

Fontys Paramedische Hogeschool

Opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Diagnostische uitkomst Dunne Naald Aspiratie Biopsie

Een studie naar de invloed van de grootte en echografische kenmerken van de nodus op de diagnostische uitkomst bij echografisch geassisteerde dunne naald aspiratie biopsie (DNAB) van de schildklier en een vergelijkende studie van twee type naalden

Afstudeerscriptie M. Verduijn Fontys Paramedische Hogeschool opleiding MBRT te Eindhoven

E-mailadres: miriamverduijn@outlook.com

Telefoonnummer: +316 361 300 02

Begeleidend docent: Dhr. L. Baken

Begeleiders Jeroen Bosch Ziekenhuis: Dhr. F.C.E.M. Pessers en Mevr. Drs. A. van Lieshout

Personalia-----

Student Miriam Verduijn Functie: Radiodiagnostisch laborant i.o. Adres: Molenstraat 51 b, 5341 GB Oss Contact: +316 361 300 02 E-mailadres: miriamverduijn@outlook.com	Afstudeerpartner (student) Anne van den Berg Functie: Radiodiagnostisch laborant i.o. Adres: Bollenveld 61, 5235 NL 's-Hertogenbosch Contact: +316 464 154 58 E-mailadres: annevdenberg@hotmail.com	
Opdrachtgever Jeroen Bosch Ziekenhuis Afdeling: Radiologie Adres: Postbus 90153, 5200 ME 's-Hertogenbosch Contact: (073) 553 26 00	Hogeschool Fontys Paramedische Hogeschool Eindhoven Adres: Ds.Th. Fliednerstraat 2, 5631 BN Eindhoven Contact: (088) 507 70 11	
Eerste begeleider: Dhr. L. Baken MSc Functie: Docent echografie aan de Fontys Hogeschool te Eindhoven Adres: Ds.Th. Fliednerstraat 2, 5631 BN Eindhoven Contact: +316 839 802 32 E-mailadres: l.baken@fontys.nl	Tweede begeleider JBZ: Dhr. F.C.E.M. Pessers MSc Functie: Physician Assistant Adres: Jeroen Bosch Ziekenhuis Postbus 90153, 5200 ME 's-Hertogenbosch Contact: (073) 553 77 39 E-mailadres: f.pessers@jbz.nl	Derde begeleider JBZ: Mevr. Drs. A. van Lieshout Functie: Arts assistent Radiologie Adres: Jeroen Bosch Ziekenhuis Postbus 90153, 5200 ME 's-Hertogenbosch Contact: (073) 553 77 37

Voorwoord-----

In opdracht van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Fontys Hogeschool te Eindhoven en de afdeling Radiologie binnen het Jeroen Bosch Ziekenhuis te 's-Hertogenbosch is deze studie uitgevoerd.

Deze studie onderzocht de invloed van de grootte en de echografische kenmerken op de diagnostische uitkomst van een Dunne Naald Aspiratie Biopsie (DNAB) bij schildklierafwijkingen. Ook is het mogelijke verschil van twee type naalden op de diagnostische uitkomst bij een cytologische schildklierpunctie onderzocht. Dit onderzoek is uitgevoerd binnen de afdeling Radiologie in opdracht van Dhr. F. Pessers, Physician Assistant en Drs. Mw. A. van Lieshout, Arts assistent Radiologie.

Dit onderzoek is mede tot stand gekomen met medewerking van de afdeling Radiologie binnen het Jeroen Bosch Ziekenhuis. Ik wil de afdeling bedanken voor het beschikbaar stellen van de benodigde apparatuur en materialen.

Verder wil ik de volgende personen graag in het bijzonder bedanken voor hun inzet, geduld, kennis, enthousiasme en behulpzaamheid:

Mw. A. van den Berg, afstudeerpartner;

Dhr. F. Pessers, Physician Assistant;

Drs. Mw. A. van Lieshout, Arts assistent radiologie;

Dhr. L. Baken, docent echografie aan de Fontys Hogeschool te Eindhoven;

Mw. H. de Koning, Trial Nurse.

Oss, mei 2013

M. Verduijn

Samenvatting-----

Achtergrond: Wanneer zich bij echografie een schildkliernodus presenteert kan aanvullend een DNAB (Dunne Naald Aspiratie Biopsie) worden verricht om pathologie te verkrijgen. Binnen de afdeling Radiologie van het Jeroen Bosch Ziekenhuis is uit een studie van Pessers gebleken dat 35,7% van de cytologische schildklierpuncties een niet-diagnostische uitkomst heeft. Naar aanleiding van deze resultaten werd een nieuwe studie gestart. Het doel van deze studie is het onderzoeken of de grootte en echografische kenmerken van een schildklier nodus van invloed zijn op de diagnostische uitkomst. Daarnaast werd onderzocht of er een verschil in diagnostische uitkomst is bij het gebruik van twee type naalden. De onderzoeksvraag luidt: “Wat is de invloed van de grootte en de echografische kenmerken van de nodus* op de diagnostische uitkomst bij een cytologische schildklierpunctie én wat is het verschil in diagnostische uitkomst tussen het gebruik van naald A** en naald B** bij een cytologische schildklierpunctie?”

Methode: Aan de studie hebben 54 patiënten deelgenomen. De patiënten zijn gerandomiseerd. Eén groep werd met naald A geprikt, deze wordt standaard gebruikt binnen het JBZ. De andere groep werd geprikt met “nieuwe” naald B. In alle documenten zijn de gegevens van patiënten gecodeerd weergegeven. De resultaten zijn uitgewerkt aan de hand van de in SPSS ingevoerde data.

Resultaten: Naarmate de diameter van de nodus toenam, nam het succespercentage van de DNAB af. Binnen de categorie 1-3 cm bedroeg het succespercentage 90% tegenover 65,2% bij nodi >3 cm. Van de echografische kenmerken lagen de diagnostische uitkomsten veelal dicht bij elkaar. Het succespercentage bij de aanwezigheid van septae bedroeg 78,6% tegenover 80% wanneer deze niet aanwezig waren. Ook de succespercentages van een “solide” en “deels solide – deels cysteuze” nodus lagen dicht bij elkaar, respectievelijk 78,6% en 82,6%. Er zijn enkele uitzonderingen die erop wijzen dat zij invloed hebben op de diagnostische uitkomst. Zo zijn er minder nodi homogeen (n=7) dan heterogeen (n=47) maar resulteren zij wel veel vaker in een diagnostische uitkomst (respectievelijk 85,7% en 78,7%). De aanwezigheid van een hypo-echoïsche halo lijkt de kans op een diagnostische uitkomst te vergroten. Het succespercentage bedroeg 90,4%. Wanneer er geen halo aanwezig was bedroeg dit percentage 78,6% en 40,0% bij de aanwezigheid van een hyper-echoïsche halo. Het gebruik van de nieuwe naald B levert in 81,9% van de gevallen een diagnostisch biopt op. Naald A kent een succespercentage van 73,3 %.

Conclusie: Verscheidene echografische kenmerken lijken de kans op het verkrijgen van een diagnostische uitkomst te vergroten. Dit werd gezien bij homogene nodi en nodi met de aanwezigheid van een hypo-echoïsche halo. Echter zijn de resultaten tot nu toe niet significant. Derhalve worden grotere patiënten aantallen aanbevolen om inter-operationele verschillen te ondervangen.

* Onder echografische kenmerken wordt verstaan: begrenzing nodus, septae, homo- of heterogeen, centraal vocht, calcificaties, halo, flow, solide of cysteus.

** Huidige naald: BD Microlance 3, 22Gx50 mm en de nieuwe naald: Inrad 25Gx40 mm, anticoagulantia coating Procytin™

Abstract-----

Background: Thyroid nodules present themselves as lesions in the thyroid gland, visible by ultrasound detection. Depending on the ultrasound findings, a Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) procedure may or may not be performed in order to further investigate the nature of the lesion. A study by Pessers has shown that 35,7% of the FNAC procedures having taken place in the Jeroen Bosch Hospital, resulted in non-diagnostic results. Following this study, and as a result of these findings, a new study was set up and performed in the Jeroen Bosch Hospital to analyze the factors contributing to the non-diagnostic FNAC results. The aim of this study was to investigate a possible influence of the size of the nodule and the nodular features using ultrasound as a means of visualization, and the diagnostic outcome of a FNAC procedure. In addition, the difference in diagnostic outcomes between two needle types was investigated. The following research question was formulated: "What is the influence of the size and the ultrasound features of a thyroid nodule*, on the diagnostic outcome of a FNAC performed procedure and what is the difference in diagnostic outcome when two needle types (Type A and Type B**) are used during thyroid nodular cytology".

Method: Participating in the study were 54 individuals who presented themselves with a thyroid nodule visible by ultrasound imaging. The patients were randomized. Of the two needle types used in the study, needle Type A (the current needle used at the JBZ) was used in one group, while Type B was used in the other. In all documents, data of patients are coded. The results were processed on the basis of the data entered in SPSS.

Results: As the nodule size increased the chance of a diagnostic outcome decreased. Within the category 1-3cm the success rate was 90% against 65,2% with nodi >3cm. Within the various ultrasound characteristics of the nodular lesions, the diagnostic outcomes were close. When septae were present the success rate was 78,6% against 80% when they were not. Also the success rates of "solid" and "partial solid-partial cystic" were close (78,6% against 82,6%). However, there are some exceptions that indicate that they do have an influence on the diagnostic outcome. For example, there are fewer nodules homogeneous (n=7) than heterogeneous (n=47), but more often they do result in a diagnostic result (85,7% versus 78,7%). The presence of a hypo-echoic halo appears to increase the chances of a high success rate. In the presence of a hypo-echoic halo the success rate was 90,4%. If no halo was present the success rate was 78,6% and 40,0% in the presence of a hyper-echoic halo. The use of needle B has a diagnostic outcome of 81,9%. Needle A has a success rate of 73,3%.

Conclusion: The study results suggest that some ultrasound features seem to be beneficial for a successful diagnostic outcome. This was seen with homogenous nodi and with nodi where a hypo-echoic halo was present. However, the results thus far are not significant. It is recommended that further research is done with a larger amount of patients to minimize inter-observer variation.

* ultrasound features: nodule surroundings, septae, homo/heterogeneity, central fluids, calcifications, halo, flow, solid or cystic.

** Currently used needle A: BD Microlance 3, 22Gx50 mm and the new needle B: Inrad 25Gx40 mm, anticoagulant coating Procytin™

Inhoudsopgave-----

1. Inleiding	8
2. Methode	11
2.1 Type onderzoek	11
2.2 Deelnemers en proefpersonen	11
2.3 Ethiek	11
2.4 Gebruikte apparatuur	12
2.5 Procedure	12
2.6 Data-analyse	14
3. Resultaten	15
3.1 Populatie	15
3.2 Werkwijze	15
3.3 De invloed van de grootte van de nodus op de diagnostische uitkomst	15
3.4 De invloed van de echografische kenmerken van de nodus op de diagnostische uitkomst	16
3.5 Het verschil in diagnostische uitkomst tussen naald A en naald B	22
4. Discussie	23
4.1 De invloed van de grootte van de nodus op de diagnostische uitkomst	23
4.2 De invloed van de echografische kenmerken van de nodus op de diagnostische uitkomst	23
4.3 Het verschil in diagnostische uitkomst tussen naald A en naald B	25
4.4 Sterke punten binnen de studie	26
4.5 Beperkingen binnen de studie	26
5. Conclusie en aanbevelingen	27
5.1 Antwoord op de onderzoeksvraag	27
5.2 Aanbevelingen	27
6. Literatuur	29
 Bijlagen	 31
Bijlage I Patiënten informatie formulier	31
Bijlage II Informed consent	38
Bijlage III Gemeten Variabelen	39
Bijlage IV Code boek SPSS	41
Bijlage V Goedkeuring projectvoorstel	43
Bijlage VI Goedkeuring projectplan	45

1. Inleiding-----

Het schildkliercarcinoom is een zeldzame aandoening, jaarlijks worden in Nederland 320 nieuwe patiënten gediagnosticeerd met een schildkliercarcinoom. Schildkliercarcinomen komen frequenter voor bij vrouwen (20-45%) dan bij mannen (17-25%)¹.

Wanneer een patiënt zich bij de huisarts of specialist meldt met klachten van de hals dan zal deze een lichamelijk onderzoek verrichten¹. Indien er bij het lichamelijk onderzoek sprake is van een palpabele afwijking in de schildklier, dan wordt er gesproken van een schildkliernodus (meervoud: nodi)¹. Wanneer een patiënt zich meldt met een mogelijke nodus in de schildklier, dan zullen schildklierhormonen bepaald worden (TSH en T4) om een beeld te krijgen van de schildklierfunctie¹. Aanvullend wordt een echografisch onderzoek uitgevoerd om aan de hand van echografische kenmerken de diagnose te bevestigen¹. Dit onderzoek kan tevens worden verricht bij de aanwezigheid van klachten maar afwezigheid van een palpabele afwijking in de hals. Een schildkliercarcinoom presenteert zich als een nodus in de schildklier².

Aan de hand van de bevindingen bij echografie wordt eventueel een Fijne Naald Aspiratie Cytologie / Dunne Naald Aspiratie Biopsie (FNAC/DNAB) verricht^{1,3}. De DNAB is al meer dan 50 jaar een belangrijk onderdeel voor de klinische diagnostiek van de schildklier nodus en wordt beschouwd als de gouden standaard binnen de schildklierdiagnostiek^{1,3}. De komst van de DNAB heeft het aantal schildklieroperaties tot 50% gereduceerd⁴.

Een echogeleide DNAB is een simpele, minimaal invasieve en kosteneffectieve methode om PA te verkrijgen⁴⁻¹⁰. Hierbij wordt de biopsienaald door middel van echografie zichtbaar gemaakt, zodat de naald Exact in de nodus geplaatst kan worden⁶. Uit de literatuur is gebleken dat er gemiddeld 2 keer wordt geaspireerd per nodus^{7-9,11}. Deze aantallen lopen echter uiteen van 2 tot 5 keer^{7-9,11}. Hoe vaker men aspireert, hoe groter de belasting voor de patiënt is^{7-9,11}. Daarnaast neemt de kans op een complicatie, in de vorm van een hematoom of infectie, toe^{7-9,11}. Na het verrichten van de punctie wordt het verkregen celmateriaal opgestuurd naar het pathologisch laboratorium om beoordeeld te worden. Daar wordt getracht het biopt te diagnosticeren.

De grote beperking van een DNAB is dat de cytologische uitkomst niet altijd diagnostisch is⁴⁻¹⁰. Onder een niet-diagnostische uitkomst wordt verstaan dat er insufficiënt of inadequaat celmateriaal is verkregen waardoor de patholoog de cellen niet juist kan diagnosticeren en interpreteren^{6-8,11,12}. Wanneer er minder dan 6 groepen van minimaal 10 cellen per groep aanwezig zijn, wordt het cytologisch materiaal als insufficiënt beschouwd^{6-8,11,12}. Men spreekt van inadequaat celmateriaal als er zowel colloïde als folliculaire cellen aanwezig zijn en wanneer er veel bloed aanwezig is in het cytologisch materiaal^{6-8,11,12}.

Uit de literatuur is gebleken dat het percentage niet-diagnostische schildklier puncties per ziekenhuis verschillend is^{7,9}. Deze percentages lopen uiteen van 6,4% tot 40,7% van het totale aantal genomen biopten^{7,9}. Volgens Oertel *et al* mag niet meer dan 10% van het totaal aan ingestuurd cytologisch materiaal een niet-diagnostische uitkomst hebben¹³. Binnen de afdeling Radiologie van het Jeroen

Bosch Ziekenhuis is uit de studie van Pessers gebleken dat gemiddeld 35,7% van de cytologische schildklierpuncties een niet-diagnostische uitkomst heeft¹⁴. In dit geval wordt in de literatuur geadviseerd om de DNAB te herhalen⁷. Een herhaling van de DNAB zou na minimaal 90 dagen plaats moeten vinden om het verkrijgen van atypisch weefsel, als gevolg van een eerdere DNAB, te voorkomen⁷. Dit wordt echter niet gedaan in het JBZ. Bij een diagnostische DNAB zou tevens een herhaling plaats moeten vinden wanneer er verdachte kenmerken bij echografie vermeld zijn, zelfs wanneer de nodus uit eerder verkregen cytologie benigne bleek te zijn⁷.

Naar aanleiding van de studie van Pessers zal binnen het Jeroen Bosch Ziekenhuis op de afdeling Radiologie een nieuwe studie worden gestart¹⁴. Het doel van deze studie is het onderzoeken van een mogelijke invloed van de grootte en echografische kenmerken van de schildkliernodus op de diagnostische uitkomst van een cytologische schildklierpunctie. Daarnaast wordt door middel van deze studie het verschil in diagnostische uitkomst tussen twee verschillende type naalden onderzocht. De invloed van de grootte van de nodus op de diagnostische uitkomst is enkele malen onderzocht. Er zijn echter weinig studies gedaan waarbij onderzocht is of de echografische kenmerken, van de nodus waarbij de DNAB plaatsvindt, van invloed zijn op de diagnostische uitkomst^{4,7-9,11,14}.

Dit onderzoek is opgebouwd uit drie verschillende onderdelen:

Ten eerste zal gekeken worden naar het effect van de grootte van de nodus op de diagnostische uitkomst van de DNAB. Uit literatuur blijkt dat een grotere nodus de kans op een niet-diagnostische uitkomst verlaagt¹¹. Daarnaast zal van de echografische kenmerken onderzocht worden wat de invloed van de verschillende echografische kenmerken* is op de uitkomst. Tevens zal het verschil in diagnostische uitkomst tussen de huidige naald (BD Microlance 3, 22Gx50 mm) waarmee geprikt wordt en de nieuwe naald (Inrad 25Gx40 mm, anticoagulantia coating ProcytinTM) onderzocht worden. Deze 'nieuwe' naald is gecoat met het anticoagulant "ProcytinTM" wat zorgt voor een minimale vorming van stolsels in de naald¹⁷. Ook beschikt de naald over een doorzichtige "bloedkamer" wat ervoor zorgt dat er direct zicht is op het geaspireerde materiaal¹⁷. Vanuit de bestudeerde literatuur worden de volgende uitgangspunten opgesteld¹⁻¹⁴:

1. Hoe groter de nodus, hoe groter de kans op een hogere diagnostische uitkomst.
2. Een goed afgrensbare nodus levert een verhoogde kans op een diagnostische uitkomst.
3. De aanwezigheid van septae verlaagt de kans op een diagnostische uitkomst.
4. Een homogene nodus levert een verhoogde kans op een diagnostische uitkomst.
5. De aanwezigheid van centraal vocht in de nodus verlaagt de kans op een diagnostische uitkomst.
6. De aanwezigheid van micro-calcificaties binnen de nodus verlaagt de kans op een diagnostische uitkomst.
7. De aanwezigheid van een halo heeft geen invloed op de diagnostische uitkomst.
8. De aanwezigheid van flow in de nodus verlaagt de kans op een diagnostische uitkomst.
9. De aanwezigheid van cysten in de nodus verlaagt de kans op een diagnostische uitkomst.
10. Een DNAB met naald B geeft een hogere diagnostische uitkomst dan een DNAB met naald A.

De bijbehorende onderzoeksvraag van deze studie luidt als volgt:

“Wat is de invloed van de grootte en de echografische kenmerken van de nodus* op de diagnostische uitkomst bij een cytologische schildklierpunctie én wat is het verschil in diagnostische uitkomst tussen het gebruik van naald A** en naald B** bij een cytologische schildklierpunctie?”

* Onder echografische kenmerken wordt verstaan:

- Begrenzing van de nodus
- Aanwezigheid van septae
- Homo- of heterogeniteit nodus
- Centraal vocht
- Calcificaties
- Halo
- Flow
- Solide/cysteus

** Huidige naald A: BD Microlance 3, 22Gx50 mm en de nieuwe naald B: Inrad 25Gx40 mm, anticoagulantia coating Procytin™

2. Methode-----

2.1 Type onderzoek

Er werd een kwantitatieve, experimentele studie uitgevoerd. Er werd onderzocht of de echografische kenmerken en grootte van de nodus van invloed waren op de diagnostische uitkomst. Tevens werd bekeken of er een verschil in diagnostische uitkomst bestaat tussen de huidige naald (BD Microlance 3, 22Gx50 mm) waarmee geprikt wordt en de nieuwe naald (Inrad 25Gx40 mm, anticoagulantia coating Procytin™).

2.2 Deelnemers en proefpersonen

In totaal zijn voor dit onderzoek 54 patiënten geïnccludeerd.

Patiënten zijn door de specialist of huisarts doorverwezen naar de afdeling Radiologie voor een echogeleide dunne naald aspiratie biopsie (DNAB). Voor deelname aan de studie diende de patiënt te voldoen aan de volgende inclusiecriteria:

- De patiënt was tenminste 18 jaar oud
- De patiënt was wilsbekwaam
- De patiënt had een echografisch zichtbare nodus in de schildklier.

De patiënten werden gerandomiseerd, na het tekenen van het informed consent formulier, waarna de naald aan de patiënt werd gekoppeld. Dit werd bewerkstelligd met behulp van “Research Randomizer”, online beschikbare software¹⁵. Één groep werd gepunteerd met de huidige naald A, de andere groep is met de nieuwe naald B gepunteerd.

2.3 Ethiek

De deelnemers aan dit onderzoek zijn middels de patiënten informatiebrief over dit onderzoek geïnformeerd (bijlage I). Deelname aan deze studie was geheel vrijwillig. Na wederzijdse goedkeuring betreffende deelname van de patiënt aan de studie werd het informed consent formulier door beide partijen getekend (patiënt en Physician Assistent).

De verschillende patiënten zijn “ad random” ingedeeld waarbij de computer de te gebruiken naald heeft gekoppeld aan de patiënt. In alle documenten zijn de gegevens van patiënten gecodeerd weergegeven. Dit gebeurde door middel van een cijfercodering die bij deelname aan het onderzoek werd toegekend. Dit is inzichtelijk voor Anneke van Lieshout, Frank Pessers, Han de Koning (Trial Nurse), Anne van den Berg en Miriam Verduijn.

Deze studie is goedgekeurd door de Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP) te Tilburg. Dit was noodzakelijk omdat er binnen deze studie geprikt werd met andere naalden dan doorgaans bij een DNAB en hierdoor de uitkomst onbekend was. De studie bestond uit een, voor de deelnemer, minimaal invasief onderzoek en was daarom WMO-plichtig (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen).

2.4 Gebruikte apparatuur

De gereserveerde tijd per onderzoek bedroeg 30 minuten. Te allen tijde was één van de onderzoekers aanwezig bij de punctie om te assisteren en de patiënt te begeleiden. Dit om de patiënt te begeleiden en te assisteren. Er werd voor de studie gebruik gemaakt van de gebruikelijke echokamer. Dit is een schemerige kamer, zonder directe inval van licht. Het gebruikte echoapparaat betrof een “Toshiba Aplio XG” met een lineaire transducer van 8MHz dan wel 12 MHz. Welke transducer er werd gebruikt werd bepaald door de Physician Assistant. Er werd gekozen voor het standaard protocol dat wordt gebruikt bij het onderzoeken van de schildklier genaamd: “thyroid”. Dit protocol zorgt voor de optimale beeldinstellingen.

Tijdens de oriëntatie werd er gebruik gemaakt van echogel ter geleiding. Echter tijdens de punctie werd gebruik gemaakt van 70% alcohol. Dit om de diagnostische uitkomst niet te beïnvloeden. In het verleden is gebleken dat cytologisch materiaal wat gecontamineerd is met echogel niet te beoordelen is. Dit is echter nooit in een studie onderzocht.

De volgende twee Conformité Européenne (CE)-gecertificeerde naalden zijn gebruikt: de huidige naald A (BD Microlance 3, 22Gx50 mm) en “nieuwe” naald B (Inrad 25Gx40 mm, anticoagulantia coating Procytin™).

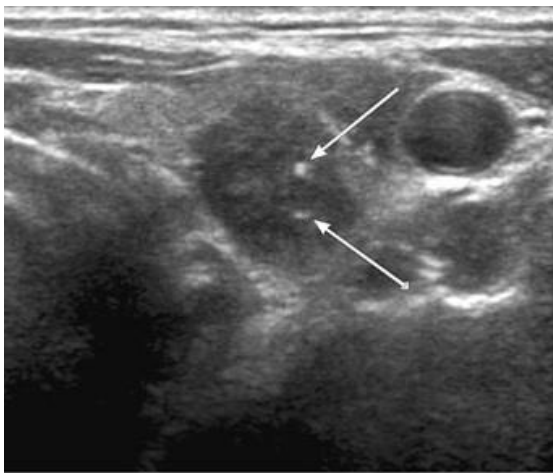
2.5 Procedure

Bij binnenkomst van de aanvraag werd deze gescreend door de onderzoekers. Wanneer een patiënt tenminste 18 jaar oud was en er een schildklierpunctie werd aangevraagd, ontving deze een schriftelijke uitnodiging voor deelname aan de studie. Deze uitnodiging bevatte een patiënten informatie formulier (bijlage I), het informed consent formulier (bijlage II) en een begeleidende brief. Wanneer de patiënt en de Physician Assistant (PA) akkoord gingen werd het informed consent formulier vóór uitvoering van de punctie door beiden getekend. Voorafgaand aan het onderzoek bestond de mogelijkheid tot het stellen van vragen aan de aanwezige Medisch Beeldvormings- en Bestralingsdeskundige (MBB'er) en de PA. Tevens kregen patiënten de mogelijkheid om telefonisch contact op te nemen met een onafhankelijk arts welke wordt vermeld in het patiënten informatie formulier. De uitvoerder (PA) van het onderzoek gebruikte de naald die door de software aan de patiënt was gekoppeld. Het onderzoek kon helaas niet dubbel geblindeerd worden uitgevoerd aangezien de naalden een verschillend uiterlijk hebben. De gebruikte techniek en het aanprikken van de nodus verschilt niet per naald.

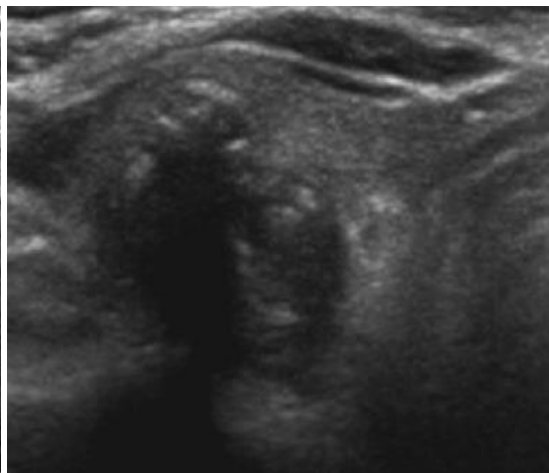
Voor een juiste uitvoering van de punctie lag de patiënt op zijn/haar rug met de nek in hyperextensie. De beelden van de echogeleide DNAB werden in de vorm van een filmpje opgeslagen. Het verkregen punctiemateriaal werd uitgestreken op objectglaasjes. Het residu in de naald werd gefixeerd in BD CytoRich™ Red Preservative¹⁸. Beide werden opgestuurd naar het pathologisch laboratorium waar het materiaal werd bekeken door de patholoog. De uitslag (diagnostisch/beperkt beoordeelbaar/niet-diagnostisch) van de punctie werd ingegeven in Mirador¹⁶. Voor het vergelijken van de diagnostische uitkomst van het gebruik van de verschillende naalden werd in Mirador de uitkomst van de punctie opgezocht.

Bij de beoordeling van de echografische kenmerken en grootte van de nodus werden verschillende variabelen gemeten. Hierbij werd de invloed van verschillende variabelen op de diagnostische

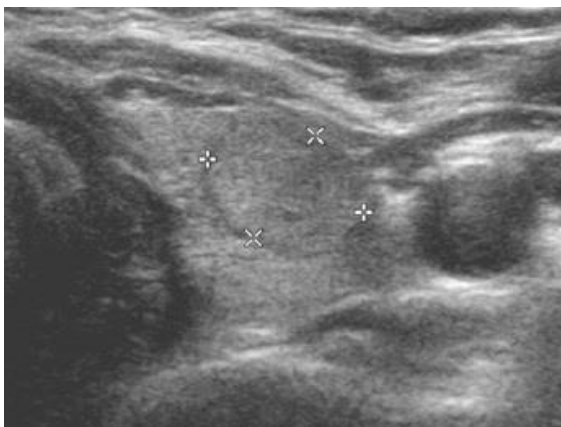
uitkomst van de punctie onderzocht. Nodi kunnen op verschillende manieren begrensd en homo- of heterogeen van aard zijn^{1,6-12,14}. Sommige nodi zijn omgeven door een halo die zich hypo- of hyperechoïsch presenteert^{1,14}. Binnen een nodus kunnen septae aanwezig zijn, welke al dan niet a vue komen. Een nodus is solide (afbeelding 3), cysteus of een combinatie van beide^{1,4,6-8,10-14}. Wanneer het een solide nodus betreft, bestaat de mogelijkheid dat er zich centraal vocht in de nodus bevindt. Ook kan het voorkomen dat er zich flow (afbeelding 4) binnen de nodus bevindt en/of dat een nodus kalk bevat^{1,3,4,6-12,14}. Micro-calcificaties zijn kleine kalkvormige structuren die een doorsnede hebben van $\leq 1\text{mm}$ (afbeelding 1)^{8,9,11}. Wanneer deze groter zijn spreekt men van macrocalcificaties^{6-9,11}. De verschillende calcificaties kunnen ook gecombineerd binnen de nodus voorkomen (afbeelding 2) of helemaal niet^{1,4,6-11}.



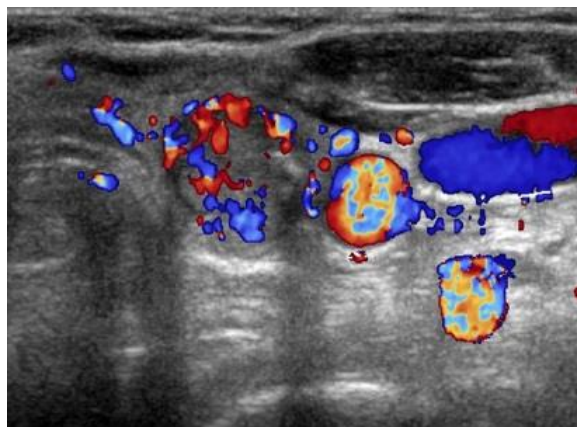
Afbeelding 1. Micro-calcificaties



Afbeelding 2. Combinatie van calcificaties



Afbeelding 3. Solide nodus



Afbeelding 4. Intra-nodulaire flow

Aan de hand van een lijst werd tijdens het onderzoek bijgehouden of bovengenoemde punten beoordeeld konden worden (bijlage III). Dit werd door de onderzoeker (de aanwezige MBB'er) genoteerd. Ook was de uitvoerder (PA) op de hoogte van de verschillende aspecten die in beeld gebracht dienden te worden. De beoordeling van deze punten vond achteraf plaats door de onderzoeker. Deze beoordeelde zelfstandig de gemaakte beelden en controleerde vervolgens of deze

bevindingen corresponderden met het door de PA gemaakte verslag. De bevindingen werden ingegeven en verwerkt in International Business Machines Corporation (IBM) Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.

2.6 Data-analyse

De verschillende variabelen zijn in meerdere categorieën onderverdeeld. Deze zijn gecodeerd voor verwerking in SPSS (bijlage IV). Van de verschillende variabelen (zowel van de grootte, de echografische kenmerken als de twee naalden) zijn kruistabellen gemaakt waarin per categorie het percentage diagnostisch/beperkt beoordeelbaar/niet-diagnostisch is berekend. Dit met behulp van de ingevoerde gegevens in SPSS. Binnen alle kruistabellen zijn zowel de aantallen als de percentages weergegeven. Aan de hand van de beschrijvende en toetsende statistiek is de onderzoeksvraag beantwoord. Er is weergegeven of de verschillende aspecten, met betrekking tot grootte en echografische kenmerken van de nodus, van invloed zijn op de diagnostische uitkomst. Ook is het verschil in diagnostische uitkomst tussen het gebruik van naald A en naald B weergegeven. Door het uitvoeren van een non-parametrische toets aan de hand van de Fisher's exact test, is voor iedere kruistabel weergegeven of er zich ergens binnen de tabel een significant verschil of invloed bevindt (P waarde). Binnen deze studie is de significantie gesteld op $P < 0,05$.

3. Resultaten-----

3.1 Populatie

In totaal hebben er 54 mensen deelgenomen aan deze studie, 46 vrouwelijke en 8 mannelijke deelnemers. Voor de beoordeling van het verschil in diagnostische uitkomst bij het gebruik van naald A (BD Microlance 3, 22Gx50 mm) en naald B (Inrad 25Gx40 mm, anticoagulantia coating Procytin) werden 37 deelnemers geïnccludeerd. De jongste deelnemer aan dit onderzoek was 18 jaar oud, de oudste 73 jaar met een gemiddelde leeftijd van 53 jaar.

3.2 Werkwijze

De resultaten zijn beschreven aan de hand van kruistabellen. De tabellen bevatten de resultaten van de genoemde variabele, gecombineerd met de diagnostische uitkomst. De percentages (weergegeven in de tabellen) geven per categorie een indruk van het verschil in diagnostische, beperkt beoordeelbare en niet diagnostische uitkomsten. Bijlage III geeft de meetgegevens weer van alle proefpersonen. De gegevens zijn verwerkt met behulp van het programma IBM SPSS 20 waarna de uitkomsten geanalyseerd konden worden. Aan de hand van de Fisher's exact test werden de bijbehorende P-waarden berekend. Zoals hieronder weergegeven, is er alleen een significante bevinding gedaan in de kruistabel behorende bij de aan-/afwezigheid van een halo (tabel 7). Dit houdt in dat de overige gevonden invloeden op de diagnostische uitkomst mogelijk op toeval berusten. Binnen deze studie was de significantie gesteld op $P < 0,05$.

3.3 De invloed van de grootte van de nodus op de diagnostische uitkomst

Hieronder zijn de succespercentages weergegeven die horen bij de grootte van de nodus, onderverdeeld in drie categorieën (tabel 1). In totaal was 1 van de 54 nodi $< 1\text{cm}$ (1,8%), 30 van de 54 nodi 1-3cm (55,6%) en 23 van de 54 nodi $> 3\text{cm}$ (42,6%). Naarmate de diameter van de nodus toenam, nam het succespercentage van de DNAB af. Door middel van de Fisher's exact test is de significantiewaarde berekend welke uitkomst op $P = 0,074$.

Tabel 1. Invloed van de grootte op het succespercentage van de DNAB

		Diagnostisch			Totaal per categorie
		Wel	Beperkt beoordeelbaar	Niet	
Grootte nodus in diameters	$< 1\text{cm}$	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
	1-3 cm	27 (90%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	30 (100%)
	$> 3\text{ cm}$	15 (65,2%)	1 (4,4%)	7 (30,4%)	23 (100%)
Totaal aantal puncties		43 (79,6%)	2 (3,7%)	9 (16,7%)	54

3.4 De invloed van de echografische kenmerken van de nodus op de diagnostische uitkomst

Zoals reeds werd beschreven in de methode, zijn de echografische kenmerken van de nodus onderverdeeld in verschillende variabelen, welke zijn onderverdeeld in verschillende categorieën. Per categorie zal hieronder worden beschreven of deze mogelijk van invloed is op de diagnostische uitkomst van de punctie.

Invloed van de afgrensbaarheid van de nodus op het succespercentage van de DNAB

Hieronder zijn de resultaten te zien van de DNAB bij 54 patiënten, kijkende naar de afgrensbaarheid van de nodus (tabel 2). 1 nodus was vrijwel niet afgrensbaar (1,8%), 14 nodi waren matig afgrensbaar (25,9%) en 39 nodi waren goed afgrensbaar (72,2%). Binnen deze studie werd bij nodi die goed afgrensbaar waren (n=32) een succespercentage van 82,1% verkregen gevolgd door 71,4% bij nodi die matig afgrensbaar waren (n=10). Door middel van de Fisher's exact test is de significantiewaarde berekend welke uitkomst op $P = 0,630$.

Tabel 2. Invloed van de afgrensbaarheid van de nodus op het succespercentage van de DNAB.

		Diagnostisch			Totaal per categorie
		Wel	Beperkt beoordeelbaar	Niet	
Is de nodus afgrensbaar?	Vrijwel niet afgrensbaar	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
	Matig afgrensbaar	10 (71,4%)	1 (7,2%)	3 (21,4%)	14 (100%)
	Goed afgrensbaar	32 (82,1%)	1 (2,5%)	6 (15,4%)	39 (100%)
Totaal aantal puncties		43 (79,6%)	2 (3,7%)	9 (16,7%)	54

Invloed van de aanwezigheid van septae binnen de nodus op de diagnostische uitkomst van de DNAB

Hieronder is te zien dat het succespercentage van de DNAB ongeveer gelijk is bij nodi met en zonder septae (78,6% tegenover 80%) (tabel 3). Het percentage niet-diagnostische uitkomst ligt iets hoger bij nodi zonder de aanwezigheid van septae (21,4%) dan bij nodi met de aanwezigheid van septae (15%). In totaal waren er bij 40 nodi geen septae aanwezig (74,1%) en bij 14 van de 54 nodi wel (25,9%). Door middel van de Fisher's exact test is de significantiewaarde berekend welke uitkomst op $P = 0,778$.

Tabel 3. Invloed van de aanwezigheid van septae binnen de nodus op de diagnostische uitkomst van de DNAB.

		Diagnostisch			Totaal per categorie
		Wel	Beperkt beoordeelbaar	Niet	
Zijn er septae aanwezig?	Niet a vue	32 (80%)	2 (5%)	6 (15%)	40 (100%)
	A vue	11 (78,6%)	0 (0%)	3 (21,4%)	14 (100%)
Totaal aantal puncties		43 (79,6%)	2 (3,7%)	9 (16,7%)	54

Invloed van de homo-/heterogeniteit van de nodus op het succespercentage van de DNAB

Hieronder is de diagnostische uitkomst weergegeven bij homogene en heterogene nodi (tabel 4). De succespercentages liggen dicht bij elkaar: 85,7% bij homogene nodi en 78,7% bij heterogene nodi. Op te merken valt dat er zich veel meer heterogene (n=47) dan homogene (n=7) nodi hebben gepresenteerd. Door middel van de Fisher's exact test is de significantiewaarde berekend welke uitkomt op $P = 1,000$. De weergegeven invloeden in onderstaande tabel zijn statistisch niet significant.

Tabel 4. Invloed van de homo-/heterogeniteit van de nodus op het succespercentage van de DNAB.

		Diagnostisch			Totaal per categorie
		Wel	Beperkt beoordeelbaar	Niet	
Is de nodus homogeen of heterogeen?	Homogeen	6 (85,7%)	0 (0%)	1 (14,3%)	7 (100%)
	Heterogeen	37 (78,7%)	2 (4,3%)	8 (17%)	47 (100%)
Totaal aantal puncties		43 (79,6%)	2 (3,7%)	9 (16,7%)	54

Invloed van de aanwezigheid van centraal vocht binnen de solide nodus op het succespercentage van de DNAB

Hieronder zijn de percentages diagnostische en niet-diagnostische puncties weergegeven van nodi met en zonder de aanwezigheid van centraal vocht binnen de solide nodus (tabel 5). Hierin is te zien dat er zich meer nodi presenteerden met de aanwezigheid van centraal vocht (n=27 tegenover n=16) maar dat het succespercentage hierbij lager lag (77,2% tegenover 84,2%). In totaal was er in 19 van de 54 nodi geen centraal vocht aanwezig (35,2%) en in 35 van de 54 nodi wel (64,8%). Door middel van de Fisher's exact test is de significantiewaarde berekend welke uitkomt op $P = 0,944$. De weergegeven invloeden in onderstaande tabel zijn statistisch niet significant.

Tabel 5. Invloed van de aanwezigheid van centraal vocht binnen de solide nodus op het succespercentage van de DNAB.

		Diagnostisch			Totaal per categorie
		Wel	Beperkt beoordeelbaar	Niet	
Is er centraal vocht aanwezig in de solide nodus?	Geen centraal vocht aanwezig	16 (84,2%)	0 (0%)	3 (15,8%)	19 (100%)
	Centraal vocht aanwezig	27 (77,2%)	2 (4,3%)	6 (17,1%)	35 (100%)
Totaal aantal puncties		43 (79,6%)	2 (3,7%)	9 (16,7%)	54

Invloed van de aanwezigheid van calcificaties binnen de nodus op het succespercentage van de DNAB

Hieronder is te zien dat het aantal sufficiënte aspiraties lager was bij nodi zonder micro-calcificaties (77,8%) dan bij nodi met micro-calcificaties (87,4%) (tabel 6). In totaal waren er in 36 nodi geen micro-calcificaties aanwezig (66,7%), in 16 van de 54 nodi wel (29,6%) en in 2 van de nodi was dit niet codeerbaar (3,7%). Dit vanwege gebrek aan beeldmateriaal of slechte kwaliteit van de gemaakte beelden. Door middel van de Fisher's exact test is de significantiewaarde berekend welke uitkomt op $P = 0,370$. De weergegeven invloeden in onderstaande tabel zijn statistisch niet significant.

Tabel 6. Invloed van de aanwezigheid van calcificaties binnen de nodus op het succespercentage van de DNAB.

		Diagnostisch			Totaal per categorie
		Wel	Beperkt beoordeelbaar	Niet	
Aanwezigheid microcalcificaties	Geen micro-calcificaties aanwezig	28 (77,8%)	1 (2,8%)	7 (19,4%)	36 (100%)
	Micro-calcificaties aanwezig	14 (87,4%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	16 (100%)
	Niet codeerbaar	1 (50%)	0	1 (50%)	2 (100%)
Totaal aantal puncties		43 (79,6%)	2 (3,7%)	9 (16,7%)	54

Invloed van de aanwezigheid van een halo op het succespercentage van de DNAB

Hieronder is te zien dat het succespercentage van een DNAB met 40% het laagst is bij nodi met de aanwezigheid van een hyper-echoïsche halo (tabel 7). Wanneer er geen halo aanwezig is ligt dit percentage op 78,6% tegenover 90,4% bij de aanwezigheid van een hypo-echoïsche halo. In totaal was er in 28 van de 54 nodi geen halo aanwezig (51,8%), in 21 van de 54 nodi een hypo-echoïsche halo (29,9%) en in 5 van de nodi was er een hyper-echoïsche halo aanwezig (9,3%). In onderstaande tabel is tenminste één van de invloeden statistisch significant bevonden ($P = 0,019$). Dit houdt in dat tenminste één van de genoemde categorieën van invloed is op de diagnostische uitkomst bij uitvoering van een DNAB.

Tabel 7. Invloed op de aanwezigheid van een halo op het succespercentage van de DNAB.

		Diagnostisch			Totaal per categorie
		Wel	Beperkt beoordeelbaar	Niet	
Is er een halo aanwezig?	Geen halo aanwezig	22 (78,6%)	1 (3,6%)	5 (17,8%)	28 (100%)
	Hypo-echoïsche halo aanwezig	19 (90,4%)	1 (4,8%)	1 (4,8%)	21 (100%)
	Hyper-echoïsche halo aanwezig	2 (40%)	0	3 (60%)	5 (100%)
Totaal aantal puncties		43 (79,6%)	2 (3,7%)	9 (16,7%)	54

Invloed van de aanwezigheid van flow binnen de nodus op het succespercentage van de DNAB

Hieronder is te zien dat er een succespercentage van 100% is behaald bij nodi zonder intra-nodulaire flow (n=2) (tabel 8). Dit succespercentage neemt af wanneer zich intra-nodulaire flow presenteert (75%). Gezien het hoge aantal nodi (n=12) waarvan niet beoordeeld kon worden of er sprake was van intra-nodulaire flow, is de invloed moeilijk te bepalen. In totaal waren er in 2 van de 54 nodi geen intra-nodulaire flow aanwezig (3,7%), in 40 van de 54 nodi wel (74,1%) en bij 12 van de 54 nodi was dit niet codeerbaar (22,2%). Door middel van de Fisher's exact test is de significantiewaarde berekend welke uitkomt op $P = 0,222$. De weergegeven invloeden in onderstaande tabel zijn statistisch niet significant.

Tabel 8. Invloed van de aanwezigheid van flow binnen de nodus op het succespercentage van de DNAB.

		Diagnostisch			Totaal per categorie
		Wel	Beperkt beoordeelbaar	Niet	
Aanwezigheid intra-nodulaire flow	Nee	2 (100%)	0	0	2 (100%)
	Ja	30 (75%)	1 (2,5%)	9 (22,5%)	40 (100%)
	Niet codeerbaar	11 (91,7%)	1 (8,3%)	0	12 (100%)
Totaal aantal puncties		43 (79,6%)	2 (3,7%)	9 (16,7%)	54

Invloed van de aard van de nodus (solide of cysteus) op het succespercentage van de DNAB

Hieronder is de invloed van de aard van de nodus op de diagnostische uitkomst weergegeven (tabel 9). De succespercentages liggen erg dicht bij elkaar (respectievelijk 78,6% en 82,6%). In totaal was er bij 28 van de 54 nodi sprake van een solide nodus (51,8%), bij 23 van de 54 nodi was deze deels solide en deel cysteus (42,6%) en 3 van de nodi waren cysteus van aard (5,5%). Door middel van de Fisher's exact test is de significantiewaarde berekend welke uitkomst op $P = 0,278$. De weergegeven invloeden in onderstaande tabel zijn statistisch niet significant.

Tabel 9. Invloed van de aard van de nodus (solide of cysteus) op het succespercentage van de DNAB.

		Diagnostisch			Totaal per categorie
		Wel	Beperkt beoordeelbaar	Niet	
Echografische structuur nodus	Solide (<10% cysteus)	22 (78,6)	1 (3,5%)	5 (17,9%)	28 (100%)
	Deels solide-deels cyste (10-99%)	19 (82,6%)	0	4 (17,4%)	23 (100%)
	Cysteus (>99% cysteus)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0	3 (100%)
Totaal aantal puncties		43 (79,6%)	2 (3,7%)	9 (16,7%)	54

3.5 Het verschil in diagnostische uitkomst tussen naald A en naald B

Hieronder is te zien dat met het gebruik van naald B een hoger succespercentage (81,9%) werd verkregen dan bij het gebruik van naald A (73,3%) (tabel 10). In totaal is er van de 37 uitgevoerde DNAB's 15 keer met naald A geprikt (40,5%) en 22 keer met naald B (59,5%).

Door middel van de Fisher's exact test is de significantiewaarde berekend welke uitkomst op $P = 0,622$. De weergegeven verschillen in diagnostische uitkomst tussen naald A en naald B zijn statistisch niet significant.

Tabel 10. Het verschil in diagnostische uitkomst tussen naald A en naald B.

		Diagnostisch			Totaal per categorie
		Wel	Beperkt beoordeelbaar	Niet	
Gebruikte naald	Naald A	11 (73,3%)	0	4 (26,7%)	15 (100%)
	Naald B	18 (81,9%)	1 (4,5%)	3 (13,6%)	22 (100%)
Totaal aantal puncties		29 (78,3%)	1 (2,7%)	7 (19%)	37

4. Discussie-----

Echogeleide DNAB is wereldwijd een veelgebruikte methode om schildklier nodi te diagnosticeren⁶. Door DNAB kunnen er direct cellen vanuit de schildklier nodus worden verkregen welke voor analyse kunnen worden opgestuurd naar het anatomisch pathologisch laboratorium³. Hier wordt bekeken of het een maligne of benigne nodus betreft³. Het verkrijgen van voldoende aspiratiemateriaal is van belang om een juiste diagnose te kunnen stellen⁴.

DNAB heeft echter een grote beperking: het veelal verkrijgen van een niet-diagnostische uitkomst⁶. Bij het verkrijgen van een niet-diagnostische uitkomst is het herhalen van de DNAB wenselijk.

Naar aanleiding van de studie van Pessers is dit onderzoek uitgevoerd om inzicht te verkrijgen in de mogelijke invloed van de grootte van een nodus en verschillende echografische kenmerken op de diagnostische uitkomst. Daarnaast is er onderzocht of er een verschil bestaat in diagnostische uitkomst bij het gebruik van twee type naalden.

Algemeen valt op dat de resultaten binnen dit onderzoek vaak een andere uitkomst hebben dan de uitgangspunten, beschreven in de inleiding, deden vermoeden.

De resultaten van de invloed van de grootte en echografische kenmerken op de diagnostische uitkomst zijn statistisch niet significant, op de resultaten met betrekking tot de aan-/afwezigheid van een halo na ($P = 0,019$). Ook de verschillen in diagnostische uitkomst tussen naald A en naald B binnen deze studie zijn statistisch niet significant bevonden. Dit wil echter niet zeggen dat de gevonden resultaten in de praktijk niet bruikbaar zijn.

4.1 De invloed van de grootte van de nodus op de diagnostische uitkomst

Uit literatuur blijkt dat een grotere nodus de kans op een niet-diagnostische uitkomst verlaagt¹¹. De studie van Moon *et al* toont aan dat een grootte van 6 millimeter een statistisch significant verschil liet zien tussen niet-diagnostisch en diagnostisch verkregen materiaal ($P > 0,001$)¹¹. Dit correspondeert met de binnen dit onderzoek verkregen data. Zoals te zien is in de resultaten (tabel 1) was de uitslag van de punctie vaker niet-diagnostisch bij nodi groter dan 3 centimeter (30,4%) dan bij nodi tussen de 1-3 centimeter (6,7%). Bij nodi kleiner dan 1 centimeter is er uitsluitend diagnostisch materiaal verkregen (1 van 1) maar dit is, gezien het geringe aantal bevindingen, niet representatief.

4.2 De invloed van de echografische kenmerken van de nodus op de diagnostische uitkomst

Wanneer de nodus goed afgrensbaar was ($n=39$), werd een diagnostische uitkomst van 82,1% verkregen. Was deze matig afgrensbaar ($n=14$) dan werd een diagnostische uitkomst van 71,4% verkregen. Het lijkt makkelijker om diagnostisch materiaal te verkrijgen wanneer men de nodus goed kan onderscheiden. Dit correspondeert niet met de literatuur. Hierin is te vinden dat een maligniteit vaker een diagnostische uitkomst oplevert¹⁸. Een nodus die niet goed afgrensbaar is duidt vaak op een maligniteit¹⁴. Binnen deze studie is er echter het hoogste succespercentage verkregen bij nodi die goed afgrensbaar waren. Het is niet duidelijk waarom dit verschil met de literatuur is ontstaan. Een mogelijke verklaring is dat de gevonden resultaten statistisch niet significant waren waardoor deze op toeval berusten.

De aanwezigheid van septae lijkt de kans op een succesvolle DNAB nauwelijks te beïnvloeden. Het succespercentage van de DNAB binnen deze studie was 80,0% wanneer er geen septae aanwezig kwamen en 78,6% wanneer er wel septae aanwezig kwamen. In acht moet worden genomen dat er een onevenredige verdeling was in het aantal waarbij zich 40 nodi zonder septae presenteerden en 14 nodi met septae.

Binnen deze studie hebben zich veel meer heterogene nodi gepresenteerd (n=47) dan homogene nodi (n=7). Toch ligt het percentage succesvolle diagnostische uitkomst bij de homogene nodi hoger (85,7%) dan bij de heterogene nodi (78,7%). Wellicht komt dit doordat de kans op een maligniteit groter wordt naarmate de homogeniteit toeneemt. Uit eerdere studies is gebleken dat uit maligne laesies vaker een diagnostisch resultaat wordt verkregen¹⁸.

Het percentage succesvolle aspiraties ligt hoger bij nodi zonder aanwezigheid van centraal vocht (84,2%) dan bij nodi met aanwezigheid van centraal vocht (77,2%). Wellicht komt dit doordat vocht in het geaspireerde materiaal de diagnostische opbrengst verkleint. In de praktijk is het dan ook van belang dat het solide deel van de nodus wordt aangeprikt en niet het centrale vocht.

Nodi zonder micro-calcificaties (n=36) waren binnen dit onderzoek meer aanwezig dan nodi met micro-calcificaties (n=16). Het percentage succesvolle diagnostische uitkomst bij nodi zonder micro-calcificaties was lager (77,8%) dan bij nodi met micro-calcificaties (87,4%). De studie van Pessers toonde dezelfde uitkomst welke statistisch significant was ($P=0,05$)¹⁴. Dit resultaat werd echter niet verwacht aangezien een calcificatie mogelijk de aspiratie kan tegenwerken door blokkering van de naaldingang. Dit doordat calcificaties dense structuren zijn die moeilijk te penetreren zijn met een 22G/25G naald. Dit zou kunnen resulteren in onvoldoende verkregen diagnostisch materiaal^{4,8}. Maligne laesies leveren vaker een diagnostische uitkomst op¹⁸. De aanwezigheid van micro-calcificaties duidt vaak op een maligne laesie¹⁴. Hierdoor is te verwachten dat de aanwezigheid van micro-calcificaties de kans op een diagnostische uitkomst vergroot. Laesies met de aanwezigheid van micro-calcificaties zijn stugger van aard. Mogelijk komen de micro-calcificaties bij het aanprikken van de laesie in beweging en worden er hierdoor cellen los geschraapt binnen het weefsel welke opgezogen worden.

Er werden 28 DNAB's uitgevoerd waarbij de nodi geen halo hadden. Deze waren in 78,6% succesvol. Er waren 21 nodi met een hypo-echoïsche halo waarvan 90,4% een succesvolle diagnostische uitkomst had. Van de 5 hyper-echoïsche halo nodi was 40,0% succesvol. Uit deze studie is gebleken dat de aanwezigheid van een hypo-echoïsche halo de kans op een succesvolle DNAB verhoogd. Dit is mogelijk te verklaren doordat een hypo-echoïsche halo wijst op een maligne laesie en het succespercentage van maligne laesies ligt hoger dan die van benigne laesies^{14,18}.

In 40 van de 54 nodi was intra-nodulaire flow zichtbaar. Hiervan was 75,0% van de aspiraties succesvol tegenover 100% bij de 2 nodi zonder intra-nodulaire flow. Hier kan echter geen conclusie uit getrokken worden aangezien het aantal nodi zonder intra-nodulaire flow erg minimaal is. Wel werd uit de literatuur verwacht dat het succespercentage lager zou zijn wanneer er sprake is van intra-nodulaire flow. Namelijk wanneer bloed dominant aanwezig is in het cytologische materiaal spreekt men van inadequaat celmateriaal wat resulteert in een niet-diagnostische uitkomst^{6-8,11,12}. In het geval dat de aan- of afwezigheid van intra-nodulaire flow niet codeerbaar was, waren er geen beelden

beschikbaar ter beoordeling. In de praktijk is het van belang dat de flow binnen de nodus goed in beeld wordt gebracht zodat tijdens de punctie het solide deel kan worden aangeprikt waarbij de bijmenging van bloed wordt geminimaliseerd.

Met een verschil van 4,0% ligt het succespercentage van een DNAB van een solide nodus (78,6%) (n=28) erg dicht bij het succespercentage van de deels solide, deels cysteuze nodus (82,6%) (n=23). Vanwege het doel van het verkrijgen van celmateriaal en niet het verkrijgen van cysteus materiaal zou men kunnen verwachten dat een solide nodus vaker tot een succesvolle uitkomst leidt dan een deels solide - deels cysteuze nodus. Tevens is de solide nodus wat stugger dan de deels solide - deels cysteuze nodus. Hierdoor schraapt de naald waarschijnlijk meer cellen los. Het verkregen resultaat kan echter aan de hoeveelheid geïncubeerde deelnemers liggen.

Beschreven is dat het beleid, naast de klinische verdenking, sterk afhankelijk is van de verschillende echografische kenmerken. Dit is terug te vinden in de Landelijke richtlijnen. Wanneer deze studie voortgezet wordt en significante resultaten oplevert, kunnen deze bevindingen worden gebruikt om voor iedere patiënt een juist beleid betreffende de te ondergane behandelingen te kiezen.

4.3 Het verschil in diagnostische uitkomst tussen naald A en naald B

Ten tijde van de studie van Pessers werd bij het gebruik van naald A een succespercentage van 64,3% verkregen. Dit was echter het gemiddelde percentage wat werd behaald door alle radiologen en assistenten tezamen. Deze studie liet bij het gebruik van naald A een diagnostische uitkomst zien van 73,3%. Dit is mogelijk te verklaren door de opgedane ervaring van de Physician Assistant met het prikken. Bij het gebruik van naald B steeg het succespercentage naar 81,9% (n=22). Dit was te verwachten vanwege de kleinere diameter van naald B waardoor er minder snel bloed geaspireerd wordt. Ook de anticoagulantia coating van de naald zorgt ervoor dat het materiaal minder snel stolt en de naald niet verstopt raakt tijdens de DNAB. Daarnaast beschikt de naald over een doorzichtige bloedkamer waardoor men zicht heeft op het geaspireerde materiaal. Hierdoor kan men besluiten te stoppen met punteren wanneer deze kamer zich vult, waardoor de kans op stolsels afneemt.

Tabel 10. Het verschil in diagnostische uitkomst tussen naald A en naald B.

		Diagnostisch			Totaal per categorie
		Wel	Beperkt beoordeelbaar	Niet	
Gebruikte naald	Naald A	11 (73,3%)	0	4 (26,7%)	15 (100%)
	Naald B	18 (81,9%)	1 (4,5%)	3 (13,6%)	22 (100%)
Totaal aantal puncties		29 (78,3%)	1 (2,7%)	7 (19%)	37

4.4 Sterke punten binnen de studie

Het betreft een prospectieve studie. Hierdoor hebben de onderzoekers invloed gehad op de verschillende aspecten die in beeld gebracht dienden te worden en de omstandigheden waaronder de benodigde informatie werd verkregen. Hierdoor verkleint de kans op een vertekening van de resultaten.

Er zijn weinig studies gedaan naar de invloed van de verschillende echografische kenmerken en grootte van de nodus op de diagnostische uitkomst. Binnen dit onderzoek zijn de verschillende aspecten onderzocht en hiervan zijn de resultaten weergegeven. Op deze manier zijn de verschillende resultaten in één artikel te vinden.

Voorafgaand aan de studie is er overlegd met het pathologisch anatomisch laboratorium over de criteria die zij hanteren voor het beoordelen van het cytologisch materiaal. Hierdoor is voorkomen dat er onduidelijkheid ontstond bij de onderzoekers. Deze wisten precies wat er werd verstaan onder “niet-diagnostisch materiaal”.

Het onderzoek was erg consistent in opzet. Gedurende de gehele studie is er altijd gebruik gemaakt van dezelfde kamer waar het onderzoek werd verricht en hetzelfde echoapparaat. Daarnaast was te allen tijde één van de twee onderzoekers aanwezig en zijn alle patiënten door dezelfde Physician Assistant gepuncteerd.

Dit onderzoek heeft goedkeuring gekregen van de METOPP te Tilburg en is dan ook medisch ethisch verantwoord. Daarnaast betreft het een onderzoek waarbij de deelnemers gerandomiseerd zijn in groepen wat eventuele beïnvloeding van het onderzoek door de onderzoekers heeft doen voorkomen.

4.5 Beperkingen binnen de studie

Binnen deze studie waren er verschillende beperkingen.

Ten eerste was het aantal deelnemers beduidend lager dan oorspronkelijk werd geanticipeerd (54 versus 336). Een studie met een groter aantal deelnemers is nodig om de resultaten uit deze studie mogelijk te bevestigen. Momenteel is er van de 10 kruistabellen slechts in 1 kruistabel een statistisch significant resultaat gevonden.

Ten tweede is de beoordeling van de verschillende echografische kenmerken slechts door één onderzoeker uitgevoerd. Dit kan mogelijk hebben geresulteerd in een onjuiste interpretatie van de verschillende echografische kenmerken.

Helaas is het enkele malen voorgekomen dat er niet genoeg beeldmateriaal beschikbaar was om achteraf de verschillende kenmerken te kunnen beoordelen. Twee maal was er niet genoeg beeldmateriaal beschikbaar om de aanwezigheid van micro-calcificaties te kunnen beoordelen. 12 maal was er een tekort aan beeldmateriaal om te kunnen bepalen of er sprake was van de aanwezigheid van intra-nodulaire flow. Wanneer er materiaal ontbreekt om te beoordelen geeft het een vertekend beeld van de resultaten. Het is van groot belang dat er voldoende beeldmateriaal wordt verkregen om correcte conclusies te kunnen trekken.

5. Conclusie en aanbevelingen-----

5.1 Antwoord op de onderzoeksvraag

De onderzoeksvraag van deze studie luidt als volgt:

“Wat is de invloed van de grootte en de echografische kenmerken van de nodus* op de diagnostische uitkomst bij een cytologische schildklierpunctie én wat is het verschil in diagnostische uitkomst tussen het gebruik van naald A** en naald B** bij een cytologische schildklierpunctie?”

Deze studie laat zien dat de eerder gepubliceerde uitkomsten van onderzoeken naar de invloed van de grootte van de nodus op de diagnostische uitkomst gelijk zijn. Echter zijn de bevindingen binnen deze studie niet significant. Naarmate de diameter van de nodus toenam, nam het succespercentage van de DNAB af. Binnen de categorie 1-3 cm bedroeg het succespercentage 90% tegenover 65,2% bij nodi >3 cm.

Van de echografische kenmerken lagen de diagnostische uitkomsten veelal dicht bij elkaar. Zo bedroeg het succespercentage bij de aanwezigheid van septae 78,6% tegenover 80% wanneer deze niet aanwezig waren. Ook de succespercentages van een “solide” en “deels solide –deels cysteuze” nodus lagen erg dicht bij elkaar: 78,6% tegenover 82,6%.

Er zijn echter enkele uitzonderingen die erop wijzen dat zij wel degelijk invloed lijken te hebben op de diagnostische uitkomst. Zo zijn er meer nodi heterogeen (n=47) dan homogeen (n=7) maar resulteren zij wel veel vaker in een diagnostische uitkomst (85,7% tegenover 78,7%).

De aanwezigheid van een hypo-echoïsche halo lijkt de kans op een hoog succespercentage te vergroten. Bij aanwezigheid van een hypo-echoïsche halo bedroeg het succespercentage 90,4%. Wanneer er geen halo aanwezig was bedroeg dit percentage 78,6% en 40% bij de aanwezigheid van een hyper-echoïsche halo.

Het gebruik van de nieuwe naald B levert in 81,9% van de gevallen een diagnostisch biopt op. Naald A kent een succespercentage van 73,3 %. Uit de resultaten van een gelijktijdig uitgevoerde studie door Van den Berg, binnen het Jeroen Bosch Ziekenhuis, is bij een derde naald (naald C) een succespercentage behaald van 82,4%¹⁷.

5.2 Aanbevelingen

Naar aanleiding van dit onderzoek zijn er enkele aanbevelingen naar voren gekomen die nader onderzocht dienen te worden, wil men het succespercentage van de DNAB in de toekomst verhogen.

Binnen dit onderzoek is er één maal een nodus met een diameter <1cm geïnccludeerd. Dit is voor volgende onderzoeken niet aan te bevelen aangezien bekend is dat de kans dat er representatief diagnostisch materiaal wordt verkregen uit een nodus <1cm zeer klein is. Binnen dit onderzoek is er wel een diagnostische uitkomst verkregen echter dit kan liggen aan het geringe aantal deelnemers. Omdat het moeilijk is diagnostisch materiaal te verkrijgen uit een nodus <1cm, geeft het een vertekend beeld van het totale aantal verkregen diagnostische puncties. Wel zou er een onderzoek gestart kunnen worden met enkel nodi <1cm om de meest geschikte naald te kunnen benoemen.

Aangezien er binnen deze studie veel minder patiënten zijn geïnccludeerd dan oorspronkelijk werd geanticipeerd, zijn er overwegend niet-significante verschillen verkregen. Het is aan te bevelen om deze studie voort te zetten met het beoogde aantal proefpersonen om significante invloeden/verschillen aan te kunnen tonen.

Naast de invloed van de verschillende echografische kenmerken en de grootte wordt aanbevolen om het aspect maligne versus benigne mee te nemen in het onderzoek. Mogelijkerwijs wordt er eerder diagnostisch materiaal verkregen uit een maligne laesie dan uit een benigne laesie. Aangezien de echografische kenmerken kunnen duiden op een mogelijke maligniteit zou hiermee rekening gehouden kunnen worden bij de beslissing of een DNAB al dan niet herhaald dient te worden.

Het wachten op de uitslag van de DNAB duurt een week. De patiënt wordt een week na de DNAB terug verwacht op de polikliniek of bij de huisarts om de uitslag van het onderzoek in ontvangst te nemen. In het geval het een niet-diagnostische uitkomst betreft, en de patiënt terug moet komen voor een herhaling van de DNAB, dient hiervoor een nieuwe afspraak gemaakt te worden. Vaak gaat hier minstens één week overheen en moet de patiënt na uitvoering van de DNAB weer een week wachten op de uitslag. Aan te bevelen is om onderzoek te doen naar de invloed op het succespercentage bij aanwezigheid van een pathologisch medewerker (met microscoop) tijdens de uitvoering van de DNAB.

In de literatuur is beschreven dat er veelal atypisch weefsel wordt verkregen wanneer een herhaling van de DNAB plaatsvindt binnen 90 dagen. Hier is echter erg weinig onderzoek naar gedaan. Het is aan te bevelen om hier in de toekomst onderzoek naar te doen zodat een patiënt niet onnodig wordt belast met herhaalde puncties terwijl dit misschien voorkomen had kunnen worden. Wel is hierbij aan te bevelen dat de mogelijke gezondheidsrisico's van het wachten van 90 dagen wordt meegenomen in het onderzoek.

Binnen deze studie werden de verschillende echografische kenmerken door één persoon bestudeerd. Aanbevolen wordt dit, in het geval van een volgend onderzoek, door meerdere onderzoekers te laten controleren. Er kan namelijk sprake zijn van een interpretatiefout van de beelden wat mogelijk kan worden ondervangen met een grotere groep onderzoekers.

Een aanbeveling voor de praktijk is om een eenduidig protocol door te voeren waardoor de mogelijke inter-operationele verschillen tot een minimum beperkt worden. Een protocol zou mogelijkerwijs een verhoging het succespercentage van de DNAB tot gevolg kunnen hebben. Momenteel wordt binnen de afdeling Radiologie van het Jeroen Bosch Ziekenhuis door de verschillende radiologen en assistenten de DNAB niet op dezelfde manier uitgevoerd.

6. Literatuur-----

1. Werkgroep schildkliercarcinoom. Schildkliercarcinoom Landelijke richtlijn. Versie 1.1. (2007, June), [cited Juli 24, 2012]; Available from: www.oncoline.nl/schildkliercarcinoom
2. Velden C van de, Krieken J van, Mulder P de, Vermorken J. Houten: Oncologie. Bohn Stafleu van Loghum: 2005. p. 414.
3. Zhang J, Wang J. The diagnostic evaluation of fine needle aspiration cytology of thyroid and its clinical application. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology. (2012, Jun) 11(6), 317-319. doi: 10.1007/s10330-012-0982-0
4. Ogawa Y, Kato Y, Ikeda K, Aya M, Ogisawa K, Hirakawa K, et al. The value of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules: an assessment of its diagnostic potential and pitfalls. Surgery Today [serial on the Internet]. (2001), [cited December 6, 2012]; 31(2): 97-101. Available from: MEDLINE with Full Text.
5. Ramachandra L, Kudva R, Rao B, Agrawal S. A Comparative Study of Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) and Fine Needle Non-aspiration Cytology (FNNAC) Technique in Lesions of Thyroid Gland. Indian Journal Of Surgery [serial on the Internet]. (2011, Aug), [cited December 6, 2012]; 73(4): 287-290. Available from: Academic Search Premier.
6. Chung, J., Youk, J. H., Kim, J., Kwak, J. Y., Kim, E., Ryu, Y. H., & Son, E. J. (2012). Initially non-diagnostic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of thyroid nodules: Value and management. Acta Radiologica (Stockholm, Sweden : 1987), 53(2), 168. doi: 10.1258/ar.2011.110133
7. Lee M, Hong S, Chung W, Kwak J, Kim M, Kim E. Cytological results of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules: emphasis on correlation with sonographic findings. Yonsei Medical Journal [serial on the Internet]. (2011, Sep), [cited August 29, 2012]; 52(5): 838-8112. Available from: MEDLINE with Full Text.
8. Choi S, Han K, Yoon J, Moon H, Son E, Kwak J, et al. Factors affecting inadequate sampling of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Clinical Endocrinology [serial on the Internet]. (2011, June), [cited December 6, 2012]; 74(6): 776-782. Available from: MEDLINE with Full Text.
9. Choi Y, Hong S, Kwak J, Moon H, Kim E. Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second fine needle aspiration for thyroid nodules. Annals Of Surgical Oncology [serial on the Internet]. (2012, July), [cited December 6, 2012]; 19(7): 2304-2309. Available from: MEDLINE with Full Text.
10. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, Micheletti L, Tironi A, Rosei E, et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending

fine-needle aspiration cytology?. *Clinical Endocrinology* [serial on the Internet]. (2005, Dec), [cited December 6, 2012]; 63(6): 689-693. Available from: Academic Search Premier.

11. Moon H, Son E, Kim E, Yoon J, Kwak J. The diagnostic values of ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration in subcentimeter-sized thyroid nodules. *Annals Of Surgical Oncology* [serial on the Internet]. (2012, Jan), [cited December 6, 2012]; 19(1): 52-59. Available from: MEDLINE with Full Text.

12. Kuru B, Gulcelik N, Gulcelik M, Dincer H. The false-negative rate of fine-needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodules. *Langenbeck's Archives Of Surgery / Deutsche Gesellschaft Für Chirurgie* [serial on the Internet]. (2010, Feb), [cited December 6, 2012]; 395(2): 127-132. Available from: MEDLINE with Full Text.

13. Oertel Y. Fine-needle aspiration of the thyroid: technique and terminology. *Endocrinology & Metabolism Clinics Of North America* [serial on the Internet]. (2007, Sep), [cited December 2, 2012]; 36(3): 737. Available from: CINAHL with Full Text.

14. Pessers F. Kan de procedure van de echografisch geassisteerde dunne-naald aspiratie biopsie van schildkliernodi verbeterd worden? Een retrospectief onderzoek op een afdeling Radiologie. (2012, January), [cited November 25, 2012]; Available from: Jeroen Bosch Ziekenhuis

15. Urbaniak G, Plous S. Research Randomizer. 1997-2008; <http://www.randomizer.org/form.htm>

16. H. te Walvaart, Op de Hoogte. 2000: http://internet-extra.vumc.nl/communicatie/nieuws/OdH_archief/hoogte0002/mirador.html

17. Van den Berg, A. DNAB: succes door beeld of naald?: Fontys Paramedische Hogeschool; 2013

18. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Bellotti M, Lomuscio G. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses. *Cytopathology: Official Journal Of The British Society For Clinical Cytology* [serial on the Internet]. (2006, Oct), [cited May 28, 2013]; 17(5): 245-250. Available from: MEDLINE with Full Text.

Bijlagen

Bijlage I Patiënten informatie formulier

Comparison of outcome with three different needles in ultrasound assisted fine needle aspiration cytology (FNAC) of the thyroidal gland.

Vergelijking van de diagnostische uitkomst van drie verschillende naalden bij de echografisch geassisteerde dunne-naald aspiratie biopsie (DNAB) van de schildklier.

Patiënten informatie formulier

FAMA

Jeroen Bosch Ziekenhuis

Versie 4

December 2012

Vergelijking van de diagnostische uitkomst van drie verschillende naalden bij de echografisch geassisteerde dunne-naald aspiratie biopsie (DNAB) van de schildklier.

Patiënten informatie brief

Geachte heer/mevrouw,

Zojuist is u in de begeleidende brief de mogelijkheid geboden om deel te nemen aan een wetenschappelijke studie. In deze brief wordt uitgelegd wat deelname hieraan voor u betekent.

Tijdens onderzoek door uw huisarts of behandelend specialist is gebleken dat nader onderzoek van de uw schildklier wenselijk is. Dit onderzoek zal worden gedaan in de vorm van een echografie in combinatie met eventueel een cytologische punctie. Bij de punctie worden er via een dunne naald wat cellen van de schildklier opgezogen zodat ze beoordeeld kunnen worden onder een microscoop. Er is een standaard methode voor het aanprikken van de schildklier, maar dit levert niet altijd voldoende cellen op voor het laboratorium om te kunnen onderzoeken. Helaas moet het aanprikken van de schildklier dan herhaald worden om opnieuw te proberen om genoeg cellen te krijgen die beoordeeld kunnen worden. Mogelijk is, dat met het gebruik van een andere, dunnere naald, een beter resultaat wordt verkregen. De waarde van een andere naald zal echter eerst onderzocht moeten worden. Daarom willen wij de huidige naald vergelijken met twee andere naalden.

Voordat u besluit om al dan niet deel te nemen aan deze studie, is het belangrijk dat u de informatie in deze brief goed leest en begrijpt. Deze brief beschrijft het doel, de procedure van het onderzoek en mogelijke risico's en ongemakken die betrekking hebben op deze studie. Deelname is geheel vrijwillig. Uw deelname kan van nut zijn voor toekomstige patiënten als blijkt dat er met de nieuwe naalden meer cellen worden verkregen.

Het is niet nog bekend wat het resultaat met de nieuwe naalden zal zijn. Een mogelijk nadeel is dat we, net als bij het gewone schildklieronderzoek, niet genoeg cellen kunnen verzamelen. In dit geval zal u op een later tijdstip terug moeten komen voor een herhaling van de punctie.

Wat is het doel van het onderzoek?

Het doel van de studie is om de opbrengst van twee nieuwe naalden te vergelijken met de

naald die momenteel gebruikt wordt. Het betreft naalden met een kleinere diameter en speciale coating welke CE gecertificeerd zijn. Dit CE-keurmerk betekent dat de naalden voldoen aan EU-richtlijnen. De huidige naald is de BD Microlance 3 en deze wordt vergeleken met twee nieuwe naalden. Het gaat hierbij om de volgende twee naalden:

- Inrad 25Gx40 mm, anticoagulantia coating Procytin™
- B.Braun sterican 25Gx40 mm.

We willen kijken met welke naald we het beste cellen kunnen verkrijgen. Hiermee hopen we te kunnen voorkomen dat meerdere keren geprikt moet worden.

Wanneer komt u in aanmerking voor deelname?

Deelname aan deze studie is volledig vrijwillig. Iedereen, die door de huisarts of behandelend specialist naar de afdeling Radiologie van het Jeroen Bosch Ziekenhuis is doorverwezen voor een schildklierpunctie, komt in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek.

Hoe wordt de studie uitgevoerd?

Bij dit onderzoek komt u op uw rug op de onderzoekstafel te liggen. Hierbij wordt er een kussen onder uw hals gelegd zodat u met uw hoofd achterover gekanteld ligt. Eerst wordt er gel op de huid van de hals aangebracht waarna de schildklier in beeld wordt gebracht met behulp van een echoapparaat en wordt bepaald waar er geprikt gaat worden. Vervolgens worden huid en echokop ontsmet met alcohol. Daarna wordt de schildklier opnieuw in beeld gebracht en wordt uw schildklier aangeprikt. Met deze prik wordt geprobeerd om cellen af te nemen. Wanneer het duidelijk is dat na de eerste prik niet voldoende materiaal is verkregen, wordt er direct nogmaals geprikt. De prik is te vergelijken met een prik die u krijgt bij een bloedafname. Wanneer er voldoende materiaal verzameld lijkt te zijn, is het onderzoek klaar. U krijgt dan een pleister op de plaats waar er met de naald is geprikt. De totale onderzoekstijd bedraagt niet meer dan 30 minuten.

Na afloop van het onderzoek kan er mogelijk een kleine bloeditstorting (blauwe plek) ontstaan. Als de plek, waar met de naald is geprikt, gezwollen en rood wordt, moet u contact opnemen met uw huisarts.

Wanneer u voldoet aan de inclusiecriteria voor deze studie en u besluit om deel te nemen, zal u worden gevraagd een toestemmingsformulier te tekenen (informed consent formulier).

Er zullen 336 mensen deelnemen aan deze studie welke in 3 groepen verdeeld zullen worden van ieder 112 patiënten. Iedere groep patiënten zal geprikt worden met een andere naald. Het lot zal bepalen in welke groep iedere patiënt terecht komt en dus ook met welke naald geprikt gaat worden. Dit wordt gedaan met behulp van computersoftware. Deze gegevens zijn anoniem weergegeven in de computer en niet voor anderen dan de onderzoekers beschikbaar.

Wat betekent deelname aan deze studie voor u?

Aan het gebruikelijke onderzoek bij het pathologisch anatomisch laboratorium verandert niets. Deze wordt uitgevoerd zoals gebruikelijk is in het Jeroen Bosch Ziekenhuis. Zoals bij “het doel van het onderzoek” genoemd, gebruiken wij momenteel een “standaard” naald voor deze puncties. Als u meedoet aan deze studie wordt vooraf, door een computer bepaald, met welke naald de punctie wordt uitgevoerd.

Als blijkt dat er met één van de nieuwe naalden meer cellen verkregen worden, kunnen toekomstige patiënten met schildklieraandoeningen wellicht geholpen zijn.

Er is geen vergoeding verbonden aan deze studie bij deelname.

Wat zijn de andere mogelijkheden?

U heeft al een afspraak staan voor het aanprikken van de schildklier met behulp van de echo of anders zal uw arts dit voor u aanvragen. U kunt er voor kiezen om niet deel te nemen aan deze studie. In dat geval wordt u via het standaard protocol voor het uitvoeren van een dergelijke punctie geholpen. Dit houdt in dat er met de “standaard” naald in de schildklier zal worden geprikt om cellen af te nemen.

Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan het onderzoek?

Uw deelname aan deze studie is geheel vrijwillig. U kunt zich te allen tijde terugtrekken, ook tijdens de studie, zonder dat dit invloed heeft op de huidige of toekomstige behandeling waar u binnen of buiten het Jeroen Bosch ziekenhuis recht op hebt.

Uw studiearts kan uw deelname aan de studie op elk moment zonder toestemming stopzetten indien hij of zij meent dat dit in uw belang is of wanneer de studie vroegtijdig wordt stopgezet.

Bent u verzekerd wanneer u aan het onderzoek meedoet?

De stichting Jeroen Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch, heeft een verzekering afgesloten in verband met eventuele schade die u zou kunnen lijden als gevolg van uw deelname aan dit onderzoek. Het betreft de schade door overlijden of letsel dat zich openbaart gedurende de deelname aan dit onderzoek. Deze verzekering is een zogenaamde risico-verzekering, wat inhoudt dat de verzekering ongeacht of het onderzoek verwijtbaar onzorgvuldig is geweest, de schade door overlijden of letsel uit zal keren tot maximaal de daarvoor gestelde bedragen.

Het bedrag waarvoor de verzekering is gesloten is maximaal € 450.000,-- voor de schade per proefpersoon, met een maximum van € 3.500.000,-- voor de schade van alle proefpersonen tezamen die deelnemen aan het onderzoek, en € 5.000.000,-- voor de totale schade die zich per verzekeringsjaar bij proefpersonen heeft geopenbaard bij alle onderzoeken die opdrachtgever per verzekeringsjaar laat uitvoeren.

De verzekering dekt niet de:

- ◆ Aanspraken voor schade die zich openbaart bij nakomelingen als gevolg van een nadelige inwerking van medisch-wetenschappelijk onderzoek op het genetisch materiaal van proefpersonen.
- ◆ Aanspraken voor schade door aantasting van de gezondheid van de proefpersoon die zich ook zou hebben geopenbaard wanneer de proefpersoon niet aan het medisch-wetenschappelijk onderzoek had deelgenomen;
- ◆ Aanspraken voor schade waarvan het op grond van de aard van het medisch-wetenschappelijk onderzoek zeker of nagenoeg zeker is dat deze zich zou voordoen;
- ◆ Aanspraken voor schade die het gevolg is van het niet of niet volledig opvolgen van aanwijzingen en instructies door de proefpersoon, voor zover de proefpersoon daartoe in staat is.

De naam van de verzekeringsmaatschappij waar het onderzoek is verzekerd luidt:

Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.

Prinses Beatrixlaan 35

Postbus 90504

2509 LM Den Haag

Wat gebeurt er met uw gegevens?

Overeenkomstig met de Wet Bescherming Persoonsgegevens, zullen alle gegevens, die worden verzameld gedurende het onderzoek, vertrouwelijk worden behandeld. In alle registraties bent u slechts onder een codenummer bekend. Slechts degenen, die de sleutel van de code hebben (de onderzoekers), weten wie de persoon achter het codenummer is.

Vertegenwoordigers van bevoegde overheidsinstanties en de medisch-ethische commissie hebben allen toegang tot uw medisch dossier om de gegevens op juistheid te controleren. Uw identiteit zal echter vertrouwelijk blijven en niet aan derden bekend worden gemaakt. In publicaties of presentaties, naar aanleiding van dit onderzoek, zullen de gebruikte gegevens niet tot uw persoon herleidbaar zijn. De gegevens worden bewaard gedurende het onderzoek en na afloop vernietigd. Het verkregen celmateriaal tijdens het onderzoek zal volgens protocol worden bewaard in het Jeroen Bosch Ziekenhuis.

Omdat dit onderzoek geen consequenties heeft voor een eventuele verdere behandeling, zal uw huisarts of behandelend specialist niet geïnformeerd worden over uw deelname. Wel zal de uitslag van het onderzoek gecommuniceerd worden naar uw huisarts of behandelend specialist om een eventuele behandeling te starten.

Welk medisch-ethische toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?

METOPP Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen te Tilburg.

Wilt u verder nog iets weten?

Voor dit onderzoek is goedkeuring verleend door de medisch ethische toetsingscommissie van het ziekenhuis. Deze commissie houdt toezicht op onderzoek met mensen.

Wanneer u vragen heeft of iets wilt weten over het onderzoek, of als u een aan het onderzoek gerelateerd letsel hebt opgelopen, dan kunt u contact opnemen met:

Mevr. Drs. A. van Lieshout, radioloog in opleiding, 073-5532000, sein 7737

Of

Dhr. F.C.E.M. Pessers, Physician Assistant, 073-5532000, sein 7739

Wilt u liever uw vragen en/of klachten met een onafhankelijke arts bespreken, dan kunt u ook contact opnemen met dhr. Drs. N.C. Veltman, nucleair geneeskundige, 073-5532690, sein 8841. Dokter Veltman is zelf niet bij het onderzoek betrokken, maar is wel deskundig op het gebied van dit onderzoek.

Tekent u het toestemmingsformulier (informed consent formulier) wat bij het informatiepakket is toegevoegd pas nadat u de kans heeft gehad om uw vragen te stellen en deze naar tevredenheid beantwoord heeft gekregen.

Bij voorbaat willen wij u alvast hartelijk danken voor uw eventuele deelname.

Comparison of outcome with three different needles in ultrasound assisted fine needle aspiration cytology (FNAC) of the thyroidal gland.

Vergelijking van de diagnostische uitkomst van drie verschillende naalden bij de echografisch geassisteerde dunne-naald aspiratie biopsie (DNAB) van de schildklier.

Informed consent formulier

Ondergetekende verklaart het patiënten informatieformulier, behorend bij bovengenoemd onderzoek, te hebben gelezen en te begrijpen.

Hij/zij is daarnaast mondeling ingelicht over het onderzoek door de behandelend specialist en heeft de gelegenheid gekregen om alle vragen te stellen. Deze vragen zijn naar tevredenheid beantwoord.

Hij/zij verklaart geheel vrijwillig bereid te zijn om aan dit onderzoek deel te nemen.

Datum: _____

Plaats: _____

Naam patiënt: _____

Naam arts: _____

Handtekening patiënt:

Handtekening Physician Assistant:

Bijlage III Gemeten Variabelen

Geslacht	Leeftijd	Diagnostisch	Naald	Prikken	GrootteNodus	Afgrensbaarheid	Septae	HomogeenHeterogeen	CentraalVocht	MicroCalcificaties	Halo	Flow	Structuur
0	49	1	3	1	2	3	1	1	1	1	2	2	1
1	47	1	3	2	3	3	2	2	2	1	2	2	2
1	41	1	2	1	3	2	2	2	1	2	2	2	2
1	56	1	1	1	2	3	1	2	1	2	1	2	1
1	56	1	2	1	3	2	1	2	2	1	2	99	3
0	70	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1
1	57	1	1	2	3	2	1	2	2	1	2	99	3
1	57	1	2	1	2	3	1	2	1	2	1	2	1
1	64	1	1	2	2	3	1	2	2	1	2	99	2
1	64	1	1	1	2	2	1	2	2	1	1	99	2
1	62	1	2	1	3	3	2	2	2	2	1	2	2
1	51	1	2	1	2	3	1	2	2	1	1	2	2
0	73	0	1	1	3	3	1	2	2	1	1	2	2
1	52	0	2	2	3	2	2	2	2	1	1	2	2
1	57	1	3	9	2	3	1	2	1	2	1	2	1
1	57	1	1	9	2	3	1	2	1	2	1	2	2
0	69	0	3	1	2	2	1	2	2	1	1	2	2
1	58	1	2	1	2	3	2	2	2	1	1	1	2
1	58	1	1	2	2	3	2	2	2	1	1	99	2
1	55	1	3	2	2	3	1	2	2	1	1	99	2
1	55	1	3	1	2	3	1	2	2	2	1	2	2
1	50	0	1	1	3	3	1	2	2	2	3	2	1
1	67	1	2	1	3	3	1	2	2	1	2	2	1
1	33	1	2	1	2	3	2	2	2	1	1	2	1
1	37	1	2	1	2	3	1	2	2	1	2	2	2
1	37	1	1	9	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1	53	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1
1	53	1	2	1	2	2	1	2	2	2	3	99	1
0	74	2	3	2	2	2	1	2	2	1	2	99	1
0	47	1	1	2	2	3	1	1	1	1	2	1	1
0	47	1	1	1	3	3	1	2	2	2	2	2	1
1	51	2	2	1	3	3	1	2	2	2	1	2	3
1	51	1	2	1	2	2	1	2	1	2	1	99	1
1	47	1	2	2	3	3	2	2	2	1	1	2	2
1	44	1	2	1	2	3	2	2	2	2	2	2	1
1	45	1	2	1	3	2	2	2	2	1	1	2	2
0	73	1	3	1	3	3	1	2	1	2	3	2	2
1	41	1	3	1	2	3	1	2	1	1	1	99	2
1	56	1	3	2	2	3	2	2	2	1	2	2	2
1	33	1	3	2	2	3	1	2	2	1	1	2	1
1	42	0	1	2	3	3	2	2	2	1	3	2	1
1	60	1	3	1	3	3	1	2	1	1	2	2	1
1	43	1	2	1	3	3	1	2	2	1	2	2	1
1	18	1	2	1	2	3	1	2	2	1	1	99	2

1	18	1	2	1	2	3	1	2	2	1	2	2	1
1	62	1	3	2	3	3	1	2	2	2	2	2	1
1	50	0	2	2	3	3	1	2	1	99	3	2	1
1	73	1	3	1	2	2	1	2	2	99	1	99	1
1	73	0	2	1	3	3	1	2	1	1	2	2	1
1	58	1	3	2	3	3	1	2	1	1	2	2	1
1	56	1	3	2	3	3	1	1	1	1	2	2	1
1	43	0	3	2	3	3	1	1	1	1	1	2	1
1	50	0	1	1	2	2	2	2	2	1	1	2	2
1	57	1	1	1	2	3	1	1	1	1	1	2	1

Bijlage IV Code boek SPSS

	Variabele	Meet-niveau	Omschrijving	Antwoord	Code	Label
--	-----------	-------------	--------------	----------	------	-------

Afhankelijke variabelen

1	Geslacht	nominaal	Geslacht patiënt	man	0	man
				vrouw	1	vrouw
2	Leeftijd	ratio	Leeftijd patiënt	getal	zoals ingevuld	-
3	Diagnostisch	nominaal	Diagnostisch of niet	optie 1	0	niet diagnostisch
				optie 2	1	diagnostisch

Onafhankelijke variabelen

Protocol

4	Naald	nominaal	Diameter van punctienaald	optie 1	A	22G
				optie 2	B	25G
				optie 3	C	25G

Nodus

5	Grootte	ordinaal	Diameter nodus	optie 1	1	< 1cm
				optie 2	2	1-3cm
				optie 3	3	> 3cm
				optie 4	99	onbekend
6	Afgrensbaarheid	nominaal	Afgrensbaarheid van de nodus	optie 1	1	vrijwel niet afgrensbaar
				optie 2	2	matig afgrensbaar
				optie 3	3	goed afgrensbaar
				optie 4	99	onbekend
7	Septae	nominaal	Zijn er septae aanwezig?	optie 1	1	nee
				optie 2	2	ja
				optie 3	99	onbekend
8	Homo-/heterogeen	nominaal	Is de nodus homogeen of heterogeen?	optie 1	1	homogeen
				optie 2	2	heterogeen
				optie 3	99	onbekend
9	Centraal vocht	nominaal	Is er centraal vocht	optie 1	1	nee

			aanwezig in de solide nodus?	optie 2	2	ja
				optie 3	99	Onbekend
10	Micro-calcificaties	nominaal	Is er sprake van aanwezigheid van micro-calcificaties?	optie 1	1	nee
				optie 2	2	ja
				optie 3	99	onbekend
11	Halo	nominaal	Is er sprake van aanwezigheid van een halo?	optie 1	1	nee
				optie 2	2	hypo-echoïsch
				optie 3	3	hyper-echoïsch
				optie 4	99	onbekend
12	Flow	nominaal	Intra-nodulaire flow	optie 1	1	nee
				optie 2	2	ja
				optie 3	99	onbekend
13	Structuur	nominaal	Echografische structuur nodus	optie 1	1	Solide (<10% cysteus)
				optie 2	2	Deels solide - deels cyste (10-99%)
				optie 3	3	Cysteus (>99% cyste)



B3 Beoordelingsformulier projectvoorstel

Naam studenten: **Miriam Verduijn & Anne van den Berg**
Studentnummer:
Titel Project: **Vergelijkende studie van drie naalden in combinatie met een retrospectieve analyse van de bijbehorende echografische beelden, ter verbetering van de cytologische opbrengst bij de echografisch geassisteerde dunne-naald aspiratie biopsie (DNAB) van de schildklier**
Naam begeleider: **Lambert Baken**
Naam interne beoordelaar: **Lydia Willemse**
Datum beoordeling: **20 nov. 2012. Formele "GO" gegeven op 7 november j.l.**

- | | | |
|----|---|--------|
| 1 | Het projectvoorstel is opgesteld volgens het format (max 350 – 400 woorden) | JA/NEE |
| 2 | Spelling en taalgebruik zijn correct | JA/NEE |
| 3 | Het projectvoorstel sluit aan bij actuele en relevante ontwikkelingen binnen het domein van de handelingspraktijk | JA/NEE |
| 4 | De probleemstelling is voldoende helder geformuleerd | JA/NEE |
| 5 | Er is een heldere probleemanalyse (uitgangspunten, onderscheid hoofd- en bijzaken, hypothese) | JA/NEE |
| 6 | In de probleemanalyse wordt onderscheid gemaakt tussen feiten en meningen | JA/NEE |
| 7 | Uit projectvoorstel en probleemstelling blijkt maatschappelijke en paramedische relevantie | JA/NEE |
| 8 | Op basis van de probleemstelling kan een concrete, relevante en beantwoordbare vraagstelling geformuleerd worden voor het onderzoek | JA/NEE |
| 9 | De gebruikte bronnen zijn representatief en actueel | JA/NEE |
| 10 | De gebruikte argumentatie is steekhoudend en verantwoord | JA/NEE |

BEOORDELING

Handtekening
beoordelaar

GO !

Bijlage VI Goedkeuring projectplan

B4 Beoordelingsformulier projectplan

Naam: Miriam Verduijn

Studentnr:

Datum: 15 mei 2013

Titel: Diagnostische opbrengst DNAB

Algemeen

- Spelling en taalgebruik zijn correct

ja / nee

Inleiding (Probleemomschrijving en probleemstelling)

- De probleemomschrijving is voldoende helder geformuleerd

ja / nee

- Uit de probleemomschrijving, blijkt de maatschappelijke en paramedische relevantie

ja / nee

- Op basis van de probleemstelling wordt een concrete en relevante vraagstelling (of meerdere) geformuleerd met eventueel sub vragen

ja / nee

Doelstelling

De doelstelling is:

- Voldoende helder en concreet geformuleerd

ja / nee

- Relevant voor een gekozen doelgroep binnen de (paramedische) beroepspraktijk

ja / nee

- Praktisch uitvoerbaar

ja / nee

- Haalbaar binnen de tijd

ja / nee

Methode

-Er wordt voldoende inzicht gegeven in soorten activiteiten en soorten bronnen voor het uitvoeren van het onderzoek en het tot stand komen van het product

ja/ nee

-De uitkomstmaten worden beschreven

ja/ nee

-De gebruikte meetinstrumenten worden beschreven en de gemaakte keuzes beargumenteerd.

ja/ nee

-De deelnemers worden beschreven inclusief in- en exclusiecriteria

ja/ nee

-De beoogde analyse wordt beschreven en beargumenteerd

ja/ nee

-Er is een ethische paragraaf toegevoegd (uitzondering: literatuurstudie)

ja/ nee

Projectproduct (indien van toepassing)

Het projectproduct:

- Sluit aan bij de probleemstelling, vraagstelling en doelstelling

ja / nee

- Is bruikbaar voor de gekozen doelgroep

ja / nee

- Sluit aan bij de wens van de opdrachtgever

ja / nee

- De producteisen zijn nauwkeurig omschreven

nvt



Tijdpad

- Het tijdpad geeft voor het project als geheel een globale fasering en tijdbesteding en voor de eerstkomende weken een steeds gedetailleerdere invulling **ja / nee**
- In de tabel zijn belangrijke momenten (typografisch opvallend) vastgelegd, (bv. contactmomenten, inlevermomenten e.d.) **ja / nee**
- In het tijdpad wordt al een globale invulling gegeven van de taakverdeling bij de geplande activiteiten **ja / nee**

Begrote kosten

Er wordt een helder inzicht gegeven in:

- De te verwachten soorten kosten qua geld en uren **ja / nee**
- De verdeling van deze kosten (projectleider, student, opleiding) **ja / nee**

Literatuur

- Gebruikte en geplande literatuur is specifiek en in voldoende omvang genoemd **ja / nee**
- Er wordt verwezen naar relevante en recente literatuur **ja / nee**
- Literatuurverwijzingen, in lopende tekst en in literatuurlijst, worden gegeven volgens de Schrijfwijzer (Wouters 2012) **ja / nee**

Toelichting:

Zie de opmerkingen zoals deze zijn geplaatst bij het "officieuze" document en zoals besproken.

Alle punten onder B3.1 tot en met B3.8 moeten met 'ja' beantwoord zijn om een voldoende voor het project te krijgen. De begeleider bespreekt met de student op welke punten wijzigingen nodig zijn.

Beoordeling:

Voldoende

Naam beoordelaar:

Lydia Willemse

Lydia Willemse

Datum + Handtekening

15 mei 2013

[Handtekening]