

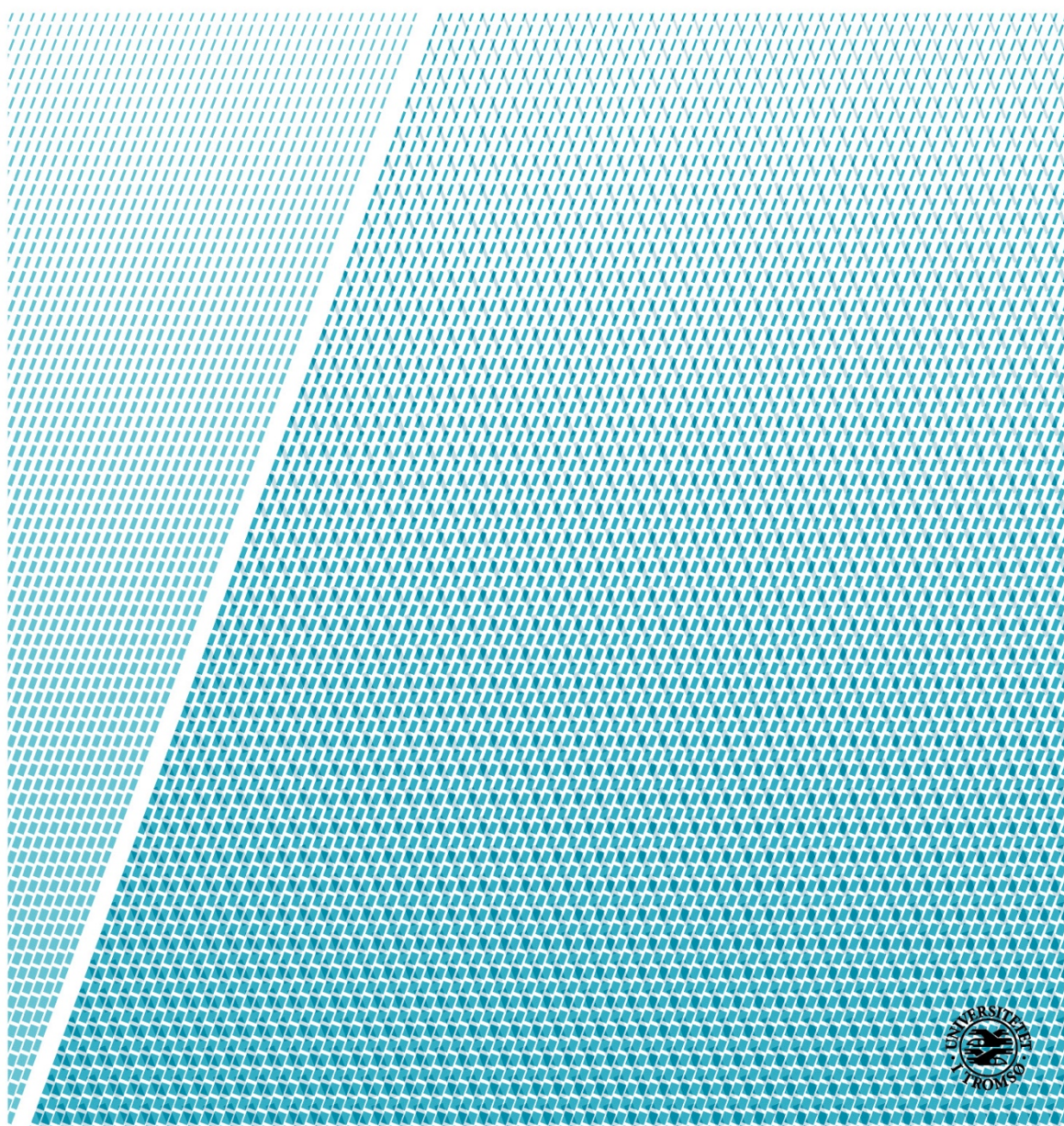
Det helsevitenskapelige fakultet

Ultralyd – nytt diagnostisk førstevalg for utredning av malignitet i thyroidea?

En prospektiv kvalitetsstudie

Henrik Stenestø Foshaug MK-14

Profesjonsstudiet i medisin ved UiT, Norges arktiske universitet, juni 2019



Veileder: Vegard Heimly Brun, førsteamanuensis ved UiT og overlege ved bryst- og endokirurgisk seksjon UNN.

Biveileder: Olav Inge Håskjold, overlege og spesialist i radiologi ved bryst- og endokrinkirurgisk poliklinikk UNN.

Forord:

Jeg vil takke hovedveileder Vegard Brun og biveileder Olav Inge Håskjold for at jeg fikk muligheten til å være med deres spennende prosjekt som omhandlet bruk av ultralyd som diagnostisk verktøy i utredning av thyroideaknuter. Begge to har vært svært hjelpelig underveis i arbeidet, kommet med gode innspill og ikke minst gjennomført den praktiske delen av prosjektet på en særdeles god måte. Vegard har også vært veldig hjelpsom med oppgaveskrivingen. Jeg håper og tror dette prosjektet kan være med på å styrke ultralyd sin posisjon i utredning av thyroideaknuter i fremtiden.

Formål:

I dagens praksis for diagnostikk av thyroideaknuter brukes ultralyd som et hjelpemiddel for å avgjøre sannsynlighet for malignitet og behov for å gå videre med ultralydveiledet finnåls cytologi (FNC). Ultralydveiledet FNC er i dag regnet som førstevalg av diagnostiske verktøy ved malignitetsdiagnostikk av thyroideaknuter. I vår studie ønsker vi å undersøke om ultralyddiagnostikken har kommet så langt at den har likeverdig presisjonsnivå alene som ultralydveiledet FNC. Ettersom ultralyd er en rask og ikke-invasiv undersøkelse vil man ved positive resultater kunne spare pasienter for den ekstra belastningen det er å gjennomføre ultralydveiledet FNC i utredningsforløpet. Studien har ikke til hensikt å direkte sammenligne ultralydundersøkelse og cytologisk undersøkelse, men vil heller undersøke hvilken ytterligere informasjon ultralydveiledet cytologisk prøvetaking gir i tillegg til ultralydundersøkelsen og om denne er nødvendig.

I tillegg til å se på ultralyd sin evne til å predikere malignitet ønsker vi å undersøke om ultralyd også har evne til å stille eksakt morfologisk diagnose. Dette har så vidt vi vet ikke blitt gjort tidligere i andre studier. Konsekvensen av å kunne stille korrekt morfologisk diagnose på ultralyd ville vært en nedgang i behovet for diagnostiske operasjoner. I dag opereres en stor andel av pasienter med Bethesda III og IV diagnostisk fordi man ikke kan utelukke malignitet. Ettersom malignitetsrisiko i de to gruppene er henholdsvis 5-15 % og 15-30 % betyr dette at en stor andel pasienter i dag overbehandles. Vi ønsker derfor å undersøke

om ultralyd klarer å utelukke malignitet hos en undergruppe av disse pasientene slik at overbehandlingen kan begrenses i fremtiden.

Studien ønsker også å undersøke om ulike ultralydoperatører, med ulik ultralyderfaring fra tidligere, vil komme frem til samme morfologiske diagnose ved undersøkelse av samme pasient.

Tromsø, 30.05.2019

A handwritten signature in blue ink, reading "Henrik Foshaug", is written over a horizontal line.

Henrik Stenestø Foshaug

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Sammendrag..... | IV |
| 1. Bakgrunn | 1 |
| 1.1 Epidemiologi: | 1 |
| 1.2 Etiologi: | 1 |
| 1.3 Histologi | 1 |
| 1.4 Klinisk presentasjon og igangsetting av utredning ved mistanke om malignitet: | 2 |
| 1.5 Ultralyddiagnostikk: | 2 |
| 1.6 Ultralydveiledet finnåls cytologi (FNC) og Bethesda-systemet..... | 5 |
| 2. Materiale og metode | 7 |
| 2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier: | 7 |
| 2.2 Ultralydundersøkelse..... | 7 |
| 2.3 Ultralydveiledet cytologisk undersøkelse | 8 |
| 2.4 Histopatologisk undersøkelse..... | 8 |
| 2.5 Statistiske metoder: | 8 |
| 3. Resultater..... | 10 |
| 3.1 Generell fakta om datasettet: | 10 |
| 3.2 Histopatologi av inkluderte knuter: | 10 |
| 3.3 Ultralydveiledet cytologisk undersøkelse: | 10 |
| 3.4 Ultralydundersøkelse: Alle førstevalgsdiagnoser..... | 11 |
| 3.5 Ultralydundersøkelse: Knuter med førstevalgsdiagnose hvor gradering er «sikker» og «nokså sikker»:..... | 11 |
| 3.6 Ultralydundersøkelse: Knuter med førstevalgsdiagnose hvor gradering er «nøytral»:.. | 12 |
| 3.7 To ulike ultralydoperatører:..... | 12 |
| 3.8 Indikasjon for operasjon – ultralyd versus ultralydveiledet cytologisk undersøkelse.... | 12 |
| 3.9 Ultralydvurdering og histopatologisk svar ved Bethesda III og IV: | 13 |
| 4. Diskusjon:..... | 15 |
| 5. Konklusjon: | 19 |
| 6. Referanser:..... | 20 |
| 7. Tabeller..... | 22 |
| 8. Vedlegg: | 40 |
| 9. GRADE utvalgte kilder:..... | 41 |

Sammendrag

Bakgrunn:

Formålet med studien var å undersøke om ultralyd sine testegenskaper er blitt så gode at ultralyd kan ta over rollen til ultralydveiledet cytologisk undersøkelse som det beste diagnostiske verktøyet for utredning av knuter i thyroidea. Studien ønsket også å undersøke om man kunne stille eksakt morfologisk diagnose på ultralyd.

Materiale og metode:

Prospektiv kvalitetsstudie. Pasientgrunnlaget var pasienter som kom til UNN Tromsø i perioden februar 2018 – mars 2019 for utredning og kirurgisk behandling av thyroideaknuter. Hovedkriteriene for inklusjon var førstegangs ultralydundersøkelse ved thyroideapoliklinikken i henhold til prosjektets mal og histopatologisk diagnose ved studiens sluttdato. Hos pasientene som hadde gjennomført ultralydveiledet FNC ble resultatet av denne tatt med i studien. Histopatologisk diagnose ble brukt som gullstandard ved fastsettelse av endelig diagnose for knute. I oppgaven er kun førstevalgsdiagnose på ultralydundersøkelse brukt for å komme frem til resultater. Førstevalgsdiagnose er den diagnosen som ultralydoperatør har vurdert som mest sannsynlig.

Resultater:

Totalt ble 221 antall knuter vurdert med UL. 78 av disse knutene hadde histopatologisk diagnose. Av de inkluderte knutene hadde 65 prøveresultat fra ultralydveiledet FNC på forhånd. Det var 34 maligne og 44 benigne knuter. Førstevalgsdiagnose på ultralyd sin evne til å detektere maligne knuter hadde sensitivitet 88.2%, spesifisitet 97.7%, PPV 96.8% og NPV 91.5%. Samsvaret mellom ultralyddiagnose og histopatologisk diagnose var nesten perfekt med Cohen's kappa=0.868. Når ultralydoperatør var «sikker» eller «nokså sikker» på sin diagnose hadde førstevalgsdiagnose på ultralyd samsvar med histopatologisk diagnose om knute var malign eller benign i 64/65 (98.5%) av tilfellene, mens når ultralydoperatør graderte sikkerheten til «nøytral» var det samsvar i 9 av 13 (69.2%) av tilfellene. Evnen til å stille eksakt morfologisk diagnose var god når ultralydoperatør var «sikker» på sin førstevalgsdiagnose med en riktig morfologisk diagnose i 34/35 (97.1 %) av tilfellene, mens ved gradering til «nøytral» var morfologisk diagnose korrekt i 5/13 (38.5%) av tilfellene. Erfaren ultralydoperatør hadde høyere treffsikkerheten enn mindre erfaren ultralydoperatør

(93.8% versus 81.3%). Samsvaret mellom ultralyddiagnose og histopatologisk diagnose hos de 26 pasientene med Bethesda III/IV var betydelig med vektet Cohen's kappa=0.672.

Konklusjon:

Tallmaterialet i denne studien viser at ultralyd har et potensial som er større enn dagens bruk i TI-RADS systemet. TI-RADS brukes i dag til å selektere knuter for FNC, men vår studie viser at ultralyd alene har minst like god prediktiv verdi for å avdekke malignitet som det man kan finne for ultralydveiledet cytologisk prøve i litteraturen. Når ultralydoperatør har høy grad av sikkerhet til stilt diagnose er treffsikkerheten så god at ultralyd kan brukes alene til å fatte klinisk beslutning om en knute bør opereres eller ikke. Ved høy grad av sikkerhet hos ultralydoperatør evner også ultralyd å stille eksakt morfologisk diagnose. I de tilfellene hvor ultralydoperatør er mindre sikker på stilt ultralyddiagnose er ultralydveiledet cytologi en god undersøkelse å bruke som supplement. Erfarne ultralydoperatør har bedre treffsikkerhet enn en ultralydoperatør med mindre erfaring. Studien viser også godt samsvar mellom ultralyddiagnose og histopatologisk diagnose hos pasientgruppen med Bethesda III og IV, men på grunn av et lavt antall maligne knuter hos denne gruppen i vår studie må flere knuter inkluderes i fremtiden for å kunne bekrefte funnet.

1. Bakgrunn

1.1 Epidemiologi:

Forekomsten av malignitet i thyroidea er relativt sjelden i forhold til forekomsten av knuter i thyroidea. Undersøkelser viser at prevalensen av palpable thyroideaknuter i den voksne befolkningen er opp mot 5-10 %. Prevalens av thyroideaknuter ved ultralydundersøkelse av hals, eller ved obduksjon, er så høy som 40-50 % hos voksne (1). Av disse knutene er majoriteten asymptomatiske og benigne. Etterhvert som bruken av radiologiske undersøkelser (MR cervicalcolumna, UL a.carotis, CT nakke/thorax, PET scan) øker blir flere av knutene i thyroidea oppdaget. I ikke-kirurgiske pasientserier har man funnet at kun 4–6.5 % av knutene som oppdages er maligne (2).

Insidensen av thyroideacancer i Norge var i 2017 på 419 tilfeller, med en fordeling av 288 kvinner og 131 menn. Nær halvparten av pasientene var yngre enn 50 år når sykdommen ble påvist, og i 2017 var medianalder ved diagnosetidspunkt 54 år. 5 års relativ overlevelse er 93.4% for kvinner og 88.6% for menn (1, 3). Utfordringen til helsevesenet i dag er å finne disse pasientene på en effektiv måte uten for stor grad av overbehandling. I perioden 2003-2007 regnet man med at hele 50 % av kvinner i nordiske land som gjennomgikk behandling for tumor i thyroidea ble overbehandlet(4). En insidensøkning i Norge på 30-40 % de siste fem årene tyder på at problemstillingen med overdiagnostisering fortsatt er høyst reell i Norge (3).

1.2 Etiologi:

Kreft i thyroidea er i de fleste tilfeller idiopatisk. Ved medullært thyroideakarsinom (MTC) er det funnet genetiske syndromer (mutasjon i RET-onkogenet) i 20-30 % av tilfellene. Disse betegnes som familær MTC. Det finnes også sjeldne tilfeller hvor papillært thyroideakarsinom (PTC) er familiært. Det er også etablert at ekstern strålebehandling mot hals øker risiko for kreft i thyroidea og at lavt jodinnhold øker risikoen for utvikling av FTC. En sammenheng mellom thyroidditt og PTC er også funnet (5)

1.3 Histologi

Thyroidea består av follikleepitel og C-celler. Maligne kreftformer som utgår fra follikleepitelet er papillært thyroideakarsinom (ca 70 %), follikulært thyroideakarsinom (ca

15 %), lite differensiert thyroideakarsinom (< 5 %) og udifferensiert anaplastisk thyroideakarsinom (< 5 %). Medullært thyroideakarsinom (5-10%) utgår fra C-cellene (6). De benigne forandringene i thyroidea deles typisk inn i tre ulike kategorier; ikke-neoplastiske knuter, inflammatoriske og benigne neoplasier (7).

1.4 Klinisk presentasjon og igangsetting av utredning ved mistanke om malignitet:

Kreft i thyroidea oppdages ofte på grunn av en knute i thyroidea eller forstørrede lymfeknuter på halsen. Knutene oppdages i økende grad ved bildeundersøkelse. Ved avansert tumor kan det forekomme trykksymptomer, ømhet, svelge- og pustevansker, heshet og blodig hoste. I veldig sjeldne tilfeller kan kreft i thyroidea gi hormonelle symptomer som hyperthyreose (differensiert karsinom) eller diaré (medullært karsinom). Disse alarmsymptomene, samt kliniske funn som fiksert tumor og rask tumorvekst, bør føre til hurtig utredning og behandlingsstart (1, 8). Ved risikofaktorer som familiær opphopning av thyroideakarsinom og/eller tidligere stråleeksponering bør terskelen for malignitetsutredning være lavere. Terskel for utredning bør også være lavere hos barn < 18 år med knute i thyroidea (1).

Ved alarmsymptomer kan pasient henvises direkte til pakkeforløp ved region- eller lokalsykehus. Pasienter med thyroideaknuter uten alarmsymptomer skal henvises til lokalsykehus. Utredning inkluderer ultralyd og cytologisk kompetanse. Ved påvist kreft eller veldig suspekta funn ved ultralyd og cytologi skal lokalsykehus starte pakkeforløp (9).

1.5 Ultralyddiagnostikk:

Ultralyddiagnostikk i Norge

I dagens praksis fungerer ultralyddiagnostikk som bestemmende for om ultralydveiledet FNC skal tas eller ikke. Ved knutestørrelse < 10 mm er det sjelden klinisk relevant karsinom, og ultralydveiledet FNC gjøres bare hos pasienter med risikohistorie (for eksempel positiv familieanamnese, tidligere stråleeksponering) og/eller ellers ved malignsuspekta ultralydfunn (1).

Følgende retningslinjer finnes i Norge ved tilfeldig oppdagede knuter (1):

- Alder under 35 år: Tilfeldig funn av knuter > 10 mm anbefales nærmere undersøkt av thyroideakompetent ultralydlege, eventuelt med ultralydveiledet FNC dersom dette er indisert, forutsatt normale leveutsikter ellers. Ellers ingen utredning.

- Alder 35 år og oppover: Tilfeldige funn av knuter over 15 mm anbefales nærmere undersøkt av thyroideakompetent ultralydlege, eventuelt med ultralydveiledet FNC dersom dette er indisert, forutsatt normale leveutsikter ellers. Ellers ingen utredning.

Karakteristika ved ultralydfunn i thyroidea:

Ved ultralydundersøkelse av thyroidea har man funnet en rekke karakteristika som enten er assosiert med økt eller redusert risiko for malignitet. De viktigste ultralydkarakteristika for økt malignitetsrisiko er hypoekkoisk solid tumor, uskarp avgrensning mot omgivende thyroideavev, mikrokalk, infiltrasjon av thyroideakapsel, patologiske lymfeknuter på halsen og knuter som har høyde/bredde-ratio > 1 (1, 10, 11). Benigne funn er hyperekoisk tumor, spongiformt utseende, grove forkalkninger i store størrelser (unntak er medullært karsinom) og komethale skygge (10, 12). Grad av sensitivitet og spesifisitet varierer veldig fra studie til studie for noen av ultralydkarakteristikaene(12). Studier har også vist at enkeltfunn ved ultralyd ikke gir god nok informasjon til å plukke ut knuter for ultralydveiledet FNC, men at en kombinasjon av ultralydfunn med økt malignitetsrisiko kreves for å kunne selekttere knuter med økt risiko for malignitet (13).

Det har også vært uenighet i ulike fagmiljøer om hvordan bruk av Doppler ultralyd til å bestemme en knutes perifere og sentrale vaskularitet kan være med på å predikere risiko for malignitet (10, 14). I en prospektiv studie fra 2015 som vurderte nytten av Doppler ultralyd i tillegg til standard ultralydundersøkelse fant man ingen økt nytteverdi ved bruk av Doppler til å predikere om knuter var malign eller benign(14).

En systematisk oversikt og metaanalyse fra 2015, som omfattet 12 786 thyroideaknuter, fant at mangel på elastisitet var det ultralydfunnet som viste best diagnostisk treffsikkerhet for å malignitet i thyroideaknuter (sensitivitet 87.9%, spesifisitet 86.2% og en positiv sannsynlighetsratio på 6.39) (13). En systematisk oversikt publisert i 2016 viste samme lovende resultater for bruk av elastografi, som er en ultralydteknikk hvor man målet vevets tetthet, i utredning av thyroideaknuter. Konklusjonen til studieforfatterne var at ved å standardisere bruken av elastografi, og bruke dette sammen med tradisjonell ultralyd, kan man signifikant øke treffsikkerheten ultralyd har til å diagnostisere malignitet i thyroidea (15).

Skåringssystem for ultralydundersøkelse:

Det ble i 2009 utviklet et system for ultralydevaluering av thyroideaknuter som var basert på *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)*. BI-RADS, som var utviklet av *American College of Radiology*, er et standardisert system for rapportering av brystlesjoner både ved bruk av ultralyd og mammografi. Lesjonene ble ut fra funn plassert i ulike kategorier, som var assosiert med en bestemt prosentvis risiko for malignitet. Systemet for vurdering av thyroideaknuter, som fikk navnet TI-RADS, ble utarbeidet gjennom en prospektiv studie som gikk over åtte år. Intensjonen med studien var å finne en god måte å selektere malignitetssuspekte knuter til ultralydveiledet FNC, da det ikke er kostnadseffektivt at alle knuter gjennomgår denne undersøkelsen. Studien hadde tre faser. Fase en og to, hvor 862 knuter ble vurdert, ble brukt til å utarbeide hvordan ultralydfunn skulle vektlegges, sammenligne funn på ultralyd med resultater fra FNC og definere de ulike kategoriene med tilhørende malignitetsrisiko. Fase tre, som evaluerte 1097 knuter, ble brukt til å validere systemet. Kategorier fra TI-RADS 1-6 ble definert (tabell 1). Sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi, negativ prediktiv verdi og nøyaktighet var henholdsvis 88 %, 49 %, 49 %, 88 % og 94 % (16).

I 2017 publiserte *Journal of the American College of Radiology* et forslag til et skåringssystem utarbeidet av ACR TI-RADS Committee (tabell 2) som skulle veilede i hvilke knuter som skulle vurderes med ultralydveiledet FNC. Vurdering av form, sammensetning, marginer, ekkogenitet og ekkogene foci gir en samlet skår som sammen med størrelse på knuten skal avgjøre om knuten skal gjennomgå ultralydveiledet FNC, følges opp på et senere tidspunkt eller om pasient skal slippes uten videre utredning(17).

Flere studier har brukt TI-RADS-systemet som utgangspunkt for å vurdere ultralyddiagnostikken sin evne til å avdekke malignitet. I en retrospektiv studie fra Kina publisert i 2017 fant man at bruk av et modifisert TI-RADS-skjema hadde en sensitivitet på 98.2 %, spesifisitet på 47.8 %, PPV på 73.3 % og NPV på 94.7 % på å skille maligne og benigne knuter fra hverandre (18). Lignende testegenskaper ble funnet i en annen retrospektiv, case-kontroll studie fra Brasil samme år hvor sensitivitet var på 97.4 % og spesifisitet på 51.6 % (19).

1.6 Ultralydveiledet finnåls cytologi (FNC) og Bethesda-systemet

Ultralydveiledet FNC regnes i dag som den beste diagnostiske metoden for utredning av tumor i thyroidea, og i norske og internasjonale retningslinjer er det bestemt at dette bør være førstevalg ved evaluering av tumor i thyroidea (1). Før rutinemessig ultralydveiledet FNC ble innført var andelen maligne thyroideaknuter etter kirurgisk fjerning på 14 %, mens ved dagens praksis med standard FNC har andelen maligne knuter i kirurgiske resektat økt til over 50 % (20).

I 2007 ble det utarbeidet et felles system for rapportering av FNC etter en konferanse i Bethesda (USA) arrangert av *National Cancer Institute* (NCI). Dette systemet, som ble kalt *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, ble utarbeidet for å (20):

- Sikre enklere kommunikasjon mellom patologer, endokrinologer, kirurger og radiologer
- Oppnå bedre korrelasjon mellom cytologisk og histopatologisk diagnose
- Tillate enklere og mer pålitelig deling av data mellom ulike laboratorier for nasjonale og internasjonale studier

Systemet er inndelt i seks kategorier, hvor hver kategori har en bestemt malignitetsrisiko. Kategoriene brukes til hjelp for å bestemme behov for ytterligere diagnostikk, behandling og kontroll. Det er utarbeidet en norsk versjon av Bethesda-systemet (1) (Tabell 3).

Forenklet tabell for kategori, malignitetsrisiko og praktiske konsekvenser:

| | Malignitetsrisiko | Oppfølging |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| I. Ikke diagnostisk eller uegnet | 1-4 % | Ny ultralydveiledet FNC |
| II. Benign | 0-3 % | Klinisk oppfølging |
| III. Irregulære celler med usikker betydning eller follikulær lesjon med usikker betydning | 5-15 % | Ny ultralydveiledet FNC |
| IV. Follikulær neoplasi eller suspekt på follikulær neoplasi | 15-30% | Vanligvis kirurgi (diagnostisk kirurgi). Vurderes i forhold til klinikk. |

| | | |
|---------------------------|---------|---------|
| V. Mistanke om malignitet | 60-75% | Kirurgi |
| VI. Malign | 97-99 % | Kirurgi |

En masteroppgave fra Universitetet i Tromsø publisert i 2017 vurderte implementeringen av Bethesdasystemet på UNN Tromsø. Studien fant malignitetsrisiko i kategori I, II, III, IV, V og VI på 0.0%, 2.5%, 14.6%, 17.5%, 73.6% og 97.0% (21). En rekke lignende studier er gjort hvor malignitetsrisiko varierer stort dem imellom; I (8.9%-10.7%), II (0.3%-2.0%), III (6.0%-24.0%), IV (14.0%-32.2%), V (53.0%-70%), VI (97.0%-98.1%) (21).

En metaanalyse fra 2012, som inneholdt cytologisk og histopatologisk svar fra 6362 knuter, presenterte testegenskaper med sensitivitet på 97%, spesifisitet på 50.7 %, PPV på 55.9 % og NPV på 96.3% ved bruk av Bethesdagradering. Knutene var hentet fra åtte ulike studier publisert i tidsperioden 2008-2011 (22).

2. Materiale og metode

Datagrunnlaget for oppgaven ble innhentet fra alle pasienter som kom til UNN Tromsø i perioden februar 2018 – mars 2019 for utredning og kirurgisk behandling av thyroideaknuter. Samme radiolog utførte alle ultralydundersøkelser. Noen pasienter fikk også en ytterligere radiologisk vurdering av endokrinkirurg. Ultralydvurderingene ble innhentet på et standardisert skjema utarbeidet av hovedveileder og biveileder (vedlegg 1). Opplysninger fra cytologisk og histopatologisk undersøkelse ble hentet fra pasientenes journal i DIPS. Godkjennelse for innsyn i pasientjournaler og innhenting av pasientdata ble innvilget av personvernombudet ved UNN før studiens start. Studiekohorten ble på 188 pasienter med 221 knuter. Statistikkprogrammet SPSS og Excel ble anvendt for statistisk analyse.

2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier:

Hovedkriteriene for inklusjon var at det forelå en preoperativ ultralydbeskrivelse utfylt på standardisert skjema og en senere histopatologisk diagnose, som regel fra operasjon. Hvis det var utført ultralydveiledet FNC i forbindelse med ultralydundersøkelse ble dette tatt med i datasettet.

Eksklusjonskriteriet var at det ikke forelå en histopatologisk diagnose av vurdert knute ved studiens sluttdato.

2.2 Ultralydundersøkelse

Alle pasienter ble vurdert av samme erfarne radiolog. Han vurderte totalt 221 knuter fra 188 pasienter. 30 av disse pasientene fikk også en ytterligere ultralydundersøkelse utført av en endokrinkirurg med mindre ultralyderfaring enn radiologen. Endokrinkirurgen vurderte 40 knuter hos pasientene. 39 av disse ble også vurdert av erfaren radiolog, mens 1 knute kun ble evaluert av endokrinkirurg. Resultatene fra ultralydvurdering utført av endokrinkirurg er kun tatt med i delen av studien hvor man sammenligner de to ultralydoperatørene.

Begge ultralydoperatørene fulgte en standardisert mal for ultralydundersøkelse laget i forkant av studiens start (vedlegg 1). Malen inneholdt fem ulike alternativer for morfologisk diagnose som kunne krysses av for; kolloid knute, adenomatoid knute, follikulær neoplasi, papillært karsinom og annet. Under diagnosen follikulær neoplasi var det mulig å spesifisere om knuten mest sannsynlig var et follikulært adenom, et follikulært karsinom eller en follikulær variant

av papillært karsinom (FVPTC). Under diagnose annet kunne ultralydoperatører spesifisere med tekst hvilken diagnose de trodde det var. Valg av diagnose var basert på mønstergjenkjenning. Sikkerheten knyttet til valgt diagnose kunne graderes til usikker, nokså usikker, nøytral, nokså sikker eller sikker.

Hos pasienter hvor ultralydoperatør ikke var helt sikker på sin satte diagnose er det i mange tilfeller markert for flere diagnoser som kan være mulige. Diagnosen som er vurdert som mest sannsynlig er markert med nummerering 1. I denne oppgaven er det kun diagnose med nummerering 1 som er brukt for å komme frem til resultatene. Dette er i oppgaven definert som ultralydoperatør sin førstevalgsdiagnose.

2.3 Ultralydveiledet cytologisk undersøkelse

De ultralydveilede cytologiske prøvene ble tatt i forbindelse med ultralydundersøkelse av radiolog der dette var indisert. Svar på cytologisk prøve ble hentet fra pasientjournal i DIPS. Undersøkelse var gjort i henhold til Bethesdasystemet, som ble innført på UNN Tromsø i 2013.

2.4 Histopatologisk undersøkelse

Svar på histopatologisk undersøkelse ble hentet fra pasientjournal i DIPS. Histopatologisk diagnose ble i studien brukt som gullstandard og fastsatte endelig diagnose. De histopatologiske diagnosene ble registrert hver for seg i datasettet. I tillegg til dette ble det laget to overordnede kategorier hvor hver knute enten ble betegnet som malign eller benign. Kolloide knuter, adenomatoide knuter, oncocytære lesjoner, follikulært adenom og Hürtlecelleadenom ble registrert som benigne. Papillært karsinom, follikulært karsinom, FVPTC og anaplastisk karsinom ble registrert som maligne.

2.5 Statistiske metoder:

SPPS ble brukt til å regne ut Cohen's kappa, vektet Cohen's kappa og testegenskapene sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV). Cohen's kappa er et mål som brukes for å finne relativt samsvar utover tilfeldighet mellom to observatører.

Tolkning av Cohen's kapp (23):

| | |
|------------------------------|---------------------------|
| $\kappa < 0.00$ | Dårlig samsvar |
| $0.00 \leq \kappa \leq 0.20$ | Svakt samsvar |
| $0.21 \leq \kappa \leq 0.40$ | Rimelig samsvar |
| $0.41 \leq \kappa \leq 0.60$ | Moderat samsvar |
| $0.61 \leq \kappa \leq 0.80$ | Betydelig samsvar |
| $\kappa > 0.80$ | Tilnærmet perfekt samsvar |

3. Resultater

3.1 Generell fakta om datasettet:

Totalt ble det utført ultralydundersøkelse på 221 knuter fra 188 pasienter. Av de 188 pasientene var på 149 kvinner og 39 menn. Gjennomsnittsalder var 55 år, med et aldersspenn fra 19 til 88 år. Ultralydveiledet cytologisk undersøkelse ble utført på 171 av 221 knuter. Fordelingen for antall prøver innenfor Bethesda I, II, III, IV, V og VI var 15, 56, 46, 19, 15 og 20 (tabell 4). Når man delte disse inn i benign (Bethesda II), usikker (Bethesda III/IV) og malign (Bethesda V/VI) var fordelingen 56, 65 og 35, mens 15 (Bethesda I) var diagnostisk uegnet (tabell 5). Dette betyr at hele 38.0% (65/171) knuter hadde et cytologisk prøveresultat hvor det er knyttet stor grad av usikkert til om knuten er malign eller benign. Ved ultralydundersøkelse vurderte man knuter til å være benign (kolloid knute, adenomatoid knute, annet med benignt utseende), usikker (follikulær neoplasi) og malign (papillært karsinom, anaplastisk karsinom) i henholdsvis 149, 40 og 32 tilfeller (tabell 6).

Histopatologisk svar forelå hos 78 knuter fordelt på 65 pasienter ved studiens sluttdato. 75 av disse knutene var operert og 3 av knutene hadde histopatologisk svar fra grovnålsbiopsi. De 3 knutene med grovnålsbiopsi var anaplastiske karsinomer hvor operasjon ikke var et behandlingsalternativ. Av de 65 pasientene var 48 kvinner og 17 menn. Gjennomsnittsalder var 53 år, med et aldersspenn fra 19 til 87 år. Ultralydveiledet cytologisk undersøkelse ble utført på 65 av 78 opererte knuter.

3.2 Histopatologi av inkluderte knuter:

34 av 78 knuter (43.6%) var maligne knuter, hvor fordeling mellom papillært karsinom, FVPTC, follikulært karsinom og anaplastisk karsinom i antall var 26, 4, 1 og 3 (tabell 7). 44 av 78 knuter (56.4%) var benigne, hvor fordeling mellom kolloid knute, adenomatoid knute, follikulært adenom, Hürtlecelleadenom og onkocytær lesjon var 19, 4, 18, 2 og 1 (tabell 8).

3.3 Ultralydveiledet cytologisk undersøkelse:

65 av de 78 knutene med histopatologisk svar hadde prøvesvar etter ultralydveiledet FNC. Antall innenfor Bethesdakategori I, II, III, IV, V og VI var 1, 6, 10, 16, 13 og 19 (tabell 9). Alle knuter med malign histopatologisk diagnose hadde fått utført ultralydveiledet cytologisk undersøkelse og disse fordelte seg i Bethesda III, IV, V og VI i antall 2, 1, 13 og 18 (tabell 10). 31 av 44 knuter med benign histopatologisk diagnose hadde fått utført ultralydveiledet

cytologisk undersøkelse og disse fordelte seg i Bethesda I, II, III, IV, V og VI i antall 1, 6, 8, 15, 0 og 1 (tabell 11).

Malignitetsrisiko i Bethesdakategori I-VI hos knutene med histopatologisk svar var 0%, 0%, 20%, 6.3%, 100% og 94.7%. Hvis man regnet Bethesda I-IV som benignt og V-VI som malignt hadde ultralydveiledet cytologisk undersøkelse følgende testegenskaper for å predikere malignitet; sensitivitet 91.2%, spesifisitet 96.8%, PPV 96.9% og NPV 90.9% (tabell 12). Utrekning av Cohen's kappa ga $\kappa=0.877$ (tabell 13), noe som regnes som nesten perfekt samsvar mellom ultralydveiledet cytologisk diagnose og histopatologisk diagnose.

3.4 Ultralydundersøkelse: Alle førstevalgdiagnoser

Når vi så på sammenhengen mellom førstevalgdiagnose satt på ultralyd og histopatologisk svar delte vi knutene inn i om de var maligne eller benigne. Maligne knuter var papillære karsinomer, follikulære karsinomer, FVPTC og anaplastiske karsinomer. Benigne knuter var kolloide knuter, adenomatoide knuter, follikulært adenom, Hürtlecelleadenom og onkocytære lesjoner. Av de 34 maligne knutene på histopatologisk undersøkelse hadde 30 et malignt ultralydsvar og 4 et benignt ultralydsvar. Av de 44 benigne knutene på histopatologisk undersøkelse hadde 43 et benignt ultralydsvar og 1 et malignt ultralydsvar (tabell 14).

Ultralyd sin egenskap til å detektere malignitet i knutene hadde sensitivitet 88.2%, spesifisitet 97.7%, PPV 96.8% og NPV 91.5% (tabell 15). Utrekning av Cohen's kappa ga $\kappa=0.868$ (tabell 16), noe som regnes som nærmest perfekt samsvar mellom ultralyddiagnose og histopatologisk diagnose.

3.5 Ultralydundersøkelse: Knuter med førstevalgdiagnose hvor gradering er «sikker» og «nokså sikker»:

Ultralydoperatør graderte sin førstevalgdiagnose som «sikker» hos 35 av 78 knuter. I 34 av 35 tilfeller (97.1%) var det samsvar mellom ultralyddiagnose og morfologisk diagnose ved histopatologisk undersøkelse, mens den siste knuten hadde samsvar i om diagnosen var malign eller benign på de to undersøkelsene.

Førstevalgdiagnose var gradert som «nokså sikker» hos 30 av 78 knuter. I 20 tilfeller var det samsvar mellom ultralyddiagnose og morfologisk diagnose ved histopatologisk undersøkelse,

i 9 tilfeller var det samsvar i om diagnosen var malign eller benign ved de to undersøkelsene og i 1 tilfelle var ultralyddiagnose benign og histopatologisk diagnose malign. I dette ene tilfellet hadde ultralydoperatør papillært karsinom som andrevalg med gradering «nokså usikker».

Hvis man ser på de to kategoriene «sikker» og «nokså sikker» samlet traff ultralyd i 64 av 65 tilfeller (98.5%) på om knuten var malign eller benign (tabell 17), mens helt korrekt morfologisk diagnose ble satt i 54 av 65 tilfeller (83.1%).

3.6 Ultralydundersøkelse: Knuter med førstevalgsdiagnose hvor gradering er «nøytral»:

Ultralydoperatør graderte sikkerheten til sin egen førstevalgsdiagnose som «nøytral» hos 13 av 78 knuter. I 5 tilfeller var det samsvar mellom ultralyddiagnose og morfologisk diagnose ved histopatologisk undersøkelse, i 4 tilfeller var det samsvar i om diagnose var malign eller benign ved de to undersøkelsene og i 4 tilfeller var det ikke samsvar mellom de to undersøkelsene om knute var malign eller benign (tabell 18). Treffsikkerheten for å skille om knuter var maligne eller benigne var dermed 69.2% når ultralydoperatør vurderte sin diagnose som «nøytral», mens korrekt morfologisk diagnose ble satt i 38.5% av tilfellene.

3.7 To ulike ultralydoperatører:

16 knuter med histopatologisk svar hadde vurdering fra både veldig erfaren ultralydoperatør og ultralydoperatør med kun noen få års erfaring med bruk av ultralyd. I 14 tilfeller hadde begge to førstevalg som samsvarte med om knute var malign eller benign. Dette stemte overens med histopatologisk diagnose i 13 av 14 tilfeller. I 2 tilfeller hadde erfaren ultralydoperatør en malign diagnose som førstevalg, mens mindre erfaren ultralydoperatør hadde benign diagnose. Histopatologisk undersøkelse samsvarte med det maligne svaret til erfaren ultralydoperatør (tabell 19). Treffsikkerheten var for erfaren ultralydoperatør 15/16 (93.8%) og for mindre erfaren 13/16 (81.3%).

3.8 Indikasjon for operasjon – ultralyd versus ultralydveiledet cytologisk undersøkelse

For å kunne sammenligne når ultralyd og ultralydveiledet cytologisk undersøkelse samsvarte og ikke samsvarte rundt spørsmålet om en knute skulle opereres eller ikke definerte vi at alle ultralydundersøkelser med enten follikulær neoplasi eller cancer som førstevalgsdiagnose som operasjonsindikasjon, mens Bethesdasvar IV, V og VI ble definert som cytologisk

operasjonsindikasjon. I 44 tilfeller samsvarte ultralyd og ultralydveiledet cytologi om at knuten burde opereres (tabell 20). Av disse ble 39 knuter operert, 2 hadde planlagt operasjon, 1 pasient nektet operasjon, 1 pasient var avdød før operasjon kunne gjennomføres og 1 pasient hadde malignitet utenfor thyroidea (tabell 21). I 28 tilfeller var det kun ultralydindikasjon og i 10 tilfeller var det kun cytologisk indikasjon for operasjon (tabell 20).

Det var totalt 72 knuter som hadde indikasjon for operasjon ved ultralydundersøkelse. Av de 28 knutene som ikke hadde ultralydveiledet cytologisk indikasjon var 14 operert eller satt opp til operasjon ved studiens slutt (tabell 22). Histopatologisk svar hos de 9 opererte knutene viste 5 follikulære adenom, 1 adenomatoid knute, 1 Hürtlecelleadenom, 1 FVPTC og 1 papillært karsinom (tabell 22). Av de 14 andre knutene som ikke var opererte eller hadde planlagt operasjon var 13 knuter satt opp til ny kontroll, mens 1 knute ikke hadde ny kontroll satt opp.

Det var totalt 54 knuter som hadde ultralydveiledet cytologisk indikasjon for operasjon. 10 av 54 knuter hadde ikke ultralydindikasjon for operasjon som førstevalgsdiagnose. Av de 10 knutene var 9 opererte ved studiens slutt, mens 1 knute ble fulgt opp med ny kontroll (tabell 23). 4 av 9 opererte knutene hadde Bethesda IV, hvor histopatologisk undersøkelse viste 3 benigne knuter og 1 knute med follikulær neoplasi (follikulært adenom). 4 av 9 opererte knuter hadde Bethesda V, hvor histopatologisk undersøkelse viste 3 maligne knuter og 1 knute med follikulær neoplasi (Hürtlecelleadenom). 1 av 9 opererte knuter hadde Bethesda VI, hvor histopatologisk undersøkelse viste malign knute (tabell 23).

3.9 Ultralydvurdering og histopatologisk svar ved Bethesda III og IV:

For å se på hvordan ultralyddiagnose og histologisk diagnose samsvarte for pasienter med Bethesda III og IV delte vi inn i de tre gruppene benign (kolloid knute, adenomatoid knute), follikulær neoplasi (follikulært adenom, Hürtlecelleadenom, onkocytær lesjon) og malign (papillært karsinom, follikulært karsinom, FVPTC). For pasienter med Bethesda III samsvarte ultralyd med histopatologisk diagnose i 7 av 10 tilfeller (tabell 24), mens for pasienter med Bethesda IV samsvarte ultralyd med histopatologisk diagnose i 14 av 16 tilfeller (tabell 25). Dette ga en total treffsikkerhet i begge gruppene på 21 av 26 (80.1%), hvor ultralyd klarte å identifisere 3 av 3 maligne tilfeller (tabell 26).

Utrekning av vektet Cohen's kappa for Bethesda III/IV ga $\kappa=0.672$ (tabell 27), noe som regnes som betydelig samsvar mellom ultralyddiagnose og histopatologisk diagnose.

4. Diskusjon:

Ultralyd sitt potensial som diagnostisk verktøy i knutediagnostikken:

Som beskrevet i oppgavens bakgrunn er ultralyd sin posisjon i utredning av thyroideaknuter begrenset til å avgjøre om ultralydveiledet cytologisk undersøkelse skal gjennomføres eller ikke. Retningslinjer for hvilke funn som skal lede til ultralydveiledet cytologisk undersøkelse er forankret i TI-RADS systemet, som brukes utbredt internasjonalt. Den endelige kliniske beslutningen for om en knute må opereres eller ikke baserer seg i stor grad på hvilke Bethesda-graderingen knuten får etter ultralydveiledet cytologisk prøve. Når man i vår studie sammenligner testegenskapene til ultralyd (sensitivitet 88.2%, spesifisitet 97.7%, PPV 96.8%, NPV 91.5%) med ultralydveiledet cytologisk prøve i litteraturen (sensitivitet 97%, spesifisitet 50.7%, PPV 55.9%, NPV 96.3%) ser man at den prediktive verdien til ultralyd alene er minst like god som den ultralydveilede cytologiske undersøkelsen (22). Ser vi kun på de tilfellene hvor ultralydoperatør har høy grad av sikkerhet til egen satt diagnose finner vi en treffsikkerhet på 98.5% til å skille maligne og benigne knuter. Når treffsikkerheten er så god kan ultralyd brukes alene til å fatte den kliniske beslutningen om en knute bør opereres eller ikke, og ultralydveiledet cytologisk prøve blir overflødig. I tilfellene hvor ultralydoperatør var «sikker» i sin stille diagnose var også evnen til å stille korrekt morfologisk diagnose veldig god, med korrekt morfologisk diagnose i 34/35 tilfeller (97.1%). Dette viser at ultralyd sitt potensial er større enn slik det brukes i TI-RADS systemet i dag. Ved å kun bruke ultralyd som beslutningsgrunnlag i de tilfellene hvor ultralydoperatør har høy grad av sikkerhet til stilt diagnose kan man få en mer kostnadseffektiv utredning som er mindre belastende for pasientene ettersom de slipper å gjennomgå FNC. I tillegg vil ultralyd kunne gi en bedre pekepinn på pasientens eksakte morfologiske diagnose enn man får ved bruk av Bethesdasystemet i dag.

Når ultralydoperatør er mer usikker på satt diagnose er treffsikkerheten til å skille mellom maligne og benigne knuter vesentlig lavere (69.2%). Ultralydveiledet cytologisk undersøkelse vil i disse tilfellene kunne gi viktig tilleggsinformasjon som er med på å bedre evnen til å ta riktig avgjørelse i om en knute bør opereres eller ikke. Dette gjelder særlig hvis ultralydveiledet cytologisk prøve kommer tilbake som Bethesda II, V og VI, hvor studien vår viser at prediktiv verdi er høy med malignitetsrisiko i de tre kategoriene på henholdsvis 0%, 100% og 94.7%.

Ultralyd og Bethesda III/IV:

Et av spørsmålene studien ønsket å besvare var om evnen til å stille morfologisk diagnose kunne brukes til å utelukke malignitet hos en undergruppe av pasienter med Bethesda III og IV, da disse pasientene ofte opereres diagnostisk ettersom malignitet ikke kan utelukkes. Med en malignitetsrisiko på henholdsvis 5-15% og 15-30% medfører dette en stor grad av overbehandling. Dette spørsmålet lot seg ikke fullstendig besvare i denne studien ettersom kun 3 av 26 operert knuter med Bethesda III og IV hadde en malign histopatologisk diagnose. Tallene blir derfor for lav til å trekke konklusjoner. I midlertidig fant studien at ultralyddiagnose hadde samsvar med histopatologisk diagnose hos 21 av 26 knuter i denne gruppen, hvorav 3 av 3 maligne knuter ble identifisert. Ved utregning av vektet Cohen's kappa fant man betydelig samsvar mellom ultralyddiagnose og histopatologisk diagnose ($\kappa=0.672$). Dette er lovende resultater som betyr at ultralyd antagelig bør veie tyngst i valget om en knute med Bethesda III eller IV skal opereres. Flere knuter må inkluderes i fremtiden for at vi skal kunne bekrefte at ultralyd sin evne til å differensiere mellom maligne og benigne neoplasier er så god som studien var indikerer.

Diskrepans mellom ultralydindikasjon og cytologisk indikasjon:

I de tilfellene hvor enten kun ultralyd eller ultralydveiledet cytologisk undersøkelse hadde indikasjon for operasjon viste histopatologisk diagnose at operasjonsindikasjon var riktig i de fleste tilfellene. Knutene med kun ultralydindikasjon var follikulær neoplasier eller maligne knuter i 8 av 9 tilfeller, mens knutene med kun cytologisk indikasjon var follikulær neoplasier eller maligne knuter i 6 av 9 tilfeller. Det eneste tilfellet hvor operasjonsindikasjonen ikke var overbevisende var i de tilfellene hvor det ikke forelå ultralydindikasjon og ultralydveiledet cytologisk undersøkelse viste Bethesda grad IV. Av disse var 3 av 4 knuter benigne, mens den siste knuten var follikulært neoplasi. Selv om knuteantallet her også er lite gir det en pekepinn på at ultralyd kan være et godt verktøy å bruke til endelig avgjørelse om en knute med Bethesda IV skal opereres eller ikke.

Ultralydveiledet cytologisk undersøkelse:

Resultatene til den ultralydveilede cytologiske undersøkelsen, som ble særdeles gode i vår studie, kan ikke sammenlignes direkte med ultralydundersøkelsen. Årsaken til dette er at det cytologiske resultatet er direkte påvirket av ultralydvurderingen og -kompetansen til ultralydoperatøren som har utført undersøkelsen. Hvis man ser i litteraturen har ultralydveiledet cytologisk undersøkelse vesentlig dårligere testegenskaper enn resultatene

presentert i denne oppgaven (22). Vi har derfor konkludert med at de gode tallene for den ultralydveilede cytologiske undersøkelsen delvis skyldes høy kompetanse i utført ultralydvurdering og cytologisk prøvetaking av studiens radiolog. At studien har høyt nivå på den ultralydveilede cytologiske prøvetakingen støttes også opp av at kun 15 av 171 cytologiske prøver ikke var egnet for diagnostisk vurdering (Bethesda I), noe som er et tegn på god kvalitet.

Til tross for dette er det likevel ingen tvil om at resultatene viser at Bethesda II, V og VI har høy prediktiv verdi.

Studiens styrker:

Studiens sterkeste side er at den er gjennomført med et prospektivt studiedesign. Dette skiller seg fra de fleste studier gjort på ultralyd og thyroidea hvor majoriteten av studiene er retrospektive. At vår studie kun har inkludert knuter med histopatologisk diagnose er også en styrke. Her skiller studien seg også fra en rekke andre studier på samme fagfelt hvor ultralydveiledet cytologisk undersøkelse er brukt som gullstandard til å fastsette endelig diagnose som ultralydundersøkelsen sammenlignes mot. At samme erfarne radiolog har utført samtlige ultralydundersøkelser må også ses på som en styrke for studien.

Studien er også den første studien studieforfatterne kjenner til som måler ultralyd sin evne til å fastslå morfologisk diagnose. Dette gjør studien nyskapende og desto mer spennende.

Studiens svakheter:

Svake sider med studien er at det er vanskelig å si hvor overførbare resultatene er til andre ultralydoperatører som undersøker thyroidea. Resultatene når man sammenlignet to ultralydoperatører med ulik erfaring viste ikke overraskende at jo mer erfaring ultralydoperatør hadde jo bedre ble treffsikkerheten. Det er likevel verdt å poengtere at den mindre erfarne ultralydoperatør hadde en forholdsvis høy treffsikkerhet. Dette gir grunn til å tro at ultralydoperatører som har spesialisert seg på thyroidea og undersøker thyroidea daglig vil kunne oppnå lignende resultater som beskrevet i vår studie.

Andre svakheter med studien var at det i to tilfeller var vanskelig å tyde det histopatologiske svaret når det forelå flere knuter i samme operasjonspreparat. Dette kan ha ført til at fem av knutene med histopatologisk svar som enten kolloid eller adenomatoid knute kan ha fått feil

morfologisk diagnose, men det har ikke påvirket resultatet for om knute var malign eller benign.

Siden ikke alle knuter i studien ble operert og fikk histopatologisk diagnose har man ikke hatt mulighet til å finne ut om negative ultralydfunn stemmer overens med histopatologi. Dette gjelder de være små, asymptomatiske knutene med benigne ultralydfunn hvor man ikke har indikasjon for operasjon. Dette er et vanlig metodeproblem i denne typen forskning.

5. Konklusjon:

Tallmaterialet i denne studien viser at ultralyd har et potensial som er større enn dagens bruk i TI-RADS systemet. TI-RADS brukes i dag til å selektene knuter for FNC, men vår studie viser at ultralyd alene har minst like god prediktiv verdi for å avdekke malignitet som det man kan finne for ultralydveiledet cytologisk prøve i litteraturen. Når ultralydoperatør har høy grad av sikkerhet til stilt diagnose er treffsikkerheten så god at ultralyd kan brukes alene til å fatte klinisk beslutning om en knute bør opereres eller ikke. Ved høy grad av sikkerhet hos ultralydoperatør evner også ultralyd å stille eksakt morfologisk diagnose. I de tilfellene hvor ultralydoperatør er mindre sikker på stilt ultralyddiagnose er ultralydveiledet cytologi en god undersøkelse å bruke som supplement. Erfarne ultralydoperatør har bedre treffsikkerhet enn en ultralydoperatør med mindre erfaring. Studien viser også godt samsvar mellom ultralyddiagnose og histopatologisk diagnose hos pasientgruppen med Bethesda III og IV, men på grunn av et lavt antall maligne knuter hos denne gruppen i vår studie må flere knuter inkluderes for å kunne bekrefte funnet.

6. Referanser:

1. Varhaug. JE, Brauckhoff. M, Osnes. T, Helset. K, Paulsen. TH, Bjøro. T, et al. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen. Helseidirektoratet, Oslo; 2017. Report No.: 978-82-8081-440-1.
2. Ross. DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules: UpToDate; 2018 [cited 20.03.2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-and-treatment-of-thyroid-nodules?search=thyroid>.
3. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2017 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway. 2018.
4. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(7):614-7.
5. Naderi. EH, Jørgensen. LH. Årsaker til kreft i skjoldbruskkjertelen: Oncolex; 2019 [cited 29.03.19. Available from: <http://oncolex.no/Skjoldbruskkjertel/Bakgrunn/Arsaker>.
6. Naderi. EH, Jørgensen. LH. Histologi ved kreft i skjoldbruskkjertel: Oncolex; 2019 [cited 29.03.19. Available from: <http://oncolex.no/Skjoldbruskkjertel/Bakgrunn/Histologi>.
7. Naderi. EH, Jørgensen. LH. Differensialdiagnoser ved kreft i skjoldbruskkjertel: Oncolex; 2019 [cited 25.04.19. Available from: <http://oncolex.no/Skjoldbruskkjertel/Bakgrunn/Differensialdiagnoser>.
8. Song JSA, Dmytriw AA, Yu E, Forghani R, Rotstein L, Goldstein D, et al. Investigation of thyroid nodules: A practical algorithm and review of guidelines. *Head & neck*. 2018;40(8):1861-73.
9. Brauckhoff. M, Paulsen. TH, Sigstad. E, Bjørnevik. AT, Håskjold. OI, Sundset. R, et al. Pakkeforløp for kreft i skjoldbruskkjertelen Helseidirektoratet2016 [cited 12.05.19. Available from: <https://www.helseidirektoratet.no/pakkeforlop/kreft-i-skjoldbruskkjertelen>.
10. UpToDate. Ultrasound features associated with thyroid cancer risk: UpToDate; 2019 [cited 31.03.19. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F68199&topicKey=ENDO%2F7890&search=thyroid%20cancer%20ultrasound&rank=1~150&source=see_link.
11. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2007;100(1):29-35.
12. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008;247(3):762-70.
13. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LCF, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(5):538-50.
14. Rosario PW, Silva AL, Borges MA, Calsolari MR. Is Doppler ultrasound of additional value to gray-scale ultrasound in differentiating malignant and benign thyroid nodules? *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(1):79-83.
15. Magri F, Chytiris S, Chiovato L. The role of elastography in thyroid ultrasonography. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2016;23(5):416-22.
16. Horvath E, Niedmann JP, Dominguez M, Rossi R, Majlis S, Franco C, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1748-51.
17. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2017;14(5):587-95.

18. Xue E, Zheng M, Zhang S, Huang L, Qian Q, Huang Y. Ultrasonography-Based Classification and Reporting System for the Malignant Risk of Thyroid Nodules. *J Nippon Med Sch.* 2017;84(3):118-24.
19. Delfim RLC, Veiga L, Vidal APA, Lopes F, Vaisman M, Teixeira P. Likelihood of malignancy in thyroid nodules according to a proposed Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) classification merging suspicious and benign ultrasound features. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):211-21.
20. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2009;19(11):1159-65.
21. Pedersen SS. Bruk av Bethesda-systemet for rapportering av finnåls cytologi fra lesjoner i skjoldbruskkjertelen ved UNN Tromsø. *Munin: Universitetet i Tromsø;* 2017.
22. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica.* 2012;56(4):333-9.
23. Watson PF, Petrie A. Method agreement analysis: a review of correct methodology. *Theriogenology.* 2010;73(9):1167-79.
24. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR.* 2015;12(12 Pt A):1272-9.

7. Tabeller

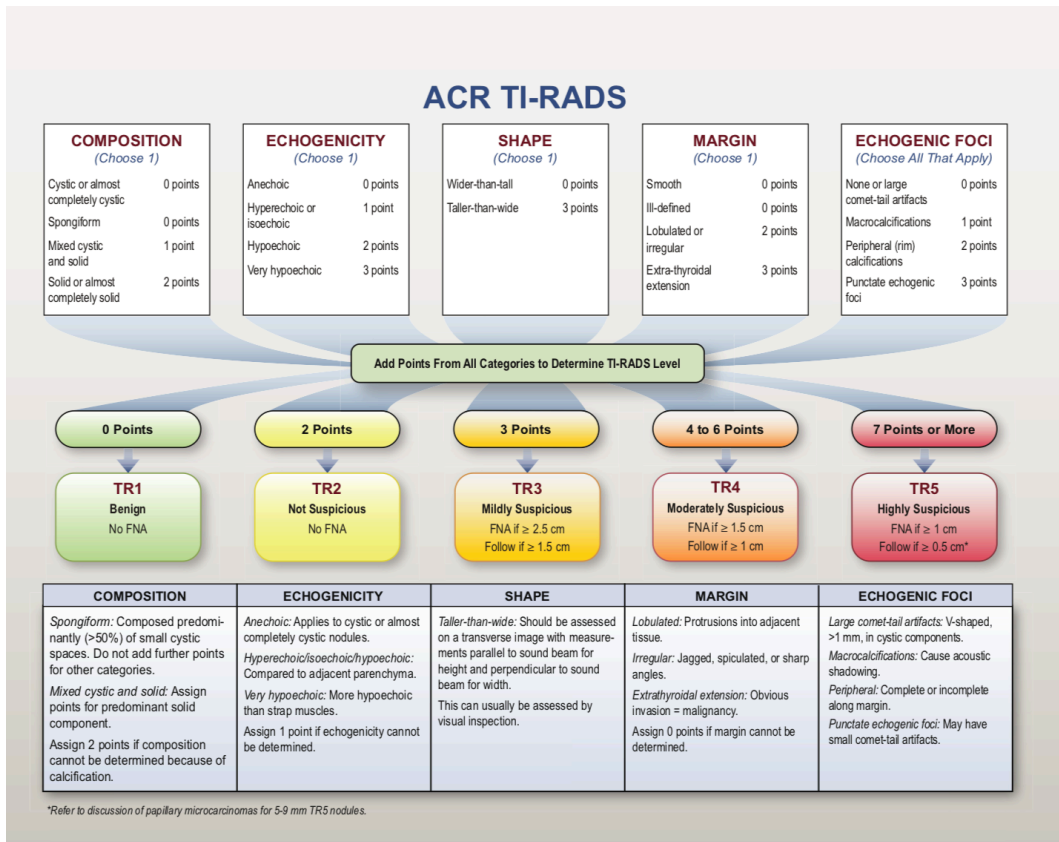
Tabell 1: Ultralydfunn, deres malignitetsrisiko og plassering i TIRADS-systemet (24)

Table

US characteristics of thyroid nodules, 10 US patterns with their malignancy risk, and TIRADS category

| Description of US pattern | US patterns | Malignancy | TIRADS |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------|--------------------------------------|
| Anechoic with hyperechoic spots, nonvascularized lesion. | Colloid type 1 | | |
| Nonencapsulated, mixed, nonexpansile, with hyperechoic spots, vascularized lesion, "grid" aspect (spongiform nodule). | Colloid type 2 | 0% | TIRADS 2: benign findings |
| Nonencapsulated, mixed with solid portion, isoechogenic, expansile, vascularized nodule with hyperechoic spots. | Colloid type 3 | | |
| Hyper, iso, or hypoechoic, partially encapsulated nodule with peripheral vascularization, in Hashimoto's thyroiditis. | Hashimoto pseudo-nodule | <5% | TIRADS 3: probably benign |
| Solid or mixed hyper, iso, or hypoechoic nodule, with a thin capsule. | Simple neoplastic pattern | 5–10% | TIRADS 4A: undetermined |
| Hypoechoic lesion with ill-defined borders, without calcifications. | de Quervain pattern | | |
| Hyper, iso, or hypoechoic, hypervascularized, encapsulated nodule with a thick capsule, containing calcifications (coarse or microcalcifications). | Suspicious neoplastic pattern | | |
| Hypoechoic, nonencapsulated nodule, with irregular shape and margins, penetrating vessels, with or without calcifications | Malignant pattern A | 10–80% | TIRADS 4B: suspicious |
| Iso or hypoechoic, nonencapsulated nodule with multiple peripheral microcalcifications and hypervascularization. | Malignant pattern B | >80% | TIRADS 5: consistent with malignancy |
| Nonencapsulated, isoechoic mixed hypervascularized nodule with or without calcifications, without hyperechoic spots. | Malignant pattern C | | |
| | Cancer, confirmed by previous biopsy | 100% | TIRADS 6: malignant |

Tabell 2: ACR TI-RADS flytskjema for indikasjon for cytologisk undersøkelse basert på ultralydfunn (24)



Tabell 3 – Diagnostiske kategorier (Bethesda- kriterier) ved cytologisk undersøkelse og praktiske konsekvenser (1)

Tabell 1 Diagnostiske kategorier (Bethesda-kriterier*) ved cytologisk undersøkelse og praktiske konsekvenser

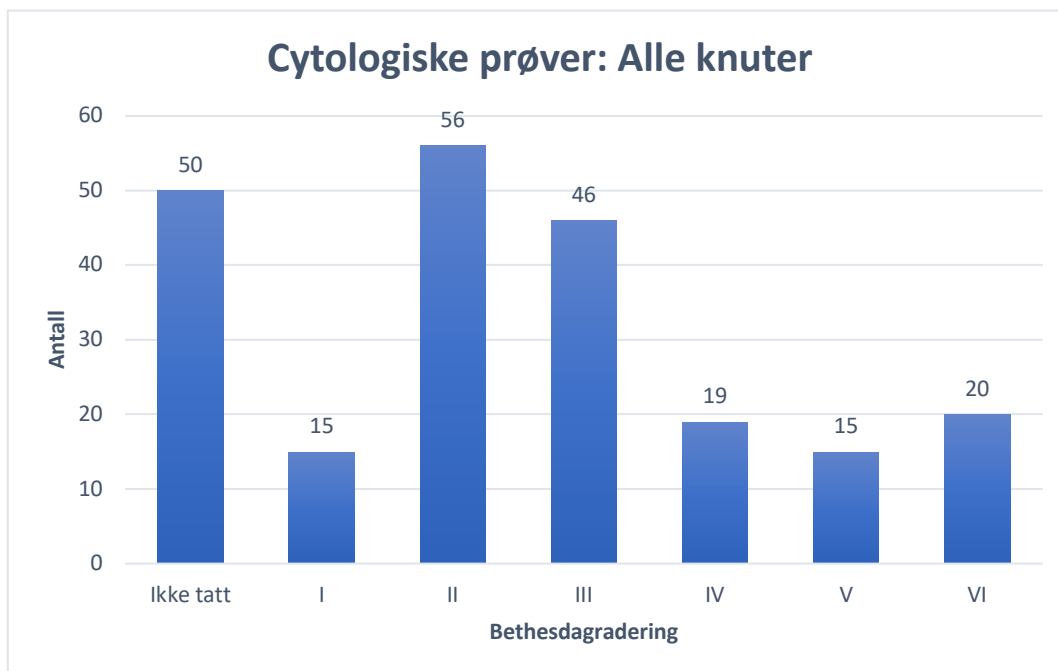
| Diagnostisk kategori | Malignitetsrisiko | Oppfølging |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------|
| 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 follikellemorfologi er vanskelig på grunn av utilfredsstillende kvalitet på materialet (blodtilblending/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 pseudoinklusjoner) 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 |

* National Cancer Institute (NCI) arrangerte i 2007 et møte i Bethesda for å utarbeide terminologi og morfologikriterier for FNC-materiale fra thyroidea.

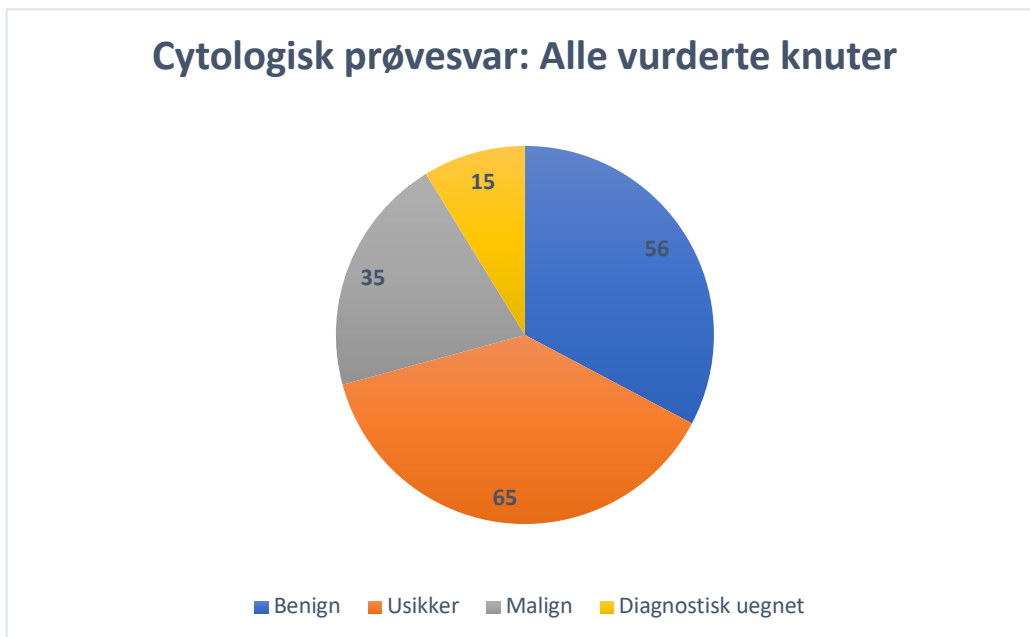
Bethesda-systemet ble presentert i «Am J Clin Pathol» 2009 ved E. Cibas og S. Ali.

** Behandling etter retningslinjer for behandling av lymfom

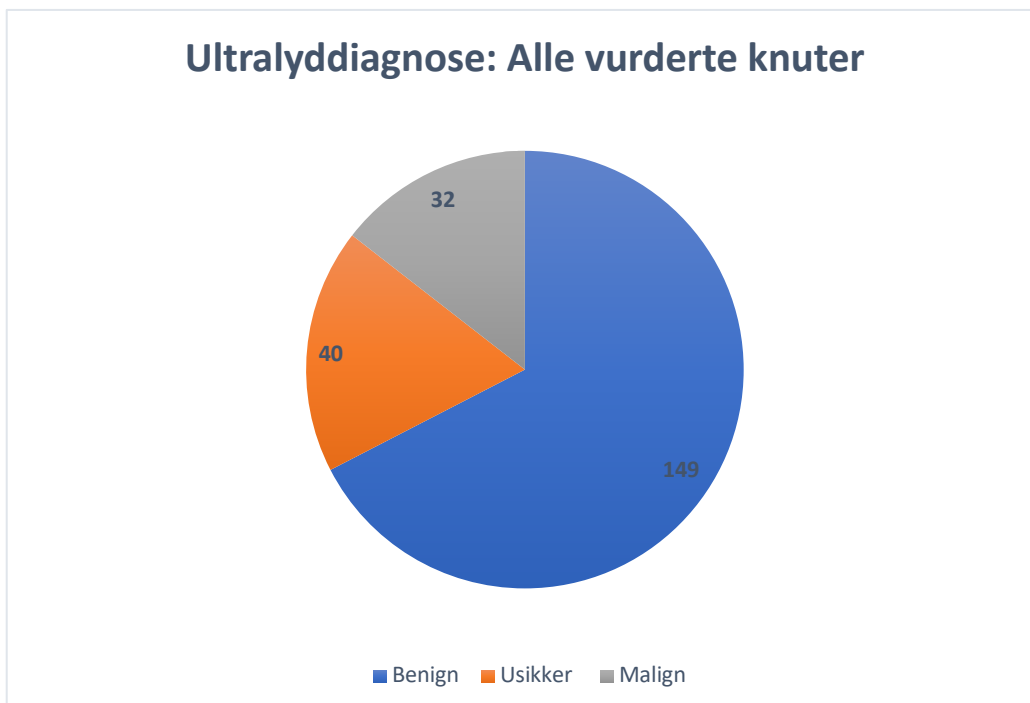
Tabell 4: Cytologiske prøver og deres fordeling i Bethesda-systemet av alle knuter i studien.



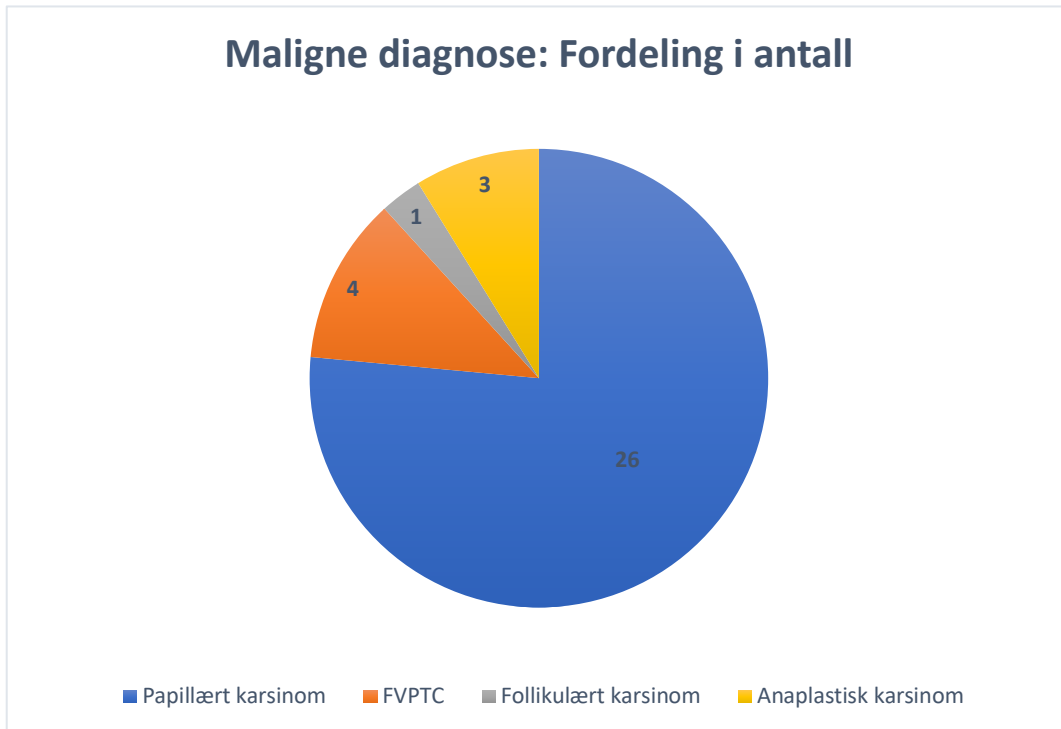
Tabell 5: Fordeling i benign (Bethesda II), usikker (Bethesda III/IV), malign (Bethesda V/VI) og diagnostisk uegnet (Bethesda I) for alle knuter med cytologisk prøvesvar.



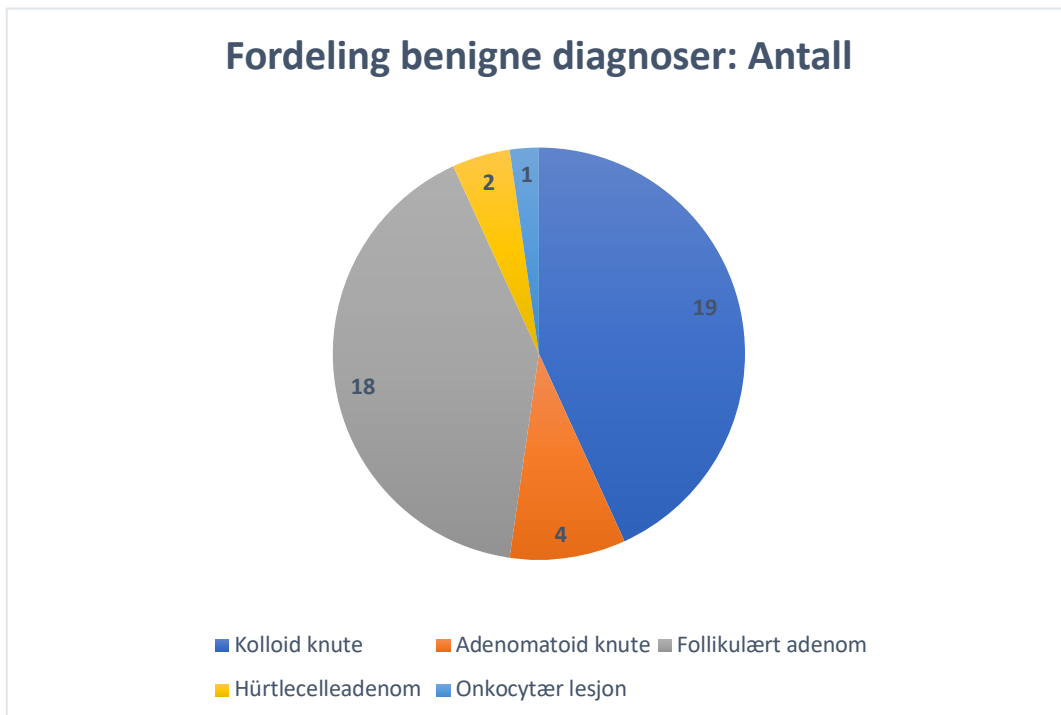
Tabell 6: Fordeling i benign (kolloid knute, adenomatoid knute, annet med benignt utseende), usikker (follikulær neoplasi) og malign (papillært karsinom, anaplastisk karsinom).



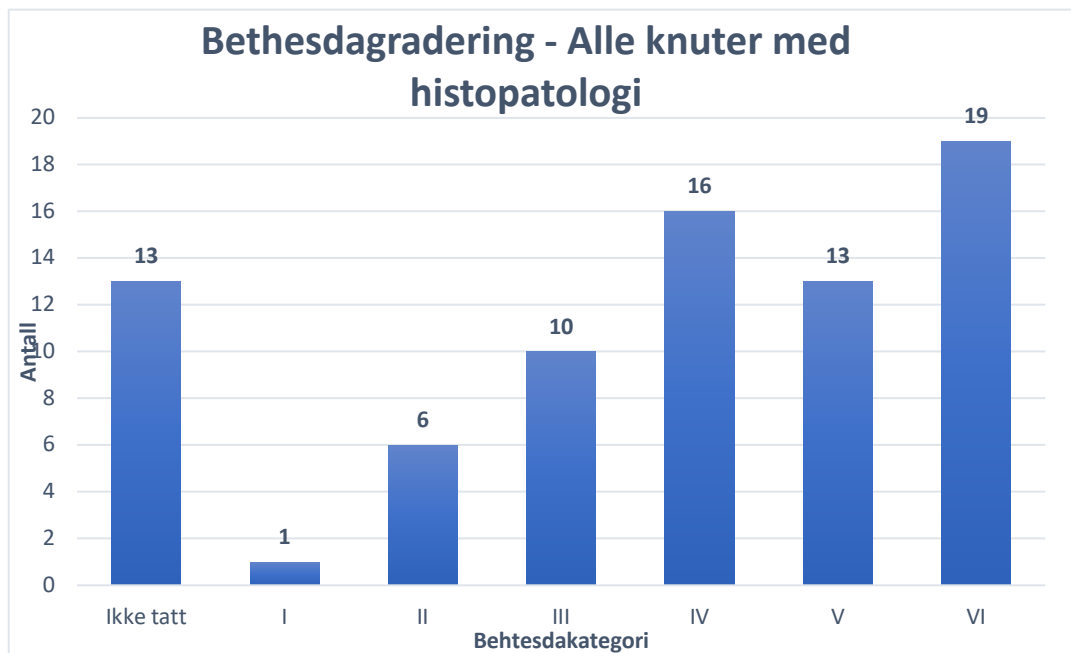
Tabell 7: Fordeling mellom de ulike maligne diagnosene



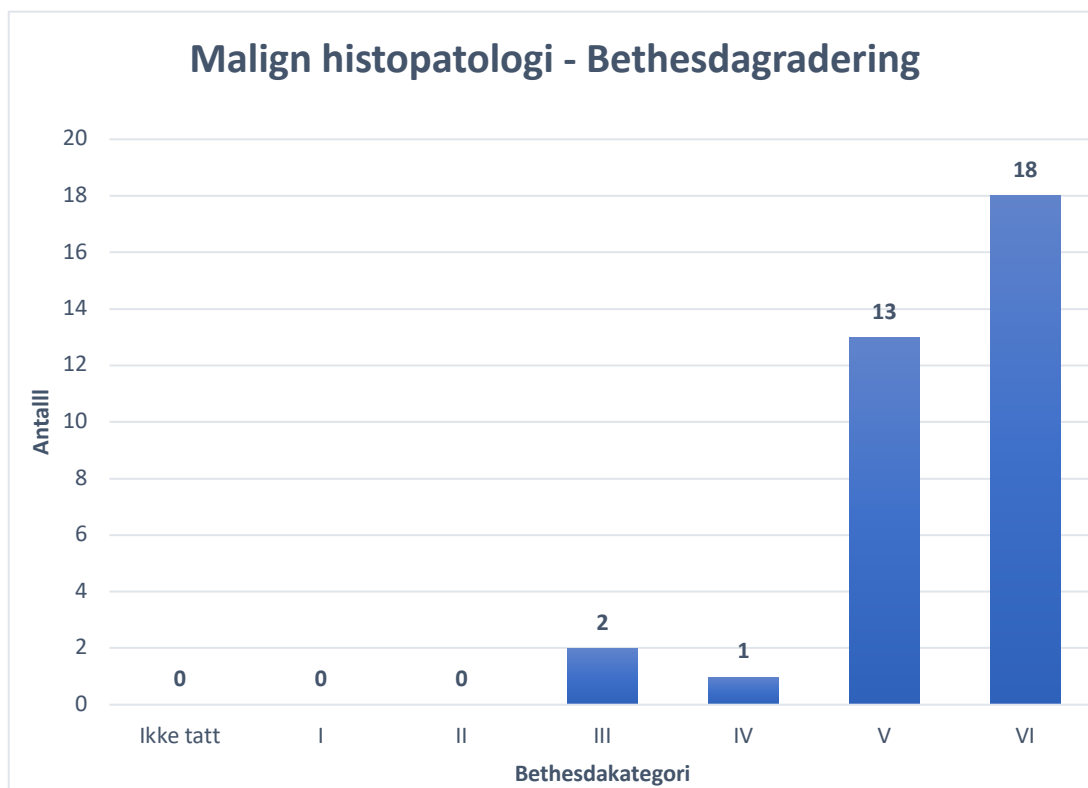
Tabell 8: Fordeling mellom de ulike benigne diagnosene



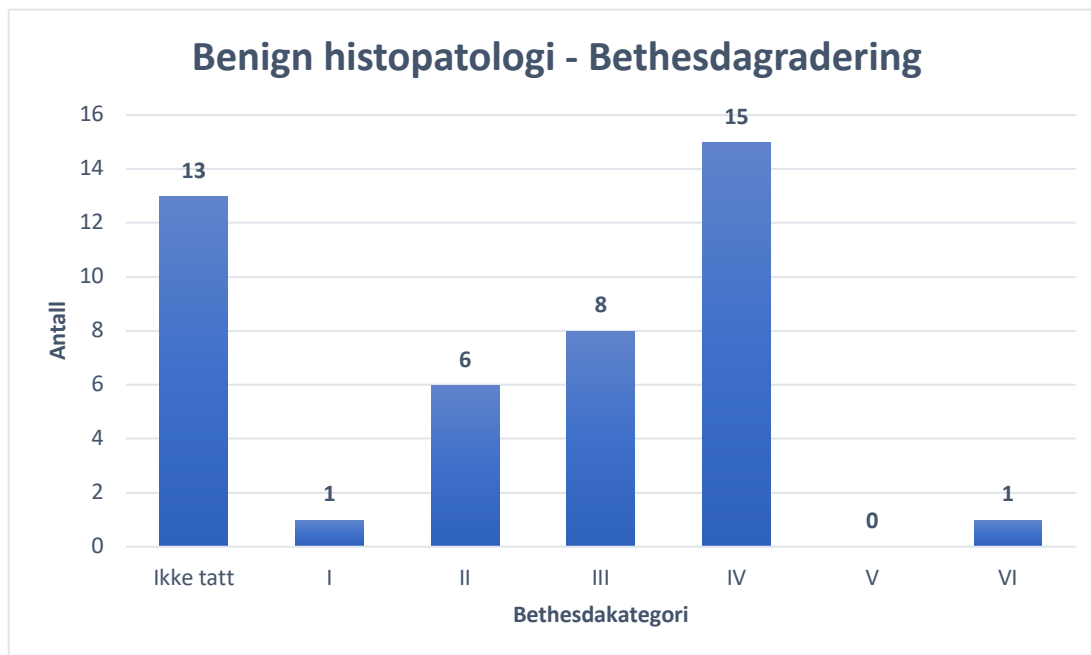
Tabell 9: Fordeling cytologiske svar hos knuter med histopatologisk svar



Tabell 10: Fordeling av cytologiske svar hos knuter med malign histopatologi



Tabell 11: Fordeling av cytologiske svar hos knuter med benign histopatologi



Tabell 12: Krysstabell og utregning av testegenskaper for ultralydveiledet cytologisk undersøkelse sammenlignet gullstandard (histopatologisk undersøkelse) ved hjelp av SPSS

Case Processing Summary

| | Valid | | Cases Missing | | Total | |
|------------------------------------------|-------|---------|---------------|---------|-------|---------|
| | N | Percent | N | Percent | N | Percent |
| UltralydveiledetCytologi * Histopatologi | 65 | 100,0% | 0 | 0,0% | 65 | 100,0% |

UltralydveiledetCytologi * Histopatologi Crosstabulation

| | | Histopatologi | | Total | |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|--------|--------|
| | | Benign | Malign | | |
| UltralydveiledetCytologi | Benign | Count | 30 | 3 | 33 |
| | | % within UltralydveiledetCytologi | 90,9% | 9,1% | 100,0% |
| | | % within Histopatologi | 96,8% | 8,8% | 50,8% |
| | Malign | Count | 1 | 31 | 32 |
| | | % within UltralydveiledetCytologi | 3,1% | 96,9% | 100,0% |
| | | % within Histopatologi | 3,2% | 91,2% | 49,2% |
| Total | Count | 31 | 34 | 65 | |
| | % within UltralydveiledetCytologi | 47,7% | 52,3% | 100,0% | |
| | % within Histopatologi | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Tabell 13: Utregning av Cohen's kappas for samsvar mellom ultralydveiledet cytologisk undersøkelse og histopatologisk undersøkelse ved hjelp av SPSS.

| | Valid | | Cases Missing | | Total | |
|---------------------------------------------|-------|---------|---------------|---------|-------|---------|
| | N | Percent | N | Percent | N | Percent |
| UltralydveiledetCytologi * Histopatologi | 65 | 100,0% | 0 | 0,0% | 65 | 100,0% |

UltralydveiledetCytologi * Histopatologi Crosstabulation

| | | Histopatologi | | Total | |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|--------|--------|
| | | Benign | Malign | | |
| UltralydveiledetCytologi | Benign | Count | 30 | 3 | 33 |
| | | Expected Count | 15,7 | 17,3 | 33,0 |
| | | % within UltralydveiledetCytologi | 90,9% | 9,1% | 100,0% |
| | | % within Histopatologi | 96,8% | 8,8% | 50,8% |
| | Malign | Count | 1 | 31 | 32 |
| | | Expected Count | 15,3 | 16,7 | 32,0 |
| | | % within UltralydveiledetCytologi | 3,1% | 96,9% | 100,0% |
| | | % within Histopatologi | 3,2% | 91,2% | 49,2% |
| Total | Count | 31 | 34 | 65 | |
| | Expected Count | 31,0 | 34,0 | 65,0 | |
| | % within UltralydveiledetCytologi | 47,7% | 52,3% | 100,0% | |
| | % within Histopatologi | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

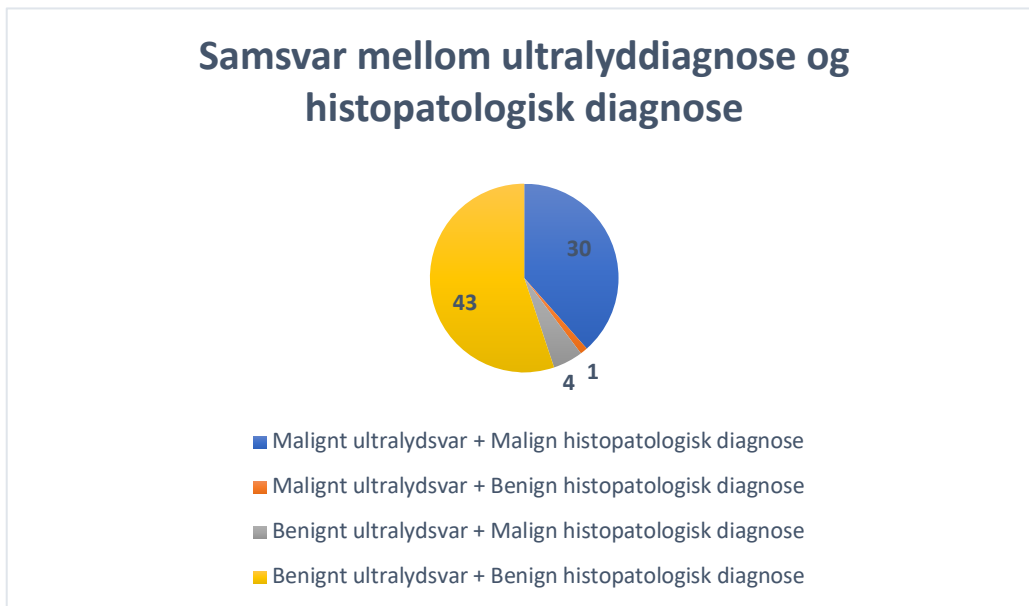
Symmetric Measures

| | | Value | Asymptotic Standard Error ^a | Approximate T ^b | Approximate Significance |
|----------------------|-------|-------|----------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Measure of Agreement | Kappa | ,877 | ,059 | 7,084 | ,000 |
| N of Valid Cases | | 65 | | | |

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Tabell 14: Samsvar mellom førstevalgdiagnose på ultralyddiagnose og histopatologisk diagnose hos alle opererte knuter.



Tabell 15: Krysstabell og utregning av testegenskaper for ultralydundersøkelse sammenlignet gullstandard (histopatologisk undersøkelse) ved hjelp av SPSS

Case Processing Summary

| | Valid | | Cases Missing | | Total | |
|--|--------------------------|---------|---------------|---------|-------|---------|
| | N | Percent | N | Percent | N | Percent |
| | Ultralyd * Histopatologi | 78 | 100,0% | 0 | 0,0% | 78 |

Ultralyd * Histopatologi Crosstabulation

| | | Histopatologi | | | |
|----------|--------|------------------------|--------|--------|--------|
| | | Benign | Malign | Total | |
| Ultralyd | Benign | Count | 43 | 4 | 47 |
| | | % within Ultralyd | 91,5% | 8,5% | 100,0% |
| | | % within Histopatologi | 97,7% | 11,8% | 60,3% |
| Ultralyd | Malign | Count | 1 | 30 | 31 |
| | | % within Ultralyd | 3,2% | 96,8% | 100,0% |
| | | % within Histopatologi | 2,3% | 88,2% | 39,7% |
| Total | | Count | 44 | 34 | 78 |
| | | % within Ultralyd | 56,4% | 43,6% | 100,0% |
| | | % within Histopatologi | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabell 16: Utregning av Cohen's kappa for samsvar mellom ultralydundersøkelse og histopatologisk undersøkelse ved hjelp av SPSS.

| | Valid | | Cases Missing | | Total | |
|--------------------------|-------|---------|---------------|---------|-------|---------|
| | N | Percent | N | Percent | N | Percent |
| Ultralyd * Histopatologi | 78 | 100,0% | 0 | 0,0% | 78 | 100,0% |

Ultralyd * Histopatologi Crosstabulation

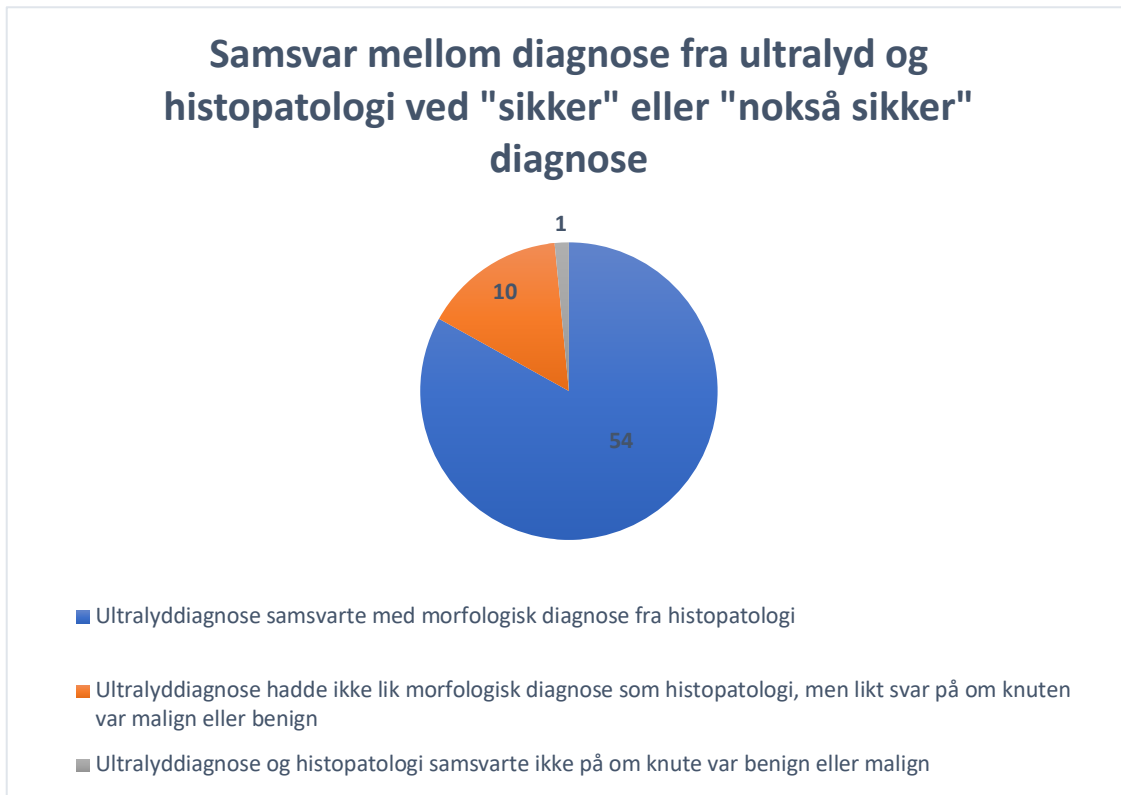
| | | Histopatologi | | Total | |
|----------|------------------------|------------------------|--------|--------|--------|
| | | Benign | Malign | | |
| Ultralyd | Benign | Count | 43 | 4 | 47 |
| | | Expected Count | 26,5 | 20,5 | 47,0 |
| | | % within Ultralyd | 91,5% | 8,5% | 100,0% |
| | | % within Histopatologi | 97,7% | 11,8% | 60,3% |
| | Malign | Count | 1 | 30 | 31 |
| | | Expected Count | 17,5 | 13,5 | 31,0 |
| | | % within Ultralyd | 3,2% | 96,8% | 100,0% |
| | | % within Histopatologi | 2,3% | 88,2% | 39,7% |
| Total | Count | 44 | 34 | 78 | |
| | Expected Count | 44,0 | 34,0 | 78,0 | |
| | % within Ultralyd | 56,4% | 43,6% | 100,0% | |
| | % within Histopatologi | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Symmetric Measures

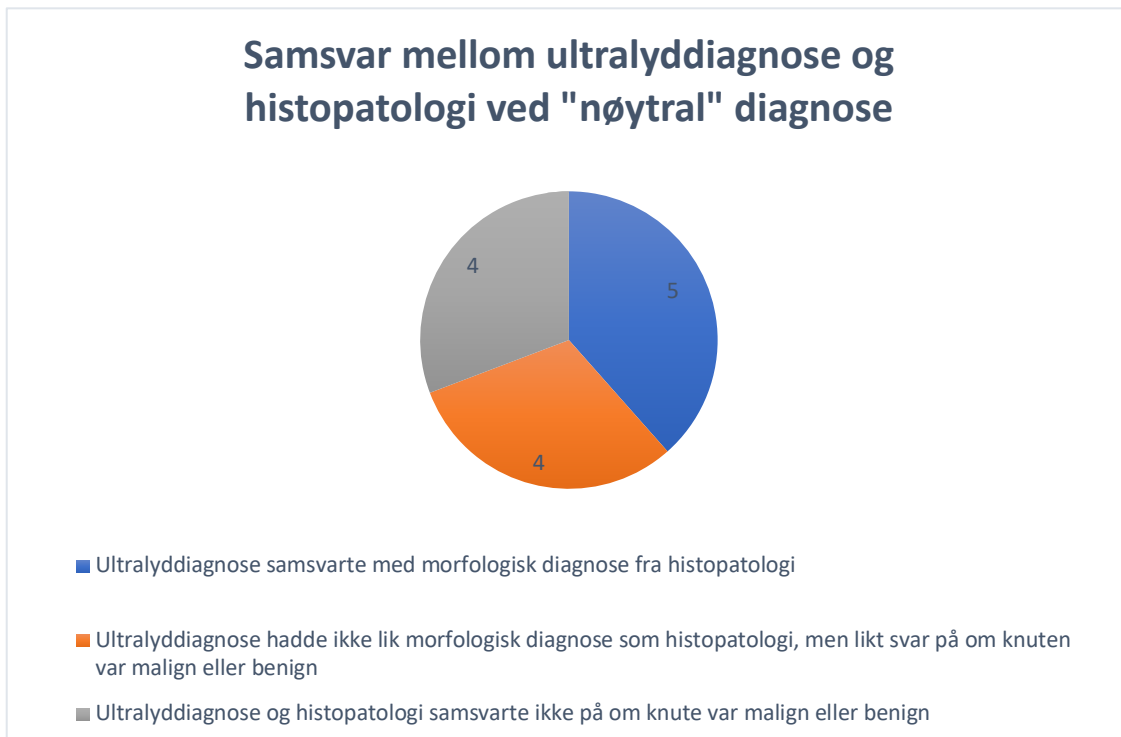
| | | Value | Asymptotic Standard Error ^a | Approximate T ^b | Approximate Significance |
|----------------------|-------|-------|----------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Measure of Agreement | Kappa | ,868 | ,057 | 7,693 | ,000 |
| N of Valid Cases | | 78 | | | |

a. Not assuming the null hypothesis.

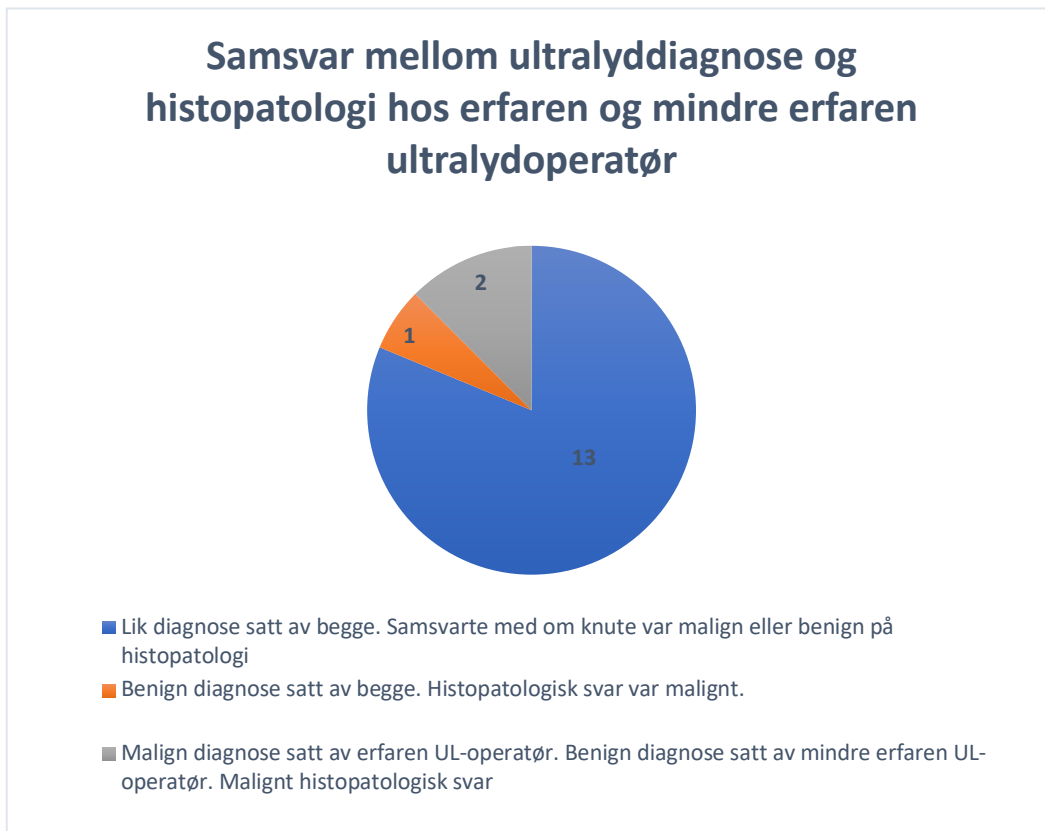
Tabell 17: Samsvar mellom førstevalgdiagnose på ultralyd og histopatologisk diagnose når ultralydoperatør graderer sin førstevalgdiagnose som «sikker» eller «nokså sikker»:



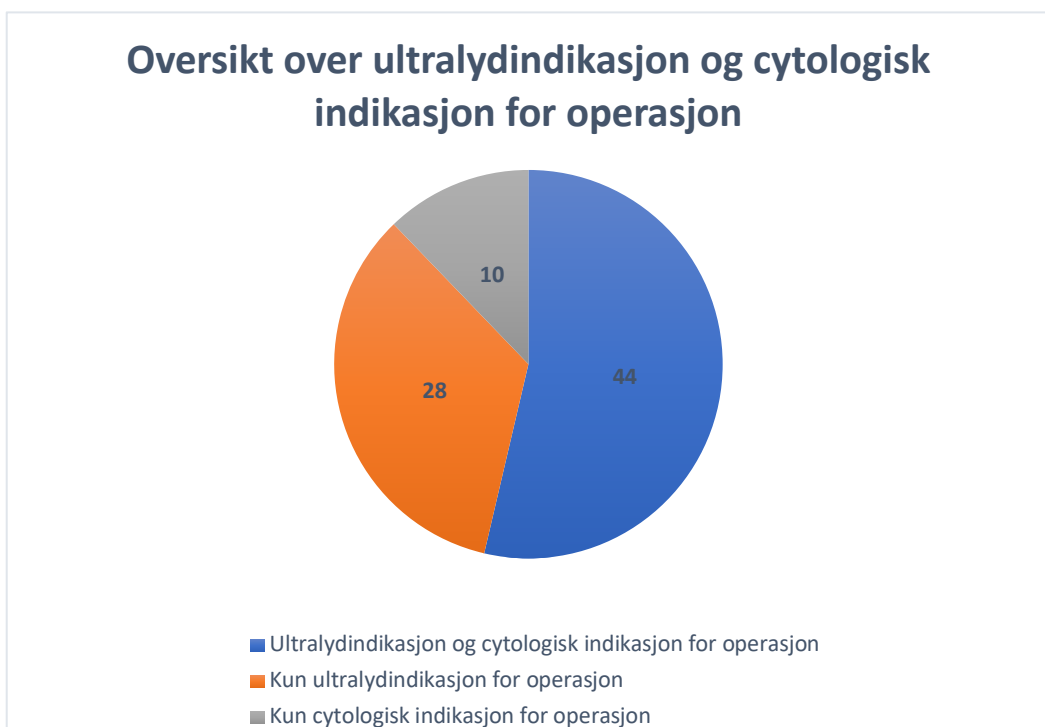
Tabell 18: Samsvar mellom førstevalgdiagnose på ultralyd og histopatologisk diagnose når ultralydoperatør graderer sin førstevalgdiagnose som «nøytral».



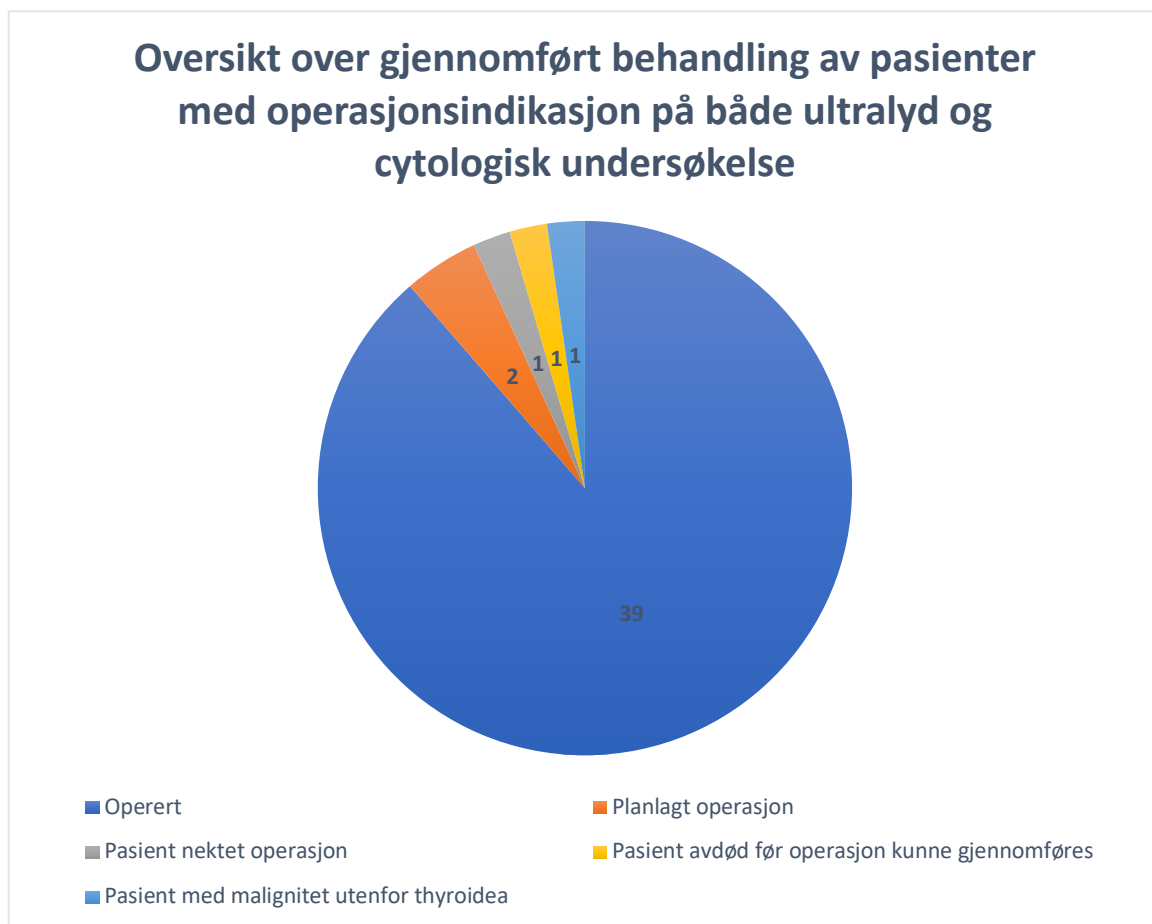
Tabell 19: Samsvar mellom førstevalgdiagnose på ultralyd og histopatologisk diagnose hos erfaren og mindre erfaren ultralydoperatør:



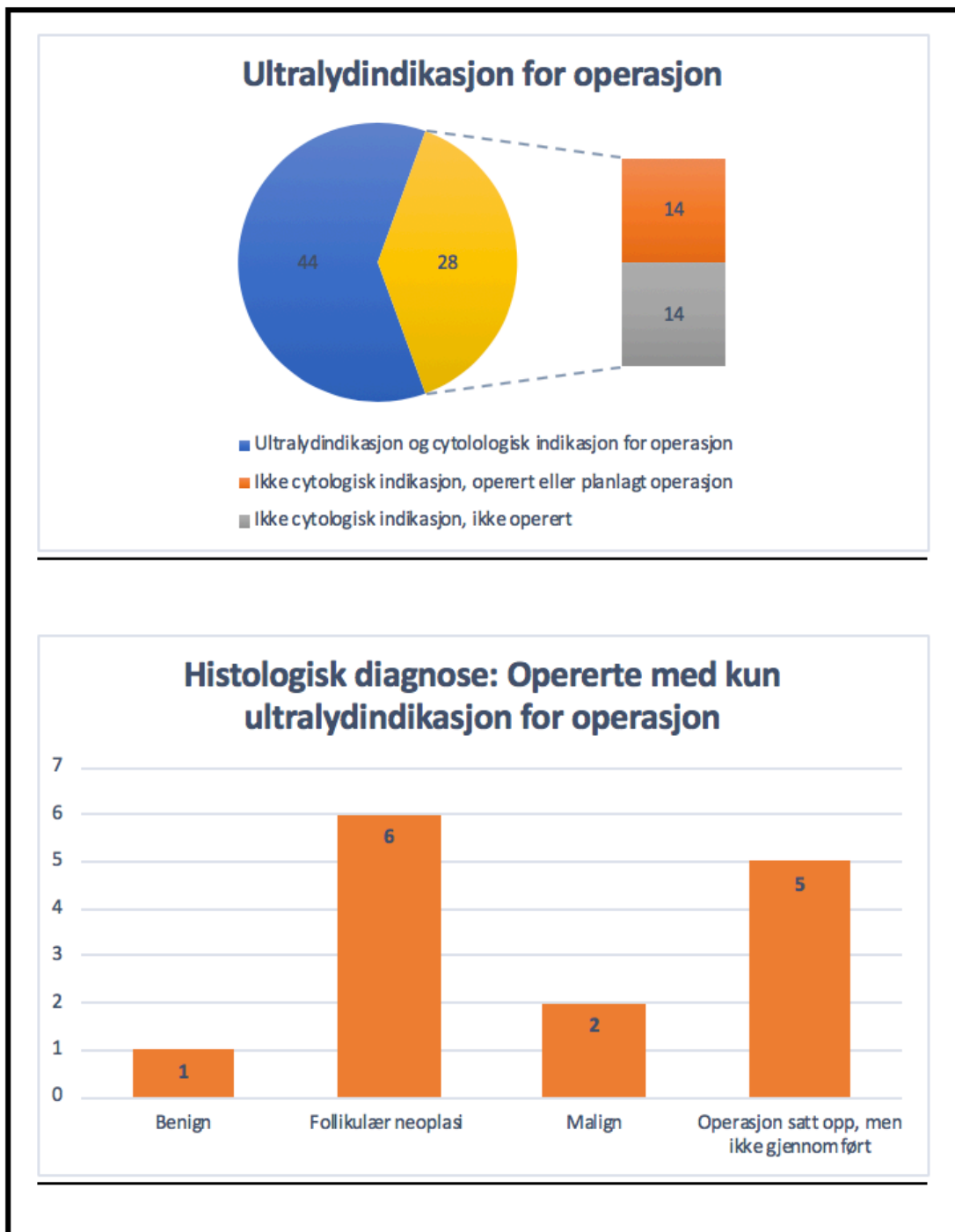
Tabell 20: Oversikt over knuter med kun ultralydindikasjon, kun cytologisk indikasjon eller indikasjon på begge undersøkelser for operasjon:



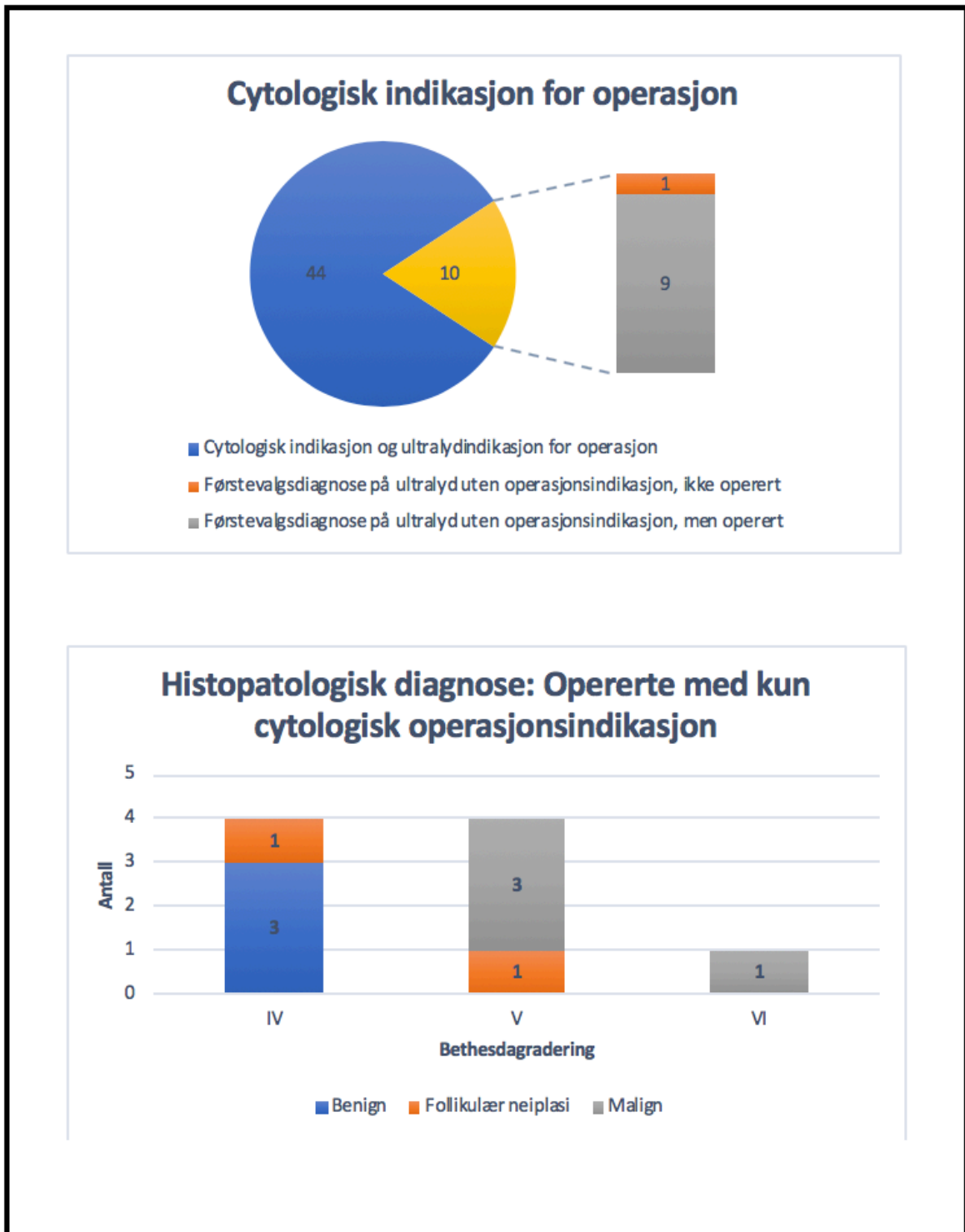
Tabell 21: Oversikt over gjennomført behandling av pasienter med operasjonsindikasjon på både ultralyd og cytologisk undersøkelse:



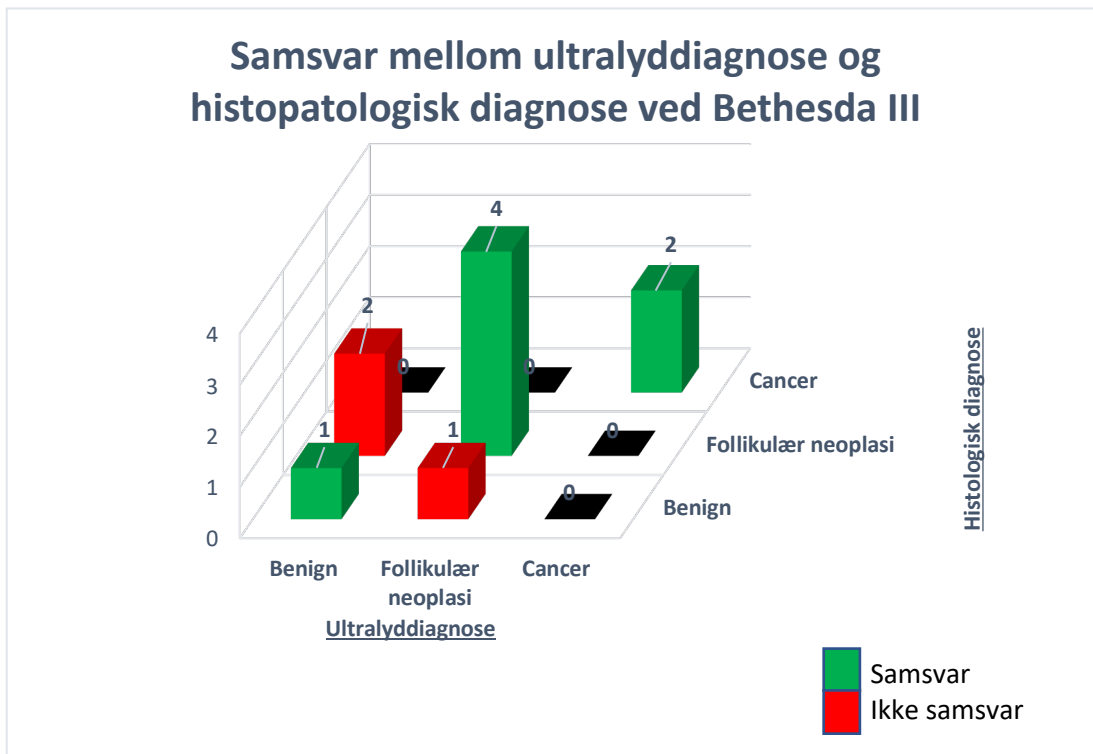
Tabell 22: Oversikt over antall knuter hvor det kun er ultralydindikasjon for operasjon, antallet som ble operert og histopatologisk diagnose hos opererte.



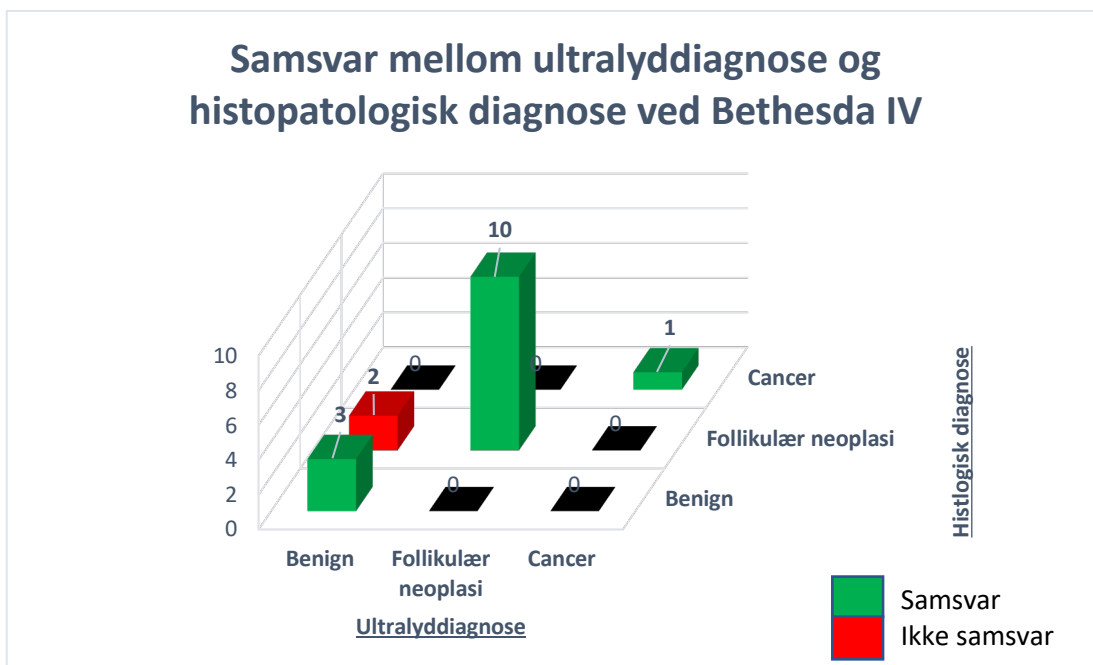
Tabell 23: Oversikt over antall knuter hvor det kun var cytologisk indikasjon for operasjon og antallet som ble operert, samt sammenheng mellom Bethesdagradering og histopatologisk diagnose hos opererte.



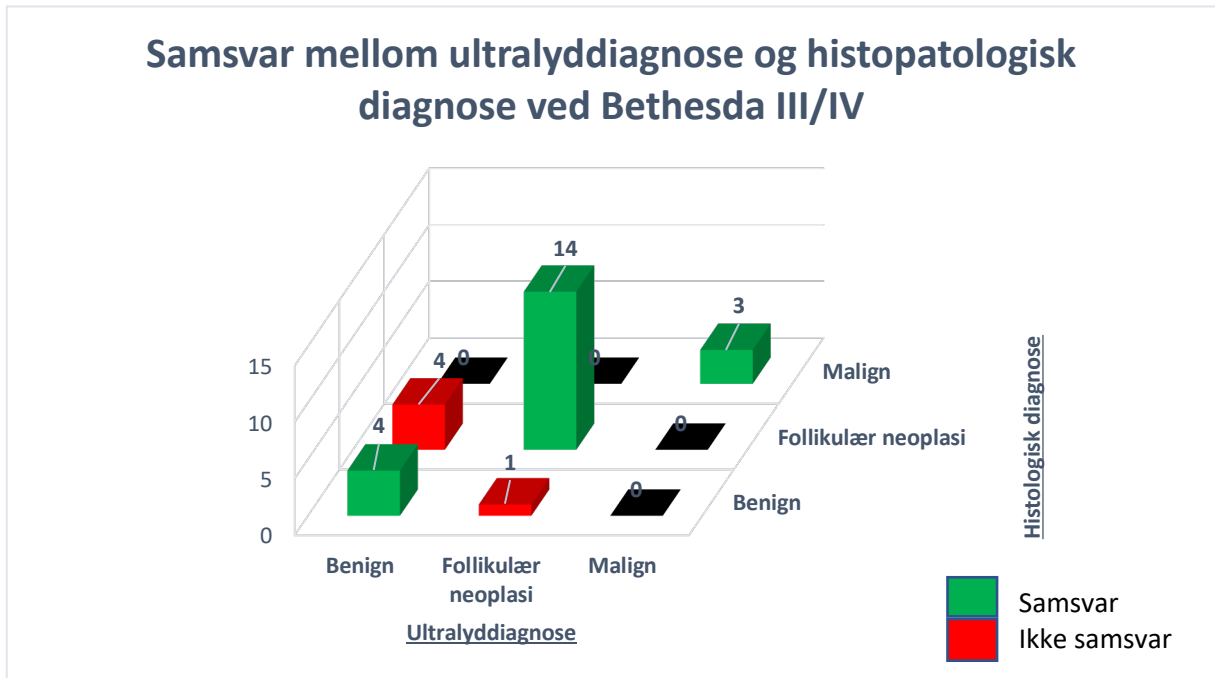
Tabell 24: Samsvar mellom ultralyddiagnose og histopatologisk diagnose hos opererte med Bethesda III.



Tabell 25: Samsvar mellom ultralyddiagnose og histopatologisk diagnose hos opererte med Bethesda IV.



Tabell 26: Samsvar mellom ultralyddiagnose og histopatologisk diagnose hos opererte med Bethesda III og IV



Tabell 27: Utregning av vektet Cohen's kapp for samsvar mellom ultralydveiledet cytologisk undersøkelse og histopatologisk undersøkelse hos pasienter med Bethesda III+IV ved hjelp av SPSS.

Case Processing Summary

| | Cases | | | | | |
|--------------------------|-------|---------|---------|---------|-------|---------|
| | Valid | | Missing | | Total | |
| | N | Percent | N | Percent | N | Percent |
| Ultralyd * Histopatologi | 26 | 100,0% | 0 | 0,0% | 26 | 100,0% |

Ultralyd * Histopatologi Crosstabulation

| | | | Histopatologi | | | Total |
|----------|--------------------|------------------------|---------------|--------------------|--------|--------|
| | | | Benign | Folikulær neoplasi | Malign | |
| Ultralyd | Benign | Count | 4 | 4 | 0 | 8 |
| | | Expected Count | 1,5 | 5,5 | ,9 | 8,0 |
| | | % within Ultralyd | 50,0% | 50,0% | 0,0% | 100,0% |
| | | % within Histopatologi | 80,0% | 22,2% | 0,0% | 30,8% |
| | Folikulær neoplasi | Count | 1 | 14 | 0 | 15 |
| | | Expected Count | 2,9 | 10,4 | 1,7 | 15,0 |
| | | % within Ultralyd | 6,7% | 93,3% | 0,0% | 100,0% |
| | | % within Histopatologi | 20,0% | 77,8% | 0,0% | 57,7% |
| | Malign | Count | 0 | 0 | 3 | 3 |
| | | Expected Count | ,6 | 2,1 | ,3 | 3,0 |
| | | % within Ultralyd | 0,0% | 0,0% | 100,0% | 100,0% |
| | | % within Histopatologi | 0,0% | 0,0% | 100,0% | 11,5% |
| Total | | Count | 5 | 18 | 3 | 26 |
| | | Expected Count | 5,0 | 18,0 | 3,0 | 26,0 |
| | | % within Ultralyd | 19,2% | 69,2% | 11,5% | 100,0% |
| | | % within Histopatologi | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Weighted Kappa

Weighted Kappa

| Weighting | Kappa | Asymptotic Standard Error | Z | P Value | Lower 95% Asymptotic CI Bound | Upper 95% Asymptotic CI Bound |
|-----------|-------|---------------------------|-------|---------|-------------------------------|-------------------------------|
| Linear | ,672 | ,138 | 4,725 | ,000 | ,400 | ,943 |

Histopatologi vs. Ultralyd

8. Vedlegg:

Vedlegg 1 – Skjema brukt av ultralydoperatører ved ultralydundersøkelse.

Klistrelapp for pasient-ID

Dato: Knute nr:

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Lege: Håskjold <input type="checkbox"/> Brun <input type="checkbox"/> | Knutens største diameter (mm) <input type="text"/> |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|



(Sett tall 1, 2 ved flere alternativer)

| Radiologisk diagnose: | Sikker | Nokså sikker | Nøytral | Nokså usikker | Usikker |
|---------------------------|--------|--------------|---------|---------------|---------|
| Kolloid knute | | | | | |
| Adenomatoid kolloid knute | | | | | |
| Follikulær neoplasi | | | | | |
| Adenom | | | | | |
| Carcinom | | | | | |
| FVPTC | | | | | |
| Papillært carcinom | | | | | |
| Annet:..... | | | | | |

Cytologi tatt?

Cytologi svar (Bethesda 1-6):

Histologisvar operasjonspreparat:

| | | |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|
| Kolloid knute: | <input type="checkbox"/> | |
| Adenomatoid kolloid knute: | <input type="checkbox"/> | |
| Follikulært adenom: | <input type="checkbox"/> | |
| Follikulært carcinom: | <input type="checkbox"/> | |
| Papillært carcinom: | <input type="checkbox"/> | --> Follikulært vekstmønster?: <input type="checkbox"/> |
| Annet:..... | <input type="checkbox"/> | |

9. GRADE utvalgte kilder:

Kilde 11:

| Referanse: Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2007;100(1):29-35. | | | GRADE Dokumentasjonsnivå: III Anbefaling: C |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer/sjekkliste |
| <p>Evaluerer om visse ultralydfunn i thyroideaknuder er assosiert med histologisk malignitet. Vurderer hvordan dette eventuelt kan brukes til å fatte avgjørelser om bruk av FNC i klinikken eller ikke.</p> <p>Konklusjon</p> <p>Ingen enkelt funn, inkludert knutestørrelse, viste gode nok resultater til at det kan brukes alene til å plukke ut hvilke pasienter som bør undersøkes med FNC. Flere maligne funn samtidig gir en økt risiko for malignitet og bør føre til at FNC utføres.</p> <p>I følge resultatene var det beste kompromisset (risiko for å ikke oppdage aggressiv cancer vs unødvendig inngrep/prosedyrer) å bruke FNC når minst en av følgende UL-funn var tilstede: mikrokalsifikasjon, uklar avgrensning eller hypoekkogenit mønster.</p> | <p>Studiedesign: Prospektivt observasjonsstudie.</p> <p>Studien inkluderte pasienter som i perioden 1991-2004 fikk utført ultralydveiledet FNC pga mistenksom knute i thyroidea. Disse var henviset etter funn av knute på UL. Ingen var diagnostisert med cancer på forhånd.</p> <p>Det var totalt 7455 knuter som ble evaluert, med fordeling 2865 knuter < 10 mm diameter og 4590 knuter > 10 mm. Ved FNC som var malign eller suspekt for malignitet ble pasient operert. 349 knuter (5.7%) ble operert. Kun de opererte pasientene ble inkludert i studien.</p> | <p>Av de 349 knutene som gjennomgikk kirurgi var 284 maligne. Prevalensen av kreft var litt høyere i knuter \geq 10 mm i størrelse enn de < 10 mm i størrelse (5.5% vs 3.0%, $p < 0.01$). Histologisk type og lokal infiltrasjon var uavhengig av størrelse.</p> <p>Mikrokalsifikasjon (72.2% vs. 28.7%; $p < 0.001$; OR 6.4, 95%CI 4.9–8.4), uklar avgrensning (52.8% vs. 18.8%; $p < 0.001$; OR 4.8, 95%CI 3.8–6.1), solid hypoekkogen knute (80.6% vs. 52.4%; $p < 0.001$; OR 3.8, 95%CI 2.8–5.1), størrelse \geq 10 mm (77.4% vs. 64.9%; $p < 0.001$; OR 1.9, 95%CI 1.4–2.5) and økt vaskularitet intranodalt (61.6% vs. 49.7%; $p < 0.001$; OR 1.6, 95%CI 1.2–2.0) var alle mer hyppig i maligne knuter enn benigne. Disse assosiasjonene var like for både store og små knuter.</p> | <p><u>Var befolkningen utvalget var hentet fra klart definert?</u> Ja. Alle pasienter som kom for ultralydveiledet FNC i periode 1991-2004.</p> <p><u>Var utvalget representativt?</u> Ja</p> <p><u>Var frafall gjort rede for?</u> Ikke av betydning</p> <p><u>Var datainnsamling standardisert?</u> Ja.</p> <p><u>Er objektive kriterier benyttet for vurdering av utfallsmålene?</u> Ja, objektive funn ved ultralydundersøkelse som skulle undersøkes var definert på forhånd. Histologi ble brukt som gullstandard for malign eller benign diagnose</p> <p><u>Var det i dataanalysen brukt adekvate metoder?</u> Ja. OR og prosentvis andel av maligne og benigne knuter som hadde UL-funn ble brukt.</p> <p>Styrke: Prospektiv studie + mange inkluderte pasienter.</p> <p>Svakhet: Kun pasienter som hadde malign eller suspekt malign cytologi ble selektert for operasjon. Resultatene for UL-funn i undersøkelse blir derfor ikke representativt for alle knuter</p> |
| Land Italia | | | |
| År data innsamling 1991-2004 | | | |

Kilde 12:

| Referanse: Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. Radiology. 2008;247(3):762-70. | | | GRADE Dokumentasjonsnivå: III Anbefaling: C |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer/sjekkliste |
| <p>Retrospektivt evaluerer den diagnostiske treffsikkerheten til ultralydundersøkelse til å skille knuter i om de er maligne eller benigne ved å bruke histologisk diagnose som gullstandard</p> <p>Konklusjon</p> <p>Form, avgrensning, ekkogenitet og tilstedeværelse av kalsifikasjon var kriterier som var egnet til å skille mellom maligne og benigne knuter. Den diagnostiske treffsikkerheten til de ulike kriteriene varerte avhengig av tumorstørrelse.</p> | <p>Studiedesign: Retrospektivt observasjonsstudie</p> <p>8024 pasienter ble evaluert med ultralyd ved ni ulike sykehus i perioden januar 2003-juni 2003. Knutene ble evaluert retrospektivt av tre radiologer. Kriteriene som ble vurdert var knutestørrelse, tilstedeværelse av spongiformt utseende, form, avgrensning, ekkotekstur, ekkogenitet og tilstedeværelse av mikrokalsifikasjon, makrokalsifikasjon eller periferkalsifikasjon.</p> <p>Inklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pasient gjennomgikk kirurgi eller grovnålsbiopsi etter ultralydundersøkelse Pasient gjennomførte to cytologiske undersøkelser innen 12 mnd for benigne lesjoner (ikke adenomer) Pasient som gjennomgikk initialt FNC og UL-oppfølgning (> 12 mnd etter FNC) for benigne lesjoner (ikke adenomer) <p>Av de 8024 pasientene ble 831 pasienter, med 849 knuter totalt, inkludert i studien. Resultatet av de histologiske diagnosene og de doble FNC ble brukt til å fastsette om lesjon var malign eller benign</p> <p>Chi(2) test og multipel regresjonsanalyse ble brukt. Data ble presentert med sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi.</p> | <p>Av 849 knuter var 360 maligne og 484 benigne.</p> <p>Statistiske signifikante ($p < 0.05$) maligne tegn var høyere-enn-bredere utseende (sensitivitet 40%, spesifisitet 91.4%), spikulert margin (sensitivitet 48.3%, spesifisitet 91.8% og markert hypoekkogenitet (sensitivitet 41.4%, sensitivitet 92.2), mikrokalsifikasjon (sensitivitet 44.2%, spesifisitet 92.2%) og makrokalsifikasjon (sensitivitet 9.7% og spesifisitet 96.1%). Mikrokalsifikasjon hadde lavere sensitivitet hvis knuten var < 1 cm, sammenlignet med større knuter.</p> <p>Statistiske signifikante ($p < 0.001$) benigne tegn var isoekkogenitet (sensitivitet 56.6%, spesifisitet 88.1%) og spongiformt utseende (sensitivitet 10.4%, spesifisitet 99.7%).</p> <p>Tilstedeværelse av minst ett malignt ultralydtegn hadde en sensitivitet 83.3%, spesifisitet på 74.0% og diagnostisk treffsikkerhet på 78.0%.</p> | <p><u>Var befolkningen utvalget var hentet fra klart definert?</u> Ja. Alle pasienter som kom til sykehus for ultralydvurdering i perioden januar- juni 2003 som oppfylte inklusjonskriterier.</p> <p><u>Var utvalget representativt?</u> Ja</p> <p><u>Var frafall gjort rede for?</u> Ikke relevant.</p> <p><u>Var datainnsamling standardisert?</u> Ja</p> <p><u>Er objektive kriterier benyttet for vurdering av utfallsmålene?</u> Ja. På forhånd definert hvilke knutefunn som skulle undersøkes i ultralydundersøkelse. Klart definert hvilke inklusjonskrav som stilles for at knutene skal inkluderes i studien.</p> <p><u>Var det i dataanalysen brukt adekvate metoder?</u> Ja. Chi (2) test og multipel regresjonsanalyse ble brukt for å fremstille sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV.</p> <p>Styrke: Stort utvalg knuter. Svakhet: Bruk cytologisvar som gullstandard for noen av de benigne knutene som er inkludert</p> |
| Land Sør Korea | | | |
| År data innsamling Januar 2003– Juni 2003 | | | |

Kilde 18:

| Referanse: Xue E, Zheng M, Zhang S, Huang L, Qian Q, Huang Y. Ultrasonography-Based Classification and Reporting System for the Malignant Risk of Thyroid Nodules. J Nippon Med Sch. 2017;84(3):118-24. | | | GRADE - Tverrsnittstudie |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | Dokumentasjonsnivå Anbefaling |
| | | | III C |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer/sjekkliste |
| <p>Teste den prediktive verdien av Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) for maligne knuter i thyroidea.</p> | <p>Studiedesign: Tverrsnittstudie, retrospektiv</p> <p>Pasienter som gjennomgikk thyrektomi ved Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University mellom januar 2013 til oktober 2014 ble inkludert.</p> <p>Inklusjonskriteriene var at det forelå en preoperativ ultralydundersøkelse av thyroidea som kunne brukes til å klassifisere knutene i henhold til TI-RADS systemet, samt at en postoperativ histopatologisk diagnose.</p> | <p>812 pasienter med 910 knuter i thyroidea ble inkludert. 540 (59.34%) var maligne og 370 (40.66%) var benigne. Fordelingen mellom de ulike kategoriene var følgende: kategori 2 (187 knuter), kategori 3a (178 knuter), kategori 3b (239 knuter), kategori 3c (175 knuter) og kategori 4 (131 knuter).</p> <p>Andelen maligne knuter økte gradvis for hver kategori. Kategori 2 hadde 5.4% malignitet, kategori 3a 35.9%, kategori 3b 73.2%, kategori 3c 92 % og kategori 4 99.2%.</p> <p>Når man definerte kategori 2 som benign og kategori 3+4 som malign fikk man følgende testegenskaper: sensitivitet 98.15%, spesifisitet 47.84 %, PPV 73.31%, NPV 94.65% og OR 48.61.</p> | <p><u>Var befolkningen utvalget var hentet fra klart definert?</u> Ja. Alle som gjennomført thyroidektomi ved Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University mellom januar 2013 til oktober 2014.</p> <p><u>Var utvalget representativt?</u> Nei. Kun knuter selektert til operasjon på forhånd var med i studien. Andelen knuter med malign diagnose var høyere enn i et uselektert utvalg av thyroideaknuter.</p> <p><u>Var frafall gjort rede for?</u> Alle ble inkludert</p> <p><u>Var datainnsamling standardisert?</u> Ja. UL-svar ble vurdert etter standardiserte kriterier og hver knute ble plassert i en kategori ut i fra hvor mange funn de hadde.</p> <p><u>Er objektive kriterier benyttet for vurdering av utfallsmålene?</u> Ja. Standardiserte UL-funn ble benyttet for å plassere pasientene i ulike kategorier.</p> <p><u>Var det i dataanalysen brukt adekvate metoder?</u> Malignitetsrisiko for hver kategori ble utregnet. Sensitivitet, spesifisitet, PPV, NPV og OR ble utregnet ved cut-off for malignitet i kategori 3 og oppover.</p> <p>Syrker: Mange pasienter inkludert</p> <p>Svakheter: Retrospektiv vurdering av UL. Kan ha påvirket objektivitet.</p> |
| Konklusjon | | | |
| TI-RADS klassifikasjonen brukt i denne studien gir et pålitelig mål for malignitetsrisiko i thyroideaknuter | | | |
| Land | De malignitetssuspekterte ultralydfunnene høyde/bredde-ratio >1, uskarp avgrensning, hypoekogenitet, | | |
| Kina | | | |
| År data innsamling | mikrokalsifikasjon, brudd på thyroideakapsel og tegn på metastase til cervikale lymfeknuter ble vurdert. Hver knute fikk poeng for antall UL-funn av malignitet de hadde og ble plassert i en kategori. 0 (ingen knute), kategori 1 (benign knute), kategori 2 (mulig benign, ingen maligne UL-funn), 3a (ett malignt funn), 3b (to maligne funn), 3c (3 maligne funn), 4 (fire eller flere maligne funn) og 5 (malignitet bekreftet ved FNC). Knuter med ett UL funn pluss enten brudd på kapsel eller tegn på metastase til lymfeknuter ble plassert i kategori 4. | | |
| 2013-2014 | | | |

Kilde 19:

| Referanse: Delfim RLC, Veiga L, Vidal APA, Lopes F, Vaisman M, Teixeira P. Likelihood of malignancy in thyroid nodules according to a proposed Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) classification merging suspicious and benign ultrasound features. Arch Endocrinol Metab. 2017;61(3):211-21. | | | GRADE – case-kontrollstudie Dokumentasjonsnivå: II Anbefaling: B |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer/sjekkliste |
| <p>Formålet med studien var å beskrive ultralydfunnene hos benigne og maligne knuter slik at man kunne evaluere sannsynligheten for malignitet for hvert ultralydfunn i samsvar med Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology and Histopathology. Ved hjelp av denne analysen skulle man foreslå et nytt TI-RADS klassifikasjonssystem</p> <p>Konklusjon Studien foreslo et nytt TI-RADS system som på en adekvat måte skal kunne bedømme malignitetsrisiko for malignitet i thyroidea knuter</p> | <p>Studiedesign: Retrospektiv case-kontrollstudie</p> <p>Seleksjon av knutene ble gjort på bakgrunn av knutenes cytologiske status. Knuter med cytologisk prøve som var suspekt eller malign (kategori V eller VI) ble selektert som kasus. Disse ble videre operert og fikk en histopatologisk diagnose.</p> <p>Knuter med cytologisk prøve som var benign (kategori II) ble selektert. 6.5% av disse hadde en ytterligere FNC som bekreftet cytologisk svar. 2 % ble operert og samtlige fikk benign histopatologisk diagnose. Pasientene med operasjon eller sekundær FNC ble brukt som kontroller mot maligne knuter.</p> <p>Alle knuter var vurdert med ultralyd av samme radiolog. Disse ble evaluert og klassifisert etter 20 forhåndsbestemte ultralydfunn. 13 av funnene var tidligere i litteraturen assosiert med økt malignitetsrisiko.</p> | <p>Antallet suspekterte ultralydfunn økte i frekvens med grad av malignitetsmistanke på cytologisk undersøkelse. Antall suspekterte ultralydfunn var 3.7 +/- 1.3 3.3 +/- 1.2 for Bethesda VI og V. Disse tallene var signifikant høyere ($p < 0.001$) enn tallene for Bethesda II, som var 1.06 +/- 1.4.</p> <p>OR ($p < 0.02$) var høyere enn 1 for hypoeokogenitet, solid utseende, uklar avgrensning, mikrokalsifikasjon, hovedsakelig sentral vaskularitet og manglende halo for knuter vurdert med cytopatologi og histopatologi som gullstandard. OR ($p < 0.03$) var lavere enn 1 for hyperekkogent område og tynn, klar halo. Resultatene fra OR ble brukt til å angi en poengsum for hvert ultralydfunn. Totalsummen bestemte hvilken av de ulike TIRADS-kategoriene knutene skulle plasseres i.</p> <p>Frekvens av malignitet i de ulike TI-RADS kategoriene var følgende: 3 (1.0%), 4a (7.8%), 4b (35.3%) og 5 (84.7%). Denne fordelingen svarte godt til det cytologiske systemet (Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology and Histopathology) studien ønsket at ultralydssystem skulle ligne på.</p> <p>Best kombinasjon mellom sensitivitet og spesifisitet fikk man ved en ultralydskår på 5, som var mellom kategori 4a (lav malignitetsmistanke) og 4b (moderat malignitetsmistanke). Sensitivitet 82% og spesifisitet 87.6%.</p> | <p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? - Ja • Er kasus-kontroll design egnet for formålet? - Ja • Er kasus rekruttert på en «god» måte? - Ja • Er kontrollene rekruttert på en «god» måte? Ja, men studien hadde vært sterkere om alle kontrollerer hadde histopatologisk diagnose. • Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? – Nei, ikke fullstendig uten histopatologisk diagnose • Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper? - Ja • Non-responders/neker å delta – frafalls analyser? Forskjeller kasus/kontroll-gruppe? – Ikke beskrevet tilstrekkelig • Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? - Ikke relevant • Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»? Ja • Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ikke relevant • Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? Ikke relevant. • Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? Nei • Tror du på resultatene? - Ja • Kan resultatene overføres til praksis? - Ja • Støtter litteraturen resultatene? -Ja <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: <ul style="list-style-type: none"> • Samme radiolog har gjort alle undersøkelser. • Svakhet: <ul style="list-style-type: none"> • Ikke alle kategorier i Bethesda cytologi systemet er inkludert • Lav andel benigne knuter verifisert med histopatologi. • Ikke brukt elastografi |
| <p>Land</p> <p>Brasil</p> | | | |
| <p>År data innsamling</p> <p>Januar 2008 - juni 2013</p> | <p>1413 knuter ble evaluert. Cytologiske prøver fordelte seg med 1174 (83.1%) knuter med kategori II, 155(11%) knuter med kategori V og 84(5.9%) knuter med kategori VI. Av knutene med kategori V og VI bekreftet histopatologisk undersøkelse malignitet i henholdsvis 153/155 (98.7%) og 83/84 (98.8%) av tilfellene. Av knutene med kategori II ble benign diagnose bekreftet med histopatologi i 23 tilfeller og en sekundær FNC i 76 tilfeller.</p> <p>Statistikk: Mann-Whitney test. Kruskal-Wallis test. Fischers exact test/chi-kvadrat test. Logistisk regresjon.</p> | | |