

Nye kriterier for risikostratificering af knuder i glandula thyroidea baseret på ultralydskanning

Finn Noe Bennedbæk¹ & Steen Joop Bonnema²

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Herlev Hospital
2) Endokrinologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2019;181:V07180472

I denne artikel præsenterer vi en mere systematisk måde til beskrivelse af UL-skanning af den scintigrafisk kolde knude i glandula thyroidea, og vi foreslår, hvornår biopsi bør foretages. Thyroideacancer har vist en stigende forekomst, således var den aldersjusterede incidensrate 1,6 pr. 100.000 i 1980 og 4,5 pr. 100.000 i 2014 [1]. I 2016 blev der i den danske thyroideacancerdatabase (DATHYRCA; www.dahanca.oncology.dk) registreret 319 nye tilfælde mod 265 i 2013. Dette skal sammenholdes med en meget høj forekomst, som skønnes at være > 5% af palpable knuder i glandula thyroidea, såvel som en hyppig forekomst af tilfældigt påviste knuder pga. en stigende anvendelse af billeddannende undersøgelser udført på en ikkethyroidearelateret indikation [2, 3]. I Danmark blev der i 2017 udført ca. 6.000 finnålsaspirationsbiopsier (FNA), hvilket afspejler en betydelig diagnostisk aktivitet for at identificere de relativt få personer, som har cancer. Der er derfor behov for en omkostningseffektiv tilgang, hvilket indebærer, at udredning af knuder i glandula thyroidea med fordel varetages af læger med kompetencer inden for UL-skanning af glandula thyroidea.

Den superficielle beliggenhed af glandula thyroidea på halsen gør UL-skanning ideel som diagnostisk billeddannende undersøgelse i evalueringen af en formodet knude i glandula thyroidea. Formålet er at skelne benigne (> 95%) fra maligne knuder og således undgå overflødig diagnostisk kirurgi. UL-skanningsvejledt FNA er en hjørnesten i den diagnostiske proces, men skal ikke gennemføres ukritisk. Indikation for FNA skal – ud over kliniske risikofaktorer – baseres på thyroideascintigrafi (kun knuder med nedsat optagelse bør

biopteres) og risikostratificering bestemt ved UL-skanning. En række specifikke UL-skanningskarakteristika er prædiktive for malignitet. I en nyligt publiceret metaanalyse omfattende 31 studier og i alt 18.288 knuder i glandula thyroidea (20% var maligne) fandtes den højeste diagnostiske oddsratio for malignitet at være en ikkeoval form (højere end bred) og mikrokalkifikationer påvist ved UL-skanning af indeknskuden [4]. Modsvarende var en morfologisk cystisk eller spongiform knude (udseende som en bikage) forenelig med en benign læsion [4].

Det er velkendt, at der ikke findes et enkelt UL-skanningsbaseret karakteristikum med en prædiktiv værdi på 100% for hverken malignitet eller benignitet. Der har derfor længe været behov for en forbedret diagnostisk tilgang med et scoringssystem baseret på en systematisk beskrivelse og kombination af specifikke UL-skanningsfund [5]. Flere internationale selskaber har udarbejdet hvert sit scoringsredskab, benævnt Thyroid Imaging Reporting And Data System (TIRADS), og de omfatter typisk fem eller seks trin med stigende malignitetsrisiko [2, 6, 7]. Formålet med TIRADS er at etablere et letanvendeligt leksikon med specifikke UL-skanningsbaserede fund (fra lav til høj risiko for malignitet), forslag til en mere systematisk UL-skanningsbeskrivelse og kriterier for anbefaling af FNA [8].

Med baggrund i en ny europæisk guideline [9] fokuseres der i denne artikel på UL-skanningsbaseret risikostratificering af scintigrafisk hypoaktive (kolde) knuder i glandula thyroidea. Samme guideline danner i øvrigt grundlag for en nyligt opdateret national behandlingsvejledning, udarbejdet i regi af Dansk Endokrinologisk Selskab.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Finnålsaspirationsbiopsier (FNA) foretages i dag ukritisk på alle scintigrafisk kolde knuder i gl. thyroidea.
- ▶ Thyroid Imaging Reporting And Data System (TIRADS) er et nyt risikoscoringsystem, der er baseret på nogle få specifikke morfologiske UL-skanningskarakteristika.
- ▶ Eksempelvis vil cyster (TIRADS 2) med stor sandsynlighed være benigne, og FNA kan derfor undlades. Brug af disse kategorier er desuden mere omkostningseffektiv og patientvenlig.

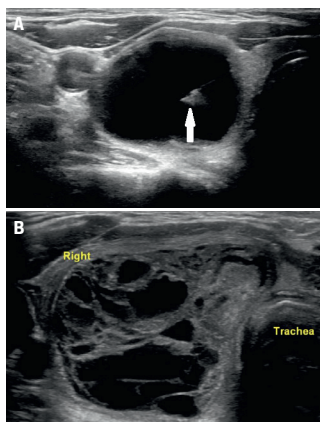
STANDARDISERET ULTRALYDSKANNINGSBESKRIVELSE

Vi anbefaler, at der anvendes en standardiseret rapport til UL-skanningsbeskrivelse af glandula thyroidea omfattende en TIRADS-score (**Tabel 1**). Med et scoringsystem baseret på UL-skanning kan man således klassificere knuder som benigne eller henholdsvis lav-, intermediær- og højrisikoknuder med tilhørende anbefaling af, om FNA bør foretages eller kan undlades [2, 5-7, 10-12] (**Tabel 2**). Nedenfor er de enkelte TIRADS-kategorier forklaret.

FIGUR 1

A. Anekoisk cyste i højre thyroidealap (transversalt snit). Pilen viser nålespidsen lige inden aspiration, Thyroid Imaging Reporting And Data System (TIRADS) 2.

B. Spongiform knude, som udgør det meste af højre thyroidealap (transversalt snit), TIRADS 2.



Thyroid Imaging Reporting and Data System 1

Ingen knude kan ses ved UL-skanning.

Thyroid Imaging Reporting and Data System 2

Benign kategori (Figur 1): Malignitetsrisikoen er tæt på 0%. Der er ikke indikation for FNA, medmindre det er terapeutisk intenderet, f.eks. ved trykgenet fra en cyste. Denne kategori omfatter cyster og spongiforme knuder. Cysterne kan indeholde punktate hyperekkogene elementer, der består af enten fibrin eller krystaller af kolloid. Disse elementer må ikke forveksles med hyperekkogene mikrokalcifikationer, som kan ses i solide knuder. Ved tvivl anbefales det at klassificere knuden som TIRADS 3. Spongiforme knuder (Figur 1B) er opbygget af multiple mindre cystiske kompartnenter adskilt af septae.

Thyroid Imaging Reporting and Data System 3

(Lavrisikokategori (Figur 2A): Malignitetsrisikoen er 2-4%. FNA anbefales hvis knuden er > 20 mm.

Denne kategori omfatter velafgrænsede knuder, som er af oval form og er iso- eller hyperekkoiske og med fravær af højrisikokarakteristika (TIRADS 5). Figur 2A viser en oval lavrisikoknude. Som udgangspunkt anbefaler man kun FNA, hvis knuden er > 20 mm, hvilket bl.a. baseres på det faktum, at ekstracervikale metastaser sjældent forekommer ved thyroideakarcinomer < 20 mm [13]. Ovale isoekkoiske noduli vil i < 4% af tilfældene skyldes et follikulært karcinom eller en follikulær variant af et papillærkarcinom [14-17]. Enkelte studier peger på, at selv mindre cystiske områder i knuden taler for, at den er benign [18].

Thyroid Imaging Reporting and Data System 4

Intermediærrisikokategori (Figur 2B): Malignitetsrisikoen er 6-17%. FNA anbefales, hvis knuden er > 10 mm.

TABEL 1

Standardiseret ultralydskanningsrapport..

Generelt

Thyroideavolumen: 3 dimensioner, evt. målt iht. en elipsoid beregningsmodel
Ekkogenicitet og vaskularisering af gl. thyroidea
Evt. retrosternal lokalisation
Trakeal deviation ift. midtlinjen

Knudspecifikt

Knudelokalisation
Knudestørrelse, målt som anført ovenfor
Knudekarakteristika: form, margen, ekkogenicitet^a, komposition, evt. hyperekkogene foci
TIRADS-score som baseres på knudestørrelse og -karakteristika
Ved serielle undersøgelser anføres ændring i størrelse

Lymfeknudekarakteristika

Patologisk udseende lymfeknuder beskrives detaljeret: størrelse, morfologi, ekkogenicitet, vaskularisering og evt. mikrokalcifikationer

Konklusion

TIRADS-score
Evt. ændring i forhold til tidligere undersøgelse
Samlet plan omfattende evt. FNA

FNA = finnålsaspirationsbiopsi; TIRADS = Thyroid Imaging Reporting and Data System.

a) Hypoekkoenicitet defineres som værende mørkere end det omgivende ikkenukulære thyroideavæv, markant hypoekkoenicitet defineres som værende mørkere end halsmuskulaturens ekkogenicitet.

TABEL 2

TIRADS-scoringssystem og risiko for malignitet

TIRADS-kategori	Ultralydskanningsfund	Malignitetsrisiko, %
1: normal	Ingen knude	0
2: benign	Cyste, spongiform ^a	≈ 0
3: lav risiko	Oval, velafgrænset, iso ^b -/hyperekkoiske Ingen højrisikotegn	2-4
4: intermediær risiko	Oval, velafgrænset, let hypoekkoisk ^c Ingen højrisikotegn	6-17
5: høj risiko	≥ 1 af følgende: Uregelmæssig margen Dårligt afgrænset margen Højere end bred ^d Mikrokalcifikationer Markant hypoekkoisk ^c	26-87

TIRADS = Thyroid Imaging Reporting and Data System.

a) Bilkagelignende udseende.

b) Samme ekkogenicitet som thyroideaparenkym.

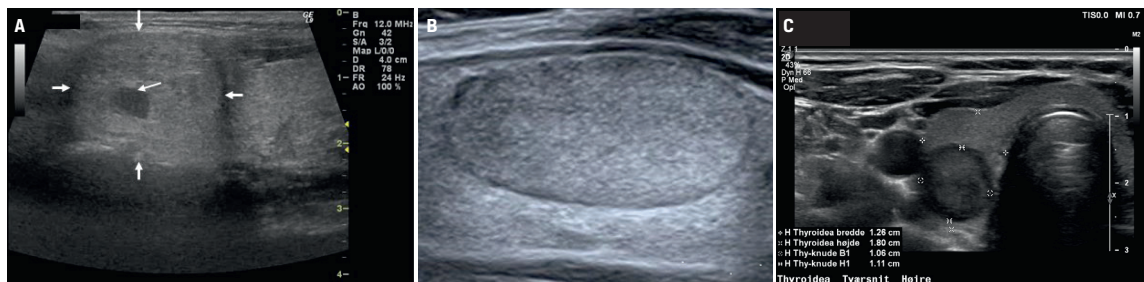
c) Mørkere end thyroideaparenkym.

d) Knudens anteroposteriore diameter > den transverselle diameter.

Denne kategori omfatter velafgrænsede knuder, som er af oval form, let hypoekkoiske og har fravær af højrisikokarakteristika (TIRADS 5). Forskellen mellem lavrisiko og intermediærrisiko baseres på ekkogeniciteten af den solide del. Hvis knuden fremtræder heterogen med hypoekkoiske områder, anbefales det at kategorisere knuden i TIRADS 4. Et eventuelt cystisk område i knuden ændrer ikke ved klassifikationen.

 FIGUR 2

A. Isoekkogen knude med mindre cystisk degeneration centralt i knuden (pile) (longitudinalt snit), Thyroid Imaging Reporting And Data System (TIRADS) 3. B. Velafgrænset, oval, diskret hypoekkoisk, solid nodulus i højre thyroidealeap (transversalt snit), TIRADS 4. C. Markant hypoekkoisk solid nodulus posterioert i højre thyroidealeap (transversalt snit), TIRADS 5.



Størrelseskriteriet i de europæiske guidelines for anbefaling af FNA er > 15 mm [9], men i den danske nationale behandlingsvejledning anbefales en skæringsværdi på 10 mm begrundet i et dansk prospektivt studie, hvor det alene baseres på tre patienter med knuder på 13-15 mm og påvist malignitet ved efterfølgende kirurgi [19].

Thyroid Imaging Reporting and Data System 5

Højrisikokategori (Figur 2C): Malignitetsrisikoen er 26-87%. FNA anbefales, hvis knuden er > 10 mm.

Denne kategori omfatter knuder med mindst ét af følgende højrisikokriterier: ikkeoval form, uregelmæssig margen, mikrokalcifikationer og markant hypoekogenicitet. Knuder i denne kategori har en estimeret malignitetsrisiko på 56% [20] stigende ved tilstedeværelse af to eller flere højrisikokriterier [5, 21]. Disse karakteristika har en relativt høj specificitet (83-84%), men en meget lav sensitivitet (26-59%), hvilket især gælder for graden af hypoekogenicitet [20]. I delvis cystiske knuder synes tilstedeværelse af mikrokalcifikationer at være den bedste prædiktør for malignitet [6]. FNA anbefales også ved knuder < 10 mm, hvis der samtidig er påvist suspekter lymfeknuder, som f.eks. indeholder mikrokalcifikationer, er delvist cystiske, runde og $> 8-10$ mm [22].

Ved benign cytologi i denne kategori og fravalg af kirurgi må der anbefales UL-skanningskontrol og fornyet FNA for at minimere risikoen for et falsk-negativt resultat.

ANDRE UTRALYDSKANNINGSKARAKTERISTIKA

Andre UL-skanningsfund end dem, som indgår i TIRADS-klassifikationen, kan principielt modificere a priori-risikoen for malignitet i en given indeksskude, men vil sjældent ændre ved indikationen for FNA eller undladelse heraf. Eksempelvis vil tegn på protrusion eller indvækst i nabostrukturer være et højrisikotegn, og dette bør sænke tærsklen for anbefaling af kirurgi, uaf-

hængigt af resultatet af FNA. Ikke sjældent ses makrokalcifikationer, som defineres som ekkogene foci > 1 mm og med posterior »skyggedannelse«. De kan være til stede intranodulært eller som en calcifikation i randen af knuden. Dette fund er ikke specifikt for malignitet, og eventuel tilstedeværelse skal tolkes sammen med øvrige UL-skanningsfund. Et ligeledes hyppigt fund er en mørk (hypoekkoisk) ring omkring knuden (perinodulær halo), og dette tegn vil alt andet lige tyde på nedsat risiko for malignitet (diagnostisk oddsratio: 0,3), hvorimod fravær af halo tyder på øget risiko (diagnostisk oddsratio: 3,4) [23].

Vaskularisering i knuden kan bedømmes ved *colour-Doppler-UL-skanning* eller *power-Doppler-UL-skanning*. Selvom der ses stigende grader af intranodulær vaskularisering i maligne knuder, er den prædiktive værdi af denne variabel meget lav [9, 24]. En knudes hårdhed/stivhed korrelerer i et vist omfang til malignitetsrisikoen og kan vurderes vha. elastografi. Elastografi kan estimeres ved forskellige teknikker, hvoraf de mest udbredte er *strain-elastografi* og *shear wave-elastografi*. På trods af initialt lovende resultater i selekterede patientpopulationer [25] er der en række begrænsninger ved f.eks. cystiske knuder, større knuder og knuder i isthmus. En hyppig forekomst af artefakter og en relativ stor intra- og interobservatørvariabilitet er andre begrænsninger ved metoden. Det er derfor stærkt tvivlsomt, om elastografi øger den diagnostiske sikkerhed som tilføjelse i et TIRADS-scoringssystem [26].

Det er ikke overraskende, at både benigne og maligne knuder har vækstpotentiale, og UL-skanningspåvist vækst af knuden kan ikke prædicere malignitet. I en metaanalyse med 2.743 patienter var sandsynligheden for vækst vs. uændret størrelse ved opfølgings-UL-skanning i gruppen af patienter med senere histologisk bekræftet cancer 0,83 (95% konfidens-interval (KI): 0,56-1,2) henholdsvis 1,2 (95% KI: 0,8-1,8). Rutinemæssig opfølgning med UL-skanning mhp. vur-

dering af knudevækst øger derfor ikke sensitiviteten ved cancerdiagnostik.

KONKLUSION

UL-skanning er vigtig i den initiale udredning af en scintigrafisk kold knude i glandula thyroidea. Med baggrund i en ny europæisk guideline og en tilsvarende national behandlings-vejledning foreslås det, at danske radiologer, endokrinologer, øre-, næse- og halslæger samt kliniske fysiologer anvender nærværende TIRADS-scoringssystem for at standardisere rapporteringen og øge reproducerbarheden af UL-skanningsbeskrivelsen af knuder i glandula thyroidea [9]. De nye anbefalinger kan potentielt betyde en mere omkostningseffektiv tilgang med en mere selektiv udvælgelse af de knuder, der anbefales biopoteret. F.eks. kan man undlade FNA ved en påvist cyste.

For knuder i kategorien TIRADS 5, hvor behandling ikke umiddelbart er fundet indiceret, og ved entydigt benigne forhold fundet ved cytologi anbefales opfølgning med UL-skanning og fornyet FNA efter 12 måneder. For knuder i kategorierne TIRADS 3 + 4 kan opfølgning overvejes under hensyntagen til individuelle forhold, andre sonografiske fund og patientens præference. I disse tilfælde kan der være indikation for fornyet FNA ved tilkomne højrisikotegn eller knudevækst. Det gælder naturligvis uændret, at cytologisk suspicio eller cancer skal resultere i henvisning til kirurgi i pakkeforløb.

SUMMARY

Finn Noe Bennedbaek & Steen Joop Bonnema:

New criteria for malignancy risk stratification of the thyroid nodule based on ultrasound

Ugeskr Læger 2019;181:Vo7180472

In this review, we propose implementation of the five-category Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) risk scoring system in Denmark, to obtain a structured and standardised thyroid ultrasound reporting, and for better selection of nodules recommended for biopsy and follow-up. This is based on recent European guidelines. A major goal of ultrasound assessment of thyroid nodules is to depict those lesions, which should undergo fine needle aspiration biopsy in order to diagnose thyroid malignancy. As no single sonographic criterion is sufficiently accurate in this respect, the clinician is left with little guidance regarding a cost-effective approach for the workup of thyroid nodules.

KORRESPONDANCE: Finn Noe Bennedbaek.

E-mail: Finn.No.Benedbaek@regionh.dk

ANTAGET: 17. april 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. juni 2019

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

TAKSIGELSE: Katalin Kiss, Patologiafdelingen, Rigshospitalet, takkes for optælling af finnålsbiopsier i Danmark for 2017.

LITTERATURLISTE: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Mirian C, Gronhoj C, Jensen DH et al. Trends in thyroid cancer: retrospective analysis of incidence and survival in Denmark 1980-2014. *Cancer Epidemiol* 2018;55:81-7.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
- Krejbjerg A, Bjergved L, Pedersen IB et al. Thyroid nodules in an 11-year DanThyr follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4749-57.
- Brito JP, Gionfriddo MR, Al NA et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1253-63.
- Russ G, Royer B, Bigorgne C et al. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol* 2013;168:649-55.
- Na DG, Baek JH, Sung JY et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity. *Thyroid* 2016;26:562-72.
- Gharib H, Papini E, Garber JR et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update. *Endocr Pract* 2016;22:622-39.
- Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L et al. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J* 2014;3:154-63.
- Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6:225-37.
- Remonti LR, Kramer CK, Leitao CB et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid* 2015;25:538-50.
- Campanella P, Ianni F, Rota CA et al. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2014;170:R203-R211.
- Horvath E, Majlis S, Rossi R et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1748-51.
- Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005;103:2269-73.
- Yoon JH, Kim EK, Hong SW et al. Sonographic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2008;27:1431-7.
- Kim DS, Kim JH, Na DG et al. Sonographic features of follicular variant papillary thyroid carcinomas in comparison with conventional papillary thyroid carcinomas. *J Ultrasound Med* 2009;28:1685-92.
- Yoon JH, Kwon HJ, Kim EK et al. The follicular variant of papillary thyroid carcinoma: characteristics of preoperative ultrasonography and cytology. *Ultrasonography* 2016;35:47-54.
- Sillery JC, Reading CC, Charboneau JW et al. Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:44-54.
- Na DG, Kim JH, Kim DS et al. Thyroid nodules with minimal cystic changes have a low risk of malignancy. *Ultrasonography* 2016;35:153-8.
- 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.
- Kim EK, Park CS, Chung WY et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:687-91.
- Kwak JY, Han KH, Yoon JH et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011;260:892-9.
- Bennedbaek FN, Hegedüs L. Ultralydskanning ved recidivmonitorering for thyroideacancer. *Ugeskr Læger* 2015;177:1612-5.
- Russ G, Bigorgne C, Royer B et al. The thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) for ultrasound of the thyroid. *J Radiol* 2011;92:701-13.
- Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ et al. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology* 2010;255:260-9.
- Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5281-8.
- Swan KZ, Nielsen VE, Bibby BM et al. Is the reproducibility of shear wave elastography of thyroid nodules high enough for clinical use? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:606-13.