange pasienter var inkludert i studien.</p> <p>Svakheter: var at kun pasienter med FNC forenlig med suspekt på malignitet og malign preoperativ diagnose som ble operert. Det at noen pasienter manglet oppfølgende histologi kan føre til at andelen som faktisk var malign er lavere eller høyere enn angitt i denne studien. Som igjen kan påvirke resultatene deres.</p> <p>Sjekkliste: Var befolkningen utvalget var hentet fra klart definert? Ja alle pasientene henvist til deres sykehus for evaluering av en knute i thyroidea, i perioden januar 1991 til september 2004 ble inkludert. Var utvalget representativt? Ja. Var datainnsamlingen standardisert? Ja. Alle henvist med knute i thyroidea. Var det gjort rede for frafall? Det var irrelevant. Var svarprosenten høy nok? Ja. Var det i studien benyttet objektive målemetoder? Ja Var det i dataanalysen brukt adekvate metoder? ja Resultatene ble framstilt med odds ratio og viser assosiasjon mellom karakteristiske funn på ultralyd og malignitet. Det var sterkeste assosiasjon mellom mikrokalk og malignitet.</p>
Konklusjon			
<p>I følge denne studien bør tilstedeværelsen av 2 ultralydfunn som er assosiert med malign diagnose føre til videre undersøkelse med FNC. Det vil føre til at færre med malign diagnose overses enn når kun størrelsen > 10 mm benyttes.</p>			
Land			
Italia			
År data innsamling			
1991-2004			

Kilde nr. 12.

Referanse:		GRADE	
Yang J., Schnadig V., Logrono R. and Wasserman P. G. 2007; Fine-needle aspiration of thyroid nodules: A study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. <i>Cancer</i> , 111: 306–315. doi:10.1002/cncr.22955. Tilgjengelig fra; http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22955/abstract		Dokumentasjonsnivå	III
		Anbefaling	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Vurdere bruk av seks foreslåtte diagnostiske kategorier for å klassifisere finnålsytologier (FNC) tatt fra lesjoner i thyroidea. I denne studien er det seks diagnostiske kategorier foreslått av The Papanicolaou Society of Cytopathology. Studien evaluerer også anbefalt behandling foreslått for hver diagnostiske kategori.</p>	<p>Retrospektiv kvalitetsstudie, design: tverrsnittstudie.</p> <p>Cytologibeskrivelser fra pasienter som hadde gjennomgått preoperativ finnålsytologi av en knute i thyroidea ved Island Jewish Medical Center (New York, NY) i perioden januar 1992 – desember 2003. Ble gjennomgått retrospektivt og klassifisert i en av seks kategorier basert på funn i cytologibeskrivelsen.</p> <p>Det samme ble gjort ved University of Texas Medical Branch (Galveston, Tex) i perioden januar 1993 til mai 2005.</p>	<p>Blant 4703 FNC var 10,4% klassifisert som ikke diagnostisk/uegnet, Av 4703 FNC prøver 10.4%, 64.6% var klassifisert som benign, 3.2% var klassifisert som Follikulær lesjon av usikker betydning (FLUS oversatt til norsk. ACL i engelsk litteratur), 11.6% var klassifisert som FN, var klassifisert som malign 2.6% og 7.6% var klassifisert som malignant.</p> <p>512 pasienter hadde minst en repeterende prøve, hovedsakelig pga initialt resultat forenlig med ikke diagnostisk/uegnet eller FLUS.</p> <p>1052 pasienter hadde kirurgisk oppfølging. De som gjennomgikk kirurgi hadde følgende FNC preoperativt: 14,9% av pasientene hadde cytologi forenlig med ikke diagnostisk/uegnet, 9,8% pasienter hadde benignt resultat, 40,6% av pasientene hadde FLUS som resultat, 63,1% av pasientene hadde FN som resultat, 86,1% av pasientene hadde suspekt som resultat og 79,3% hadde malign preoperativ FNC.</p> <p>Andelen knuter som var malign i hver respektive kategori ga malignitetsrisiko som var 10.9% i kategorien for ikke diagnostisk/uegnet, 7.3% i kategorien for benigne, 13.5% i kategorien for FLUS, 32.2% i kategorien for FN, 64.7% i kategorien for suspekter, og 98.6% i kategorien for maligne, Sensitivitet og spesifisitet var henholdsvis; 94% and 98.5%.</p>	<p>Svar på sjekklisterne:</p> <p>Var befolkningsgruppen klart definert? Befolkningen var klart definert.</p> <p>Pasienter som hadde gjennomgått cytologisk prøvekaing fra en knute i thyroidea ved Island Jewish Medical Center (New York, NY) i perioden januar 1992 – desember 2003 ble inkludert. Og pasienter som hadde gjennomgått cytologisk prøve ved University of Texas Medical Branch (Galveston, Tex) i perioden januar 1993 til mai 2005 ble inkludert.</p> <p>Var utvalget representativt for befolkningsgruppen? Ja.</p> <p>Var det gjort rede for frafallet? Alle ble inkludert og de uten histologisk oppfølging.</p> <p>Var svarprosenten høy nok? Ja.</p> <p>Var datainnsamlingen standardisert? Ja cytologibesvarelser ble vurdert retrospektivt og plassert i en av de seks respektive kategoriene basert på funn i cytologibeskrivelsen i henhold til The Papanicolaou Society of Cytopathology da nylige foreslåtte diagnostiske kategorier for rapportering av finnålsytologi fra thyroidea.</p> <p>Var i dataanalysen benyttet adekvate metoder? statiske metoder for beregning av sensitivitet og spesifisitet ble benyttet. Beregning av malignitetsrisiko for hver respektive kategori ble utført.</p> <p>Er objektive kriterier benyttet for vurdering av utfallsmålene? Ja morfologiske kriterier for hver respektive kategori for evaluering av cytologibeskrivelsen.</p> <p>Svakhet: diagnosene var satt retrospektivt, som kan ha påvirket objektiv vurdering.</p> <p>Styrke: Mange pasienter er inkludert.</p>
Konklusjon	<p>Cytologibeskrivelsene ble plassert i følgende kategorier: 1 ikke diagnostisk/uegnet, 2 benign, 3 ACL (norsk FLUS – follikulær lesjon av usikker betydning), 4. Follikulær neoplas, 5. Suspekt på malignitet og 6. Malign.</p> <p>Risiko for malignitet ble beregnet. Sensitivitet og spesifisitet for prøver som var forenlig med malign preoperativ FNC</p>		
Land			
USA			
År data innsamling			
Januar 1992 – desember 2003			

Kilde nr. 14.

Referanse: Yassa, L., Cibas, E. S., Benson, C. B., Frates, M. C., Doubilet, P. M., Gawande, A. A., Moore, F. D., et al. (2007), Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. <i>Cancer</i> , 111: 508–516. doi:10.1002/cncr.23116			GRADE
			Dokumentasjonsnivå III
			Anbefaling C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Studere bruk av et klassifikasjonssystem som klassifiserer finnåls cytologi (FNC) fra lesjoner i thyroidea i seks kategorier. Beregne risiko for malignitet i hver respektive kategori.	Studiedesign: retrospektiv tverrsnittstudie. <i>Siden 1995 har alle klinikerne ved sykehuset blitt bedt om å henvise pasienter med mistanke om knuter i thyroidea eller med tilfeldige funn av knuter i thyroidea ved billedundersøkelse til det multidisiplinære Thyroid Nodule Clinic at Brigham and Women's Hospital. Ultralydveiledet FNC ble tilbudt pasientene med knuter > 10 mm, sjelden for knuter < 10 mm</i> <i>FNC ble klassifisert i seks kategorier i henhold til the Mayo clinic terminology.</i> Risiko for malignitet ble beregnet ved å bruke cytologiske preoperative FNC og postoperativ histologisk diagnose blant de pasientene som hadde gjennomgått kirurgi.	Totalt ble det funnet 4595 knuter > 10mm blant de 2587 pasientene som ble inkludert i studien. Viktigste resultater, kopiert fra artikkel: Av 3589 initiale prøver var 3113 cytologiske prøver (87%) Adekvat for evaluering og klassifisert i en av de fem kategoriene for adekvate prøver. 476 cytologiske prøver var ikke adekvat for cytologisk evaluering. Fordelingen blant de cytologiske prøvene som var adekvat var som følgende i de fem respektive kategoriene; 453 (13%) var 'malign' eller 'suspekt på papillært karsinom', og 2141 cytologiske prøver (60%) var benign. De gjenværende cytologiske prøvene var 'suspekt på follikulær neoplasme (SFN/FN) (292 knuter; 8%) eller 'irregulære celler av usikker signifikans' (227 knuter; 6%). <u>Risiko for malignitet i de seks respektive kategoriene var som følgende:</u> 97% i kategorien som inkluderte finnåls cytologi forenelig med malign preoperativ diagnose, 60% i kategorien som inkluderer FNC suspekt på papillært karsinom, 28% i kategorien som inkluderer FNC forenlig med SFN/FN, 20% i kategorien som inkluderer FNC forenlig med irregulære celler av usikker signifikans og 0,3% i kategorien som inkluderer FNC forenlig med benign preoperativ diagnose. I kategorien for FNC som var ikke diagnostisk/uegnet var malignitetsrisiko 8%. Andelen pasienter som ble operert som hadde cancer var 56%. Positiv prediktiv verdi for cytologiske prøver som var forenlig med malign preoperativ diagnose var 97%.	Svar på sjekklister spørsmålene: Var befolkningen utvalget var hentet fra klart definert? Ja. Alle pasienter med mistanke om knuter i thyroidea ble henvist til det multidisiplinære senteret "Thyroid Nodule Clinic at Brigham and Women's Hospital" Var utvalget representativt for befolkningsgruppen? Ja Er det gjort rede for frafallet? Pasientene uten kirurgisk oppfølging histologisk oppfølging ble allikevel inkludert i studien. Er svarprosenten høy nok? Ja Var datainnsamlingen standardisert? Ja alle cytologibeskrivelser ble beskrevet etter kriteriene i henhold til <i>the Mayo clinic terminology</i> . Er objektive kriterier benyttet for vurdering av utfallsmålene? Ja cytologiske prøver ble klassifisert etter morfologiske kriterier karakteristisk for hver av de ulike kategoriene. Har man i dataanalysen brukt adekvate metoder? Ja, de beregnet risiko for malignitet i hver av de respektive kategoriene. Positiv prediktiv verdi for cytologiske prøver forenlig med malign preoperativ diagnose. Styrker: studien er sammenlignbar med andre lignende studier, det var mange pasienter inkludert. Svakehet: at knuter < 10mm ikke rutinemessig ble inkludert.
Konklusjon			
Data demonstrerer at bruk av ultralydveiledet FNC er et utmerket diagnostisk verktøy for evaluering av knuter i thyroidea. Resultatene foreslår også at en mer presis karakterisering av intermedieære cytologiske resultater sammen med repeterende FNC kan predikere postoperativ cancer risiko bedre og forhindre unødvendig kirurgi.			
Land			
USA			
År data innsamling			
1995 - 2004			

Kilde nr. 18.

Referanse: Nayar, R. and Ivanovic, M. (2009), The indeterminate thyroid fine-needle aspiration. <i>Cancer Cytopathology</i> , 117: 195–202. doi:10.1002/cncy.20029			GRADE
			Dokumentasjonsnivå C
			Anbefaling III
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Vurdere bruk av et klassifikasjonssystem som klassifiserer finnåls cytologier (FNC) tatt fra lesjoner i thyroidea i seks kategorier.	<i>Studiedesign: tverrsnittstudie. De hentet ut alle cytologibeskrivelser beskrevet etter FNC fra lesjoner i thyroidea utført ved deres sykehus. I perioden juli 2000 til desember 2006. I denne tidsperioden brukte alle cytopatologer det samme rapporteringssystemet for cytologiprøver fra lesjoner i thyroidea (The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force criteria). Systemet klassifiserer FNC i seks kategorier avhengig av funn i den cytologiske prøven. De seks cytologiske diagnostiske kategoriene som ble brukt var "uegnet", "negativ for malignitet", "intermediær neoplasmer", "follikulære neoplasmer", "suspekt på malignitet" og "malign". Det ble laget en oversikt over fordelingen av FNC i de seks respektive kategoriene.</i>	Totalt ble det utført 5780 cytologiske prøver av 5194 knuter i thyroidea. De cytologiske prøvene fordelte seg i de seks respektive kategoriene som følgende; 5,0% var uegnet, 64% negativ for malignitet, 18% var intermediær neoplasmi, 6% var follikulær neoplasmi, 2% var suspekt på malignitet og 5% var malign. Risiko for malignitet var som følgende i de seks respektive kategoriene; 9,0% i kategorien uegnet, 2,0% i kategorien negativ for malignitet, 6,0% i kategorien intermediær neoplasmi, 14,0% i kategorien follikulær neoplasmi, 53% i kategorien suspekt på malignitet og 97,0% i kategorien malign. Risiko for malignitet var høyere i kategoriene med kirurgi som oppfølgende behandling. Resultatene viser at bruk av et klassifikasjonssystem for preoperativ FNC i seks kategorier som hver er assosiert med ulik risiko for malignitet fører til bedre vurdering av hvilke pasienter som har behov for kirurgi. Studien er direkte sammenlignbar med andre liknende studier.	Svar på sjekklisten; <u>Var befolkningen utvalget var hentet fra klart definert?</u> Ja alle med cytologibeskrivelser etter FNC fra thyroidea ved deres to sykehus i perioden juli 2000 til desember 2006 ble inkludert. <u>Var utvalget representativt?</u> Ja. Var svarprosenten høy nok? Det var mange pasienter som ble inkludert i studien. <u>Er det gjort rede for frafall?</u> De uten histologisk oppfølging ble også inkludert. <u>Var datainnsamlingen standardisert?</u> Ja, de benyttet sykehuset eget system med kriterier for å klassifisere cytologiske prøver fra FNC i seks ulike kategorier. <u>Var det brukt objektive målemetoder?</u> Ja morfologiske kriterier i hver kategori for å kvalifisere resultatene etter FNC. <u>Har man i dataanalysen brukt adekvate metoder?</u> Ja de har beregnet risiko for malignitet i hver av de respektive kategoriene.
Konklusjon	<i>En kategori som klassifiserer FNC i seks ulike kategorier viste seg å være effektivt for å bestemme hvilke pasienter som har behov for kirurgisk oppfølging</i>		
Land			
År data innsamling			
Juli 2000 – desember 2006.			

Kilde nr. 24.

Referanse: Vickie Y. Jo, MD, Edward B. Stelow, MD, Simone M. Dustin, MD, Krisztina Z. Hanley, MD; Malignancy Risk for Fine-Needle Aspiration of Thyroid Lesions According to The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol 2010; 134 (3): 450-456. doi: 10.1309/AJCP5N4MTHPAFXFB		GRADE Tverrsnittstudie	
		Dokumentasjonsnivå III	
		Anbefaling c	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Studere bruk av The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology for å klassifisere fin nålscytologier fra lesjoner i thyroidea ved university of Virginia Health system og sammenligne deres resultater med større studier som hadde vært gjort.	Studiedesign: tverrsnittstudie Deltakerne i studiet ble funnet ved å gjennomgå den cytologiske databasen ved UOVHS og søkt etter alle FNC fra thyroidea mellom 1992 og 2009. Ved hjelp av dedikerte patologer hadde de klassifisert prøvesvarene etter Bethesda systemet. For å deretter sammenligne FNC med histologisk diagnose, for å beregne risiko for malignitet. De registrerte alle histopatologiske funn i hver reseksjon (slik som min studie). Tilfeldige funn av mikropapillære carcinomer ble ikke regnet med, med mindre preoperative FNC var suspekt på malignitet eller malign. (slik som min studie). Slik som for andre studier ble det totale antall FNC brukt som determinator.	Totalt ble 3080 FNC fra thyroidea inkludert. Fordelingen av knuter i hver av de respektive Bethesda kategoriene var som følgende: Bethesda I (ID/U) 574 (18.6%), Bethesda II (Benign) 1817 (59.0%), Bethesda III (ICUB/FLUB) 104 (3.4%), Bethesda IV (SFN) 298 (9.7%), Bethesda V (SM) 71 (2.3%), Bethesda VI (Malign) 216 (7.0%). Av casene ble 304 fulgt opp med repeterende FNC, mens 892 caser ble fulgt opp med kirurgisk intervensjon. Den totale andelen med malign histologi var 276 caser, som gav en malignitets rate på 30.9%. Beregnet risiko for malignitet ved bruk av histologisk diagnose som gullstandard var som følgende i hver av de respektive Bethesda kategoriene: ID/U: 8.9%, Bening: 1.1%, ICUB/FLUB: 17%, SFN 25.4%, SM:70%, malign: 98.1%.	Styrke: mange pasienter ble inkludert og studiens resultater er direkte sammenlignbare med andre større lignende studier. Svakhet: Retrospektiv vurdering av cytologibesvarelsene som kan ha påvirket den objektive vurderingen. Sjekkliste: Var utvalget klart definert: Ja. Alle som hadde gjennomgått cytologisk prøve ved Thyroid Cytopathology ved university of Virginia Health system i perioden 1992 og 2009. Var utvalget representativt for befolkningen? Uklart. Det er beskrevet at university of Virginia Health system er et tertiært thyroideasenter. Andelen med cancer kan være overrepresentert. Var frafallet gjort rede for? Ja. Pasienter uten histologisk oppfølging ble også inkludert. Var datainnsamlingen standardisert? . Ja. Deres data er basert på retrospektiv klassifisering av cytologiske prøver i seks standardiserte kategorier. Er objektive kriterier benyttet for vurdering av utfallsmålene: Kriteriene for utfallsmålene er basert på morfologiske kriterier beskrevet i hver kategori i The Bethesda system for reporting thyroid finneedle from thyroid lesions. Var det i dataanalysen brukt adekvate metoder? Ja. Ved beregning av malignitetsrisiko.
Konklusjon			
Å klassifisere FNC etter Bethesda systemet fører til mer standardisert besvarelse av cytologiske prøvesvar og klare retningslinjer for håndtering av pasientene.			
Land			
USA			
År data innsamling			
1992 – 2009.			