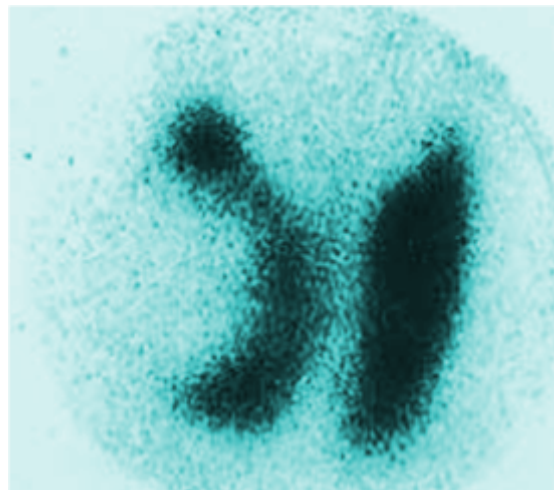


Kliniske retningslinier for udredning af knuden i glandula thyroidea

(Version 2b - 2011)

**Udarbejdet af arbejdsgruppe under
Dansk Thyreoidea Selskab/Danske Endokrinologisk Selskab**



Indhold

Forord og kommissorium	3
Indledning	4
Epidemiologi	4
Kliniske risikomarkører som giver bestyrket mistanke om malignitet	5
Biokemiske prøver	5
Billeddiagnostik:	
Skintigrafi	5
Ultralyd	6
Andre billeddiagnostiske metoder	9
Patologi	9
Samlede rekommandationer	11
Appendix:	
Procedurevejledning vedr. biopsitagning af knuder i glandula thyroidea	12
Referencer	13

Forord

I relation til Dansk Thyreoidea Selskabs møde 22/11 2007 blev der nedsat en arbejdsgruppe med det formål at beskrive *Kliniske retningslinier for udredning af knuden i glandula thyroidea*.

Kommissorium:

Arbejdsgruppen skal beskrive forløbet fra en patient henvender sig hos en læge med en knude i glandula thyroidea til det tidspunkt, hvor der er taget stilling til den fortsatte plan i form af:

- kirurgisk behandling
- medicinsk behandling
- observationsforløb
- afslutning

Produktet af arbejdsgruppens arbejde skal være en rapport: **Kliniske retningslinjer for udredning af knuden i glandula thyroidea**. Disse retningslinier skal så vidt det er muligt være evidensbaserede, og hvor dette ikke er muligt da baserede på ekspertvurderinger med de forbehold dette indebærer. Retningslinjerne skal ligge indenfor de overordnede rammer af de Europæiske retningslinjer, tilpasset danske forhold. Retningslinjerne er tænkt som en overordnet ramme og lokale forhold eller interesser bør derfor **ikke** influere på arbejdet.

Arbejdsgruppens arbejde inkluderer **ikke** at tage stilling til selve behandlingen af knuden (malign eller benign) eller til hvem der skal udføre denne behandling.

Retningslinjerne skal erstatte de tidligere retningslinjer om diagnostik, s. 16-18, samt afsnittet om cytologi, s. 12, i ”Guidelines-Thyreoideacancer” (2005) fra Den Danske Thyreoideacancer Gruppe (DATHYRCA).

Arbejdsgruppen har bestået af:

- Formand: Overlæge, ph.d., Birte Nygaard, Medicinsk endokrinologisk afd., Herlev Hospital
- Sekretær: 1. reservelæge, ph.d., Marie-Louise Hartoft-Nielsen, Medicinsk endokrinologisk afd., Bispebjerg Hospital
- Overlæge, ph.d., Finn Bennedbæk, Medicinsk endokrinologisk afd., Herlev Hospital
- Afdelingslæge, ph.d., Inge Bülow, Endokrinologisk afd., Aalborg Sygehus
- Overlæge Katalin Kiss, Patologi afd., Herlev Hospital
- Overlæge, dr.med, ph.d., Nils Knudsen, Medicinsk endokrinologisk afd., Bispebjerg Hospital
- Overlæge Henrik Møller, – *erstattes ved revision 2011 af overlæge, dr.med. Christian Hjort Sørensen*, Øre-næse-hals afd., Gentofte Hospital
- Overlæge Peter Oturai, Klinik for klinisk fysiologi, Nuklearmedicin og PET, Rigshospitalet
- Overlæge Hanne Rønning, Mamma Endokrin Klinik, kirurgisk afd., Århus Sygehus

Rapporten er revideret efteråret 2011

Indledning

Det enkle og altafgørende spørgsmål der ønskes besvaret under udredning af knuden i gl. thyroidea er hvorvidt knuden er malign eller benign.

Nedenstående anamnesticke, kliniske og parakliniske oplysninger kan pege i en retning: malign/benign, men ingen enkelt-parameter besidder tilstrækkelig høj diagnostisk styrke til alene at kunne give et sikkert svar.

- Anamnese
- Objektiv undersøgelse
- Blodprøver
- Skintigrafi (Tc-99m-pertechnetat eller I-123)
- Ultralydsundersøgelse
- Finnåls aspirationsbiopsi (FNB)
- Grovnåls biopsi (+/- TPO-farvning)
- Røntgen, CT, MR, F-18-FDG PET

Ovennævnte punkter beskriver forskellige aspekter af gl. thyroideas morfologi og funktion hvorfor de tilsammen er i stand til at give en detaljeret og mere eller mindre komplet karakteristik af kirtlen. Knuden i gl. thyroidea kan være en klinisk manifestation af flere forskellige sygdomme i gl. thyroidea (solitær knude, multinodøs struma, cyste, hyperplasi, inflammatorisk sygdom og benign eller malign neoplasi). Tilgængelighed og ekspertise mht. flere af ovennævnte punkter (f.eks. diagnostiske rater for FNB) kan variere fra center til center. Det er derfor vanskeligt at angive en simpel entydig algoritme til udredning af patienten, der præsenterer sig med en knude i gl. thyroidea.

Epidemiologi

Knuder i glandula thyroidea forekommer hos en stor del af befolkningen. Den beskrevne forekomst vil være meget afhængig af de diagnostiske metoder, der anvendes, og af observatøren.

Ved en dansk befolkningsundersøgelse (DanThyr 1997) fandtes distinkte knuder > 1 cm ved ultralydsundersøgelse hos 3 % af 18-22-årige kvinder og 38 % af 60-65-årige kvinder ¹.

Forekomsten af knuder var på trods af regionale forskelle i strumaføremkomst ens i København og Aalborg, og forekomsten var ikke ændret 4 år efter jodering af salt i Danmark. Hos to tredjedele af personer med knuder fandtes flere knuder, og hos en tredjedel fandtes en solitær knude altså svarende til 1 % af 18-25-årige og 10 % af 60-65-årige. Multiple knuder fandtes halvt så hyppigt hos mænd som hos kvinder, mens solitære knuder fandtes hos 15 % færre mænd end kvinder.

Data fra befolkningsundersøgelserne i Glostrup har tidligere vist, at ca. en tredjedel af ultralydspåviste, solitære thyroideaknuder i en tværsnitsundersøgelse repræsenterede 'kolde' knuder ved efterfølgende Tc-skintigrafi. Opfølgning af disse 65 tilfældigt fundne, solitære, kolde knuder viste ikke umiddelbart tegn til malignitet ².

Man kan således estimere, at ca. 100.000 hovedsagligt ældre danskere har solitære, kolde thyroideaknuder på > 1 cm. Dette tal skal sammenholdes med en incidens af diagnosticeret thyroideacancer på 130-140 tilfælde per år ³. En del af denne incidens repræsenterer endvidere mikrocarcinomer, hvis spontanforløb ikke er kendt.

På basis af disse data kan drages nogle forsigtige konklusioner. Det er en stor opgave at selektere de

patienter, som bør opereres på mistanke om thyroideacancer, og med vores diagnostiske metoder i dag er opgaven vanskelig. Det er ikke indiceret at screene for asymptomatiske thyroideaknuder med f.eks. ultralydsundersøgelse. Det vil føre til en voldsom diagnostisk aktivitet, stor psykisk og fysisk belastning for patienterne og en række unødvendige operationer. Ultralydsundersøgelse af glandula thyroidea bør kun foretages på en klar indikation, da fundene kan være vanskelige at håndtere hos asymptomatiske personer.

Kliniske risikomarkører som giver bestyrket mistanke om malignitet

Følgende forhold skal skærpe mistanke om malignitet ⁴:

- Thyroideacancer i familien
- Alder < 20 eller > 70år
- Hankøn
- Tidligere strålebehandling af hoved eller hals i barnealderen *
- Eksponering for radioaktivitet ved atomulykker o.lign.
- Stor knude (> 4 cm i diameter)
- Hurtigt voksende knude
- Smerter
- Fast eller hård konsistens
- Fiksation til omgivende strukturer
- Kompressions symptomer: dysfagi, dyspnø, recurrensparese (hæshed)
- Regional lymfadenopati

* Tidligere anvendelse af lav-energi stråling mod benigne lidelser (f.eks. polypper).

Der er ikke holdepunkter for at moderne høj-energi strålebehandling øger risikoen for udvikling af thyroideacancer.

Biokemiske prøver

I relation til udredning bør det afklares om patienten har højt eller lavt stofskifte ved måling af **s-TSH** og i tilfælde af abnorm s-TSH da også **s-T3** og **s-T4**.

Ved mistanke om Hashimotos thyroiditis måles **anti-TPO**.

Måling af **s-Calcitonin** har vist høj sensitivitet (100%) og specificitet på (95%) men lav positiv prædiktiv værdi (15%) ⁵ for diagnosen medullær thyroidea cancer, og indikation for rutinemæssig brug ved uselekerede patienter med knuder i gl. thyroidea er fortsat omdiskuteret i internationale guidelines ⁶.

På det foreliggende findes der ikke indikation for rutinemæssig s-Calcitonin måling på uselekerede danske patienter med knude i gl. thyroidea.

Billeddiagnostik

Skintigrafi

Skintigrafi med Tc-99m-pertechnetat og I-123 giver oplysninger om Na-I-symporter (jod-pumpe) funktionen i gl. thyroidea – dvs. giver et billede af den ”fysiologiske aktivitetsfordeling”. Således kan thyroideavæv svarende til nodøse foci beskrives som værende meget aktive (hyperfungerende), med normal aktivitet (normofungerende) og med varierende grad af nedsat aktivitet (fra let

hypofungerende til ikke-fungerende). Hyperfungerende områder har en meget lav risiko for malignitet (< 1 %) og skal som udgangspunkt ikke biopteres (risiko for falsk-positiv cytologi). De kan med fordel behandles med radioaktivt jod.

Hovedparten (77-94 %) af solitære knuder er ikke-fungerende og kun en mindre del af disse viser sig at være maligne (10-30 %). Derfor kan skintigrafi ikke alene afgøre om en knude i thyroidea er benign eller malign^{4,7}.

Amerikanske og europæiske anbefalinger har tidligere forbeholdt skintigrafi til patienter med supprimeret s-TSH og/eller multinodøs kirtel, da man har ment at patienter med autonomt, hyperfungerende knuder altid vil have supprimeret s-TSH^{8,9}. I midlertidigt kan man ikke uden videre overføre den ovennævnte praksis til danske forhold da de citerede epidemiologiske studier primært har været udført i geografiske områder, der adskiller sig fra Danmark mht. jodindtagelsen i befolkningen og dermed forekomsten af knudestruma¹⁰. Det er blandt andet vist at i jod-depleterede områder vil autonomt, hyperfungerende knuder langt fra altid give anledning til suppression af s-TSH^{11,12}.

Thyroideaskintigrafi vil kunne identificere knuder med bevaret funktion og således spare en del patienter for unødigt invasiv diagnostik og kirurgi¹³. I nye internationale guidelines anbefales thyroideaskintigrafi at indgå i den initiale diagnostik af knuder i gl. thyroidea hos patienter som er bosiddende i områder (som Danmark) med aktuel eller tidligere jodmangel⁶.

Ultralydskanning

Gl. thyroideas superficielle beliggenhed gør ultralydskanning (UL) af halsen ideel som diagnostisk billeddannende undersøgelse i evalueringen af en palpabel hævelse på forsiden af halsen¹⁴.

Undersøgelsen giver detaljeret information om morfologi og anatomi, men ikke funktionalitet, som opnås ved skintigrafi. Ikke palpable knuder identificeres ligeledes let ved UL og tilfældige fund af knuder < 1 cm (incidentalomer) kræver kun sjældent yderligere evaluering. Ikke sjældent identificeres yderligere knuder således at en tilsyneladende solitær (ved palpation) knude snarere er en dominerende knude i en i øvrigt multinodøs gl. thyroidea⁴.

Tabel 1. Fordelene/ulempe ved ultralydsskanning af gl. thyroidea.

Fordele	Ulemper
<ul style="list-style-type: none">▪ Lavt tidsforbrug▪ Pris (billig sammenlignet med andre billeddiagnostiske undersøgelser)▪ Ikke brug af ioniserende stråling▪ Dynamisk / real-time▪ Detaljeret morfologi▪ Mulighed for suppl. doppler samt elastografi▪ Anatomi (intra- el. ekstrathyroideal beliggenhed af en hævelse, ektopisk thyroideavæv)▪ Guided placering af biopsikanyle▪ Vurdering af lymfeknuder	<ul style="list-style-type: none">▪ Kan ikke identificere væv med retroklavikulær/intrathorakal beliggenhed▪ Intra- og interobservatør variabilitet▪ Tillader ikke at skelne aktive og inaktive noduli▪ Overdiagnostisering (små incidentalomer)

Hvornår skal UL af halsen ikke udføres?

Ved nedsat TSH anbefales thyroideaskintigrafi. Hos patienter med nedsat TSH – uafhængig om de perifere hormoner er normale (= subklinisk hypertyreose) eller forhøjede (= hypertyreose) vil thyroideaskintigrafi for praktiske formål altid vise øget nodulær optagelse.

Hvornår skal UL af halsen laves?

Patienter med en nyopdaget og formodet thyroidea-relateret hævelse på forsiden af halsen hvor skintigrafi viser et solitært eller dominerende hypofungerende område.

UL skal omfatte beskrivelse af

- Knudemorfologi: solid, cystisk, cystisk-solid
- Ekkogenicitet af de solide knuder: hypo-, normo- eller hyperekkøisk
- Afgrænsning: velafgrænset (evt. tilstedeværelse af halo), dårlig afgrænset evt. med invasiv vækst
- Flow forhold: randvaskularisering relativt til den intranodulære vaskularisering
- Beskrivelse af mikro- eller makrocalcifikationer
- Præcis lokalisation af knuden (f.eks. kaudalt i hø. lap og i overensstemmelse med det skintigrafisk hypofungerende område)
- Størrelse (l x b x h) af knuden
- Beskrivelse af øvrige gl. thyroidea herunder tilstedeværelse af andre knuder
- Beskrivelse af perithyroideale forhold:
 - o Halskar (tegn på indvækst?)
 - o Lymfeknuder: morfologi (ovale og med bevaret hilum (benigne) eller runde med patchy vaskularisering (suspekter)), størrelse og antal
- Den UL-vejledte biopsiprocedure skal ligeledes beskrives: antal indstik og udstryg og volumen af eventuel cysteaspirat

Flere sonografiske fund øger cancer suspicio: hypoekogenicitet, uregelmæssig afgrænsning, fravær af halo, øget intranodulær vaskularisering relativt til randvaskulariseringen, mikrocalcifikationer og specielt tegn på invasiv vækst og samsidig lymfeknude forstørrelse. En kombination af disse fund har en høj prædiktiv værdi for diagnosen cancer (Tabel 2) ¹⁴⁻¹⁷.

Imidlertid er der et betydeligt overlap; således er flertallet af benigne kolloide knuder skintigrafisk hypofungerende og ved UL oftest hypoekkoiske og i et studie fandtes mikrocalcifikationer i 61 % af histologisk verificerede cancer men også i 25% af benigne knuder fandtes mikrocalcifikationer ¹⁵. Tilstedeværelse af to eller flere ”høj risiko” tegn (Tabel 2) øger den positive prædiktive værdi for diagnosen cancer ^{6, 17}.

UL-Elastografi er en nyere udviklet teknik til evaluering af knudens hårdhed/elasticitet (faste knuder har lavere elasticitet = højere risiko) ^{18, 19}. Der er dog større usikkerhed ved metoden ved undersøgelse af mindre knuder, cystiske knuder og calcifikationer. Inden metoden introduceres rutinemæssig bør anvendeligheden bekræftes i yderligere studier ²⁰.

Tabel 2. Sonografiske kriterier til vurdering af risiko for malignitet i knuden i gl. thyroidea [14-17]

UL karakteristika	Lav risiko	Høj risiko
Margen	Veldefineret ^a	Dårligt afgrænset
Form	Regelmæssig	Uregelmæssig
“Højere end bred”	Nej	Ja
Mikrocalcifikationer	Ikke tilstede	Tilstede
Ekkogenicitet	Iso- el. hyperekkisk, ekkovexlende	Hypoekkisk
Struktur	Cystisk, cystisk-solid	Solid
Doppler flow	Øget randflow	Øget intranodulær flow
Elastografi ^b	“Lav-score” (høj elasticitet)	“Høj-score” (lav elasticitet)
Patologiske lymfeknuder	Tilstede	Ikke tilstede

^a Eventuelt med perifer halo. Størrelse er ikke en pålidelig prædikator for malignitet.

^b Værdien af elastografi er fortsat uafklaret

Knudevækst snarere end størrelse alene har en vis prædiktiv værdi for diagnosen cancer, men en tilfældig påvist knude < 1 cm kræver som udgangspunkt ikke yderligere udredning, medmindre der er ”høj-risiko” tegn ved UL (Tabel 2). Omvendt vil knuder > 3-4 cm ikke bare påkræve UL-vejledt biopsi men også kontrol UL efter 6-12 mdr. og rebiopsi ved vækst og alt andet lige en generelt lavere tærskel for at tilråde diagnostisk kirurgi (lobektomi).

Årsagen til dette er, at risikoen for falsk negativ biopsi resultat øges med knudestørrelse. Der findes ikke i litteraturen dokumentation for at tilråde kirurgi ved en given knudestørrelse, men diagnostisk operation, uafhængig af biopsiresultat, må overvejes for solide knuder > 4 cm, om end der ikke er international konsensus om diagnostisk kirurgi alene ud fra et størrelseskriterium¹⁷.

I op til 44 % af patienter henvist med en solitær knude i gl. thyroidea påvises der ved UL yderligere knuder > 1 cm i gl. thyroidea²¹. Foreløbige data fra DATHYRCA viser at ca. 10 % af danske patienter med diagnosen thyroideacancer har en præoperativ skintigrafi med vekslende aktivitetsoptagelse forenelig med en underliggende multinodøs kirtelstruktur (http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=255).

Udredning med UL-vejledt biopsi anbefales både ved en solitær såvel som i en dominerende kold knude i gl. thyroidea⁴. Risikoen for cancer i en dominerende og skintigrafisk kold knude er ikke væsentligt lavere end i den solitære kolde knude^{22, 23}. Dette kan skyldes et betydeligt overlap i den diagnostiske afgrænsning mellem en solitær knude og multinodøs struma, idet der ved supplerende

billeddiagnostik ofte påvises yderligere knuder hos en patient med en - ved palpation - formodet solitær knude.

UL bør rutinemæssigt inkluderes i udredningen af den palpable og skintigrafisk hypofungerende knude i gl. thyroidea mhp. UL-vejledt biopsi og additiv morfologisk information. Fravælges kirurgi med baggrund i ”benign biopsi” bør patienten tilbydes kontrol inkluderende UL efter 6-12 mdr. Ved knudevækst bør foretages UL-vejledt FNB. I en Amerikansk konsensus rapport anbefales rebiopsi ved vækst på min. 20 % i knudediameter med minimum øgning på 2 mm eller mere i minimum 2 dimensioner ⁹.

Andre billeddiagnostiske metoder

CT eller MR anbefales ikke til rutinemæssig vurdering af knuden i gl. thyroidea. Ved fikseret knude eller usikkerhed om størrelse og udbredning af struma/knude kan CT eller MR i visse tilfælde være af værdi. Anvendelse af jodholdig kontrast til CT-skanning bør undgås da det reducerer jodoptagelsen ved evt. efterfølgende skintigrafi eller behandling med jod ^{24, 25}.

Positron emission tomografi med eller uden koblet CT (PET og PET/CT) med F-18-fludeoxyglucose (FDG) anvendes i stigende omfang til diagnostik og kontrol af cancersygdomme. I forbindelse med follow-up af patienter opereret for differentieret thyroideacancer kan F-18-FDG PET bidrage til påvisning af recidiv og spredning, specielt ved klinisk mistanke og/eller forhøjet thyroglobulin og samtidig jodskintigrafi uden påviselige foci ^{26, 27}. I forbindelse med den primære diagnostik af thyroideacancer er litteraturen ikke entydig. Studier af vekslede kvalitet fra mange forskellige geografiske områder (USA, Brasilien, Japan, Korea, Østrig, Finland, Holland) giver et broget billede af den diagnostiske værdi af F-18-FDG PET til påvisning af malignitet i gl. thyroidea ²⁸⁻³². Hos patienter med FNB påvist follikulær neoplasi eller inkonklusiv FNA af anden årsag kan F-18-FDG PET muligvis have en rolle, men data her er heller ikke entydige ³³⁻³⁸.

På det foreliggende kan det ikke anbefales rutinemæssigt at udføre F-18-FDG PET hos patienter i den initiale udredningsfase.

Hos patienter, som får foretaget PET-CT eksempelvis i relations til udredning/opfølgning af en cancer, påvises fokal FDG-optagelse i gl. thyroidea hos ca. 1 %, hvoraf 5-30 % vil repræsentere cancer – enten metastaser eller thyroidea cancer ³⁹. Tilfældig påvist fokal FDG-optagelse i gl. thyroidea foreslås udredt med måling af thyroideafunktion (serum TSH) samt thyroideaskintigrafi. Ved lav skintigrafisk optagelse anbefales UL-vejledt FNB ³⁹.

Patologi

Biopsi kan udføres som finnålsbiopsi (FNB) eller grovålsbiopsi (GNB). En biopsinål med en diameter < 1 mm kaldes en finnål, og grovål ved en diameter \geq 1 mm. Om end palpable knuder kan biopteres uden UL vejledning anbefales principielt altid UL-vejledt biopsitagning. Man undgår hermed ”sampling error” (utilsigtet aspiration af en cystisk komponent i en i øvrigt solid knude eller placering af nålespids uden for knuden). Endvidere sikrer UL-vejledning mulighed for aspiration fra geografisk forskellige områder af knuden. Biopsi (*se appendix om biopsi*) er den diagnostiske test, der bedst skelner den benigne fra den maligne knude i gl. thyroidea. Ved en solitær eller dominerende og skintigrafisk hypofungerende knude i gl. thyroidea, suppleres de kliniske undersøgelser med en FNB. Formålet er at identificere de benigne knuder, og derved undgå unødvendig kirurgisk intervention. Sekundært at bestemme tumortypen ved karcinomer, hvorved omfanget af den kirurgiske behandling kan planlægges på forhånd.

Kriterier for begreberne sufficient/insufficient cytologi bør opstilles af de enkelte samarbejdende

tværfaglige teams. Erfaringen viser at ved mindre end 6 grupper af folliketepitelceller med minimum 10 celler i hver, på min. to glas er prøven ikke repræsentativ. De bedste resultater opnås med et tæt samarbejde i veldefinerede grupper, hvor kun få personer er involveret i den diagnostiske proces. Man kan forvente en sufficient biopsi hos 90 % af patienter ved rutinerede bioptører. GNB giver mulighed for histologisk og supplerende immunhistokemisk undersøgelse af det udhentede væv. Diagnosen skal hvile på HE morfologi baseret på WHO klassifikationen⁴⁰ og resultatet af de immunhistokemiske undersøgelser skal altid sammenholdes med morfologien. En overvejende negativ (<80 % positive celler) TPO farvning ses hos de fleste papillære karcinomer, men diffus positiv farvning udelukker ikke papillært karcinom. TPO farvning kan ikke med sikkerhed skelne follikulære adenomer fra follikulære karcinomer⁴¹. Oxifile (Hürthle) celler, også i benigne processer, kan have betydelig nedsat TPO reaktivitet. Det aktuelt tilgængelige immunhistokemiske panel (TPO, galectin-3, CK19, HBME-1) kan ikke altid med sikkerhed skelne mellem benigne og maligne tilstande i gl. thyroidea. Diffus positiv reaktion for Galectin-3 i follikelepitelceller taler for malignitet. Diffus positiv farvning for CK19 eller HMBE-1 ses i papillært thyroideakarcinom eller i 40-60 % af follikulære neoplasier, men ikke i nodøs struma⁴². Det aktuelt tilgængelige immunhistokemiske panel (TPO, galectin-3, CK19, HBME-1) kan ikke altid med sikkerhed skelne mellem benigne og maligne tilstande i gl. thyroidea. Medullært thyroideakarcinom, lymfom, bløddelstumorer og metastaser kan med fordel diagnosticeres på en egnet grovnålsbiopsi.. Pga. de nævnte begrænsninger anses GNB at være indiceret ved gentagne uegnede FNB med samtidig klinisk mistanke om malignitet, eller hvis der ingen adgang er til tilstrækkelig cytopatologisk ekspertise.

I DATHYRCA regi er der opnået enighed om, at følgende diagnostiske nomenklatur så vidt muligt anvendes ved besvarelse af finnålsaspirater fra gl. thyroidea:

- Uegnet
- Cyste
- Inkonklusiv*
- Benign
- Suspekt (herunder follikulær neoplasi)
- Malign

*Ved inkonklusiv undersøgelse skal anvendes en af følgende 2 koder:

M09000: For lidt materiale til diagnostisk vurdering

M00015: Uafklaret morfologi

Risikoen for malignitet i en cyste er lav – ca. 1 %. Risikoen øges dog med cystestørrelse og såfremt det drejer sig om blandet cystisk-solidt knuder. Med baggrund i en ekstrem lav risiko for falsk negativresultat i cyster, som oftest er cellefattige eller domineret af degenerativt prægede celler eller endog er acellulære, er der konsensus om at klassificere disse mere informativt som ”cyster”, men med den begrænsning at ætiologien er ukendt. Dette er vigtigt for klinikerens mhp. at undgå overflødig diagnostisk kirurgi.

Den væsentligste prædiktive faktor for ikke-diagnostisk biopsisvar er cystiske knuder⁴³. UL-vejledt biopsitagning reducerer risikoen for falsk negative resultater⁴⁴.

Samlede rekommandationer

Prioritering af henviste patienter med en knude i glandula thyroidea

Patienter med knuder i glandula thyroidea opdeles i 2 niveauer efter graden af risiko for malignitet.

1. Patienter, hvor der *klinisk er begrundet mistanke om malignitet*, kan henvises direkte til thyroideaopererende afdeling i henhold til ”pakkeforløb for hovedhalscancer”. Denne patient kategori defineres som havende minimum et af følgende symptomer følgende symptomer:

- Hurtigt voksende, hård knude med fiksation til omgivende væv
- Recurrens parese

2. *Øvrige patienter*, indkaldes i henhold til gældende behandlingsgaranti.

Udredning

- Primær udredning bør indeholde måling af s-TSH, skintigrafi/ultralyd.
- Ved solitær eller dominerende knude med nedsat optagelse ved skintigrafi eller anden malignitetsmistanke tages finnålsbiopsi, ultralydsvejledt med vurdering af patolog med cytopatologisk erfaring anbefales, alternativt grovnålsbiopsi med histologisk vurdering og markørundersøgelser.
- PET positive processer i gl. thyroidea fundet i relation til udredning/kontrol af anden/cancer anbefales samme udredningsplan.

Behandlingsplan

Efter udredning laves en behandlingsplan, dette foregår i samarbejde mellem endokrinolog, thyroidea-kirurg, patolog og evt. billeddiagnostisk afdeling. Dette kan foregå i relation til tværfaglige konferencer eller tværfaglige ambulatorier. Behandlingsplanen kan være: operation, observation, anden behandling (f.eks. radiojodbehandling, cystetømning)

Nedenstående indgår i overvejelserne vedr. plan.

Cytologisk/ histologisk malignitetsmistanke

- Ved cytologisk/ histologisk mistanke om *papillært carcinom eller medullært carcinom* henvises til operation i henhold til ”pakkeforløb for hovedhalscancer”.
- Ved cytologisk/ histologisk mistanke om *follikulær neoplasi* henvises til ”pakkeforløb for hovedhalscancer”.
- Ved cytologisk/ histologisk mistanke om *lymfom eller metastaser*, behandles/udredes patienten for primær sygdom.
- Ved cytologisk/ histologisk mistanke om *anaplastisk thyroidea cancer* henvises til videre behandling i henhold til ”pakkeforløb for hovedhalscancer”.

Cytologisk/ histologisk benign biopsi, Det diskuteres med patienten om der skal henvises til operation alternativt laves et opfølgingsprogram.

- *For operation* taler knuder med manglende optagelse på skintigrafi, trykgener, stor knude (større end 2cm), eller hvis patienten ønsker operation.
- *For observation* taler mindre knuder som har været til stede længe, tilfældigt fund og manglende symptomer.

Appendix

Procedurevejledning vedr. biopsitagning af knuder i glandula thyroidea

Biopsi kan udføres som finnålsbiopsi (FNB) eller grovnålsbiopsi (GNB). En biopsinål med en diameter < 1 mm kaldes en finnål, og grovnål med en diameter ≥ 1 mm. Om end palpable knuder kanbiopteres uden UL vejledning anbefales principielt altid UL-vejledt biopsitagning. Man undgår hermed "sampling error" (utilsigtet aspiration af en cystisk komponent i en i øvrigt solid knude eller placering af nålespids uden for knuden). Endvidere sikrer UL-vejledning mulighed for aspiration fra geografisk forskellige områder af knuden.

Proceduren udføres med aseptisk teknik hvor transducerhoved og huden desinficeres. Ved dybtliggende knuder kan med fordel anvendes "styr" som monteres på siden af transduceren, som sikrer, at nålen forbliver i ultralydsnitplanet og følger en bestemt retning (markeres med punkturlinje på skærmen). Oftest anvendes frihåndsteknik uden brug af styr.

Finnålsbiopsi.

Ved FNB opnås materiale til cytologisk undersøgelse. Lokalanæstesi er unødvendig. Oftest anvendes kanyler med diameter 0,5-0,8 mm monteret på en 2 ml sprøjte. Nålespidsen placeres UL-vejledt med en hurtig bevægelse og nålen føres derpå hurtigt (3 oscillationer pr. sekund) frem og tilbage eventuel med en samtidig let roterende bevægelse. Non-aspirationsteknik uden vacuum er overlegen sammenlignet med aspirationsteknik, bedømt på egnethed (antallet af bedømbare celler, bevaret arkitektur, graden af blodtilblanding) [38;39]. Nålen forbliver in situ i typisk 2-5 sekunder. Der produceres 1-2 udstryk pr. indstik, idet materialet sprøjtes ud på toppen af objektglasset (evt. 2 glas ved rigeligt materiale) og stryges ud i én bevægelse i samme plan. Lufttørres. Der tilstræbes 2-5 indstik. Cystiske knuder aspireres komplet og der laves 2 udstryk (1-2 dråber) af materialet, lufttørres, og væsken (højest 10 ml ved større cyster) forsendes i et spidglas. Hvis der efter komplet aspiration rester solide områder foretages FNB herfra, minimum 2 indstik.

Fordelene ved FNB: hurtig procedure, patientvenlig (multiple indstik uproblematisk, høj compliance ved eventuel rebiopsi), identificerer bedre papillært carcinom end GNB.

Ulemperne ved FNB: lavere diagnostisk præcision end GNB, stærkt begrænset mulighed for immuncytokemisk farvning, skelner ikke follikulært adenom fra carcinom.

Grovnålsbiopsi

GNB kræver forudgående lokalanæstesi og proceduren foretages UL-vejledt. Biopsinålen monteres eventuelt i en biopsipistol, som via en fjedermekanisme kan afskære biopsien. Ved GNB udhentes ideelt en 1-2 cm lang vævspølse til histologisk undersøgelse. Biopsien fikseres i et glas med formalin.

Fordelene ved GNB: mulighed for histologisk diagnose, mulighed for immuncytokemisk farvning.

Ulemperne ved GNB: proceduren er smertefuld, risiko for blødningskomplikationer, lav compliance hvis rebiopsi skal foretages, skelner ikke follikulært adenom fra carcinom, lavere sensitivitet for diagnosen papillært carcinom end FNB.

GNB kan betragtes som et komplementært diagnostikum.

Reference Liste

- (1) Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Oct;53(4):479-85.
- (2) Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, ge-Petersen H, Jorgensen T. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 2000 Mar;142(3):224-30.
- (3) Sehestedt T, Knudsen N, Perrild H, Johansen C. Iodine intake and incidence of thyroid cancer in Denmark. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 Aug;65(2):229-33.
- (4) Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003 Feb;24(1):102-32.
- (5) Hasselgren M, Hegedus L, Godballe C, Bonnema SJ. Benefit of measuring basal serum calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma in a Danish population with a high prevalence of thyroid nodules. *Head Neck* 2010 May;32(5):612-8.
- (6) Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract* 2010 May;16 Suppl 1:1-43.
- (7) Cases JA, Surks MI. The changing role of scintigraphy in the evaluation of thyroid nodules. *Semin Nucl Med* 2000 Apr;30(2):81-7.
- (8) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006 Jun;154(6):787-803.
- (9) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006 Feb;16(2):109-42.
- (10) Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 Aug;29 Suppl 2:S425-S438.
- (11) Becker D, Bair HJ, Becker W, Gunter E, Lohner W, Lerch S, et al. Thyroid autonomy with color-coded image-directed Doppler sonography: internal hypervascularization for the recognition of autonomous adenomas. *J Clin Ultrasound* 1997 Feb;25(2):63-9.
- (12) Hurtado-Lopez LM, Monroy-Lozano BE, Martinez-Duncker C. TSH alone is not sufficient to exclude all patients with a functioning thyroid nodule from undergoing testing to exclude thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Jun;35(6):1173-8.
- (13) Reiners C. Scintigraphy or fine-needle aspiration biopsy to exclude thyroid malignancy: what should be done first in iodine deficiency? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Jun;35(6):1171-2.

- (14) Solbiati L, Charboneau J, Osti V, James E, Hay ID. The thyroid gland. In: Rumack C, Wilson S, Charboneau J, Johnson J, editors. *Diagnostic Ultrasound*. St. Louis: Elsevier Mosby; 2005. p. 735-70.
- (15) Cerbone G, Spiezia S, Colao A, Di SA, Assanti AP, Lucci R, et al. Power Doppler improves the diagnostic accuracy of color Doppler ultrasonography in cold thyroid nodules: follow-up results. *Horm Res* 1999;52(1):19-24.
- (16) Lyschik A, Drozd V, Demidchik Y, Reiners C. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale and power doppler US. *Radiology* 2005 May;235(2):604-13.
- (17) Paschke R, Hegedus L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol* 2011 Jun;7(6):354-61.
- (18) Rago T, Scutari M, Santini F, Loiacono V, Piaggi P, Di CG, et al. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Dec;95(12):5274-80.
- (19) Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid* 2010 Oct;20(10):1145-50.
- (20) Hegedus L. Can elastography stretch our understanding of thyroid histomorphology? *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Dec;95(12):5213-5.
- (21) Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000 Nov 7;133(9):696-700.
- (22) Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Sep;91(9):3411-7.
- (23) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 May;87(5):1941-6.
- (24) American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006 Jan;12(1):63-102.
- (25) British Thyroid Association. *Guidelines for the management of thyroid cancer*. London: 2007.
- (26) Schoder H, Yeung HW. Positron emission imaging of head and neck cancer, including thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004 Jul;34(3):180-97.

- (27) Lind P, Kohlfurst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 2006 Jul;36(3):194-205.
- (28) Joensuu H, Ahonen A, Klemi PJ. 18F-fluorodeoxyglucose imaging in preoperative diagnosis of thyroid malignancy. *Eur J Nucl Med* 1988;13(10):502-6.
- (29) Bloom AD, Adler LP, Shuck JM. Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. *Surgery* 1993 Oct;114(4):728-34.
- (30) Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Akashi Y, Yoshida T, Fukumura T, et al. An evaluation of FDG-PET in the detection and differentiation of thyroid tumours. *Nucl Med Commun* 1997 Oct;18(10):957-63.
- (31) Uematsu H, Sadato N, Ohtsubo T, Tsuchida T, Nakamura S, Sugimoto K, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET versus thallium-201 scintigraphy evaluation of thyroid tumors. *J Nucl Med* 1998 Mar;39(3):453-9.
- (32) Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Stettner H, Igerc I, Gomez I, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery* 2003 Mar;133(3):294-9.
- (33) Mitchell JC, Grant F, Evenson AR, Parker JA, Hasselgren PO, Parangi S. Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18FDG-PET/CT. *Surgery* 2005 Dec;138(6):1166-74.
- (34) de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, Mudde AH, Bleeker-Rovers CP, Corstens FH, et al. 18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *J Nucl Med* 2006 May;47(5):770-5.
- (35) Kim JM, Ryu JS, Kim TY, Kim WB, Kwon GY, Gong G, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict malignancy in thyroid nodules cytologically diagnosed as follicular neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 May;92(5):1630-4.
- (36) Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH, Soares J, Jr., Chibana LK, Tomimori EK, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Nov;92(11):4485-8.
- (37) Hales NW, Krempf GA, Medina JE. Is there a role for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in cytologically indeterminate thyroid nodules? *Am J Otolaryngol* 2008 Mar;29(2):113-8.
- (38) Smith RB, Robinson RA, Hoffman HT, Graham MM. Preoperative FDG-PET imaging to assess the malignant potential of follicular neoplasms of the thyroid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 Jan;138(1):101-6.
- (39) Nielsen MH, Nygaard B, Sondergaard SB, Bennedbaek FN. [Diagnostic strategy of incidental findings of focal thyroid FDG uptake identified on PET/CT.]. *Ugeskr Laeger* 2011 Aug 15;173(33):1948-52.

- (40) Delellis RA. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Oxford University Press; 2004.
- (41) Savin S, Cvejic D, Isic T, Paunovic I, Tatic S, Havelka M. The efficacy of the thyroid peroxidase marker for distinguishing follicular thyroid carcinoma from follicular adenoma. *Exp Oncol* 2006 Mar;28(1):70-4.
- (42) Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la CA, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 2005 Jan;18(1):48-57.
- (43) Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Nov;87(11):4924-7.
- (44) Pitman MB, Abele J, Ali SZ, Duick D, Elsheikh TM, Jeffrey RB, et al. Techniques for thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008 Jun;36(6):407-24.