

# Management of indeterminate thyroid nodules: changing the paradigm



foto: Barbra Verbij©

**E.J. de Koster, MD, PhD**

Maart 6, 2025  
Universiteit Leiden

*Promotores:*

Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD  
Prof. W.J.G. Oyen, MD, PhD

*Co-promotor:*

D. Vriens, MD, PhD

## Introductie

De incidentie van schildkliernoduli en het gedifferentieerd schildkliercarcinoom nemen toe door het toenemende gebruik van gevoelige beeldvormende technieken. Omdat het risico op een maligniteit in schildkliernoduli laag blijft (<10%), is een nauwkeurige diagnostische workup vereist. Deze begint met een echografie en cytologie (FNAC) met onderverdeling volgens de Bethesda classificatie. Bij nodi met niet-conclusieve cytologie (d.w.z. Bethesda classificatie III en IV) werd traditioneel gezien hierna een hemithyreoidectomie uitgevoerd om een definitieve diagnose te verkrijgen. Om het risico op maligniteit

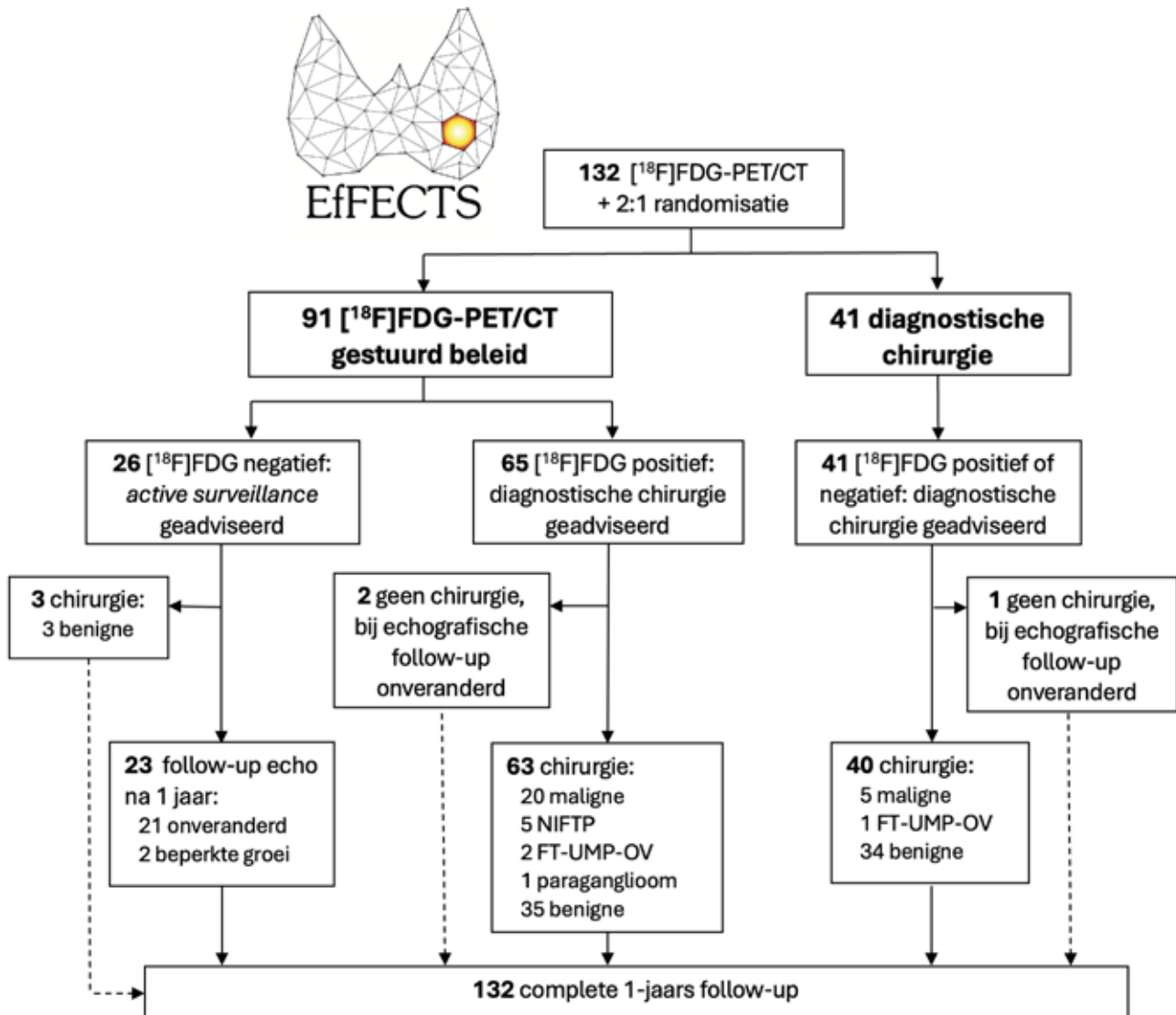
preoperatief beter te stratificeren en onnuttige (chirurgische) behandeling te voorkomen, kunnen verschillende aanvullende diagnostische technieken worden overwogen, waaronder [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT en moleculaire diagnostiek (MD).

In de evaluatie van geavanceerde diagnostische strategieën zal een hoger *level of evidence* worden bereikt wanneer we focussen op het klinisch nut van een test, oftewel de mate waarin het gebruik van een diagnostische test de gezondheidsuitkomsten verbetert in vergelijking met het huidige beste alternatief, en zijn maatschappelijke effectiviteit in plaats van alleen op de diagnostische nauwkeurigheid. Dit is vergelijkbaar met de gestandaardiseerde, stapsgewijze fasen in therapeutisch (geneesmiddelen)onderzoek. Het doel van dit proefschrift was om de diagnostiek van Bethesda classificatie III en IV schildkliernodi te optimaliseren en het aantal niet bijdragende medische handelingen te verminderen, waaronder niet-nuttige diagnostiek en oncologisch gezien niet-bijdragende diagnostische schildklieroperaties voor benigne nodi, ten behoeve van zowel de individuele patiënt als onze gezondheidszorg vanuit een maatschappelijk perspectief.

## EFFECTS trial

Het proefschrift is voornamelijk opgebouwd rond de resultaten van de *Efficacy of [<sup>18</sup>F]FDG-PET in Evaluation of Cytological indeterminate Thyroid nodules prior to Surgery (EfFECTS)* trial, een drievoudig geblindeerde, gerandomiseerd-gecontroleerde Nederlandse multicenter studie die de implementatie van [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT

onderzocht als *rule-out* test in de diagnostische work-up van Bethesda III en IV schildkliernodi. Aan de trial namen 132 patiënten deel uit 15 Nederlandse ziekenhuizen die reeds gepland waren voor diagnostische chirurgie voor een Bethesda III of IV schildkliernodus. Zij ondergingen allen een partial-body [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT van de hals die primair visueel werd beoordeeld, en werden vervolgens 2:1 gerandomiseerd tussen een [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT-gestuurde groep en een groep met een standaard chirurgisch beleid (figuur 1). De EFFECTS trial is gebaseerd op eerder werk van onze onderzoeksgroep: een prospectieve studie uit 2006 die demonstreerde dat middels [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT met 100% sensitiviteit een schildkliermaligniteit kon worden uitgesloten in 44 patiënten met een schildkliernodus met niet-conclusieve cytologie, een meta-analyse uit 2011 van zes eerdere studies die een 95% gepoolde sensitiviteit presenteerde voor [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT, toenemend tot 100% voor nodi groter dan 15 mm, en tot slot een kosteneffectiviteitsstudie uit 2014 waarin we over een horizon van vijf jaar lieten zien dat een [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT-gestuurd beleid het aandeel niet-nuttige diagnostische schildklieroperaties voor benigne nodi kosteneffectief kan reduceren van ~ 75% tot ~ 40%, met een verwachte daling in kosten en behoud van kwaliteit van leven (1-3). Nadat deze en andere studies de oncologische veiligheid van [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT in schildkliernodi met niet-conclusieve cytologie bevestigde, werd het potentieel van [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT wel erkend door internationale richtlijnen, maar het routine gebruik van [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT werd niet



Figuur 1. Flowchart EFFECTS trial. NIFTP, noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; FT-UMP-OV, follicular tumor of unknown malignant potential, oncocyctic variant.

aanbevolen omdat gerandomiseerde studies die het effect op patiëntuitkomsten valideerden, nog ontbraken. En dus werd de EFFECTS trial ontworpen, mede mogelijk gemaakt door een beurs van het KWF.

### Halvering van aantal onnodige operaties

Een  $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET/CT-gestuurd beleid verminderde het aantal diagnostische operaties voor goedaardige nodi met 40% (95% CI, 28%-53%): 48% (33%-63%) bij niet-oncocyttaire nodi en 13% (2%-40%) bij oncocytaire

nodi (d.w.z. Bethesda IV cytologie verdacht voor een oncocytaire folliculair neoplasma,  $p=0.02$ ) (4). Er werden geen kwaadaardige of borderline tumoren gevonden bij patiënten die *active surveillance* ondergingen na een  $[^{18}\text{F}]$ FDG negatieve scan (figuur 1). Met een sensitiviteit van 94.1% (95% CI, 80.3%-99.3%) en een negatief voorspellende waarde van 95.1% (83.5%-99.4%) was visuele beoordeling van  $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET/CT bovendien een nauwkeurige *rule-out* test. Met een specificiteit van 39.8% (95% CI, 30.0%-50.2%) is de

techniek niet bruikbaar als *rule-in* test. Zoals verwacht op basis van eerdere literatuur, differentieerde  $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET/CT niet bij nodi met oncocytaire cytologie: op één na waren alle 31 onderzochte oncocytaire nodi visueel  $[^{18}\text{F}]$ FDG positief; ofwel, slechts 3% had een goedaardige uitslag (*benign call rate*, 95% CI, 0.1%-16.7%). Bij niet-oncocyttaire nodi was de *benign call rate* 39.6% (30.0%-49.8%); dus een klinisch bruikbaar resultaat in ongeveer vier op de tien patiënten die met dit doel een  $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET/CT ondergingen.

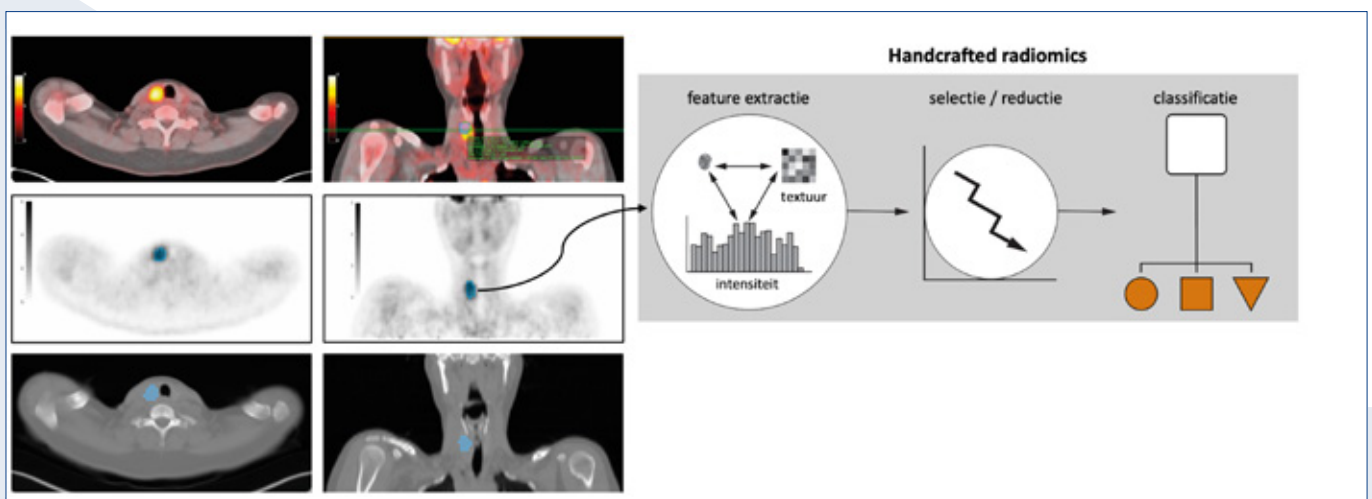
Aanvullend werden de [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT beelden kwantitatief geanalyseerd op basis van de *standardized uptake value* (SUV) en radiomics (figuur 2) (5). Hierbij werden alleen de 123 patiënten geïnccludeerd waarvan de [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT-scan strikt volgens de EANM-richtlijnen was verricht. Met behulp van ROC curves werden SUV-afkapwaarden bepaald waarbij een kwaadaardig/ borderline neoplasma betrouwbaar werd uitgesloten ( $\geq 95\%$  sensitiviteit). Deze analyses toonden aan dat kwantitatieve beoordeling van [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT ook nauwkeurig een schildkliermaligniteit kan uitsluiten in Bethesda III/IV schildkliernodi. Bij  $SUV_{max}$  en  $SUV_{max}$ -ratio afkapwaarden van 2.1 g/mL en 1.2, was de sensitiviteit van [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT 95.8% (95% CI, 78.9%-99.9%) bij niet-oncocyttaire nodi. Bij oncocyttaire schildkliernodi moeten hogere SUV-afkapwaarden worden gehanteerd om het rule-out potentieel in deze laesies te optimaliseren. Bij  $SUV_{max}$  en  $SUV_{max}$ -ratio afkapwaarden van 5.2 g/mL en 3.4 werd een 100% sensitiviteit (95% CI, 66.4%-100%) gevonden. Als deze afkapwaarden in

toekomstige studies extern kunnen worden gevalideerd, kan kwantitatieve [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT beoordeling ook een nuttige *rule-out* test bieden voor oncocyttaire schildkliernodi. Radiomic analyse werd uitgevoerd op de 84 (68%) [<sup>18</sup>F]FDG positieve nodi met behulp van 107 geëxtraheerde radiomic kenmerken van [<sup>18</sup>F]FDG-PET en low-dose CT-beelden, elastische netregressiemodellen welke werden getraind in een twintig keer herhaalde willekeurige splitsing met inbegrepen dimensiereductie. Helaas droeg deze analyse niet bij aan de aanvullende differentiatie van de [<sup>18</sup>F]FDG positieve nodi: de gemiddelde oppervlakte onder de ROC-curve bedroeg 0.445 (95% CI, 0.290-0.600) voor het PET model.

### Kosteneffectief met behoud van kwaliteit van leven

Een nieuwe kosteneffectiviteitsstudie werd uitgevoerd met de in de *EFFECTS* trial geobserveerde 1-jaars maatschappelijke kosten en gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven (*health-related quality of life*, HRQoL) van een [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT gestuurd beleid in vergelijking

met diagnostische chirurgie. Het 1-jaarsverschil in totale maatschappelijke kosten was -€4.500 (-€9.200 tot €150,  $p=0.06$ ). Het verschil in HRQoL (uitgedrukt in *quality-adjusted life years*, QALYs) was 0.019 (-0.045 tot 0.083) na één jaar ( $p=0.57$ ). Deze 1-jaars data werden geëxtrapoleerd met behulp van een Markov model met twaalf gezondheidstoestanden om de levenslange kosteneffectiviteit te schatten. Het levenslange kostenverschil was -€9.900 (-€23.100 tot €3.200,  $p=0.14$ ) en het verschil in QALYs was 0.402 (-0.581 tot 1.385,  $p=0.42$ ). Een door [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT gedreven work-up was met lagere kosten en een stabiele kwaliteit van leven vrijwel zeker de meest kosteneffectieve strategie (6). Wanneer in meer detail naar de HRQoL werd gekeken, toonde multivariate analyse aan dat de HRQoL gedurende het eerste jaar stabiel bleef bij patiënten die *actieve surveillance* ondergingen na een negatieve [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT (7). Daarentegen rapporteerden patiënten die diagnostische chirurgie ondergingen voor een



**Figuur 2. Kwantitatieve [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT beoordeling en bepaling van het volume-of-interest voor de radiomic analyse.** Transversale en coronale [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT, maximum intensity projection (MIP) en low-dose CT beelden van een patiënt met een solitaire, [<sup>18</sup>F]FDG positieve, Bethesda III schildkliernodus van 30 mm in de rechter schildklierkwab, met een  $SUV_{max}$  van 9.7 g/mL.

histopathologisch goedaardige nodus zowel tijdelijke als blijvende HRQoL verslechtingen, inclusief cognitieve achteruitgang ( $p=0.01$ ) en fysieke beperkingen zoals cosmetische klachten ( $p=0.02$ ). Zij rapporteerden wel verbeterde strumaklachten ( $p<0.001$ ) en verminderde angst ( $p=0.04$ ) in de loop van de tijd. Angst nam ook af ( $p=0.05$ ) bij patiënten met kwaadaardige histopathologie.

### Competitief met mutatieanalyse

Voor zover bekend voor de eerste keer ooit, vergeleken wij de diagnostische nauwkeurigheid van [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT en moleculaire diagnostiek (MD), een techniek die globaal veel terrein wint als diagnosticum. MD werd uitgevoerd op cytologie en indien nodig aanvullend op histopathologische preparaten met behulp van lokaal ontwikkelde *next-generation sequencing* panels voor somatische mutaties, genfusies en *copy number alterations*. Met respectievelijk 80% (95% CI, 61%-92%) en 93% (78%-99%) sensitiviteit, en een 57% (47%-66%) en 32% (24%-42%) benign call rate, waren MD en [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT beide nauwkeurige en nuttige testen om een maligniteit uit te sluiten bij Bethesda III/IV nodi (8). Bij oncocytaire nodi was MD de superieure techniek met een sensitiviteit van 88% (95% CI, 47%-100%) en *benign call rate* van 38% (21%-58%), hoewel verder externe validatiestudies nog noodzakelijk zijn (8). In oncocytaire nodi vormen niet de gebruikelijke puntmutaties of genfusies de belangrijkste genetische drijfveer in de tumorigenesis, maar *copy number alterations* (veranderingen in aantallen kopieën van stukjes DNA of hele chromosomen) met bijna volledige haploidisering van het genoom tot gevolg (9). Hoewel [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT en MD complementair waren (63% concordante uitslagen), werden de voordelen van hun gecombineerd

gebruik beperkt geacht wanneer we de bijbehorende therapeutische consequenties afwogen. Het gecombineerd gebruik van beide testen zou daarom niet routinematig moeten worden aanbevolen. Tot slot exploreerden we waarom zoveel benigne Bethesda III/IV [<sup>18</sup>F]FDG (vals-)positief waren. Middels immuunhistochemie toonden we aan dat maligne nodi en [<sup>18</sup>F]FDG positieve benigne nodi vergelijkbare overexpressie laten zien van eiwitten die gerelateerd zijn aan [<sup>18</sup>F]FDG opname (10). Daarnaast vonden we meer MD positieve nodi in de groep met [<sup>18</sup>F]FDG positieve benigne nodi (25/59, 42%, inclusief 11 (44%) geïsoleerde RAS mutaties) dan in de groep met de [<sup>18</sup>F]FDG negatieve benigne nodi (7/30, 19%,  $p=0.02$ ). Hieruit hypothetiseren we dat de verschillen in [<sup>18</sup>F]FDG-opname in goedaardige nodi kunnen worden verklaard door mogelijke (pre-)maligne moleculaire veranderingen in deze nodi (8).

### Conclusies

Door het hoogste *level of evidence* voor de eerste keer te leveren, concludeerde dit proefschrift dat [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT een nauwkeurige, oncologisch veilige, en kosteneffectieve *rule-out* test is die de klinische praktijkvoering voor Bethesda III/IV schildkliernodi kan veranderen door vermindering het aantal niet-nuttige diagnostische hemithyreïdectomieën met 40%-48%. Het wordt geadviseerd [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT alleen toe te passen in niet-oncocytaire nodi om een optimaal therapeutisch nut te hebben. De resultaten van de *EFFECTS* trial zijn inmiddels opgenomen in de nieuwste Nederlandse Richtlijn Schildklierkarcinoom (sept 2024).

Het volledige proefschrift is in te zien en als PDF te downloaden via: <https://www.publicatie-online.nl/publicaties/lisannedekoster> ♦

### Referenties

1. de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, et al. 18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47:770-5
2. Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, et al. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. *Cancer*. 2011;117:4582-94. <https://doi.org/10.1002/cncr.26085>
3. Vriens D, Adang EM, Netea-Maier RT, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET/CT for cytologically indeterminate thyroid nodules: a decision analytic approach. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99:3263-74. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3483>
4. de Koster EJ, de Geus-Oei LF, Brouwers AH, et al. [(18)F]FDG-PET/CT to prevent futile surgery in indeterminate thyroid nodules: a blinded, randomised controlled multicentre trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:1970-84. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05627-2>
5. de Koster EJ, Noortman WA, Mostert JM, et al. Quantitative classification and radiomics of [(18)F]FDG-PET/CT in indeterminate thyroid nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:2174-88. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05712-0>
6. de Koster EJ, Vriens D, van Aken MO, et al. FDG-PET/CT in indeterminate thyroid nodules: cost-utility analysis alongside a randomised controlled trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:3452-69. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05712-0>

- org/10.1007/s00259-022-05794-w
7. de Koster EJ, Husson O, van Dam E, et al. Health-related quality of life following FDG-PET/CT for cytological indeterminate thyroid nodules. *Endocr Connect.* 2022;11:e220014. <https://doi.org/10.1530/EC-22-0014>
  8. de Koster EJ, Morreau H, Bleumink GS, et al. Molecular Diagnostics and [(18)F]FDG-PET/CT in Indeterminate Thyroid Nodules: Complementing Techniques or Waste of Valuable Resources? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2024;34:41-53. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0337>
  9. de Koster EJ, Corver WE, de Geus-Oei LF, et al. A clinically applicable molecular classification of oncocytic cell thyroid nodules. *Endocrine-related cancer.* 2023;30. <https://doi.org/10.1530/ERC-23-0047>
  10. de Koster EJ, van Engen-van Grunsven ACH, Bussink J, Frielink C, et al. [(18)F]FDG Uptake and Expression of Immunohistochemical Markers Related to Glycolysis, Hypoxia, and Proliferation in Indeterminate Thyroid Nodules. *Mol Imaging Biol.* 2023;25:483-94. <https://doi.org/10.1007/s11307-022-01776-4>



### Find a guideline

Search key word, example: sodIun FluorIde



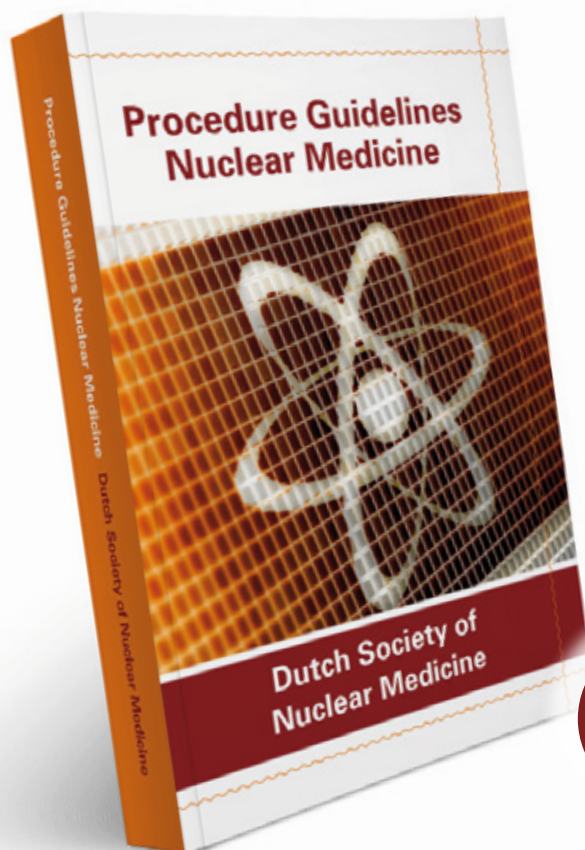
### Contents

**These procedure guidelines describe almost all common patient investigations and therapies that are carried out by a department of nuclear medicine.**  
The emphasis is on the quality of the procedures as well as the necessary equipment, radiopharmaceuticals and describes physical and pharmaceutical aspects used in nuclear medicine.

[read the introduction >](#)

**guidelinesnuclearmedicine.com**

digitaal beschikbaar  
voor leden van NVNG



ISBN:	ISBN 978-90-78876-09-0
Uitgever:	Kloosterhof Neer B.V.
Omvang:	780 pagina's
Uitvoering:	garengenaaid
Prijs:	€ 53 (leden NVNG excl. verzendkosten)
	€ 79,50 (excl. verzendkosten)

**€ 53**

(voor leden NVNG)