

Supplementary Material

Andersen TV et al. Spinal Needles versus Conventional Fine Needles for Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration Biopsy from Thyroid Nodules – a Protocol for a Multicentre Randomised Clinical Trial

Table of Contents

Part 1 - Steering Committee	2
Part 2 - Study design	2
Part 3 – Other methodologies	3
A. FNAB technique.....	3
B. NRS score	5
C. Cytology classification.....	6
D. Histology classification.....	8
Part 4 - Statistical Analysis Plan (SAP)	9
1. Introduction	10
1.1 Background and rationale	10
1.2 Objectives.....	10
2. Study Methods.....	11
2.1 Trial design.....	11
2.2 Randomization	11
2.3 Sample size.....	11
2.4 Framework.....	11
2.5 Statistical interim analysis and stopping guidance	11
2.6 Timing of final analysis.....	11
3. Statistical principles	11
3.1 Confidence intervals and <i>P</i> values	11
3.2 Adherence and Protocol deviations	11
3.3 Analysis populations.....	12
4. Trial Population.....	13
4.1 Screening data	13
4.2 Eligibility	13
4.3 Recruitment	13
4.4 Withdrawal/Follow-up.....	13
4.5 Baseline patient characteristics	14
5. Analysis	17
5.1 Outcome definitions.....	17
5.2 Analysis methods	17
5.3 Missing data	19
5.4 Additional analyses	19
5.5 Harms	19
5.6 Statistical software	19
Part 5 – References for part 3-4	19
Part 6 – Redcap variables	21
Part 7 – Letter from the Ethics Committee – in Danish	29
Part 8 – Participant information – in Danish	33

Part 1 - Steering Committee

A Steering Committee (SC) was constituted with the purpose to ensure that the study is conducted according to the protocol. Collected data will be reviewed every second week for quality and adherence to protocol. The first author (TVA) will invite the co-authors and all including physicians to participate in a quarterly meeting. At least one co-author from each site will participate as well as the Chief (TVA) and Principal investigator (TT). At each meeting the present status of inclusion and the quality of the collected data will be reviewed and discussed. The first meeting is held soon after the startup of all sites and thereafter quarterly, or before if necessary.

Part 2 - Study design

Eligible patients are randomized at a 1:1-ratio to one of two parallel groups, and all patients are included in the analyses on an intention-to-treat basis. Patients are randomized to undergo FNAB (Fine Needle Aspiration Biopsy) with either a spinal needle (intervention) or a conventional fine needle (control). Hereafter, the patients will be asked to report pain on a NRS (numeric rating scale). The patients and the pathologists are blinded toward the intervention, while the clinicians performing the FNABs are not.

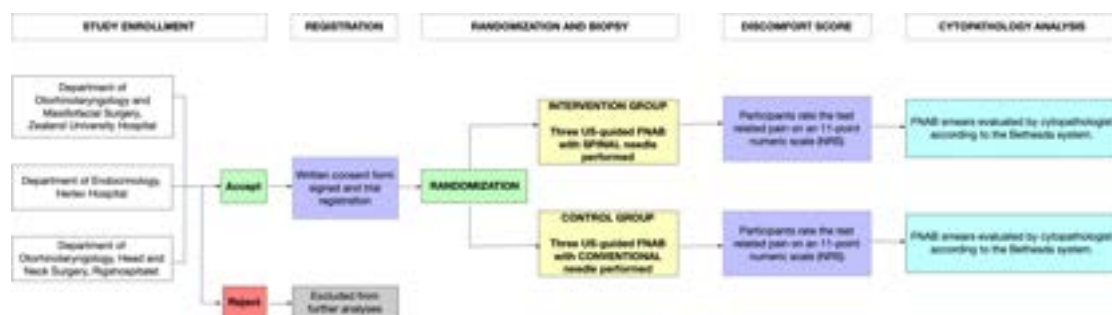


Figure 2. Study design.

Part 3 – Other methodologies

A. FNAB technique

All including physicians are encouraged to adhere with the following guideline. Initially, a systematic head and neck ultrasound examination is performed and a decision is made upon FNAB. The patient's skin is cleaned and disinfected and a table is prepared with the necessary equipment (figure 1). The patient is instructed not to move, swallow, or speak during the needle insertion. The clinicians are allowed to use either ethanol or ultrasound gel on the ultrasound probe for proper visualization. An in-plane technique is used to visualize the entire needle path to the nodule. . If the nodule contains minor cystic areas, the needle tip should be directed to the solid part. If the nodule has a large cystic component, the cyst fluid should be drained using a 21G needle, before performing the FNAB. A syringe without its piston may be attached to the conventional needle for better grip according to the physicians' preferences. The needle is held between the thumb and index finger and the bevel of the needle is orientated towards the transducer. The skin is entered at least 0,5 cm from the edge of the transducer and when the needle tip reaches the lesion, it is moved rapidly back and forth like a sewing machine for 3 to 5 seconds with an oscillation frequency of 3 per second. For the spinal needle, the stylet is removed once the needle tip is visualized within the lesion of interest. An assistant may help removing the stylet. If an assistant is not available, the ultrasound probe can be removed once the needle tip is visualized inside the lesion after which the stylet is removed using the non-dominant hand. Hereafter, the biopsy is performed using the capillary technique as with the conventional needle. The

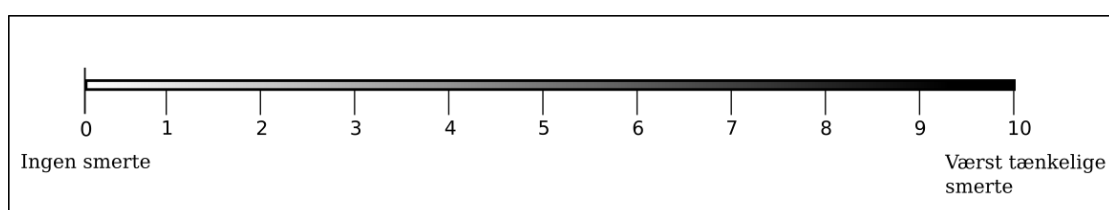
sample tissue is immediately transferred to the microscope slide for a smear. A 10 ml syringe is attached with the plunger pulled and the tissue sample is expelled near the frosted end of the microscope slide. Another microscope slide is placed above at a 45-degree angle and turned down to a 0-degree angle and moved perpendicularly to the entire length of the bottom slide in one gentle and quick movement. If enough sample material is obtained by a single pass, a second droplet is saved for another slide. Three passes are performed on each nodule¹ and the slides are then sent to the regional department of pathology. If the initial smear is highly blood-contaminated, the rest of the same sample is expelled on another microscope slide (hopefully with less blood), and both slides are prepared and sent. If pure cystic material is aspirated on the initial pass, the cyst content is aspirated and sent in a collecting tube, before a repeat FNAB.



Figure 3. FNAB technique.

B. NRS score

Just after the three passes of the FNAB, the patient is asked by the physician to report pain in relation to the procedure on a verbal NRS from 0 (no pain) to 10 (worst imaginable pain).



C. Cytology classification

The pathologists will evaluate the smears using the Bethesda classification system².

Based on these criteria, a minimum of six groups of well-visualized follicular epithelial cell groups, each with a minimum of 10 cells, is considered adequate.

Exceptions to this numerical requirement, are samples that contain abundant colloid, presence of atypia or whenever a specific diagnosis can be made². If the FNAB is classified as non-diagnostic or if there is uncertainty about diagnosis, the sample will be discussed with another pathologist until consensus on final diagnosis is achieved.

All cytology samples from department of endocrinology at Herlev hospital and the ENT department, Rigshospitalet, will be sent to the department of Pathology, Rigshospitalet. The samples from Køge ENT department will be sent to the department of Pathology, Zealand University Hospital, Roskilde, Denmark.

Groups used to classify the smears according to the Bethesda System.

I. NONDIAGNOSTIC OR UNSATISFACTORY

- Cyst fluid only
- Virtually acellular specimen
- Obscuring blood
- Other: for example clotting or gel artifacts.
- Too few follicular cells (less than 60 follicular cells)

II. BENIGN

- Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule,

colloid nodule, etc.)

- Consistent with lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context
- Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis
- Other (e.g. reactive changes, radiation changes and amyloid goiter)

III. ATYPIA OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE or FOLLICULAR LESION OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

IV. FOLLICULAR NEOPLASM or SUSPICIOUS FOR A FOLLICULAR NEOPLASM^{[[L]]}_{SEP}

V. SUSPICIOUS FOR MALIGNANCY

- Suspicious for papillary carcinoma
- Suspicious for medullary carcinoma
- Suspicious for metastatic carcinoma
- Suspicious for lymphoma
- Other

VI. MALIGNANT

- Papillary thyroid carcinoma^{[[L]]}_{SEP}
- Poorly differentiated carcinoma
- Medullary thyroid carcinoma
- Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
- Squamous-cell carcinoma^{[[L]]}_{SEP}
- Carcinoma with mixed features

- Metastatic carcinoma^[L]_[SEP]
- Non-Hodgkin lymphoma^[L]_[SEP]
- Other

D. Histology classification

A case with a cytological diagnosis positive or suspicious for malignancy or follicular adenoma, which on final histologic examination is diagnosed as malignant or follicular adenoma, is categorized as true positive. A case with benign cytology and benign histology is considered as true negative. A case with benign histology classified cytologically as suspicious or positive for thyroid malignancy or follicular adenoma is considered as false positive. A false-negative diagnosis is assigned to cases of follicular adenoma or if malignant at histology if diagnosed as benign by cytology.

	Histologically malignancy or follicular adenoma	Histologically benign
Cytologically <i>suspicious for</i> malignancy or follicular adenoma	True positive	False positive
Cytologically benign	False negative	True negative

Part 4 - Statistical Analysis Plan (SAP)

Title:

Spinal Needles versus Conventional Fine Needles for Ultrasound-guided Fine Needle Biopsy from Thyroid Nodules – a Multicentre Randomised Clinical Trial

SAP version 1, edit 18052022

Chief investigator/clinical lead:

Tobias Vennervald Andersen, MD

Principal Investigator:

Tobias Todsén, MD, PhD

Responsible for pathological analyses:

Katalin Kiss, MD

This SAP follows the reporting recommendation from “Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials.” by Gamble C, Krishan A, Stocken D, Lewis S, Juszczak E, Doré C, et al. JAMA 2017;318:2337-43.

1. Introduction

1.1 Background and rationale

Ultrasound-guided fine-needle biopsy (FNAB) is the standard diagnostic tool in the work-up of thyroid nodules suspected of malignancy. Non-diagnostic results remain common and require repeated FNAB, leading to increased cost and delayed treatment of thyroid diseases, including thyroid cancer. Spinal needles with a stylet have been found to lead to fewer non-diagnostic results, but studies on the subject are few. This study aims at exploring whether a spinal needle offers a higher diagnostic rate compared to a conventional fine needle, without decreasing accuracy, increasing patient experienced pain or leading to more adverse events?

1.2 Objectives

The research question for the present study in adult patients with thyroid nodules suspected of malignancy was:

Is the spinal needle using a stylet superior to the conventional fine needle in achieving a higher diagnostic rate of FNABs without decreasing accuracy, increasing patient experienced pain or leading to more adverse events?

2. Study Methods

2.1 Trial design

2.2 Randomization

2.3 Sample size

2.4 Framework

2.5 Statistical interim analysis and stopping guidance

See description of 2.1-2.5 in the protocol.

2.6 Timing of final analysis

All outcomes from the present study will be analyzed at the same time after study

end.

3. Statistical principles

3.1 Confidence intervals and *P* values

The level of statistical significance will be $p < 0.05$ and 95% confidence intervals will be reported.

3.2 Adherence and Protocol deviations

Definition of adherence to the intervention

Adherence to the intervention is defined as participants who fulfill the following:

- Complete registration of identification number (CPR number).
- Available information about randomization.
- The collected cytology is sent to the pathology department.
- Available signed declaration of consent to participate in the study.
- Included by a clinician who fulfills criteria for experience (consulting doctor with experience in ultrasound-guided FNAB or a doctor in training as otolaryngologist and has undergone formal training and certification in ultrasound-guided FNAB).

Compliance is assessed based on the number (percent) of subjects who have correct registration information and a registered cytology sample at the department of pathology.

Description of adherence

Adherence to the intervention will be summarized in the results table and number and percent compliant will be reported.

Definition of protocol deviations for the trial

The participants will be excluded from final analysis if one or more of the following deviations from the protocol are found:

- Missing identification number (CPR number) or declaration of consent
- Missing information about randomization
- Missing cytology sample
- Inclusion by a clinician who does not fulfill criteria for experience (see above)

Description of which protocol deviations will be summarized

The number and type of protocol deviations will be registered, and number of participants removed will be summarized in the results chapter.

3.3 Analysis populations

A complete case analysis strategy will be used to select the participants included in the final statistical analysis.

4. Trial Population

4.1 Screening data

We aim to include participants from three tertiary referral centers:

- Department of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Zealand University Hospital, Køge, Denmark.
- Department of Endocrinology and Metabolism, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark.
- Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery and Audiology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark.

All individuals with regular out patient consultations with one of the including doctors will be invited to participate in the study.

4.2 Eligibility

See description in the protocol.

4.3 Recruitment

All patients will be included on an intention-to-treat basis. The demographic chapter will contain information about:

- Total number of individuals included in the study period
- Number of participants lost to identify, lost consent of declaration, lost cytological sample, lost information about randomization or included by a physician who had not undergone competence based assessment.

4.4 Withdrawal/Follow-up

The level of withdrawal and the missing test results during the study will be tabulated.

As the participants only have a single intervention performed, no dropouts are

expected after the intervention – except for missing data. Both the intervention and the control group are offered three needle passes. If a participant cannot cooperate to undergo all three passes, the number of passes will be noted. The data for that person will be included in the analysis as intention-to-treat and the number of patients who could not cooperate to all three passes will be presented for each group in the results section.

4.5 Baseline patient characteristics

List of baseline characteristics for participants:

Measure	Outcome	Description
Demographics	<ul style="list-style-type: none"> • Age • Gender • Dispositions • Medications, including use of anticoagulants • Smoking status • Alcohol consumption. 	The consulting doctor asks patients at their first visit.
History	<ul style="list-style-type: none"> • Previous cancer diagnoses • Radiation to or surgery of head and neck • Endocrine neoplasia or other endocrine diseases. 	The consulting doctor asks patients at their first visit.
Reason for referral	<ul style="list-style-type: none"> • Symptoms from a thyroid nodule (e.g. 	The consulting doctor asks

	<p>pressure symptoms, palpable nodule, hoarseness, dysphagia, pain, dyspnea)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cold nodule on scintigraphy • PET-positive thyroid nodule, • Suspected neck lymph node, • Rapid thyroid nodule growth • Hard and immobile nodule • Suspicion of a recurrent laryngeal nerve palsy. 	<p>patients at their first visit.</p>
Objective findings	<ul style="list-style-type: none"> • Visible or palpable thyroid nodule • Characteristics of the nodule on palpation • Suspicious neck lymph node(s) on the neck • Decreased mobility of the vocal chords • Hoarseness. 	<p>Noted in the patient's medical record by the consulting doctor.</p>
Ultrasound findings	<ul style="list-style-type: none"> • EU-TIRADS score • Characteristics such as: <ul style="list-style-type: none"> ○ cystic/cystic-solid/solid nodule ○ echogenicity ○ macrocalcifications ○ non-oval shape 	<p>The consulting doctor performs ultrasound and describes it in the patient's medical record.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ○ irregular margins ○ microcalcifications ○ marked hypoechoic) ○ size in three dimensions ○ doppler activity of the nodule ● Pathological appearing lymph nodes ● Other tumors on the neck. 	
Biochemistry	TSH, T3, T4, anti-TPO, TRAb	If available at visit, this is noted.
NRS-scale	Pain score for FNAB.	The patient is asked to give a score from 0 to 10 on a discomfort score immediately after the three FNAB passes.
Procedure	<ul style="list-style-type: none"> ● Number of needle passes if patient could not collaborate to all three ● Number of smear slides sent to the pathology department ● State if cystic fluid was aspirated before FNAB and if so note the amount of milliliters aspirated. 	The consulting doctor and pathologist note this in the patient's medical record.

Categorical data will be summarized with number and percentage while continuous data will be summarized as mean and standard deviation. We will not perform tests of statistical significance for baseline characteristics.

5. Analysis

5.1 Outcome definitions

The primary outcome:

- The rate of diagnostic cytological samples according to the Bethesda system.

The secondary outcomes:

- Patient experienced pain (NRS scale)
- Complication rates for the two needle types
- Sensitivity and specificity of the two needle types

5.2 Analysis methods

Analysis method and treatment effects

A binary logistic regression will be employed in order to compare the categorical variables (diagnostic/non-diagnostic), and a generalized estimating equation (GEE) to adjust for clustering of data within each hospital. The odds ratios and 95% confidence intervals (CI) will be presented. The Mann-Whitney U test will be used to compare NRS scores, sensitivity and specificity. A statistical significance of $p < 0.05$ will be used.

Histology from patients, who undergo surgery during the course of the study, will be used as a diagnostic reference to calculate the diagnostic sensitivity and specificity for the two needle types (Supplementum part 1.6).

Adjustment for covariates

The regression analyses will be adjusted for the effect of the test centers.

Methods used for assumptions to be checked for statistical methods

Assumptions for the logistic regression analysis include a binary outcome and independent observations. To account for lack of independent observations, a generalized estimating equation approach will be applied.

Planned subgroup analyses

For the primary outcome, subgroup analyses will be performed on nodule characteristics and experience of the physician performing the FNAB. Regarding the operator's experience, including physicians are asked about the number of FNAB's they have performed prior to inclusion. This data is grouped into four categories (less than 20, 20 to 60, more than 60, more than 100)³ and the diagnostic rate for the two needle types will be compared between these. Regarding nodule appearance, the diagnostic rate for the two needle types will be compared in the group of patients who had nodules with ultrasonic characteristics, which are known to reduce the diagnostic rate⁴ (diameter below 1 cm, dominantly cystic, presence of macrocalcifications and/or hypoechogenicity). A GEE will be performed for these subgroup analyses on the primary outcome as in section 5.2.

Additionally, the causes of a non-diagnostic sample will be compared between the two needle types. Non-diagnostic samples are grouped according to the Bethesda classification; "cyst fluid only", "virtually acellular specimen", "obscuring blood", "other" such as artifact from gel and clotting, "too few cells" (below 60 follicular cells). For this comparison a chi-squared test will be performed.

5.3 Missing data

Participants who do not adhere to the intervention definition (see SAP 3.2) will be excluded from the study. The inclusion period will continue until 350 patients, who fulfill the criteria of adhesion, are included. Participants with missing baseline characteristics data will still be included in the statistical analysis of the primary outcome and secondary outcomes. A table with baseline characteristics will be presented as raw data without the participants with missing data.

5.4 Additional analyses

Not applicable.

5.5 Harms

Any adverse events during or after the FNAB will be noted and categorized into “bleeding”, “hematomas that require admission or treatment”, “post-procedural infection”, “injury of the recurrent laryngeal nerve”. If there are no complications noted in a participant’s medical record at end of the trial, the patient will be categorized as having no complications.

5.6 Statistical software

RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL

<http://www.rstudio.com/>).

Part 5 – References for part 3-4

1. Kuzan TY, Canbey Goret C. Comparison of Number of Passes and Cytopathological Specimen Adequacy for Thyroid Fine-Needle Aspiration

- Biopsy in the Absence of an On-Site Pathologist. *Eur Thyroid J.* 2020;9(1):49-54.
2. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-1346.
 3. Penín M, Martín MÁ, San Millán B, García J. Learning curve of thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed).* 2017;64(10):539-543.
 4. Lee YH, Baek JH, Jung SL, Kwak JY, Kim J-h, Shin JH. Ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules: a consensus statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean journal of radiology.* 2015;16(2):391-401.

Part 6 – Redcap variables

Data will be stored in REDCap (Tennessee, USA), a clinical research database, and in accordance with the GDPR rules and the Danish data protection law.

Below is a print from REDCap with all information that is registered for each patient.

SPINAB

Record ID	_____
CPR-numre er ikke ens	_____
CPR-numre er ens	_____
Indtast CPR-nummer nedenfor for validering	_____
CPR-nummer	_____ (med bindestreg)
Gentag CPR-nummer	_____ (med bindestreg)
CPR-numre er ikke ens	_____
Navn på behandlende læge	_____
Forsøgsperson nummer	_____ (skriv kun tallet der står på samtykkeerklæringen)
Hospital	<input type="radio"/> Herlev <input type="radio"/> Rigshospitalet <input type="radio"/> Køge
Randomisering	<input type="radio"/> Intervention (spinalnål) <input type="radio"/> Kontrol (konventionel finnål)
Dato hvor pt blev inkluderet i studiet	_____ (Hvis det ikke vides tastes 11-11-11)
Køn	<input type="radio"/> Kvinde <input type="radio"/> Mand
Alder ved inklusion	_____ (angiv kun tal og i hele år)
Inklusionskriterie	<input type="radio"/> Kold knude på skintigrafi og EU-TIRADS score 3 eller højere <input type="radio"/> Begrundet mistanke om kræft (j.f. SST)

EU-TIRADS	<input type="radio"/> Score 3 (og \geq 20 mm i størrelse) <input type="radio"/> Score 4 (og \geq 15 mm i størrelse) <input type="radio"/> Score 5 (og \geq 10 mm i størrelse) (Angiv én. Bemærk størrelseskrav for inklusion. EU-TIRADS 2 (pure spongioform or anechoic) skal ikke inkluderes.)
Begrundet mistanke for kræft	<input type="checkbox"/> PET positiv knude <input type="checkbox"/> Knude i thyroidea OG mistanke om recurrensparese <input type="checkbox"/> Hurtigtvoksende knude <input type="checkbox"/> Hård og immobil knude i thyroidea <input type="checkbox"/> Knude i thyroidea OG suspekter lymfeknuder (Angiv én eller flere)
Primære symptomer	<input type="checkbox"/> Palperbar/synlig knude <input type="checkbox"/> Hæshed <input type="checkbox"/> Dysphagi <input type="checkbox"/> Tryksymptomer <input type="checkbox"/> Smerter <input type="checkbox"/> Hurtigt voksende knude <input type="checkbox"/> Ingen, tilfældigt fund (fx ifm udredning af anden sygdom) <input type="checkbox"/> Andet <input type="checkbox"/> Ej angivet (Angiv en eller flere)
Andet, angiv	<hr/>
Baggrund	<input type="checkbox"/> Familiehistorik med thyroideacancer <input type="checkbox"/> Udsat for ioniserende stråler mod hals <input type="checkbox"/> Tidligere thyroideakirurgi <input type="checkbox"/> Tidligere halskirurgi <input type="checkbox"/> Stofskiftesygdom (behandlingskrævende) <input type="checkbox"/> Tidligere thyroideakræft <input type="checkbox"/> Tidligere anden hoved-/halskræft <input type="checkbox"/> Tidligere kræft andre steder <input type="checkbox"/> Tidligere endokrin neoplasi <input type="checkbox"/> Nej til alle ovenstående <input type="checkbox"/> Ej angivet (Angiv en eller flere)
AK behandling	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Ej angivet (Hvis pauseret forud for FNA angives 'nej')

Præparat	<input type="checkbox"/> Vitamin K-Antagonister: Kumariner (Warfarin (Marevan®) og Phenprocoumon (Marcoumar®)) <input type="checkbox"/> Fondaparinuxnatrium (Arixtra®) <input type="checkbox"/> Lavmolekylært heparin (Low Molecular Weight Heparin (LMWH)), f.eks.: Dalteparin (Fragmin®), Tinzaparin (Innohep®), Enoxaparin (Klexane®) <input type="checkbox"/> Dabigatran etexilate (Pradaxa®) <input type="checkbox"/> Apixaban (Eliquis®) <input type="checkbox"/> Rivaroxaban (Xarelto®) <input type="checkbox"/> Edoxaban (Lixiana®) <input type="checkbox"/> Dipyridamol (Persantin®) <input type="checkbox"/> ASA/Magnyl <input type="checkbox"/> Clopidogrel (Plavix®) <input type="checkbox"/> Ticagrelor (Brillique®) <input type="checkbox"/> Prasugrel (Efient®) (Angiv én eller flere)
----------	---

Angiv dosis	_____ (mg eller IE)
-------------	---------------------

Angiv frekvens	_____ (ugentlig for marevan, resten daglig)
----------------	---

Rygning	<input type="radio"/> Nihil <input type="radio"/> Tidligere ryger - angiv pakkeår <input type="radio"/> Ryger - angiv pakkeår <input type="radio"/> Ej angivet
---------	---

Antal pakkeår	_____
---------------	-------

Alkohol	<input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Ja, men under SST's anbefaling (10-4) <input type="radio"/> Ja, over SST's anbefaling <input type="radio"/> Ej angivet
---------	---

Antal genstande om ugen	_____
-------------------------	-------

OBJEKTIV UNDERSØGELSE

Objektive fund	<input type="checkbox"/> Palperbar/synlig knude eller struma sv.t. thyroidea <input type="checkbox"/> Forstørrede lymfeknuder på halsen ved palpation <input type="checkbox"/> Hæshed <input type="checkbox"/> Nedsat bevægelighed af plica vocalis <input type="checkbox"/> Andet (angiv nedenfor) <input type="checkbox"/> Normal objektiv undersøgelse <input type="checkbox"/> Ej angivet (Angiv en eller flere)
----------------	---

Andet	_____
-------	-------

Karakteristika ved palpation	<input type="checkbox"/> Hård <input type="checkbox"/> Blød <input type="checkbox"/> Frit forskydelig <input type="checkbox"/> Fikseret til omkringliggende strukturer <input type="checkbox"/> Ej angivet
------------------------------	--

Biokemi

Foreligger stofskifteprøver?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
------------------------------	---

Foreligger thyroidea autoantistoffer?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
---------------------------------------	---

TSH	_____ (x 10 ⁻³ int.enh./L (kun tal))
-----	---

T3	_____ (nmol/l (kun tal))
----	--------------------------

T4	_____ (nmol/l (kun tal))
----	--------------------------

anti-TPO	_____ (x 10 ³ int.enh./L)
----------	--------------------------------------

TRAb	_____ (int.enh./L)
------	--------------------

ULTRALYD

EU-TIRADS	<input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> Ej angivet
-----------	--

Bredde	_____ (i hele mm)
--------	-------------------

Dybde	_____ (i hele mm)
-------	-------------------

Højde	_____ (i hele mm)
-------	-------------------

Struktur	<input type="radio"/> Cystisk <input type="radio"/> Cystisk-solid <input type="radio"/> Solid <input type="radio"/> Spongioform <input type="radio"/> Ikke oplyst
Højrisiko markører	<input type="checkbox"/> ikke-oval (rund) form <input type="checkbox"/> Irregulær margin <input type="checkbox"/> Mikrocalcifikationer <input type="checkbox"/> Udtalt HYPOekkoisk
Beskrivet makroforkalkninger?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Doppleraktivitet af thyroideaknuden	<input type="radio"/> Avaskulært <input type="radio"/> Normovaskulært <input type="radio"/> Øget randflow <input type="radio"/> Øget intranodulært flow <input type="radio"/> Ej angivet
Patologiske lymfeknuder	<input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Ej angivet
PROCEDURE	
Hvor mange stik?	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> ikke angivet (Kun angivet i journal hvis ikke 3 stik)
Angiv årsag til færre stik	<input type="checkbox"/> smerte <input type="checkbox"/> angst/uro <input type="checkbox"/> andet <input type="checkbox"/> ej angivet
Angiv årsag	_____ (Beskriv kort hvorfor patient ikke kunne medvirke (hvis angivet))
Antal glas	_____ (Angiv antal glas (kun tal))
Cystevæske	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Blev der aspireret cystevæske forud for FNA?)
ml aspireret	_____ (Angiv i ml (kun hele tal))

Komplikationer til FNA	<input type="checkbox"/> Ingen beskrevet <input type="checkbox"/> Blødning/hæmatom (Indlæggelses- eller behandlingskrævende) <input type="checkbox"/> Infektion (behandlingskrævende) <input type="checkbox"/> Recurrenspårese <input type="checkbox"/> Horners syndrom <input type="checkbox"/> Anden (Angiv en eller flere)
Andet, angiv	_____
Smerter ifm proceduren (NRS skala)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10

Patologisvar j.f. Bethesda - Se afkrydsningsskemaet. BEMÆRK her menes ikke diagnosen til klinikerne.

Patolog 1	_____
	(Angiv initialer. MR: Marie Rosenørn, KK: Katalin Kiss, GL: Giedrius Lelkeitis, LA: Louise Andersen)
Patolog 2	_____
	(Angiv initialer. MR: Marie Rosenørn, KK: Katalin Kiss, GL: Giedrius Lelkeitis, LA: Louise Andersen)
Diagnostisk egnethed	<input type="radio"/> I. Non-diagnostisk <input type="radio"/> Diagnostisk
Årsag	<input type="checkbox"/> Cyst fluid only: PYYBT0 <input type="checkbox"/> Virtually acellular specimen: M0901Y <input type="checkbox"/> Obscuring blood: M09015 <input type="checkbox"/> Other: clotting artifact, etc: M09030 <input type="checkbox"/> Too few cells (< 60): M0901X, M09000 (Vælg en eller flere)
Udspecificer årsag til non-diagnostisk	_____
Udspecificer diagnose	<input type="radio"/> II. BENIGN <input type="radio"/> III. ATYPIA OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE or FOLLICULAR LESION OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE <input type="radio"/> IV. FOLLICULAR NEOPLASM or SUSPICIOUS FOR A FOLLICULAR NEOPLASM <input type="radio"/> V. SUSPICIOUS FOR MALIGNANCY <input type="radio"/> VI. MALIGNANT

Udspecificer diagnosen "Benign" Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule, colloid nodule, etc.)
 Consistent with lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context
 Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis
 Other

Udspecificer "Other" _____

Specify if Hürthle cell (oncocytic) type Yes
 No

Udspecificer diagnosen Suspicious for papillary carcinoma
 Suspicious for medullary carcinoma
 Suspicious for metastatic carcinoma
 Suspicious for lymphoma
 Other

Udspecificer "Other" _____

Udspecificer diagnosen Papillary thyroid carcinoma
 Poorly differentiated carcinoma
 Medullary thyroid carcinoma
 Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
 Squamous-cell carcinoma
 Carcinoma with mixed features (specify)
 Metastatic carcinoma
 Non-Hodgkin lymphoma
 Other

Udspecificer "Other" _____

Patologisvar - Efter dansk definition (se patoweb)

Patologisvar til klinikere (dvs. j.f. dansk definition). Se patoweb for denne. Non-diagnostic
 Diagnostic

Årsag non-diagnostisk Cyst fluid only: PYYBT0
 Virtually acellular specimen: M0901Y
 Obscuring blood: M09015
 Other: clotting artifact, etc: M09030
 Too few cells (< 60): M0901X, M09000
 Too few cells (60-120 celler): M09000
 Colloid, no cells: PYYCOL
 (Vælg en eller flere)

Part 7 – Letter from the Ethics Committee – in Danish



Læge Tobias Andersen
Sjællands Universitetshospital
Øre- næse- hals- og Kæbekirurgisk afdeling
Lykkebækvej 1
4600 Køge

Dato: 24. november 2020

Sagsid: EMN-2020-36411

Sekretariatet for
Den Videnskabetiske Komité
Region Sjælland
Alléen 15
4180 Sorø

Tlf.: 57 87 52 83

rvk-sjaelland@regionsjaelland.dk

www.regionsjaelland.dk

Komiteens godkendelse af SJ-878 ”27- versus 23-Gauge in Ultrasound-guided Fine Needle Aspirations from Thyroid Nodules – A Randomised Controlled Trial”

Den Videnskabetiske Komité for Region Sjælland har behandlet det anmeldte forskningsprojekt på sit møde den 9. november 2020.

Komiteens afgørelse

Komiteen har godkendt projektet i henhold til lovbekendtgørelse nr. 1338 af 1. september 2020 om videnskabetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter og sundhedsdatavidenskabelige forskningsprojekter (komitéloven).

Godkendelsen af projektet gælder til den 1. december 2022 og omfatter følgende dokumenter:

- Protokol dateret 2. november 2020, version 2, og det til protokollen hørende spørgeskema
- Deltagerinformation dateret 2. november 2020, version 2
- Samtykkeerklæring dateret 2. november 2020, version 2

Godkendelsen gælder for de anmeldte forsøgssteder og den anmeldte forsøgsansvarlige i Danmark.

Det bemærkes, at komiteen er ikke ressortmyndighed for regelsættet om databeskyttelse. Komiteen forudsætter, at projektet gennemføres og informationen til deltagerne gives i overensstemmelse databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven.

Vær opmærksom på, at den dataansvarlige efter databeskyttelsesforordningen har pligt til at underrette de registrerede om, at der sker behandling af oplysninger. Databeskyttelsesforordningen indeholder en række krav til bl.a. indhold og form af underretningen. Læs mere om oplysningspligten (art. 13 og 14) og om de registreredes øvrige rettigheder i Datatilsynets vejledning om de registreredes rettigheder (se www.datatilsynet.dk).

Det er en betingelse for projektets iværksættelse, at Lægemiddelstyrelsen også godkender forsøget. Dette gælder dog ikke, hvis udstyret er

CE-mærket og anvendes til det formål, det er CE-mærket til. Vær opmærksom på, at godkendelsesperioden i Lægemiddelstyrelsens afgørelse kan være en anden end i denne afgørelse. Det er forsøgsansvarliges ansvar at sikre – evt. ved ansøgning om forlængelse, eller orientering/anmeldelse af tillægsprotokol ved ændring af dokumenter – at der hele tiden under projektets forløb er fornøden godkendelse fra de to myndigheder.

Iværksættelse af projektet i strid med godkendelsen kan straffes med bøde eller fængsel, jf. komitélovens § 41.

Ændringer

Foretages der væsentlige ændringer i protokolmaterialet under gennemførelsen af projektet, skal disse anmeldes til komiteen i form af tillægsprotokoller. Ændringerne må først iværksættes efter godkendelse fra komiteen, jf. komitélovens § 27, stk. 1.

Anmeldelse af tillægsprotokoller skal ske elektronisk via [komiteens hjemmeside](#), hvor der er link til anmeldelsesskema ved brug af det allerede tildelte anmeldelsesnummer og adgangskode.

Væsentlige ændringer er blandt andet ændringer, der kan få betydning for forsøgspersonernes sikkerhed, fortolkning af den videnskabelige dokumentation, som projektet bygger på, samt gennemførelsen eller ledelsen af projektet. Det kan f.eks. være ændringer i in- og eksklusionskriterier, forsøgsdesign, antal forsøgspersoner, forsøgsprocedurer, behandlingsvarighed, effektparametre, ændringer om de forsøgsansvarlige eller forsøgssteder samt indholdsmæssige ændringer i det skriftlige informationsmateriale til forsøgspersonerne.

Hvor nye oplysninger betyder, at forskeren overvejer at ændre proceduren eller stoppe forsøget, skal komiteen orienteres om det.

Bivirkninger og hændelser

Løbende indberetning

Komiteen skal omgående underrettes, hvis der under projektet optræder formodet alvorlige, uventede bivirkninger eller alvorlige hændelser, jf. komitélovens § 30, stk. 1. Indberetningen skal ledsages af kommentarer om eventuelle konsekvenser for forsøget. Det er kun bivirkninger og hændelser forekommet i Danmark, der skal indberettes. Underretning skal ske senest 7 dage efter, at sponsor eller den forsøgsansvarlige har fået kendskab til tilfældet.

Ved indberetning kan anvendes et skema, der findes på [National Videnskabetisk Komité \(NVK\) hjemmeside](#). Skemaet med bilag kan indsendes elektronisk ved anvendelse af digital signatur til RVK-Sjaelland@regionsjaelland.dk.

Årlig indberetning

En gang årligt i hele forsøgsperioden skal komiteen have tilsendt en liste over alle formodet alvorlige (ventede og uventede) bivirkninger og alvorlige hændelser, som er indtruffet i forsøgsperioden sammen med en rapport om forsøgspersonernes sikkerhed, jf. komitélovens § 30, stk. 2. Materialet skal være på dansk eller engelsk.

Ved indberetning skal anvendes et skema, der findes på [NVK's hjemmeside](#). Skemaet med bilag kan indsendes elektronisk ved anvendelse af digital signatur til RVK-Sjaelland@regionsjaelland.dk.

Afslutning

Den forsøgsansvarlige skal senest 90 dage efter afslutningen af projektet underrette komiteen, jf. komitélovens § 31, stk. 1. Projektet regnes som afsluttet, når sidste forsøgsperson er afsluttet. Ved indberetningen skal anvendes et skema, der findes på [NVK's hjemmeside](#).

Afbrydes projektet tidligere end planlagt, skal en begrundelse herfor sendes til komiteen senest 15 dage efter, at beslutningen er truffet, jf. komitélovens § 31, stk. 2.

Hvis projektet ikke påbegyndes, skal dette meddeles komiteen sammen med en begrundelse.

Komiteen beder om kopi af den afsluttende forskningsrapport eller publikation, jf. komitélovens § 28, stk. 2. Vi skal i den forbindelse gøre opmærksom på, at der er pligt til at offentliggøre både negative, positive og inkonklusive forsøgsresultater, jf. komitélovens § 20, stk. 1, nr. 8.

Tilsyn

Komiteen fører tilsyn med, at projektet udføres i overensstemmelse med godkendelsen, jf. komitélovens § 28 og § 29.

Ved komiteens behandling deltog

- Per Jess
- Ellen Astrid Holm
- Ole Birger Vesterager Pedersen
- Morten Dahl
- Mickey Kongerslev
- Egon Bo
- Jens Ravn
- Charlotte Petersson
- Bodil Sø

Med venlig hilsen

Tanja Schwartzbach Frederiksen

Kære Tobias,

Tak for henvendelse pr. mail den 10-02-2021 med anmeldelse af tillægsprotokol nr. 1 til forskningsprojekt SJ-878 " 27- versus 23-Gauge in Ultrasound-guided Fine Needle Aspirations from Thyroid Nodules – A Randomised Controlled Trial".

Det kan hermed meddeles, at formandskabet for Den Videnskabetiske Komité for Region Sjælland har godkendt tillægsprotokollen, herunder foregelsen af deltagere til 500, brugen af spinalnål, godkendelsen af samtykkeerklæringen, tilføjelse af nyt inklusionskriterie.

Sekretariatet fremsender senere en formel godkendelse af tillægsprotokollen. Den formelle godkendelse skal ikke afventes, førend projektet fortsættes – tillægsprotokollen er nu godkendt.

Med Venlig Hilsen

Mathias Lauridsen

Ekstern Konsulent

Region Sjælland

Sekretariatet for Den Regionale Videnskabetiske Komité

Alléen 15

4180 Sorø

Part 8 – Participant information – in Danish

Deltagerinformation

Vi vil spørge, om du vil deltage i en videnskabelig undersøgelse og forsøg angående betydningen af nåletype ved vævsprøvetagning fra skjoldbruskkirtlen. Undersøgelsen udføres ved Sjællands Universitetshospital, Rigshospitalet og Herlev Hospital. Vi vil undersøge, om brugen af spinal nåle giver bedre vævsprøver fra skjoldbruskkirtlen.

Undersøgelsen hedder:

Brugen af spinal nåle ved ultralydsvejledt finnålsbiopsi fra knuder i skjoldbruskkirtlen – et lodtrækningsforsøg.

Før du beslutter, om du vil deltage i forsøget, er det vigtigt, at du fuldt ud forstår, hvad forsøget går ud på, og hvorfor vi gennemfører det. Du er henvist til os for udredning af en mulig knude i skjoldbruskkirtlen. Disse knuder er hyppige og er oftest godartede, men for endelig afklaring kan det være nødvendigt at tage en nåleprøve fra knuden. Beslutningen, om du skal have en nåleprøve fra skjoldbruskkirtlen, bliver taget af vores læge under konsultationen. Det er kun patienter, som lægen beslutter at udføre en nåleprøve på, som bliver tilbudt endelig deltagelse i forsøget. Du vil blive informeret yderligere om forsøget ved konsultationen med lægen.

Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, vil vi bede dig om at underskrive en samtykkeerklæring. Husk at du har ret til betænkningstid (mindst 24 timer), før du beslutter, om du vil underskrive samtykkeerklæringen, hvor du er velkommen til at have en ven eller et familiemedlem med.

Det er frivilligt at deltage i forsøget. Du kan under hele forsøget trække dit samtykke tilbage, og du behøver ikke angive en grund. Det vil ikke få konsekvenser for din videre udredning eller behandling.

Pjecen "Før du beslutter dig" findes på:

http://www.nvk.dk/~media/NVK/Dokumenter/Fr_du_beslutter_digpdf.pdf?la=da.

Denne pjece udleveres også til dig ved fremmødet, og du anbefales at læse den.

Hvorfor udfører vi undersøgelsen?

Vævsprøver med tynde nåle, også kaldet finnålsbiopsier, er en hjørnesten i udredningen af knuder i skjoldbruskkirtlen. Undersøgelsen er vist at være sikker og pålidelig.

Desværre er en større andel af prøverne uden tilstrækkeligt cellemateriale, hvorfor de ofte må gentages flere gange. Dette medfører unødige gene og bekymring for patienten, og kan forsinke udredningen af mulig kræftsygdom. Optimering af proceduren er derfor

væsentlig for at opnå et bedre og hurtigere patientforløb. Rapporter fra andre undersøgelser i udlandet har antydnet en mulig effekt af spinal nåle på succesraten af finnålsbiopsier. Det vil sige hvor hyppigt man kan opnå vævsmateriale som tillader en sikker diagnose. Denne sammenhæng er midlertidig ikke endelig afklaret, og endnu ikke undersøgt med veludførte lodtrækningsforsøg. Vi vil med et lodtrækningsforsøg undersøge, om spinal nåle har en bedre succesrate end de hidtil rutinemæssigt brugte finnåle.

Forsøgets nytte

Forsøget vil kunne bidrage til hurtigere udredning af knuder i skjoldbruskkirtlen til gavn for fremtidige patienter. Hurtigere diagnose vil medføre behov for færre nålestik og sygehusbesøg samt bedre udnyttelse af sundhedsvæsnets ressourcer.

Hvem kan deltage?

- Personer med en påvist knude i skjoldbruskkirtlen.
- Personer som er mindst 18 år gamle.
- Personer som taler og forstår dansk.
- Personer i blodfortyndende behandling har ingen øget risiko og *må gerne* deltage i forsøget.

Ved deltagelse vil der blive trukket lod for, om finnålsprøven skal være med en spinal nål eller den hidtil rutinemæssigt brugte. Vi skal bruge 350 personer i alt, 175 personer til hver af de 2 nåletyper.

Praktiske udførelse

Først udføres en ultralydsundersøgelse af din hals og skjoldbruskkirtel for at afgøre, om der er behov for yderligere udredning af knuden med en vævsprøve. Hvis det er nødvendigt at udrede nærmere med en vævsprøve vil du blive tilbudt at deltage i forsøget hvor nåletypen som bruges til din vævsprøve afgøres ved lodtrækning. Herefter vaskes hud og udstyr af med sprit. Ultralydshovedet placeres på halsen og der stikkes 3 gange med nålen for at sikre tilstrækkeligt med materiale til vævsundersøgelse. Ved hvert enkelt prøve udtages en ganske lille vævsprøve svarende til en enkelt dråbe.

Risici ved deltagelse

Alt udstyr, inklusive begge nåletyper, bruges i forvejen til udredning af knuder i skjoldbruskkirtlen. Hvis man takker nej til deltagelse, vil samme udstyr blive brugt, men beslutningen om nåletype vil afhænge af den enkelte læges vurdering. Risikoen forbundet med vævsprøvetagningen fra skjoldbruskkirtlen er lokal kortvarig smerte og ubehag og meget sjældent mindre blodansamling eller infektion i huden eller skjoldbruskkirtlen. Alle disse er midlertidige, og der er ikke risiko for langtidsfølger efter indgrebet. Der er ingen forholdsregler, som du skal overholde efter vævsprøve fra skjoldbruskkirtlen. Deltagelse i forsøg kan dog generelt forbundet med risiko for uforudsete risici og belastninger. Hvis forsøget må afbrydes kan det betyde, at den enkelte patient tages ud af forsøget.

Hvilke oplysninger tilgår vi?

Dit samtykke til deltagelse giver den forsøgsansvarlige direkte adgang til relevante helbredsoplysninger i journalen for at kunne gennemføre, overvåge og kontrollere forsøget. Her indgår oplysninger om køn, alder, højde og vægt, medicin-, tobaks- og alkoholforbrug, oplysning om tidligere stofskifte- eller kræftsygdomme, arvelig kræft i skjoldbruskkirtlen og tidligere bestråling mod hoved- halsområdet. Desuden indgår resultater af undersøgelser og prøver taget i forbindelse med udredning, behandling og kontrol af din knude i skjoldbruskkirtlen. Det vil også være nødvendigt at tilgå journalnotater så som indlæggelsesnotat, operationsnotater samt notater fra senere kontrolbesøg. Disse informationer er vigtige for at kunne holde øje med eventuelle komplikationer fra prøvetagningen samt at sammenligne vævsprøverne med vævsmateriale fra en eventuel fjernelse af skjoldbruskkirtlen, hvis du senere skulle få foretaget en sådan operation.

Hvordan håndterer vi dine data?

Efter forsøgets afslutning anvendes forsøgets resultater i anonymiseret form til udarbejdelse af videnskabelige artikler, undervisning og foredrag. Det kan også være nødvendigt for de forsøgsansvarlige at få adgang til din journal med det formål at gennemføre, overvåge og kontrollere forsøget. Alle oplysninger vil blive behandlet med fortrolighed inden for rammerne af databeskyttelsesloven og databeskyttelsesforordningen. Hvis forsøget må afbrydes, eller du ikke ønsker at deltage alligevel, så vil kun dine allerede indhentede data blive anvendt. Vævsprøverne vil blive opbevaret og destrueret som alle øvrige prøver, og der vil *ikke* blive oprettet en biobank. Spørgeskema og øvrige information om dig vil blive destrueret efter dataanalyse og senest d. 01.12.2024.

Økonomiske forhold og interesser

Projektdeltagerne har ingen økonomiske fordele af undersøgelsen og vil ikke modtage aflønning eller kompensation. Undersøgelsen kan blive søgt støttet fra uafhængige fonde. Øre-næse-hals og Kæbekirurgisk afdeling, Sjællands Universitetshospital og Endokrinologisk afdeling, Herlev Hospital har taget initiativ til forsøget og de forsøgsansvarlige har ingen økonomisk tilknytning til private firmaer, som kan have interesse i forsøget.

Projektet er godkendt af Videnskabsetisk komité. Yderligere oplysninger om forsøget kan fås ved at kontakte en af nedenfor nævnte personer.

Forsøgsansvarlige er:

ANONYMIZED IN RESPECT TO PEER-REVIEW.