

Finnålscytologiske undersøkelser av thyreoidea

Sammendrag

Bakgrunn. Finnålscytologisk undersøkelse av lesjoner i glandula thyreoidea er en etablert preoperativ prosedyre – rask, kostnadseffektiv og uten risiko for komplikasjoner. Vi ønsket å vurdere om slik undersøkelse ved Radiumhospitalet tilfredsstilte allment aksepterte egnethetskrav ved utredning av thyreoidealesjoner.

Materiale og metode. I den elektroniske patologijournal ble alle finnålscytologiske prøver fra thyreoidea og tilhørende histologirapporter i perioden 1998–2003 hentet frem. Relevant informasjon vedrørende prøvetaking ble kodet. Ved divergerende svar ble prøvene gransket på nytt. Det ble registrert 1 770 finnålsprøver. Fra 443 lesjoner hadde vi også histologiske preparater.

Resultater. 72,3 % av finnålspunksjonene var benigne, 9,2 % maligne eller suspekter. Uegnet cytologisk materiale forekom spesielt i tilsendt materiale. 443 lesjoner var også undersøkt histologisk. Komplette sensitivitet og spesifisitet for finnålscytologi var henholdsvis 77,5 % og 90,1 %. 23,7 % av prøvene var falskt negative. Ikke-representativ prøve var den vanligste årsak til falskt negativt cytologisvar. Spesielt små svulster, slik som mikropapillært karsinom, hadde gitt ett falskt negativt cytologisvar. Ved gjentatt undersøkelse ble ytterligere 11 karsinomer diagnostisert. Falskt positivt svar ble bare registrert i én finnålscytologisk prøve, fra et trabekulært adenom med fibrose.

Fortolkning. Finnålscytologi er en pålitelig test ved utredning av lesjoner i thyreoidea. Uegnet prøve må ikke betraktes som negativ. Metoden er avhengig av prøvetakerens erfaring.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Aasmund Berner

aasmund.berner@labmed.uio.no
Fagområde patologi, Seksjon for cytologi

Manohar Pradhan

Fagområde patologi, Seksjon for cytologi og
Department of Pathology
B.P. Koirala Memorial Cancer Hospital
Bharatpur, Chitwan
Nepal

Lars Jørgensen

Fagområde kirurgi

Arne Heilo

Fagområde bildediagnostikk

Krystyna Kotanska Grøholt

Fagområde patologi, Seksjon for cytologi
Radiumhospitalet
0310 Oslo

Pasienter med primært thyreoideakarsinom har ofte en solitærknute. Palpable knuter i thyreoidea er et vanlig klinisk symptom, med en prevalens på 4–7 % i vestlige land. I mindre enn 5 % av tilfellene skyldes dette ondartet kreft (1, 2). I Norge diagnostiseres ca. 200 nye tilfeller av kreft i thyreoideakjertelen hvert år, de fleste hos kvinner. Insidensen er omtrent to og fem per 100 000 for henholdsvis menn og kvinner (3). Lobektomi er det vanligste inngrep ved benigne lesjoner, mens total tyreoidektomi anbefales ved thyreoideakarsinom. De færreste pasienter med knutestroma trenger kirurgisk behandling. Tilgjengelige diagnostiske tester må derfor kvalitetssikres for best mulig å identifisere dem som trenger videre utredning og behandling. Oppslag i Dagens Medisin viser at dette kan være et problem (4–6).

Cytologisk finnålspunksjon fra suspekter knuter i thyreoideakjertelen er en enkel og velegnet diagnostisk test med høy sensitivitet og spesifisitet (1, 2, 7, 8). Den predikative verdien av finnålscytologi er større enn for tradisjonelle tester som serumanalyse og isotopscintigrafi (1). Punksjonscytologi har imidlertid visse begrensninger, spesielt ved utredning av hyperplastisk strumaknute, follikulært adenom, follikulært karsinom og follikulær variant av papillært karsinom (9–15). Ved disse tilstandene er histologisk undersøkelse nødvendig.

Hensikten med studien var å undersøke om sensitivitet og spesifisitet for finnålscytologi ved Radiumhospitalet tilfredsstiller allment aksepterte kvalitetskrav. Vi ønsket også å vurdere nytten av gjentatt punksjonscytologisk prøvetaking.

Materiale og metode

Ved Radiumhospitalet deltar cytologene ved prøvetakingen, og den skjer helst under ultralydveiledning (16). Prøver av lett tilgjengelige palpable lesjoner blir tatt palpasjonsveiledet når ultralydundersøkelse ikke er mulig. En av seksjonens cytologer deltar også en dag i uken ved prøvetaking ved Bærum sykehus og ved sykehusene på Elverum og Hamar. Seksjon for cytologi besvarer også tilsendte prøver, eksterne og interne. De fleste eksterne prøver kommer fra sykehus i Helse Sør og i Helse Øst. Ved søking i den elektroniske patologijournalen Doculive fant vi frem alle punksjonscytologiske prøver fra thyreoidea som ble utført i perioden 1.10. 1998 til 1.5. 2003, i alt 1 770 prøver (tab 1). Fra 443 av lesjonene var det også utført histologisk undersøkelse av vevsprøver (tab 2). Relevante histologidata ble også kodet i databasen. Ved mistanke om malignt lymfom etter finnålscytologisk undersøkelse ble det på materiale fra tre lesjoner gjort immunfenotyping med væskestrømscytometri med antistoffpanel som inkluderte immunoglobulin lette kjeder kappa og lambda, CD19 og BerEP4 (17).

Gruppering av cytologidiagnoser

Vi bruker anbefalingene fra den Internett-baserte amerikanske *Thyroid disease manager*, der man kategoriserer de cytologiske finnålsaspiratene som benigne, suspekter, maligne eller uegnede (1). Er cytologidiagnosen suspekt eller malign, anbefaler vi histologisk undersøkelse av lesjonen. Histologisvarene ble gruppert i samsvar med cytologigrupperingen.

Statistikk

De utvalgte data i Doculive-databasen ble importert til statistikkprogrammet SPSS-



Hovedbudskap

- Thyreoideakjertelen undersøkes enkelt og kostnadseffektivt med finnålscytologi
- Metoden har høy komplett sensitivitet og spesifisitet for kreft. Ultralydveiledning anbefales
- Undersøkelsen bør utføres av leger som har spesiell erfaring og opplæring i thyreoideadiagnostikk

Tabell 1 Gruppering av 1 770 cytologiske prøver fra glandula thyroidea

Kategori	Antall (%) N = 1 770
Uegnet prøve	327 (18,5)
Normale funn	1 279 (72,3)
Suspekt	112 (6,3)
Malign	52 (2,9)

Tabell 2 Sammenheng mellom finnåls cytologisk prøve og histologisk undersøkelse av 443 lesjoner

Histologi	Finnåls cytologi				Sum
	Uegnet	Benign	Suspekt	Malign	
Benign	62	264	29	0	355
Suspekt	0	0	1	1	2
Malign	6	19	23	38	86
Sum	68	283	53	39	443

PC. Absolutt sensitivitet er antall svulster diagnostisert som maligne uttrykt som prosentandel av totalt antall maligne svulster. Komplet sensitivitet er antall lesjoner som cytologisk er maligne eller suspekter uttrykt som prosent av totalt antall maligne svulster diagnostisert histologisk. Spesifisitet er fraksjonen korrekt diagnostiserte benigne lesjoner uttrykt som prosent av alle benigne lesjoner. Dataanalysen ble utført på 443 lesjoner som også var undersøkt histologisk.

Resultater

Tabell 1 viser at 72,3 % av de 1 770 undersøkte cytologiske prøvene var benigne, 2,9 % var maligne (fig 1). De fleste prøvene var innsendt. 38,6 % var tatt av cytolog. Mens de innsendte hovedsakelig var tatt palpasjonsveiledet, var de fleste egne prøver tatt ultralydveiledet. Andelen uegnede prøver var 24,1 % for tilsendte prøver og 9,5 % for egne prøver. 4,1 % av egne prøver og 2,2 % av tilsendte prøver var maligne.

Som vist i tabell 2 var 443 lesjoner (25 %) også undersøkt histologisk. Da cytologisk suspekter lesjoner ble gruppert sammen med de maligne, var det samsvar mellom cytologisk og histologisk diagnose for 92 % (345 av 375 diagnostiserbare lesjoner ved begge metoder). Seks av 68 uegnede punksjons cytologiske prøver var fra histologisk verifisert karsinom. Ytterligere 19 lesjoner var

cytologisk falskt negative. Som vist i tabell 3 var finnåls punksjonen fra 18 papillære thyroideakarsinomer enten uegnet eller benign. Bare én cytologisk prøve var falskt positiv. Histologisk var dette et trabekulært adenom med sklerose (fig 2). Absolutt og komplett sensitivitet var henholdsvis 49 % og 77,5 %, og spesifisiteten var 90,1 %. Andel falskt negative cytologiske prøver var 23,7 %, og som sagt var én prøve falskt positiv (1,2 %).

I 43 lesjoner var det uoverensstemmelse mellom cytologisk og histologisk diagnose, og prøvene fra 37 lesjoner ble ettergransket (seks ble ikke funnet i arkivet). Revisjonen viste at den hyppigste årsak (68 %) til falskt negativ cytologisk prøve var at finnåls punksjonen manglet tumorceller, og seks av finnålsprøvene var fra små svulster av type mikropapillært thyroideakarsinom. Tre av de falskt negative prøvesvarene skyldtes tolkingsfeil, to prepareringsfeil.

Tre lesjoner ble også undersøkt med væskestrømscytometri, og monoklonal B-cellepopulasjon, forenlig med malignt lymfom, ble påvist i en lesjon. Ytterligere fire maligne lymfomer ble diagnostisert histologisk. Hele 72 % av de 96 maligne eller suspekter finnålsprøvene ble diagnostisert ved første prøvetaking, ytterligere 22 % ble diagnostisert ved andre. Det ble ikke registrert vesentlige komplikasjoner som følge av prøvetakingen.

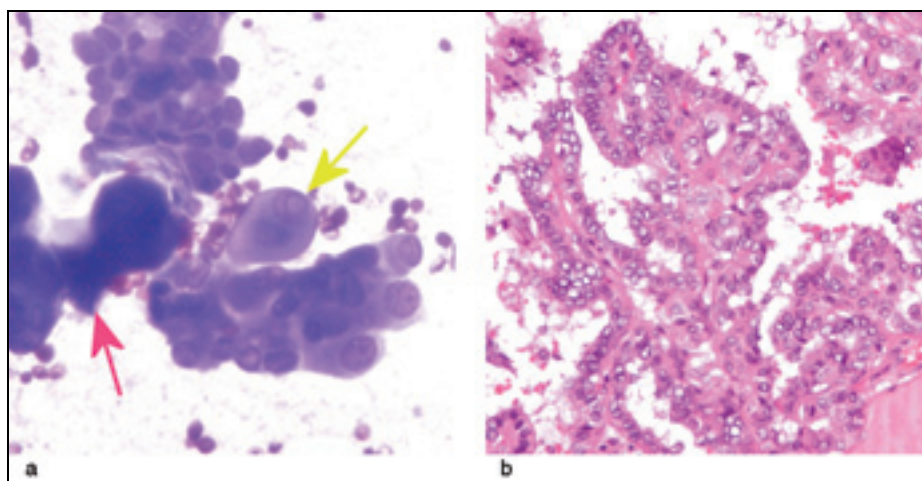
Diskusjon

Cytologisk finnåls punksjon er en enkel og kostnadseffektiv metode med høy sensitivitet og spesifisitet ved utredning av benigne og maligne svulster i thyroideakjertelen (1, 2). De fleste anbefaler ultralydveiledning. Når cytolog er til stede under prøvetakingen, er det også mulig å hurtiggranske materialet med henblikk på prøvens representativitet og egnethet slik at man, mens undersøkelsen pågår, kan ta nye prøver ved uegnet materiale og ved behov for tilleggsundersøkelser (16–18). For å unngå blodtilblanding, som er et praktisk problem ved thyroideadiagnostikk, foretrekker vi tynne nåler, helst 25 gg eller 27 gg uten aspirator (19). Denne prosedyren er minimalt traumatisk og uten risiko for alvorlige komplikasjoner.

I samsvar med anbefalingene til Hossein Gharib grupperte vi diagnosene i kategoriene benign, suspekt, malign eller uegnet (1). Thyroideapunksjoner er ofte cellefattige, det er ingen klare kriterier for mengden epitelceller en diagnostiserbar prøve skal inneholde. Det mest brukte minimumskriterium er minst seks grupper av bevarte epitelceller, hver bestående av 10–15 celler (1), noe vi har prøvd å følge. Det er ikke uvanlig å mellom 10 % og 20 % av finnåls punksjonene fra thyroideakjertelen er uegnet for diagnostikk (15). Andelen uegnede var vesentlig høyere i tilsendte prøver, som hovedsakelig var tatt palpasjonsveiledet (24,1 %), enn i egne prøver, som var tatt ultralydveiledet (9,5 %), noe vi også har erfart ved mammadiagnostikk (20).

I seks av lesjonene med cytologisk uegnet prøve viste senere biopsi karsinom (tab 2). Papillært thyroideakarsinom var den hyppigste krefttypen (fig 1), og bare for ett follikulært karsinom var finnålsprøven ubrukelig.

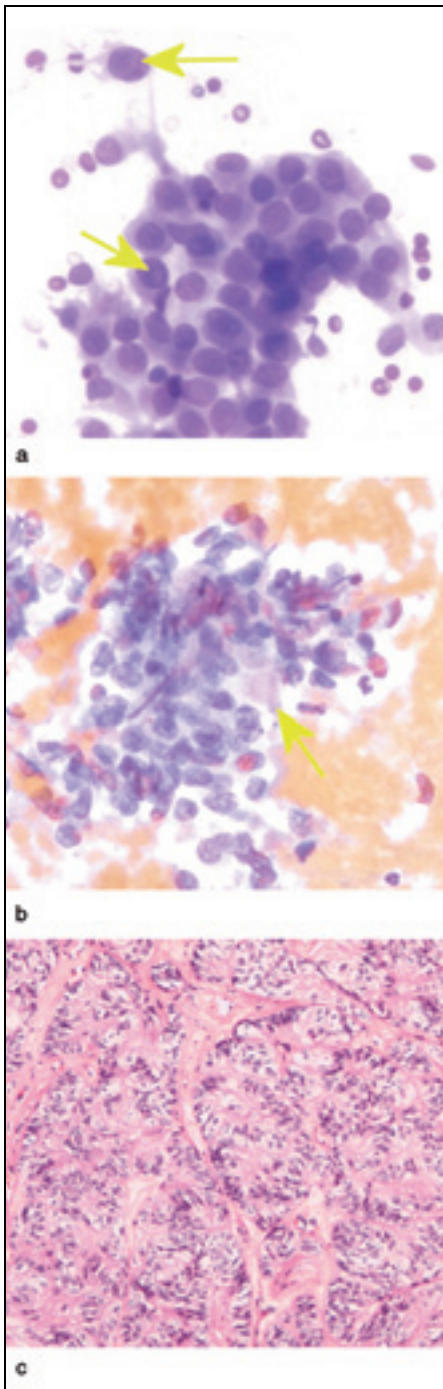
Dette står i kontrast til Yang og medarbeideres erfaring om at spesielt follikulære neoplasmer var assosiert med blodrike utstryk som ikke er diagnostiserbare (9). Vår erfaring er at follikulære lesjoner ofte kategoriseres som suspekter. Chow og medarbeidere gjorde ny finnåls cytologisk prøve hos 60 pasienter med tidligere uegnet prøve og fant karsinomceller hos ti (15). En uegnet prøve bør derfor ikke oppfattes som benign, og det er bred enighet om at finnålsprøven helst bør gjentas (1, 2).



Figur 1 a) Giemsa-farget cytologisk utstryk med papillær cellegruppe med tydelig kjerneinklusion (gul pil) og karakteristisk tykt kolloid (rød pil). b) Histologisk hematoksylin- og eosinfarget snitt fra tilhørende biopsi som viser papillært thyroideakarsinom (X100)

Tabell 3 25 histologisk verifiserte karsinomer med uegnet eller benign cytologisk prøve

Histologi	Finnåls cytologi	
	Uegnet	Benign
Papillært karsinom	5	13
Follikulært karsinom	1	1
Anaplastisk karsinom	0	5



Figur 2 a) Giemsa-farget cytologisk utstryk. Gule piler viser kjerneinklusion av samme type som i figur 1a. b) Giemsa-farget cytologisk utstryk (X400). Gul pil viser orangofil intercellulær substans som finnes ved trabekulært adenom. c) Histologisk hematoxylin- og eosinfarget snitt av grovnålsbiopsi diagnostisert som trabekulært adenom med fibrose

Falskt benign finnåls cytologisk prøve er et velkjent problem (2, 21). I vårt materiale var 22 % av prøvene falskt negative, mens andelen i de fleste rapporter er mindre enn 10 %, avhengig av antall pasienter som blir operert og størrelsen på lesjonene (1).

Andelen er spesielt knyttet til prøvetakers erfaring og hvilke kriterier for egnet prøve man har. Dette gjenspeiles også i antall uegnede prøver. I de fleste undersøkelser får under 10 % av pasientene med cytologisk bestemt godartet svulst kirurgisk behandling. Derfor må andelen falskt negative tolkes med forsiktighet.

I vårt materiale var det ingen vesentlig forskjell mellom egne og innsendte prøver, og ettergranskningen viste at mangelfull prøvetaking var den viktigste årsaken (69 %) til falskt negativ prøve, mens feiltolkning bare ble påvist i tre tilfeller.

Det er vanskelig å få representativt materiale fra små og ikke-palpable lesjoner. Derfor er det ikke uventet at finnåls punksjon fra seks mikropapillære karsinomer ikke inneholdt diagnostisk materiale. Flere ekspertgrupper har kommet med forslag for å redusere andelen falskt negative prøver, og man anbefaler at cytologiske finnåls punksjoner skal utføres av leger som har fått spesiell opplæring både i thyreoideadiagnostikk og i bruk av finnåls punksjon (1, 22).

Punksjonen skal helst tas fra forskjellige deler av lesjonen, fortrinnsvis fra perifere områder. Det er viktig at man får ut et tilstrekkelig antall epitelceller. Om man ved gjentatt prøvetaking ikke får med nok materiale, bør punksjonen gjøres under ultralydveiledning.

Lesjoner som er større enn 4 cm, bør eksideres. Cyster kan skleroseres (23), men anbefales også eksidert om de residiverer. Det samme gjelder lesjoner som enten klinisk, radiologisk eller cytologisk er suspekte.

Den ene falskt positive prøven var histologisk et trabekulært adenom med fibrose (fig 2), en sjelden tumor med uklar histogenese (24, 25). På grunn av funn av papillære cellegrupper hvor epitelcellene hadde inklusionslegemer i kjernen samt kjernefurer, noe som er karakteristisk for papillært thyreoideakarsinom, ble prøven diagnostisert som malign. Denne svulsten viser hvor viktig det er med spesialkompetanse i thyreoideadiagnostikk.

Vår erfaring viser at cytologisk finnåls punksjon har høy komplett sensitivitet og spesifisitet ved utredning av lesjoner i thyreoidea. Den høye andelen ikke-vurderbare prøver i tilsendt materiale viser at metoden krever leger med spesiell erfaring i prøvetaking og at ultralydveiledning bør tilstræbes. Derfor er multidisiplinært samarbeid mellom spesialister innen fagområdene kirurgi, radiologi, endokrinologi og patologi nødvendig. Det er viktig at kriteriene for representativ prøve er entydige og at en uegnet prøve ikke betraktes som negativ.

Litteratur

1. Thyroid disease manager: fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland. www.thyroidmanager.org/functiontests/fnabiopsy-text.htm (2002).
2. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501–11.
3. Kreftregisteret. www.kreftregisteret.no (2003).
4. Godal TA. Opererte 390–32 hadde kreft. *Dagens Medisin* 20.11.2003.
5. Godal TA. Dette er venstrehåndsarbeid. *Dagens Medisin* 4.11.2003.
6. Eltvik L, Olsbø F, Blom P. Cancer thyreoidea ved Akershus universitetssykehus. *Dagens Medisin* 18.12.2003.
7. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma; a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer* 2000; 90: 357–63.
8. El Hag IA, Kollur SM, Chiedozi LC. The role of FNA in the initial management of thyroid lesions: 7-year experience in a district hospital. *Cytopathology* 2003; 14: 126–30.
9. Yang GCH, Liebeskind D, Messina AV. Should cytopathologists stop reporting follicular neoplasms on fine-needle aspiration of the thyroid? Diagnosis and histologic follow-up of 147 cases. *Cancer Cytopathol* 2003; 99: 69–74.
10. Hamburger JI. Extensive personal experience. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 335–9.
11. Segev DL, Clark DP, Zeiger MA et al. Beyond the suspicious thyroid fine needle aspirate. A review. *Acta Cytol* 2003; 47: 709–22.
12. Carpi A, Nicolini A, Casara D et al. Nonpalpable thyroid carcinoma: clinical controversies on preoperative selection. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 232–5.
13. Bahar G, Braslavsky D, Shpitzer T et al. The cytological and clinical value of the thyroid «follicular lesion». *Am J Otolaryngol* 2003; 24: 217–20.
14. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practise, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003; 9: 128–36.
15. Chow LS, Gharib H, Goellner JR et al. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid* 2001; 11: 1147–51.
16. Berner A, Bjerkehagen B, Risberg B. Punksjons cytologi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 239–42.
17. Davidson B, Risberg B, Berner A et al. Evaluation of lymphoid cell populations in cytology specimens using flow cytometry and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 1999; 8: 183–8.
18. Papotti M, Volante M, Saggiolato E et al. Role of galectin-3 immunodetection in the cytological diagnosis of thyroid cystic papillary carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 515–21.
19. Zajdela A, Zillhardt P, Voilemot N. Cytological diagnosis by fine needle sampling without aspiration. *Cancer* 1987; 59: 1201–5.
20. Berner A, Sigstad E, Reed W et al. Cytologisk finnåls aspirasjon eller grovnålsbiopsi ved diagnostikk av tumor mammae? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 12: 1677–9.
21. Alexander EK, Heering JP, Benson CB et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4924–7.
22. British Thyroid Association. www.british-thyroid-association.org/guidelines.htm (2001).
23. Bennedbaek FN, Hegedus L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5773–7.
24. Papotti M, Volante M, Giuliano A et al. RET/PTC activation in hyalinizing trabecular tumors of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1615–21.
25. Livolsi VA. Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid: adenoma, carcinoma, or neoplasm of uncertain malignant potential. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1683–4.