

En knude i glandula thyroidea

Præoperative undersøgelser og behandling – en analyse af 990 tilfælde

ORIGINAL MEDDELELSE

Ole Greisen

Resumé

Introduktion: Det er forbundet med stor usikkerhed at fastslå, om en knude i glandula thyroidea er benign eller malign vurderet ved klinisk undersøgelse, scintigrafi, UL-scanning og finnålsaspirationsbiopsi.

Materiale og metoder: I en tiårsperiode blev der opereret 1.509 patienter for lidelser i glandula thyroidea. Blandt disse var indikationen hos 990 patienter (66%) en knude i glandula thyroidea, defineret som en solitær knude eller en suspekt knude i en struma.

Resultater: Blandt disse 990 patienter var hyppigheden af malignitet 6,3% uden forskel mellem mænd og kvinder. Der var 44% follikulære adenomer, mens resten var kolloide knuder. Der fandtes ingen øget hyppighed af maligne forandringer i en nodulus med tiltagende størrelse. Der var derimod en signifikant øget hyppighed af maligne forandringer med stigende alder. Scintigrafi blev udført hos næsten alle (98,9%). 75% havde en kold knude, 9% vekslende optagelse og 17% en varm knude. Kun én malign knude, et follikulært karcinom, var en varm knude. Finnålsaspirationsbiopsi blev udført i 955 af de 990 tilfælde (97%). Follikulær neoplasi fandtes med en hyppighed på henholdsvis 33% og 70% i den benigne, kolloide knude og det follikulære adenom.

Diskussion: Fund af maligne celler ved finnålsaspirationsbiopsi var et næsten sikkert tegn på malignitet med meget få falske positive værdier, hvorimod et negativt svar ikke kunne udelukke et follikulært adenom eller en malign tumor. Risikoen for komplikationer ved operativ behandling var meget lav med en hyppighed af recurrensparese på 0,3%. Hvis og når risikoen kan holdes på et antageligt lavt niveau, er tidlig operation derfor at foretrække.

En knude i gl. thyroidea er en tilstand, der optræder hyppigt, og som forekommer hos 4-7% af den voksne befolkning. Problemet er, at det kan være meget vanskeligt eller umuligt at adskille en benign, ikkeneoplastisk knude fra et follikulært adenom eller et karcinom i gl. thyroidea. Da selv små knuder kan være maligne og meget aggressive, har vi haft en aktiv holdning mht. fjernelse af disse knuder.

For at bedømme hyppigheden af maligne forandringer i en knude i gl. thyroidea og for at bedømme værdien af de præoperative undersøgelser, behandlingen og resultaterne

heraf, er resultaterne i en prospektivt anlagt klinisk undersøgelse analyseret.

Materiale og metoder

I en tiårsperiode fra 1987 til 1996 blev 1.509 patienter opereret for lidelser i gl. thyroidea på øre-næse-halskirurgisk afdeling på Aalborg Sygehus. Blandt disse var indikationen eller en medvirkende indikation hos 990 (66%) patienter en knude i gl. thyroidea, defineret som en solitær knude, en knude med hurtig vækst eller en fast uregelmæssig, suspekt knude i en kolloid struma.

Samtlige patienter gennemgik et fast undersøgelsesprogram med palpation af halsen, laryngoskopi (indirekte med spejl eller fiberlaryngoskopi) med vurdering af recurrensfunktionen og thyroidea-parametrene. Tc-scintigrafi blev udført præoperativt dels for at bedømme knuden, dels for at vurdere funktionen af knuden og den resterende del af glandlen, idet fordelingen af kolde og varme områder kan have indflydelse på omfanget af det kirurgiske indgreb. UL-undersøgelse anvendes rutinemæssigt, men vi har kun haft mulighed for dette på egen afdeling det seneste par år, hvorfor disse data ikke er medtaget. Finnålsaspirationsbiopsi (FNA) udføres rutinemæssigt. De cytologiske diagnoser blev inddelt i: 1) uegnede til cytologisk undersøgelse, 2) benigne (kolloid knude eller cyste), 3) follikulær neoplasi eller mistanke herom (inkl. Hürthle cell tumor) og 4) karcinom (papillært, medullært og anaplastisk). FNA blev foretaget af en række læger på øre-næse-hals-afdelingen, på røntgenafdelinger, på medicinske afdelinger eller af praktiserende speciallæger. De histologiske forandringer er inddelt i 1) benigne knuder (kolloide knuder, cyster), 2) follikulære adenomer (inkl. Hürthle-celle-tumorer) og 3) maligne knuder. Det cytologiske og histologiske materiale er undersøgt på de patologiske institutter ved Aalborg og Hjørring Sygehuse og har ikke været genstand for revision, men besvarelsene af FNA er tekstmæssigt gennemgået, da de diagnostiske termer har varieret i perioden. Behandlingen af en knude i gl. thyroidea afhænger af størrelse, lokalisation i glandlen, FNA, alder og prædisponerende faktorer.

Resultater

Hyppigheden af maligne forandringer hos de 1.509 patienter med struma var 9%, kvinder 8% (94 af 1.223) mænd 15% (42 af 286). Denne forskel er signifikant ($p < 0,001$). Blandt de 990 patienter med en knude i gl. thyroidea var hyppigheden af malignitet 6%. Kvinder 6%, mænd 7%. Denne forskel er ikke statistisk signifikant (**Tabel 1**).

Der fandtes ingen øget hyppighed af maligne forandringer i en nodulus med tiltagende størrelse. 44% af de maligne knuder var mindre end 3 cm i diameter. Maligne knuder forekom signifikant hyppigere hos ældre patienter ($p < 0,01$),

henholdsvis 4% og 10% hos patienter under og over 50 år (Tabel 1).

Tc-scintigrafi blev udført hos 979 (99%) patienter, af hvilke 75% havde en kold knude, 9% en varm knude og 17% en diffus eller vekslende optagelse. Kun én malign knude, et follikulært karcinom, var en varm knude (1%). FNA blev udført i 955 af de 990 tilfælde (97%). Ved gennemgang af FNA-besvareelserne fandtes 417 uegnede til cytologisk vurdering. I 66 tilfælde kunne besvarelsen ikke fremskaffes, således at i alt 472 (53%) aspirater danner basis for korrelationen med de histologiske fund (Tabel 2).

I 214 tilfælde viste FNA benigne forhold, to (1%) af disse patienter havde karcinom og 66 follikulært adenom. I 243 tilfælde viste FNA follikulær neoplasi eller fremkaldte mistanke herom. I denne gruppe fandtes 17 (7%) karcinomer og 153 adenomer, mens 73 havde kolloid knude og/eller cyste. I 15 tilfælde viste FNA malign tumor, to af disse havde en benign knude, en havde et follikulært adenom og 12 (50%) en malign tumor. Forekomsten af malign tumor var 5% (25/483) blandt patienter med uegnet FNA, hvilket ikke er forskelligt fra gruppen med egnet FNA (7%: 31/472).

I de 31 maligne knuder viste FNA malign tumor i 12 tilfælde, follikulær neoplasi eller mistanke herom i 17 tilfælde og benign knude i to tilfælde. Der fandtes således cytologisk neoplastisk forandring i 29 af 31 tilfælde (94%). Der var to falsk positive cytologiske diagnoser af karcinom, den ene obs. pro. Den prædiktive (sandt positive) værdi af den cytologiske diagnose neoplasi (follikulær neoplasi, malignitet) var 71% (183/258), og den prædiktive (sandt negative) værdi af en benign cytologisk diagnose var 68% (146/214) (Tabel 2) (1).

Behandlingen af den maligne knude bestod som minimum i en hemityroidektomi, mens behandlingen af den

benigne knude bestod i unilateral tyroidektomi hos 302 patienter (33%), unilateral resektion hos 272 patienter (29%), isthmusresektion eller bilateralt indgreb hos 124 patienter (13%) og lokal intrakapsulær resektion inden for thyroideakapslen (enukleation) af en knude hos 230 patienter (25%). Hyppigheden af komplikationer var lav med en incidens af unilateral permanent recurrensparese i 0,3% af tilfældene. Forbigående parese opstod hos ni patienter, dvs. hos mindre end 1%. Der kom komplet regression inden for 2-3 måneder.

Diskussion

Da selv små knuder kan være maligne og i nogle tilfælde meget aggressive, er det vigtigt at behandle patienter med disse knuder mens de befinder sig på et tidligt stadium, mens knuden stadig er benign, og før en højt differentieret knude metastaserer, vokser og dedifferentierer til det højmaligne anaplastiske karcinom (2, 3). Hyppigheden af en palpabel knude i gl. thyroidea hos voksne varierer meget, fra 2% til 7% (4-6). Hyppigheden af malignitet i en knude i gl. thyroidea var i dette materiale 6,3% uden nogen forskel mellem mænd og kvinder. I litteraturen varierer det tilsvarende tal, men er i almindelighed af samme størrelsesorden (6-9). Problemet er at adskille den ikkeneoplastiske benigne kolloide knude fra den neoplastiske knude (det follikulære adenom og den maligne knude). Som andre har vi fundet, at der var signifikant højere incidens af maligne forandringer i en knude i gl. thyroidea, jo ældre patienten var (4). Høj alder indikerer således en aktiv holdning i behandlingen af disse knuder. Derimod var der ikke nogen øget hyppighed i neoplastiske eller i maligne forandringer med tiltagende størrelse af nodulus (4, 6).

FNA giver mulighed for præoperativ diagnostik af fokale forandringer i gl. thyroidea. Dette materiale er uselekeret og konsekutivt og omfatter ikke alene solitære knuder, men også suspekterede knuder i en kolloid struma. Antallet af cytologisk uegnede prøver er højt (44%) utvivlsomt hovedsageligt pga. et for stort antal punktorer. For den del af aspiraterne, der var velegnede til cytologisk vurdering, fandtes resultaterne på linje med andres (10). Der findes ikke tilstrækkelige cytologiske kriterier til at adskille det follikulære adenom og det follikulære karcinom, hvilket betinger den cytologiske diagnose follikulær neoplasi. Det er ydermere ikke muligt med sikkerhed at adskille visse adenomer fra kolloide knuder. Disse indbyggede vanskeligheder afspejles også i dette materiale, hvor den prædiktive værdi af den cytologiske diagnose neoplasi er 71% (sandt positive). I gruppen af benigne aspirater var den prædiktive værdi af benign histologi 68% (sandt negative) (Tabel 2).

Der er således en ikke helt ubetydelig usikkerhed ved FNA med et stort antal falsk positive og falsk negative værdier, og det kan derfor diskuteres, om man på grundlag af FNA tør undlade operativ behandling (5, 9, 10). Hvis og når risikoen kan holdes på et antageligt lavt niveau, vil fordelene ved en thyroideaoperation langt opveje ulemperne, og vi foretrækker derfor tidlig operation med fjernelse af en knude i gl. thyroidea.

Selv om UL-vejledt FNA måske kan øge sikkerheden noget, er værdien af denne dog nok begrænset (11-13). En

Table 1. *The thyroid nodule. Gender, size, and age in relation to histology.*

		Benign	Malignant	Total	p
Gender	women	758	49 (6%)	807	n.s.
	men	170	13 (7%)	183	
Size Diameter	<3 cm	358	27 (7%)	385	n.s.
	≥3 cm	570	35 (6%)	605	
Age	<50 years	622	28 (4%)	650	p<0.01
	≥50 years	306	34 (10%)	340	
Total		928	62 (6%)	990	

Table 2. *Cytology and histology in the thyroid nodule.*

FNA	Histology			Total
	benign	follicular adenoma	malignant	
Not performed	15	14	6	35
Unsuitable	248	210	25	438
Benign	146	66	2	214
Follicular neoplasia	73	153	17	243
Malignant	2	1	12	15
Total	484	444	62	990

højere prædiktiv værdi af benigne finnålsaspirationer ville være ønskelig, og sikkerheden kan utvivlsomt øges, hvis udførelsen af FNA foretages af betydeligt færre, mere rutinede læger. Det vil ikke alene øge sikkerheden, men også give en mere ensartet vurdering af resultaterne. Nyere immunhistokemiske metoder med påvisning af reduceret aktivitet af thyroideaperoxidase (TPO) kan måske vise sig at være en værdifuld hjælp som markør for neoplastisk epitel. Denne undersøgelse har vi ikke haft til rådighed i undersøgelsesperioden (14).

Behandlingen af en knude i gl. thyroidea kan diskuteres. Hvis FNA kun viser cystevæske, foretrækker nogle at aspirere cysten og vente og se. Men da de fleste cyster dog sandsynligvis stammer fra en solid knude, benign eller malign, som undergår cystisk degeneration, vil de meget ofte gendannes, og under alle omstændigheder vil de kræve en nøje kontrol. Det må derfor i almindelighed anbefales, at disse cystiske knuder fjernes, i det mindste, hvis de gendanner sig (4, 9, 15-17). Andre faktorer, som vil påvirke indikationerne for kirurgisk eksstirpation, er alderen (større risiko for malignitet hos ældre og hos børn), palpationsfundet (fast, uregelmæssig knude) og prædisponerende faktorer (tidligere strålebehandling). En klinisk mistanke om malignitet bør medføre kirurgisk fjernelse, uanset resultatet af FNA (18).

Omfanget af det kirurgiske indgreb afhænger af størrelsen af knuden, dens beliggenhed i den superficielle eller dybe del af gl. thyroidea, og lokaliseringen i den øvre eller nedre pol. Nogle foretrækker i ethvert tilfælde at foretage en hemithyroidektomi, hvilket dog i mange tilfælde vil være en overbehandling. Et minimalt invasivt kirurgisk indgreb i form af en lokal intrakapsulær resektion (enukleation) (19) eller en isthmusresektion uden at man er i nærheden af de dybereliggende strukturer som n. recurrens eller gll. parathyroideae er et sikkert og fuldt tilstrækkeligt indgreb i mange tilfælde. Skulle der ved den histologiske undersøgelse i disse tilfælde findes maligne forandringer, kan et sekundært indgreb udføres uden yderligere risiko for n. recurrens eller gll. parathyroideae (11).

Ikkekirurgisk behandling af en knude i gl. thyroidea vha. alkoholinjektion har været forsøgt (20). Man vil dog ofte være i betænkelig nærhed af n. recurrens med en ikke ringe risiko for en stemmebåndsparese, og man kan risikere, at der vil være noduli, som ikke bliver sufficient behandlet med stor risiko for recidiv og vanskeligheder ved senere diagnosticering og behandling.

Konklusion

Der er stor usikkerhed ved at fastslå, om en solitær knude eller en suspekt knude i en kolloid struma er benign eller malign vurderet ved størrelse, scintigrafi, UL og FNA, mens alderen er en signifikant faktor. Størrelsen kan ikke indikere, om en knude er benign eller malign, og selv en lille knude kan være malign og meget aggressiv. FNA er usikker med et ikke ubetydeligt antal falsk positive og falsk negative værdier. Den prædiktive værdi af neoplasie, mistanke herom eller malign tumor er 71% (sandt positive), hvilket normalt bør føre til operativ behandling. FNA er af højsignifikant

betydning, hvis maligne celler kan påvises. Der er meget få falsk positive resultater. Fordelene ved en aktiv kirurgisk holdning i behandlingen af en knude i gl. thyroidea er, at behandlingen af en malign knude kan institueres i et tidligt stadium, i at hyppigheden af lymfeknudemetastaser og dermed af radikal halsglandeldissektion kan nedsættes betydeligt, at antallet af anaplastiske karcinomer falder, og prognosen dermed forbedres (11).

Summary

Ole Greisen: A nodule in the thyroid gland.

Ugeskr Læger 2003;165: 1031-4.

Introduction: It is very difficult to know whether a nodule in the thyroid gland is benign or malignant as judged by a clinical examination, scintigraphy, US, or FNA.

Material and methods: Over a 10-year period a series of 1509 patients were operated on for diseases in the thyroid gland. The indication for surgical intervention in 990 patients was a nodule in the thyroid gland, defined as a solitary nodule or a suspicious nodule in a goitre.

Results: The incidence of malignancy in these 990 patients with a nodule was 6.3% with no difference between men and women. Forty-four per cent were follicular adenomas and the rest were colloid nodules. No increased incidence of malignancy in nodules was found with increasing size, whereas the incidence significantly increased with advancing age. Scintigraphy was carried out in almost all the patients (98.9%). Seventy-five per cent had a cold nodule, 9% irregular uptake, and 17% a warm nodule. Only one malignancy, a follicular carcinoma, was a warm nodule. FNA was performed in 955 of the 990 patients (97%). The incidence of follicular neoplasia was 33% in the benign nodule and 70% in the follicular adenoma.

Discussion: When malignant cells were found by FNA, it was an almost certain sign of malignancy with very few false positive results, whereas a follicular adenoma or a malignant tumour cannot be excluded by a negative answer. The risk of complications was very low, with an 0.3% incidence of recurrent nerve palsy. If and when the risk can be kept at a reasonably low level, the advantages of thyroid surgery will outnumber the disadvantages and early surgery is therefore preferable.

Reprints: Ole Greisen, Klostermarken 44, DK-9000 Aalborg.

Antaget den 10. januar 2002.

Aalborg Sygehus, Øre-næse-halsafdelingen.

Preben Johansen, patologisk institut, Aalborg Sygehus, takkes for gennemgang af de cytologiske svar og for kritisk gennemgang af manuskriptet specielt vedrørende FNA.

Litteratur

- Christiansen J, Juhl E, Riis P. Diagnostiske tests – en løsning på de semantiske problemer. Ugeskr Læger 1987;149:466.
- Spires JR, Schwartz MR, Miller RH. Anaplastic thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988;114:40-4.
- Nicolaidis AC, Rhys EP, Fisher C. Adenosquamous carcinoma of the thyroid gland. J Laryngol Otol 1989;103:978-9.

4. Layfield LJ, Reichman A, Bottles K, Giuliano A. Clinical determination for the management of thyroid nodules by fine-needle aspiration cytology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:717-21.
5. Cohen JP, Cho HT. The role of needle aspiration biopsy in the selection of patients for thyroidectomy. *Laryngoscope* 1988;98:35-9.
6. Mäkäräinen H. Preoperative ultrasound of the thyroid combined with fine needle biopsy [thesis]. Oulo: Acta Universitatis, 1986:1-60.
7. Cochand-Priollet B, Guillausseau J-P, Chagnon S, Hoang C, Guillausseau C, Chanson P et al. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules. *Am J Med* 1994;97:152-7.
8. Walts AE. Fine needle aspiration of the thyroid-review of a valuable diagnostic technique. *Clin Otolaryngol* 1982;7:205-14.
9. Belfiore A, la Rosa G, Padova G, Sava L, Ippolito O, Vigneri R. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area. *Cancer* 1987;60:3096-102.
10. Sidawy MK, del Vecchio DM, Knoll SM. Fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Cancer* 1997;81:253-9.
11. Greisen O, Carl J. Thyroid carcinoma. *Clin Otolaryngol* 2001;26:172.
12. Julian JS, Pittman CE, Accettullo L, Berg TA, Albertson DA. Does fine-needle aspiration really spare patients thyroidectomy? *Am Surg* 1989;55:238-42.
13. Hamburger JI. Needle aspiration of the thyroid nodules: skip ultrasound – do initial assessment in the office. *Postgrad Med* 1988;84:61-6.
14. De Micco C, Vassko V, Henry J-F. The value of thyroid peroxidase immunohistochemistry for preoperative fine-needle aspiration diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid cancer. *Surgery* 1999;126:1200-4.
15. Holt GR. Year book of otolaryngology – head and neck surgery. St. Louis: Mosby, 1993:273.
16. Holt GR. Year book of otolaryngology – head and neck surgery. St. Louis: Mosby, 1996:279.
17. De los Santos ET, Keyhani-Rofaga S, Cunningham S, Mazzaferri EL. Cystic thyroid nodules: the dilemma of malignant lesions. *Arch Int Med* 1990;150:1422-7.
18. Hamming JF, Gosling BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay Clasen H, Hermans J, van de Velde CJ. The value of fine-needle aspiration in patients with nodular thyroid disease. *Arch Intern Med* 1990;150:113-6.
19. Naumann HH. Kopf- und Hals-Chirurgie. Band 1: Hals. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1972:355-406.
20. Bennedbæk FN. The solitary solid cold nodule with special reference to non-surgical treatment [thesis]. Odense: Odense Universitet, 1998:1-61.

Vigabatrin og synsfeltdefekter

Et dansk materiale med vurdering af forskellige screeningsteknikker

ORIGINAL MEDDELELSE

Per Riise, Hans Callø Fledelius & Bjarke à Rogvi-Hansen

Resumé

Introduktion: I 1997 forelå de første meddelelser om synsfeltindskrænkninger med en sandsynlig relation til det antiepileptiske medikament vigabatrin. Formålet med det nærværende arbejde er: 1) at bedømme forekomsten af synsfeltindskrænkning i en uselekeret konsekutiv serie af danske patienter i epilepsibehandling med vigabatrin og 2) at evaluere forskellige gængse synsfelt-screeningsstrategier set i relation til formålet.

Materiale og metoder: Seksogtredive konsekutivt udvalgte patienter i langtidsbehandling med vigabatrin for partiel kompleks epilepsi og henvist i 1999 til øjenklinikken mhp. screening for synsfeltindskrænkninger. Aldersgruppen var 13-67 år. Vigabatrin havde været givet i gennemsnitligt syv år. Ud over rutinevurdering af synsfelter a. m. Donders (for hånd) og ved kampimetri (synsfelt på væg) blev der gjort kugleperimetri med såvel manuel kinetisk Goldmann-teknik som med statisk computerstyret tærskelperimetri (Octopus).

Resultater: Enogtredive af de seksogtredive patienter kunne medvirke ved den kliniske bedømmelse. Ved kugleperimetri forelå synsfeltdefekter hos i alt 80% af de 31 patienter. Hos femten var påvirkningen let, hos syv moderat, og fire havde udtalt konstriktion af synsfeltet. Kinetisk Gold-

mann-teknik og automatiseret statisk perimetri afdækkede begge de begyndende synsfeltdefekter i periferi, om end i et forskelligt sprog. Ved Goldmann-perimetri noteredes jævne og reproducerbare ydergrænser, mens følsomhedstabene ved automatiseret statisk perimetri forekom mere uregelmæssige i fordeling, og ofte forelå der en reduceret maskinelt defineret samarbejdskvotient.

Diskussion: 80% med afvigende synsfeltfund er blandt de højeste meddelte frekvenser hos vigabatrinbehandlede patienter. En svag sammenhæng med kumuleret vigabatrin-dosis kunne påvises. Defekter er set allerede efter et års behandling. Hvor klassisk Goldmann-apparatur endnu findes på danske øjenafdelinger, foreslås metoden anvendt som et mindst ligeværdigt alternativ til de af Sundhedsstyrelsen i 1999 anbefalede automatiserede kugleperimetrier. Synsfelt for hånd og kampimetri må anses for utilstrækkelige til de aktuelle screeningsformål. Det må henstilles, at alle med tegn på synsfeltpåvirkning så vidt muligt omstilles til anden antiepileptisk medikation.

Vigabatrin har, siden det blev lanceret i Danmark tidligt i 1980'erne, været et meget benyttet præparat i behandlingen af partiel kompleks epilepsi (1). Hyppigst har det været anvendt til medikamentelt intraktabel epilepsi og er derfor blevet givet i kombination med andre antiepileptika. Vigabatrins selektive hæmning af enzymet GABA-transaminase fører til præsynaptisk ophobning af GABA, som findes udbredt i centralnervesystemet. Det er GABA's hæmmende virkning på neurotransmissionen, som udnyttes i epilepsibehandlingen.