

Ultralydskanning ved recidivmonitorering for thyroideacancer

Finn Noe Bennedbæk¹ & Laszlo Hegedüs²



STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling O, Herlev Hospital

2) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitets-hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V03140175

Incidensen af thyroideacancer nationalt såvel som internationalt er stigende, blandt andet pga. brug af billeddiagnostik for ikkeinitial thyroidearelevant symptomatologi [1]. Prognosen er oftest god, idet de fleste tilfælde er højt differentierede papillære og follikulære thyroideakarcinomer, og fordi mange er incidentielt påviste papillære mikrokarcinomer [2, 3]. Med hidtidigt anvendte prognostiske scoringssystemer har man kun fokuseret på mortalitetsrisiko og ikke på risiko for recidiv. Dette har stor betydning for planlægning af et omkostningseffektivt tværfagligt kontrolsystem. Med baggrund i en ny international guideline [4] fokuseres der i denne statusartikel på betydningen af ultralydskanning af halsen med henblik på at detektere recidiv af thyroideacancer.

RISIKOSTRATIFICERING

Behandlingsstrategien ved thyroideacancer er som udgangspunkt baseret på TNM-klassifikationen [5] og if. The European Thyroid Association guidelines [6] kan patienterne kategoriseres i tre grupper: 1) meget lav risiko: unifokal T1a (≤ 1 cm) N0M0 og ingen gennemvækst af thyroideakapslen, 2) lav risiko: T1b (> 1 cm) N0M0 eller T2N0M0 eller multifokal T1N0M0, og- 3) høj risiko: T3, T4 og alle N1 eller M1 uafhængig af T.

Dette scoringssystem er sammen med en række kliniske variable (f.eks. alder) snarere designet til at forudsige død og ikke risiko for recidiv. Derfor har The American Thyroid Association foreslået et nyt

scoringssystem [7, 8], hvor patienter, som har mikroskopisk invasion af det perityroidale væv, cervikale lymfeknudemetastaser eller postterapi-¹³¹I (radiojod)-optagelse uden for thyroidealejet, kategoriseres som havende intermediaer risiko.

Anvendelse af dette værktøj har vist, at den initiale præoperative risikostratificering modificeres efter operation (oftest total thyroidektomi) og den postoperative ablative ¹³¹I-behandling [9]. I de første 1-2 år efter kirurgi og ¹³¹I-behandling baseres rerisikostratificering primært på ultralydskanning af halsen og måling af koncentrationen af plasma (P)-tyroglobulin (Tg).

VÆRDIEN AF ULTRALYDSSKANNING

Værdien af ultralydskanning af halsen baseres på flere forhold: Recidiv eller metastaser involverer primært de cervikale lymfeknuder (60-75%) eller sjældnere området ved thyroidealejet (20%) [10]. Majoriteten af recidiver kan således påvises ved ultralydskanning (94-96%), og ydermere er recidiver sjældent palpable (18%) og vil oftest måle < 1 cm (29-50%) [4].

TYROGLOBULIN

Tg produceres udelukkende af thyroideaceller, kan være målelig i blodbanen i op til 6-12 måneder efter total thyroidektomi og ablativ ¹³¹I-behandling og er herefter en vigtig markør for recidiv [11]. Imidlertid har op mod 10-20% af patienterne med lymfeknudemetastaser umålelig koncentration af P-Tg, specielt ved aggressive og lavt differentierede thyroideacancersubtyper. Principielt bør P-Tg-koncentrationen måles under thyroideastimulerende hormon (TSH)-stimulation (brug af rekombinant humant TSH eller efter pausering med liotyroninsubstitutionsbehandling) for at undgå falsk negative målingsresultater. Er der herefter negativt resultat af helkropsscintigrafi og umålelig P-Tg-koncentration under TSH-stimulation, kan de efterfølgende målinger indskrænkes til ustimulerede basale P-Tg-koncentrationsmålinger. Tolkning af P-Tg-målinger skal dog ses i lyset af flere forhold, herunder hemityroidektomi versus total thyroidektomi, P-TSH-koncentration, tidspunkt for måling efter operation eller ¹³¹I-behandling, metode til måling af P-Tg-koncentration og eventuel tilstedevæ-



FAKTABOKS

Anbefalinger

En ultralydskanningspåvist strukturel forandring ved thyroidealejet rejser mistanke om persistente cancersygdom/recidiv, hvis den er hypoekkoisk og/eller har en synlig cystisk komponent, mikrokalcifikationer, er uregelmæssig, dårligt afgrænset eller har øget vaskularisering.

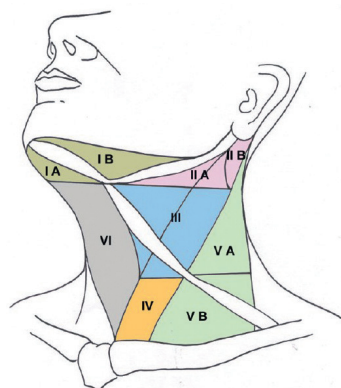
En lymfeknude med bevaret hilum og fravær af ultralydskanningssuspicio kan med overvejende sandsynlighed betragtes som benign.

En lymfeknude med cystiske områder, mikrokalcifikationer eller perifer vaskularisering øger mistanken om metastase.

En lymfeknude, som er uden synligt hilum og fremtræder rund og med øget perifer vaskularisering, er et fund, der ikke gør det muligt at skelne en benign fra en malign lymfeknude.

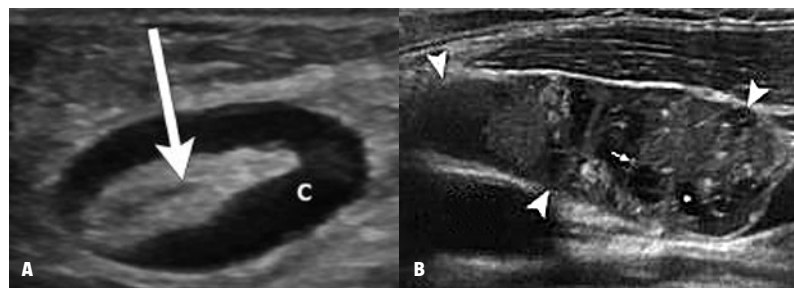
FIGUR 1

Topografisk skema for lymfeknudestationer på halsen.



FIGUR 2

A. Normal lymfeknude. Formen er oval og elongeret og med bevaret hilum (pil), som kontrasterer den homogene mørke (hypoekkoiske) lymfeknudestruktur (mærket c). **B.** Lymfeknudemetastase (markeret med tre pilehoveder) på halsen fra papillært thyroideakarcinom. Formen er uregelmæssig. Morfologisk heterogen med cystiske (mørke) områder, intet synligt hilum og flere mikrokalcifikationer (lyse punktate områder, hvoraf en enkelt er markeret med lille pil).



relse af antistoffer mod Tg (TgAb). Dette vil ikke blive omtalt yderligere i nærværende artikel (se nationale retningslinjer for udredning og behandling af thyroideacancer i Danmark [12]).

HVAD SKAL BESKRIVES VED ULTRALYDSKANNING AF HALSEN?

Thyroidealeje

Tilstedeværelse og størrelse (i tre dimensioner) af abnorme strukturelle forandringer, form, afgrænsning, ekkogenicitet, morfologi og vaskularisering skal beskrives [4]. En hypoekkoisk læsion med uregelmæssig afgrænsning, eventuel forekomst af mikrokalcifikationer og øget vaskularisering øger mistanken om persisterende cancersygdom eller recidiv [13-16].

Lymfeknuder

Den topografiske lokalisation af lymfeknuder på halsen underinddeles i niveauer (I-VI) (Figur 1) [4]; synlige lymfeknuder i alle disse regioner skal visualiseres, og patologisk udseende lymfeknuder skal beskrives detaljeret: størrelse, morfologi og herunder cystiske områder, ekkogenicitet, tilstedeværelse af mikrokalcifikationer, vaskularisering og den anatomiske placering (niveau I-VI) [17].

Antallet af sonografisk visualiserbare, normale lymfeknuder varierer betydeligt fra individ til individ, men aftager generelt med alderen. Hilum kan visualiseres hos 29-87% af normale lymfeknuder [18-21]. Fravær af et hilum eller hilær vaskularisering har ikke væsentlig diagnostisk betydning, men tilstedeværelse af et normalt hilum udelukker med rimelig stor sikkerhed malignitet (Figur 2A). Perifer vaskularisering i benigne lymfeknuder kan ses i op til 18% af tilfældene [18-21], men typisk fremtræder maligne lymfeknuder med mere kaotisk og multifokal vaskularisering end

normale, både centralt og perifert (Figur 2B) [4]. Normale lymfeknuder er ovoide, men runde (Steinkamps ratio: længste/korteste diameter < 2) kan ses i op til 36% af tilfældene [22]. Korteste diameter > 8 mm i niveau II og > 5 mm i niveau III, IV og VI øger den positive prædiktive værdi for malignitet.

Næsten halvdelen af lymfeknudemetastaserne er lokaliserede i niveau III og IV og den anden halvdel i niveau VI [19] oftest ipsilateralt, men 16% forekommer bilateralt [23]. Den diagnostiske værdi af ultralydskanning til påvisning af cervikale lymfeknudemetastaser hos patienter, der er opereret for thyroideacancer, er anført i Tabel 1 [18, 19, 24-28]. Baseret på estimaterne i tabellen kan lymfeknuder klassificeres som: »normale«, »uvist om malign« og »mistanke om malignitet« (Tabel 2).

ULTRALYDVEJLEDT BIOPSI

Ultralydvejledt finnålsaspirationsbiopsi mhp. cytologi og P-Tg-koncentrationsbestemmelse anbefales for evt. at bekræfte lokalrecidiv/lymfeknudemetastaser [29, 30]. Proceduren er enkel og sikker, men er dog behæftet med en falsk-negativ-rate på 6-8% [30].

OPFØLGNING

Opfølgning er en specialisopgave, som primært varetages af onkologer og øre-, næse- og halsspecialister samt endokrinologer i et tæt samarbejde med nuklearmedicinere og radiologer. I internationale [6, 7] og danske retningslinjer [12] har man foreslået algoritmer for den videre opfølgning efter risikorestratificering 6-12 måneder postoperativt. Såfremt måling af P-Tg-koncentrationen er negativ (i fravær af TgAb), og man ved ultralydskanning af halsen ikke kan påvise restvæv og suspekter lymfeknuder, er risikoen for persisterende cancersygdom og recidiv i grupperne

TABEL 1

Den diagnostiske værdi af ultralydskanningskendetegn til påvisning af cervikale lymfeknudemetastaser hos patienter med thyroideacancer. De anførte værdier er %.

	Sensitivitet	Specificitet	PPV
Hilum ikke set	32-100	29-90	54-92
Rund	24-80	64-89	67-94
Vekslede ekkogenicitet	53-86	43-96	79-96
Cystisk	11-38	87-100	97-100
Kalcifikationer	3-50	91-100	95-100
Abnorm vaskularisering	47-86	57-99	77-97

PPV = positiv prædiktiv værdi.

TABEL 2

Ultralydskanningsbaseret klassifikation af lymfeknuder.

<i>Normale lymfeknuder</i>
Bevaret hilum
Ovoid og normal størrelse
Manglende vaskularisering
Fravær af anden suspicio
<i>Uvist om malign eller benign</i>
Fravær af hilum og 1 af flg.:
Ovoid
≥ 8 mm i niveau II
≥ 5 mm i niveau III og IV
Øget central vaskularisering
<i>Mistanke om malignitet</i>
Mikrocalcifikationer
Delvis cystisk
Perifer eller diffus øget vaskularisering
Hyperekkokisk thyroidealignende væv

»meget lav risiko« og »lav risiko« negligeabel. Årlig ultralydskanning af halsen i 1-5 år postoperativt kan derfor undlades og opfølgningen indskrænkes til halspalpation og måling af P-Tg-koncentration. Ved påvisning af målelig P-Tg-koncentration hos en patient, der tidligere havde umålelig P-Tg-koncentration, anbefales supplerende ultralydskanning af halsen.

For »høj risiko«-patienter skal kontrollerne også omfatte ultralydskanning af halsen, og den fortsatte kontrol efter fem år må individualiseres.

I gruppen med »meget lav risiko« vil enkelte patienter kun have fået foretaget hemityroidektomi, og værdien af P-Tg-koncentrationsmåling er derfor begrænset. Monitorering skal her omfatte ultralydskanning af halsen principielt årligt og efter fem år hvert 2.-3. år.

I Danmark får mere end 200 patienter årligt stillet diagnosen thyroideacancer, som er den hyppigste endokrine cancerform. Tilfældigt påviste papillære mikrokarcinomer [2] er en væsentlig årsag til den stigende incidens, og selvom prognosen overordnet er god for veldifferentierede papillære og follikulære karcinomer, er risikostratificering mhp. planlægning af et omkostningseffektivt kontrolsystem for alle med histologisk verificeret thyroideacancer afgørende. Iht. både nationale og internationale guidelines er der enighed om, at ultralydskanning, sammen med måling af P-Tg-koncentration, er hjørnesten i opfølgning mhp. at detektere persisterende sygdom/recidiv.

SUMMARY

Finn Noe Bennedbak & Laszlo Hegedüs:

The value of ultrasound in the follow-up of thyroid cancer
Ugeskr Læger 2014;176:VO3140175

The commonly used tumour-node-metastasis (TNM) staging system is designed to predict death and not recurrence. Based on this, patients with thyroid cancer are grouped into risk categories at the time of initial treatment. However, recent guidelines proposed a novel staging system focusing on microscopic invasion into the perithyroidal tissues, neck lymph node involvement and ¹³¹I uptake outside the thyroid bed following treatment. This risk re-assessment improves the prediction of recurrent/persistent disease. The cornerstone in the follow-up is measurement of plasma-thyroglobulin concentration and ultrasound of the neck focusing on the thyroid bed and classification of lymph nodes according to their location and high risk signs.

KORRESPONDANCE: Finn Noe Bennedbak, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling O, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: Finn.No.Benedbak@regionh.dk

ANTAGET: 14. maj 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 25. august 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Blomberg M, Feldt-Rasmussen U, Andersen KK et al. Thyroid cancer in Denmark 1943-2008, before and after iodine supplementation. *Int J Cancer* 2012;131:2360-6.
- Rossing M, Nygaard B, Nielsen FC et al. High prevalence of papillary thyroid microcarcinoma in Danish patients: a prospective study of 854 consecutive patients with a cold thyroid nodule undergoing fine-needle aspiration. *Eur Thyroid J* 2012;1:110-7.
- Londero SC, Kroghdahl A, Bastholt L et al. Papillary thyroid carcinoma in Denmark 1996-2008: an investigation of changes in incidence. *Cancer Epidemiol* 2013;37:e1-e6.
- Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedüs L et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2:147-59.
- Shaha AR. TNM classification of thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31:879-87.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates

- predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20:1341-9.
9. Castagna MG, Maino F, Cipri C et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165:441-6.
 10. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
 11. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:841-63.
 12. www.Dahanca.dk/Dathyrca (18. jun 2014).
 13. Ko MS, Lee JH, Shong YK et al. Normal and abnormal sonographic findings at the thyroidectomy sites in postoperative patients with thyroid malignancy. *Am J Roentgenol* 2010;194:1596-609.
 14. Shin JH, Han BK, Ko EY et al. Sonographic findings in the surgical bed after thyroidectomy: comparison of recurrent tumors and nonrecurrent lesions. *J Ultrasound Med* 2007;26:1359-66.
 15. Kamaya A, Gross M, Akatsu H et al. Recurrence in the thyroidectomy bed: sonographic findings. *Am J Roentgenol* 2011;196:66-70.
 16. Hahn SY, Shin JH, Han BK et al. Predictive factors related to the recurrence at US-guided fine needle aspiration in postoperative patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:270-5.
 17. Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:751-8.
 18. Kuna SK, Bracic I, Tesic V et al. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 2006;25:1531-7.
 19. Leboulleux S, Girard E, Rose M et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3590-4.
 20. Park JS, Son KR, Na DG et al. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *Am J Roentgenol* 2009;192:66-72.
 21. Sohn YM, Kwak JY, Kim EK et al. Diagnostic approach for evaluation of lymph node metastasis from thyroid cancer using ultrasound and fine-needle aspiration biopsy. *Am J Roentgenol* 2010;194:38-43.
 22. Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N et al. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *Br J Radiol* 1995;68:266-70.
 23. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg* 2004;139:43-5.
 24. Ying M, Ahuja A. Sonography of neck lymph nodes. Part I: normal lymph nodes. *Clin Radiol* 2003;58:351-8.
 25. Ahuja A, Ying M. Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes. *Clin Radiol* 2003;58:359-66.
 26. Frasoldati A, Valcavi R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract* 2004;10:261-8.
 27. Ahuja AT, Ying M, Ho SY et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging* 2008;8:48-56.
 28. Rosario PW, Tavares WC, Borges MA et al. Ultrasonographic differentiation of cervical lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma after thyroidectomy and radioiodine ablation: a prospective study. *Endocr Pract* 2014;20:293-8.
 29. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M et al. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003;97:90-6.
 30. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1401-4.