

**National vejledning for behandling af
thyroideacancer
i
Danmark**

DATHYRCAGRUPPEN

DAHANCA

September 2015

Indhold

Anvendte forkortelser og betegnelser	5
Forord	7
Arbejdsgruppe	9
Introduktion.....	10
Resume af behandling og opfølgning ved differentieret thyroideacancer	12
Resume af behandling ved medullær thyroideacancer	14
Resume af behandling ved anaplastisk thyroideacancer	14
Patologi.....	15
Histologiske typer	15
Follikulært karcinom.....	15
Papillært karcinom	15
Lavt differentieret karcinom.....	16
Medullært karcinom.....	16
Anaplastisk karcinom.....	17
Andre karcinomer	17
Non-epiteliale tumorer.....	17
Malignt lymfom	17
Sekundære tumorer	17
Uklassificerbare tumorer.....	17
Udskæring og beskrivelse.....	17
TNM	20
DIAGNOSTISK PROCES VED BEGRUNDET KLINISK MISTANKE OM THYROIDEACANCER	21
Billeddiagnostik ved thyroideacancer	21
Udredningen i kræftpakkeforløb.....	22
Papillær og follikulær thyroideacancer (differentieret karcinom - DTC).....	23
Kirurgi	23
Kirurgi i relation til nærliggende strukturer på halsen	23
Kirurgi ved indvækst i larynx/trachea/oesophagus.....	24
Kirurgi og graviditet	24
Kirurgisk lavrisikogruppe	24
Kirurgisk behandling af N-position	25
Papillære mikrokarcinomer	27
Behandling med I ¹³¹ (TxRAI)	28

Rationale, praksis og indikationer	28
Praktisk udførelse af TxRAI	28
Forberedelse.....	28
TSH stimulation	29
Aktivitetmængde I-131 til TxRAI	31
Mulige bivirkninger ved TxRAI.....	31
Jodskintigrafi efter TxRAI (TxWBS)	32
Diagnostisk jodskintigrafi (DxWBS)	32
Indikationer for TxRAI efter afsluttet kirurgisk behandling.....	33
Responseevaluering efter TxRAI.....	33
Intermediær risikogruppe (primær behandling med 1,1 GBq):	34
Højrisikogruppe (primær behandling med 3,7 GBq)	34
Thyroglobulin antistoffer (TgAb)	35
Behandling af patienter med metastaserende DTC	35
Opfølgning	36
Lavrisiko patienter (Tabel 11):.....	37
Intermediær- og Højrisiko patienter (Tabel 11):	37
Mistanke om resttumor/recidiv under opfølgning	37
Substitutions-/Suppressionsbehandling.....	38
Mål for TSH:	38
Suppressionsdosis	39
Substitutionsdosis.....	40
LT4 terapi.....	40
Ekstern strålebehandling.....	40
Kurativ bestråling.....	40
Ekstern strålebehandling af onkocytært karcinom	41
Lokal behandling af metastaserende sygdom	42
Systemisk antineoplastisk behandling.....	42
Medullær thyroideacancer (MTC)	43
MEN2 og arvelig MTC	43
Kirurgisk behandling	44
Ekstern strålebehandling af medullært karcinom	45
Opfølgning	46
Ikke arvelig medullær thyroideacancer	46

Arvelig medullær thyroideacancer	47
Recidiv og persisterende sygdom.....	48
Behandling af patienter med metastaserende medullær thyroideacancer.....	48
Diagnose og behandling af patienter med metastaser på specifikke sites	49
Systemisk antineoplastisk behandling.....	49
Targeteret behandling med tyrosin-kinase hæmmere	49
Symptomer, evaluering og behandling af patienter med hormonelt aktive metastaser.....	50
Anaplastisk thyroideacancer	51
Indledning.....	51
Udredning.....	51
Kirurgi	51
Stråleterapi.....	51
Kemoterapi.....	52
Targeteret terapi	52
Opfølgning.....	52
Registrering til DATHYRCA-Database	53
APPENDIX 1: Thyroglobulin (Tg)	54
Referencer	57

Anvendte forkortelser og betegnelser

Ablation	Fjernelse af resterende normalt thyroideavæv
AFLI	Atrieflimren
Aktivitetmængde	Den indgivne mængde radioaktiv jod, enhed Bq (= Becquerel)
Anti-emetisk	Mod kvalme
ATA	American Thyroid Association
Bq	Becquerel (1 Ci = 37 GBq = 37 · 10 ⁹ Bq)
CTV-E	Clinical Target Volume – efter kirurgi – term ved beskrivelse af strålebehandling
Dosis	Den stråledosis et organ/region absorberer Enhed = Gy (=Gray)
DTC	Differentieret thyroideacancer (papillære og follikulære thyroideakarcinomer)
DxWBS	Helkropsskanning efter indgift af radioaktiv jod I diagnostisk dosis
FNA	Finnålsaspiration
GBq	Gigabequerel (1 Ci = 37 GBq = 37 · 10 ⁹ Bq)
GTV	”Gross tumor volume” – term ved beskrivelse af strålebehandling
Gy	Gray – enhed for stråledosis
I-131	Radioaktiv isotop af jod som anvendes til terapi
IMRT	Intensitetsmoduleret radioterapi
LT3	Trijod-thyronin, stofskiftehormon, typisk som tablet (Liothyronin®/Thybon®)
LT4	Levo-thyroxin, stofskiftehormon, typisk som tablet (Eltroxin®/Euthyrox®)
MTC	Medullær thyroideacancer
NIS	Natrium Iodid Symporter
RFA	Radiofrekvensablation
rhTSH	Rekombinant humant thyroideastimulerende hormon
SPECT	Single-photon emission computed tomography
S-Tg	Serum thyreoglobulin
S-TgAB	S-thyreoglobulin-antistof

Stunning	Et begreb der i denne sammenhæng omfatter forbigående nedsat evne til optagelse af radiojod, typisk efter indtagelse af mindre dosis jod til diagnostisk jod-skanning
TSH	Thyroideastimulerende hormon
TxRAI	Behandling med radioaktivt jod, radiojodbehandling
TxWBS	Helkropsskanning efter indgift af radioaktiv jod I terapeutisk dosis
mU/L	Milliunits per liter
Withdrawal	Pausering med stofskiftemedicin for at opnå stigning i det genuine TSH-niveau
Xerostomi	Mundtørhed

Forord

Januar 1996 startede en landsdækkende registrering af thyroideacancer (DATHYRCA). Et af formålene var at belyse de forskellige principper og retningslinjer, hvorefter thyroideacancer blev håndteret på de danske hoved- og hals-onkologiske centre. De første årsrapporter bekræftede væsentlige forskelle i både udredning, kirurgiske principper, onkologisk behandling og opfølgning. Resultaterne var baggrunden for udarbejdelse af "Guidelines for behandlingen af thyroideacancer i Danmark", som siden oktober 2005 har betydet fælles standarder for alle danske patienter med thyroideacancer.

Guidelines blev revideret i 2010 og blev omdøbt til "Kliniske retningslinjer for behandling af thyroideacancer i Danmark". I forbindelse med denne revision blev det besluttet, at retningslinjer for udredning af "knuden i gl. thyroidea" skulle varetages af Dansk Thyroideaselskab, der siden har overført opgaven til Dansk Endokrinologisk Selskab ([DES NBV-udredning-af-knuden-i-glandula-thyreoidea](http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu) <http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu>).

Der er nu snart gået fem år siden sidste revision og tiden er inde til en ny. En arbejdsgruppe under DATHYRCA/DAHANCA påtog sig opgaven og har i løbet af 2014 og 2015 udarbejdet dette sæt retningslinjer.

Arbejdsgruppen har været stærkt inspireret af guidelines fra American Thyroid Association – ATA (<http://www.thyroid.org/>), som den 2. maj 2014 blev præsenteret i en foreløbig revideret version af Prof. Martin Schlumberger ved et møde i Odense. Arbejdsgruppen besluttede, at lægge sig tæt op ad ATA-guidelines og støtte sig til den evidensvurdering, som er foretaget i dette regi.

Også input fra andre internationale organisationer er taget i betragtning. Dette gælder blandt andet "The National Comprehensive Cancer Network" (NCCN - <http://www.nccn.com>), The British Thyroid Association (BTA - <http://www.british-thyroid-association.org/>) og Laboratory Medicine Practice Guidelines (NACB - <http://www.nacb.org/>).

Litteraturen i ATA-guidelines er evalueret i henhold til Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system (GRADE)^{1,2}. Den danske oversættelse fra Sundhedsstyrelsen (www.sst.dk) er præsenteret i tabel I. Evidens niveauet, markeret med symbolet "⊕", er i videst muligt omfang overført fra ATA-guidelines og ellers fra vurdering af anden litteratur. Arbejdsgruppens anbefalinger, markeret ved "↑", angiver styrken af den danske arbejdsgruppes anbefalinger, der i de fleste tilfælde afspejler ATA-gruppens.

Tabel 1: Oversigt over anvendt graduering af evidens - GRADE

<p>EVIDENS OG ANBEFALING</p> <p>Evidensens kvalitet – de fire niveauer</p>	<p>Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: www.gradeworkinggroup.org.</p> <p>Høj (⊕⊕⊕⊕) Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.</p> <p>Moderat (⊕⊕⊕) Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.</p> <p>Lav (⊕⊕)</p>
--	---

<p>Anbefalingens styrke</p>	<p>Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.</p> <p>Meget lav (⊕) Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.</p> <p>Stærk anbefaling for ↑↑ Arbejdsgruppen giver en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.</p> <p>Svag/betinget anbefaling for ↑ Arbejdsgruppen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.</p> <p>Svag/betinget anbefaling imod ↓ Arbejdsgruppen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.</p> <p>Stærk anbefaling imod ↓↓ Arbejdsgruppen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.</p> <p>God praksis ✓ God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.</p>
------------------------------------	---

Manuskriptet har været til høring i Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Thyroidea Selskab, Dansk Selskab for Otolaryngologi – Hoved & Halskirurgi, Dansk Selskab for Hoved- og Halskirurgi, Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin og Dansk Patologiselskab. Tilbagemeldinger var positive og konstruktive. Enkelte mindre skrivefejl og mangler blev korrigeret.

De kliniske retningslinjer er præsenteret og godkendt ved årsmødet i Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi (DSHHO) 6. marts 2015.

Arbejdsgruppe

Medlemmerne i arbejdsgruppen ses nedenfor.

Tabel 2: Medlemmer af arbejdsgruppe

NUKLEARMEDICIN OG IMAGING Peter Grupe* Peter Oturai Anni Morsing Rune Vincent Fisker Helle Hendel Mariana Kristensen	Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin Radiologi	Odense Rigshospitalet Århus Ålborg Herlev Ålborg
PATOLOGI Katalin Kiss* Stine Rosenkilde Larsen Marie Louise Jespersen	Patologi Patologi Patologi	Rigshospitalet Odense Århus
KIRURGI Sten Schytte* Christoffer Holst Hahn Christian Godballe Henrik Baymler Pedersen	HH-Kirurgi HH-Kirurgi HH-Kirurgi HH-Kirurgi	Århus Rigshospitalet Odense Ålborg
ONKOLOGI Jens Bentzen* Lars Bastholt Nicolaj Andreassen Lisbeth Juhler Andersen	Onkologi Onkologi Onkologi Onkologi	Herlev Odense Århus Ålborg
ENDOKRINOLOGI Birte Nygaard* Ulla Feldt-Rasmussen Laszlo Hegedüs Eva Vang Ebbenhøj Inge Bülow Pedersen	Endokrinologi Endokrinologi Endokrinologi Endokrinologi Endokrinologi	Herlev Rigshospitalet Odense Århus Ålborg
KLINISK BIOKEMI (konsulteret) Lars Melholt Rasmussen Aase Handberg	Klinisk Biokemi Klinisk Biokemi	Odense Ålborg
FORMAND Christian Godballe	HH-Kirurgi	Odense

* Tovholder for arbejdsgruppe

Introduktion

I 2013 blev der i Danmark diagnosticeret 265 patienter med thyroideacancer³. Der er konstateret stigende incidens flere steder i verden⁴ og et nyligt DATHYRCA-studie og en artikel baseret på det danske cancerregister har vist, at dette også gælder Danmark^{5,6}. Årsagen er primært de små papillære karcinomer⁷, som udgør en tiltagende udfordring. Den rutinemæssige brug af ultralydsapparater med høj opløselighed er anført som en mulig årsag til stigningen i antal. Dette kan imidlertid ikke bekræftes ved danske data⁵, som mere tyder på, at en tiltagende minutiøs histopatologisk gennemgang og anvendelse af immunhistokemi kan være årsagen til en stigende incidens af tilfældigt påviste papillære mikrokarcinomer⁷.

Selv om thyroideacancer er den hyppigste endokrinologiske cancertype må den betragtes som relativt sjælden. Den ofte komplekse udredning, behandling og opfølgning er derfor centraliseret omkring få centre i Danmark.

Thyroideacancer er, i lighed med andre sygdomme i dette organ, hyppigst forekommende hos kvinder med en fordeling på cirka 3/1. Den mest prævalente histologiske undertype er det papillære karcinom, som udgør omkring 2/3 af alle thyroideacancer. For langt de fleste tilfælde af papillær thyroideacancer kendes ætiologien ikke⁸. Imidlertid er der, som i andre cancertyper, tale om akkumulerede genetiske ændringer og det er efterhånden klarlagt at mutationer i BRAF, RET/PTC og NTRK1 spiller en væsentlig rolle udviklingen af papillært thyroideakarcinom⁹. BRAF er den hyppigst forekomne mutation og ses hos 28-72 procent af alle papillære karcinomer⁹⁻¹¹. Ud over et vist arveligt element er det usikkert hvilke faktorer, der udløser de anførte mutationer. Det vides, at nogle tilfælde opstår på baggrund af tidligere radioaktiv bestråling¹². Chernobyl-katastrofen er et eksempel på dette. Incidensen af thyroideacancer i årene efter det radioaktive udslip steg for den samlede befolkning i området med en faktor 4,7 og for børnene med en faktor 34¹³. Papillære thyroideakarcinomer kan også i sjældne tilfælde ses i forbindelse med genetiske syndromer¹⁴⁻¹⁸.

I slutningen af 70'erne blev det vist, at den relative forekomst af follikulære karcinomer er størst i endemiske strumaområder med lavt jodindhold i kosten¹⁹. Senere undersøgelser viste endvidere, at tilsætning af jod til kosten øger den relative andel af papillære karcinomer og nedsætter frekvensen af de follikulære²⁰. Den samlede incidens af thyroideacancer var imidlertid uafhængig af jodindholdet i kosten²¹. Fordi jodtilskud er blevet mere almindelig i den vestlige verden og fordi den histopatologiske definition af follikulære karcinomer er blevet mere snæver, er den samlede incidens af follikulære karcinomer generelt aftaget²¹. Patogenesen menes at være baseret på en adenom-til-karcinom multistep proces i lighed med den man kender fra coloncancer²¹. De to hyppigste mutationer findes i PAX8-PPARG og RAS⁹.

Lavt differentieret thyroideakarcinom er et follikelepitel derivede karcinom, der morfologisk og prognostisk er placeret mellem de differentierede tumorer (follikulært og papillært karcinom) og de anaplastiske karcinomer. De udgør mindre end 5%^{22,23} af thyroideacancerne.

Medullært thyroideakarcinom (MTC) optræder i en sporadisk (80%) og en arvelig type (20%)²⁴. Den relative andel af MTC er i udenlandske patientmaterialer faldet grundet en tiltagende øget forekomst af papillære karcinomer²⁵. Den arvelige type optræder dels som: a) "Ren" familiær medullær thyroideacancer (FMTC), hvor sygdommen ikke er led i noget syndrom, b) som led i multipel endokrin neoplasie type 2A-syndromet (MEN-2A), der omfatter MTC, fæokromocytom og hyperparathyroidisme eller c) som led i MEN-2B, der omfatter MTC, fæokromocytom, marfanoid fænotype, ganglioneuromatose og knogledeformiteter.

Det anaplastiske karcinom, også kaldet udifferentieret karcinom, er en meget aggressiv tumor, som er forbundet med høj mortalitet. I henhold til WHO defineres det anaplastiske karcinom som: "En meget malign

tumor helt eller delvist sammensat af udifferentierede celler²⁶. Mange af de anaplastiske karcinomer indeholder en rest af papillært eller follikulært cancervæv. Det formodes derfor, at det anaplastiske karcinom er slutresultatet af en papillær eller follikulær dedifferentiering²⁶⁻²⁸.

I gl. thyroidea kan forekomme andre maligne tumorer. Det drejer sig blandt andet om lymfomer, planocellulære karcinomer, sarkomer, metastaser m.m. Der henvises til afsnittet om patologi (side 15).

Prognosen for patienter med thyroideacancer afhænger af mange faktorer. En af de væsentligste er den histologiske undertype. Det er således velkendt, at mortaliteten for patienter med anaplastisk karcinom er særdeles høj. Prognosen for patienter med medullært karcinom forringes signifikant ved tilstedeværelse af lymfeknudemetastaser, men også T og M status influerer på overlevelsen. For papillære og follikulære karcinomers vedkommende er der påvist adskillige prognostiske indikatorer. De vigtigste af disse er alderen på diagnosetidspunktet, fjernmetastaser og gennemvækst af thyroideakapslen. Også tilstedeværelsen af nekrose i primærtumor påvist ved oversigtsforstørrelse i mikroskopet og immunhistokemisk detektion af p53 har tilsyneladende prognostisk værdi²⁹⁻³³.

En opgørelse af 25 større internationale materialer viser, at 10-årsoverlevelsen for papillære thyroideakarcinomer er ca. 90% (range: 54% - 98%) og for follikulære karcinomer 84% (range: 77% - 97%)³³. I internationale serier ligger 10-års overlevelsen for medullære karcinomer oftest mellem 55 og 65 procent. Anaplastisk thyroideacancer har en særdeles dårlig prognose, og de fleste studier viser en næsten 100% dødelighed inden for få år.

På baggrund af retrospektive studier er foreslået flere prognostiske modeller, som kunne danne baggrund for omfanget af den behandling, som skal tilbydes patienter med thyroideacancer³⁰⁻³⁴. Modellerne ser hver især lovende ud. En nylig dansk publikation baseret på DATHYRCA-databasen har vist, at de efterhånden noget ældre prognostiske scoringssystemer stadig kan anvendes for papillære karcinomer, selv om case-mixet har ændret sig gennem tiden³⁵.

Resume af behandling og opfølgning ved differentieret thyroideacancer

Tabel 3: Kirurgisk behandling af differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppering

LAVRISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> Unifokal tumor ≤ 2 cm eller maksimalt 3 foci, hvis største diametre tilsammen ikke overskrider 1 cm (mikrokarcinom) Ingen gennemvækst af thyroideakapslen Ingen metastaser Ingen suspekter knuder (klinik, UL, FNA) i kontralaterale lap Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* 	<ul style="list-style-type: none"> Hemithyroidektomi Eksploration/dissektion level 6 ved initiale indgreb <p>– ingen behov for yderligere behandling</p>
INTERMEDIÆR RISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> Unifokal tumor > 2 cm og ≤ 4 cm eller multifokalt mikrokarcinom med > 3 foci eller samlet diameter > 1cm Ingen gennemvækst af thyroideakapslen Ingen eller kun metastaser level 6 Ingen fjernmetastaser Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* 	<ul style="list-style-type: none"> Total thyroidektomi Eksploration/dissektion level 6 ved initiale indgreb Ved klinisk eller billeddiagnostisk mistanke om lymfeknudemetastaser gøres systematisk dissektion af involverede levels + det tilstødende frie level, dog ikke level 1 Startes postoperativt med LT4 (Eltroxin®/Euthyrox®), hvis der ikke er fjernmetastaser. Ellers T3 (Liothyronin®/Thybon®). Kalkmedicinering ved behov Henvises til onkologisk vurdering med henblik på ablation/radiojodbehandling
HØJRISIKO GRUPPE (blot et punkt opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> Tumor > 4 cm Gennemvækst af thyroideakapslen Metastaser lateralt på hals, level 7 eller retropharyngealt Fjernmetastaser Aggressiv histologi (se nedenfor)* 	
AGGRESSIV HISTOLOGI <ul style="list-style-type: none"> Udbredt invasivt follikulært karcinom Onkocytær (oxyfilit, Hürthlecelle) variant af follikulært eller papillært karcinom Columnar cell og tall cell variant af papillært karcinom Lavt differentieret karcinom 	

Tabel 4: Ablation/radiojodbehandling af differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppering

LAVRISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> Unifokal tumor ≤ 2 cm eller maksimalt 3 foci, hvis største diametre tilsammen ikke overskrider 1 cm (mikrokarcinom) Ingen gennemvækst af thyroideakapslen Ingen metastaser Ingen suspekter knuder (klinik, UL, FNA) i kontralaterale lap Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* Mikroskopisk radikal kirurgi 	Follow-up uden postoperativ radiojodbehandling <ul style="list-style-type: none"> Behandlingsmål; klinisk undersøgelse med UL uden tegn til recidiv
INTERMEDIÆR RISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> Unifokal tumor > 2 cm og ≤ 4 cm eller multifokalt mikrokarcinom med > 3 foci eller samlet diameter > 1cm Ingen gennemvækst af thyroideakapslen Ingen eller kun metastaser level 6 Ingen fjernmetastaser Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* Mikroskopisk radikal kirurgi 	1,1 GBq <ul style="list-style-type: none"> Behandlingsmål; <u>ustimuleret</u> S-Tg < 0,5 µg/L S-TgAb negativ
HØJRISIKO GRUPPE (blot et punkt opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> Tumor > 4 cm Gennemvækst af thyroideakapslen Metastaser lateralt på hals, level 7 eller retropharyngealt Fjernmetastaser Aggressiv histologi (se nedenfor)* Ikke radikal kirurgi 	3,7 GBq <ul style="list-style-type: none"> Behandlingsmål; <u>stimuleret</u> S-Tg < 1 µg/L, S-TgAb negativ og blank skintigrafi
AGGRESSIV HISTOLOGI <ul style="list-style-type: none"> Udbredt invasivt follikulært karcinom Onkocytær (oxyfilit, Hürthlecelle) variant af follikulært eller papillært karcinom Columnar cell og tall cell variant af papillært karcinom Lavt differentieret karcinom 	

Table 5: Opfølgning af differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppering

LAVRISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> • Unifokal tumor ≤ 2 cm eller maksimalt 3 foci, hvis største diametre tilsammen ikke overskrider 1 cm (mikrokarcinom) • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekter knuder (klinik, UL, FNA) i kontralaterale lap • Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Mikroskopisk radikal kirurgi</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Unifokale mikrokarcinomer (≤ 1cm): Klinisk kontrol med UL efter 12 og 24 måneder. • Alle andre: Klinisk kontrol efter 6 og 12 måneder og herefter en gang om året til 5 år – altid med UL.
INTERMEDIÆR RISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> • Unifokal tumor > 2 cm og ≤ 4 cm eller multifokalt mikrokarcinom med > 3 foci eller samlet diameter > 1cm • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen eller kun metastaser level 6 • Ingen fjernmetastaser • Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Mikroskopisk radikal kirurgi</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Behandlingsmål nået med en enkelt radiojodbehandling:</u> Klinisk kontrol og måling af ustimuleret S-Tg og S-TgAb efter 6 og 12 måneder og herefter en gang om året til 5 år. UL efter 6 og 12 måneder samt afsluttende kontrol. • <u>Behandlingsmål nået efter flere radiojodbehandlinger:</u> Klinisk kontrol og måling af ustimuleret S-Tg hvert halve år til 2 år og herefter en gang om året til 5 år. UL efter 6, 12, 18 og 24 måneder samt afsluttende kontrol.
HØJRISIKO GRUPPE (blot et punkt opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> • Tumor > 4 cm • Gennemvækst af thyroideakapslen • Metastaser lateralt på hals, level 7 eller retropharyngealt • Fjernmetastaser • Aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Ikke radikal kirurgi</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Behandlingsmål ikke nået trods behandling:</u> Livslang opfølgning med intervaller og billeddiagnostik afpasset til sygdommens udbredning og adfærd.
AGGRESSIV HISTOLOGI <ul style="list-style-type: none"> • Udbredt invasivt follikulært karcinom • Onkocytær (oxyfilit, Hürthlecelle) variant af follikulært eller papillært karcinom • Columnar cell og tall cell variant af papillært karcinom • Lavt differentieret karcinom 	

Table 6: Substitutionsbehandling af differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppering

LAVRISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> • Unifokal tumor ≤ 2 cm eller maksimalt 3 foci, hvis største diametre tilsammen ikke overskrider 1 cm (mikrokarcinom) • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekter knuder (klinik, UL, FNA) i kontralaterale lap • Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Mikroskopisk radikal kirurgi</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Kun substitution ved hypothyroidisme og da TSH mellem 0,3 og 2
INTERMEDIÆR RISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> • Unifokal tumor > 2 cm og ≤ 4 cm eller multifokalt mikrokarcinom med > 3 foci eller samlet diameter > 1cm • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen eller kun metastaser level 6 • Ingen fjernmetastaser • Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Mikroskopisk radikal kirurgi</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Behandlingsmål nået med en enkelt radiojodbehandling:</u> TSH<0,1 under pågående behandling, herefter mellem 0,3 og 2 mU/L • <u>Behandlingsmål nået efter flere radiojodbehandlinger:</u> TSH<0,1 under pågående behandling og de efterfølgende 2 år, herefter mellem 0,3 og 2 mU/L
HØJRISIKO GRUPPE (blot et punkt opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> • Tumor > 4 cm • Gennemvækst af thyroideakapslen • Metastaser lateralt på hals, level 7 eller retropharyngealt • Fjernmetastaser • Aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Ikke radikal kirurgi</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Behandlingsmål ikke nået trods behandling:</u> TSH<0,1 mU/L livslangt
AGGRESSIV HISTOLOGI <ul style="list-style-type: none"> • Udbredt invasivt follikulært karcinom • Onkocytær (oxyfilit, Hürthlecelle) variant af follikulært eller papillært karcinom • Columnar cell og tall cell variant af papillært karcinom • Lavt differentieret karcinom 	

Resume af behandling ved medullær thyroideacancer

Tabel 7: Behandling ved medullær thyroideacancer

<u>Kirurgisk behandling T-site</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Total thyroidektomi hos alle
<u>Kirurgisk behandling N-site</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Bilateral halsdissektion level VI+VII hos alle • Ved præ- eller peroperativ mistanke om lymfeknudemetastaser i level II – V fjernes disse og sendes til frysemikroskopi • Ved påviste metastaser gøres halsdissektion i tilstrækkeligt omfang, dog altid level III og IV. • Ved metastaser i midtlinjen udføres dissektionen bilateralt
<u>Adjuverende strålebehandling</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Indiceret ved makroskopisk ikke komplet resektion (R2) • Overvejes ved: <ul style="list-style-type: none"> • R1 resektion (manglende mikroskopisk radikalitet) • R0 resektion (mikroskopisk radikalitet) med udbredt tumorvækst i bløddelsvæv på halsen

Resume af behandling ved anaplastisk thyroideacancer

Tabel 8: Behandlingsmuligheder ved anaplastisk thyroideacancer

<u>Stadium IVA</u> (sygdom lokaliseret til gl. thyroidea)	<ul style="list-style-type: none"> • Total thyroidektomi, hvis muligt. Bør efterfølges af strålebehandling til kurative doser f.eks. 2 Gy x 33, 5 f/w. Eventuelt konkommitant paclitaxel eller doxorubicin.
<u>Stadium IVB</u> (sygdom uden for thyroidealejet)	<ul style="list-style-type: none"> • Total thyroidektomi hvis muligt. Kan efterfølges af stråleterapi til kurative doser. Hvis kirurgi ikke er en mulighed eventuelt kurativ stråleterapi som 2 Gy x 33, 5f/w eller 3 Gy x 15, 5f/w. Eventuelt konkommitant doxorubicin eller paclitaxel.
<u>Stadium IVC</u> (fjernmetastaser)	<ul style="list-style-type: none"> • Palliativ strålebehandling. Eventuelt som 3 Gy x 10, 5f/w. • Kemoterapi som monoterapi med doxorubicin, carboplatin eller paclitaxel, eller to-stofregime med parboplatin og paclitaxel.

Patologi

Thyroidea cancerne klassificeres ifølge WHO i overordnede terapirelaterede grupper³⁶.

- Maligne epiteliale tumorer
 - Follikulært karcinom
 - Papillært karcinom
 - Lavt differentieret karcinom
 - Medullært karcinom (herunder også blandet follikelcellederiveret og medullært karcinom)
 - Anaplastisk karcinom
- Andre
 - Non-epiteliale tumorer
 - Maligne lymfomer
 - Sekundære tumorer
- Uklassificerbare tumorer

Histologiske typer

Der er adskillige undergrupper og/eller varianter af prognostisk betydning³⁷.

Follikulært karcinom

Follikulært karcinom er follikelepitelcelleriveret og udgør 15-20% af alle thyroideacancerne. Vækstmønsteret er follikulært med varierende indhold af kolloid. Celemorfologien kan ikke anvendes til at adskille benigne tumorer fra maligne. En malign diagnose foreligger, når der er gennemvækst af tumorkapslen og/eller karinvasion. Spredningen sker hæmatogent hyppigst til knogler og lunger. Prognostisk kan follikulært karcinom adskilles i to karakteristiske typer.

Minimal invasiv type: Kapselafgrænset solitær tumor, der arkitektonisk og cytologisk næsten altid ligner et adenom. Malign diagnose afhænger alene af utvetydig karinvasion og/eller invasion, der penetrerer ud igennem tumorkapslen. Prognosen er god³⁸⁻⁴⁰.

Udbredt invasiv type: Tumor viser udbredt invasion i kar og/eller i det omgivende thyroideavæv^{40, 41}.

Varianter af follikulært karcinom er onkocytært (oxyfild, Hürthlecelle) karcinom⁴² og clearcelle karcinom^{43, 44}. Onkocytært karcinom er overvejende eller helt opbygget af onkocytter, som er relativt store, eosinofile mitochondrierige celler. Onkocytært karcinom kan være follikulært opbygget, men hyppigt dominerer et trabekulært vækstmønster uden kolloid. Der er ofte fremtrædende cellulær pleomorfi, som dog er uden prognostisk betydning. Onkocytære karcinomer inddeles som follikulære karcinomer og har samme spredningsmønster. For at klassificere som onkocytær skal denne komponent udgøre mindst 50 % af tumor.

Papillært karcinom

Papillært thyroidea karcinom (PTC) udgår fra follikelepitelet, og er det hyppigst forekommende karcinom i thyroidea og udgør i Danmark 67% af thyroidea-karcinomerne⁵. Morfologisk udviser det almindelige papillære karcinom en blanding af papillære og follikulære strukturer ofte med cystedannelse. Epitelet er relativt højt med tydelig kernemoulding og karakteristisk kernemorfologi, dvs. tomme kerner (ground glass), kerneindkærvninger (grooves) og cytoplasmatiske kerneinklusioner. Mitoser ses sjældent. Psammomlegemer og tumorkæmppeceller er karakteristiske, men ses ikke i alle tumorer.

Papillært karcinom kan være multifokalt. Spredningen sker primært lymfogent og regionale lymfeknudemetastaser er hyppige.

Histologisk ses mange varianter af papillært karcinom, men den karakteristiske kernemorfologi er fælles for alle typer.

- Mikrokarcinom: Tumor er ≤ 10 mm og ofte et tilfældigt fund i en nodøs kolloid struma^{7, 45-47}.
- Indkapslet variant: Prognosen anses for at være bedre end for den ikke indkapslede type⁴⁸.
- Follikulær variant: Vækstmønstret er helt eller delvist follikulært med indhold af kolloid. Prognosen er som for almindeligt papillært karcinom^{49, 50}.
- Makrofollikulær variant: Består af $>50\%$ makrofollikler, hvilket kan føre til fejl diagnose som hyperplastisk knude eller makrofollikulært adenom. Kernerne har de karakteristiske forandringer for papillært karcinom. Den makrofollikulære variant bevarer ofte sin morfologi i metastaser⁵¹.
- Diffus skleroserende variant: Uni- eller bilateral diffus vækst. Hyppigst hos unge. Prognosen anses for at være mindre gunstig end for almindeligt papillært karcinom^{52, 53}.
- Tall cell type: Tumorcellerne skal være mindst dobbelt så høje som brede. Tumor er ofte trabekulært voksende, danner sjældent follikler og indeholder sparsomt kolloid. Kan ses som en mindre komponent af anden type af PTC, men skal udgøre minimum 50 % af tumor for at kunne klassificeres som tall cell PTC. Tilstedeværelsen af tall cell komponent skal altid rapporteres i patologibeskrivelsen, med angivelse af, hvor stor en andel komponenten udgør i forhold til den samlede tumorbyrde. Denne tumortype ses især hos ældre. Det er tvivlsomt om den dårligere prognose skyldes alder og højt stadie eller tumortype⁵⁴⁻⁵⁷.
- Columnar cell type er sjælden og ekstremt aggressiv. De få rapporterede tilfælde viste hurtigt letalt forløb^{58, 59}. For at klassificere som columnar cell skal denne komponent udgøre minimum 50 % af tumor.
- Onkocytært (oxyfilt, Hürthlecelle) karcinom. For at klassificere som onkocytær skal denne komponent udgøre mindst 50 % af tumor.

Lavt differentieret karcinom

Lavt differentieret karcinom (WHO: Poorly differentiated carcinoma) er en diagnostisk gruppe som først optræder i WHO klassifikation i 2004. Det er follikelepitel deriverede tumorer, der morfologisk og prognostisk er placeret mellem de differentierede tumorer (follikulært og papillært karcinom) og de anaplastiske karcinomer. De udgør mindre end 5 %²² af thyroideacancerne. Vækstmåden kan være trabekulær, insulær eller solid. Der er ofte nekrose og øget mitotisk aktivitet. For at klassificeres som lavt differentieret karcinom skal minimum 50 % af tumor være lavt differentieret. Tilstedeværelsen af lavt differentieret komponent skal altid rapporteres i patologibeskrivelsen, med angivelse af, hvor stor en andel komponenten udgør i forhold til den samlede tumorbyrde.

Medullært karcinom

Medullært thyroideakarcinom er deriveret fra de parafollikulære celler (C-celler) i thyroidea og udgør i Danmark cirka 7% af thyroideacancerne⁵. Morfologisk er tumor solidt voksende, men med ret forskelligartet vækstmønster. Cellerne er oftest polygonale med springende anisokaryose og et granuleret cytoplasma. Enkelte mitoser kan forekomme. Amyloid aflejring imellem tumorcellerne er karakteristisk for medullært karcinom, men kan mangle. Diagnosen kan være vanskelig, da medullært karcinom ofte imiterer andre

tumorer, men kan bekræftes immunhistokemisk, da tumorcellerne i alle tilfælde udtrykker calcitonin, synaptofysin, chromogranin, thyroidea transcriptions faktor-1 (TTF1), samt carcinoembryonalt antigen (CEA) i varierende grad. Spredning af medullært karcinom sker både lymfogen til regionale lymfeknuder og hæmatogen til lunger, lever og knogler.

Histologisk ses adskillige varianter: Spindle celle type, karcinoidlignende, paragangliomlignende. Der kan ses follikulært eller papillært vækstmønster. Der er en melaninproducerende variant, clear cell, oxyfil (onkocytær) og småcellet variant. Prognosen angives ens for de forskellige varianter bortset fra den småcellede type^{42, 60-66}.

Blandede tumorer

Blandet medullært - follikulært og / eller medullært-papillært karcinom også kaldet intermediær thyroideacancer er en tumor, hvor der er væsentlige komponenter af såvel follikelepitelceller som parafollikulære C- celler. Tumor forekommer overvejende hos yngre mænd, og har bedre prognose end medullært thyroideakarcinom^{67, 68}.

Anaplastisk karcinom

Anaplastisk (også kaldet udifferentieret) karcinom udgør i Danmark cirka 8 %⁵. Det er en aggressiv tumor, der tidligt vokser ind i de omgivende strukturer. Det antages, at karcinomet udgør et slutstadium i en dedifferentiering af papillær eller follikulær thyroideacancer. Anaplastisk karcinom findes i en spindle cell, giant cell og en squamoid type. Differentialdiagnosen over for sarkom kan være umulig, da det anaplastiske karcinom ofte har tabt evnen til at udtrykke thyroideamarkører og cytokeratin. Tilstedeværelsen af anaplastisk komponent uanset den procentvise andel kvalificerer tumoren til denne diagnose.

Andre karcinomer

Mucoepidermoid karcinom⁶⁹⁻⁷¹.

Planocellulært karcinom⁷²⁻⁷⁴.

Non-epiteliale tumorer

Sarkom er ekstremt sjældent i gl. thyroidea; det er vanskeligt eller umuligt at adskille fra anaplastisk karcinom. Med hensyn til biologi og terapeutisk respons adskiller sarkomer sig ikke væsentligt fra anaplastiske karcinomer^{36, 37}.

Malignt lymfom

Primært malignt lymfom i gl. thyroidea er hyppigst associeret med autoimmun thyroiditis^{75, 76}.

Sekundære tumorer

Gl. thyroidea kan involveres ved direkte indvækst af karcinomer fra larynx, pharynx og oesophagus. De fleste af disse tumorer vil være af planocellulær type⁷⁷. Hæmatogene metastaser til thyroidea er sjældent et klinisk problem, men de er ikke ualmindelige ved sektion (f.eks. fra lunge, mamma, nyre)⁷⁸.

Uklassificerbare tumorer

Malignt tumor, som ikke kan placeres i nogen af de ovenfor benævnte grupper.

Udskæring og beskrivelse

Ved modtagelsen af et ufikseret resektat er det vigtigt at vurdere om thyroideakapslen er intakt, inden der lægges fikseringssnit. Områder, hvor der er mistanke om gennemvækst, kan tushmarkeres. Ved beskrivelsen

af tumor angives, som minimum, største diameter, lokalisation, relation til det omgivende væv, forekomst af nekrose og multifokal vækst. Hele resektatet opskæres i 3-4 mm tynde, parallelle skiver. Der udtages væv fra områder, som kan give de oplysninger, der er nødvendige for at udfylde patologiskemaet fra DATHYRCA.

Udtagne snit:

- Minimum 2 snit per cm tumor, fra kapselområdet og med relation til det omgivende thyroideavæv. Ved stor tumor yderlige to snit fra den centrale del.
- Snit fra tumor med relation til resektionsfladen og thyroideakapslen.
- Snit fra tumor med relation til bløddelsvæv, hvis tumor vokser igennem thyroideakapslen.
- Snit fra evt. andre tumorsuspekterede foci.
- Et snit fra makroskopisk non-neoplastisk thyroidea.
- Eventuelle lymfeknuder og parathyroidea indstøbes for sig.

Undersøgelsen af thyroidektomi præparater ved profylaktisk thyroidektomi hos patienter med RET protoonkogen mutation eller MEN syndromer vægter især den makroskopiske vurdering. Hele thyroidea resektatet opskæres i 2-3 mm tynde skiver, og alle makroskopisk suspekterede områder indstøbes. Hvis kirtlen vurderes at være uden fokale forandringer, udtages 6 snit fra hver lap, hovedsageligt fra den centrale del af kirtlen, hvilket hos børn ofte indebærer totalindstøbning. For at øge den diagnostiske sikkerhed anbefales det at farve samtlige snit med calcitonin. Formålet med den histologiske undersøgelse er, ud over tumordiagnostik, at vurdere en eventuel C-celle hyperplasi. Denne vurdering skal fremgå af histologibeskrivelsen.

Ved maligne tumorer skal makroskopi og/eller mikroskopibeskrivelsen indeholde oplysninger om flg. parametre:

- Tumorklassifikation (WHO, 2004) med angivelse af undertype, evt. grad
- Lokalisation: Høj/venstre lap, isthmus, lobus pyramidalis
- Tumorstørrelse
- Tumors relation til omgivende thyroideavæv
- Tumors relation til thyroideakapslen
- Resektionsrandsforhold
- Antal tumorfoci og deres størrelse
- Nekrose (vurderet mikroskopisk ved oversigtsforstørrelse)
- Kar- og/eller nerveinvasion såvel indenfor som udenfor thyroidea
- Antal lymfeknuder
- Antal lymfeknudemetastaser
- Diameteren af den største metastase
- Ekstranodal vækst

Hos patienter med medullært thyroideakarcinom: Udtalelse om C-celle hyperplasi i normalt thyroideaparenkym vurderet ved calcitoninfarvning på snit udtaget centralt fra thyroidealap

WHO's klassifikation skal anvendes ved enhver histopatologisk vurdering af thyroideatumorer. Ved tvivl skal der konfereres med patologer ved onkologisk centerafdeling (Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital).

SNOMED kodning: Der henvises til kodevejledningen i Patobankens hjemmeside (<http://www.patobank.dk/>).

TNM

TNM-klassifikationen for thyroideacancer blev sidst ændret ved UICC's revision i 2010 (7. udgave).

Den kliniske klassifikation (cTNM) er baseret på observationer opnået før behandling. Det drejer sig om data hidrørende fra den kliniske undersøgelse, billeddannende undersøgelser, endoskopier, biopsier, kirurgisk eksploration og andre relevante undersøgelser.

Den patologiske klassifikation (pTNM) er baseret på observationer gjort før behandling, suppleret og modificeret i henhold til observationer opnået ved selve den kirurgiske behandling og den efterfølgende histopatologiske undersøgelse. For at kunne udføre en pTNM-klassifikation skal tilstrækkeligt væv til histologisk undersøgelse foreligge.

Definitionerne for cTNM og pTNM er de samme.

TX	Primære tumor kan ikke vurderes
T0	Primære tumor kan ikke påvises
T1a	Tumor ≤ 1 cm og begrænset til gl. thyroidea
T1b	Tumor > 1 cm og ≤ 2 cm og begrænset til gl. thyroidea
T2	Tumor > 2 cm og ≤ 4 cm og begrænset til gl. thyroidea
T3	Tumor > 4 cm og begrænset til gl. thyroidea eller med minimal ekstrathyroidal udbredning (f.eks. m. sternothyroideus eller perithyroidale væv)
T4a	Tumor af enhver størrelse, som gennemvokser thyroideakapslen og invaderer det subkutane væv, larynx, trachea, oesophagus eller nn. recurrentes
T4b	Tumor som invaderer prævertebralfascien, mediastinale kar eller involverer carotis

Alle anaplastiske karcinomer skal klassificeres som T4 og underinddeles i:

T4a	Anaplastisk karcinom i thyroidea
T4b	Anaplastisk karcinom med udbredning uden for gl. thyroidea

Alle tumorer kan underinddeles i a) solitære og b) multifokale.

Regionale lymfeknuder omfatter alle halsens lymfeknuder (Level I-VI) og de øvre mediastinale (Level VII).

NX	Regionale lymfeknuder kan ikke vurderes
N0	Ingen regionale lymfeknudemetastaser
N1a	Metastaser i Level VI (prætracheale, paratracheale og prælaryngeale)
N1b	Metastaser i andre unilaterale, bilaterale eller kontralaterale cervikale eller mediastinale lymfeknuder

MX	Forekomsten af fjerne metastaser kan ikke bedømmes
M0	Ingen fjerne metastaser
M1	Fjerne metastaser påvist

Den kirurgiske radikalitet beskrives med:

R0	Ingen resttumor
R1	Mikroskopisk resttumor
R2	Makroskopisk resttumor
Rx	Tilstedeværelse af resttumor kan ikke bedømmes

Også recidiver kan TNM-klassificeres. Man skal blot placere et "r" foran klassifikationen (fx.rT2N0M0 eller rpT1pN1pMX).

DIAGNOSTISK PROCES VED BEGRUNDET KLINISK MISTANKE OM THYROIDEACANCER

Den primære udredning af patienter med knude i gl. thyroidea foregår som regel på de medicinske endokrinologiske afdelinger og i tiltagende omfang også ved praktiserende speciallæger i ØNH-sygdomme. Retningslinjer for udredning er baseret på evidensbaserede internationale retningslinjer^{79, 80} og ligger på hjemmesiden for [Dansk Endokrinologisk Selskab](#).

Ved begrundet mistanke om thyroideacancer udredes patienten i kræftpakkeforløb som anført i ["Sundhedsfaglige elementer som grundlag for pakkeforløb for hoved- & halskræft"](#). Det inkluderer følgende situationer:

- Klinisk begrundet mistanke om cancer (f.eks. forstørrede lymfeknuder, hård tumor, hæshed).
- Cytologi som viser malignitet eller mistanke om sådan.
- Cytologi som viser "follikulær neoplasi – uvist om benign eller malign".

Billeddiagnostik ved thyroideacancer

Det præoperative billeddiagnostiske undersøgelsesprogram for patienter med thyroideacancer eller begrundet mistanke herom kan være meget forskelligt afhængigt af, hvornår sygdommen opdages. Følgende kliniske situationer forekommer ofte:

- Sygdommen diagnosticeres i forbindelse med en planlagt benign thyroideaoperation eller anden halsoperation (f.eks. frysemikroskopi af lymfeknudemetastase, fjernet thyroidealap o.l.)
- Den maligne diagnose bliver stillet på formalinfikseret præparat i dagene efter den første thyroideaoperation (f.eks. follikulær neoplasi/ follikulært karcinom problematikken)
- Mindre gruppe patienter med stærk begrundet mistanke om thyroideacancer forud for den første thyroideaoperation

Ultralydsscanning (UL) af gl. thyroidea og halsens lymfeknuder eventuelt kombineret med UL-vejledt FNA er en god præoperativ undersøgelse⁸¹⁻⁸⁴, som anbefales til alle patienter, der skal thyroideaopereres for eller på mistanke om malign lidelse⁸⁵ (⊕⊕⊕⊕; ↑↑). Lymfeknudemetastaser underestimeres i en vis grad ved rutine UL i forbindelse med udredning af en knude i gl. thyroidea⁸⁶, hvorfor gentagelse af UL med fokus på halsens lymfeknuder bør foretages før kompletterende kirurgi (⊕⊕⊕; ↑). Lymfeknudemetastaser i level VI er vanskelige at visualisere ved UL. Den diagnostiske sikkerhed kan præoperativt øges ved påvisning af thyroglobulin i finnålsaspirater (FNA) fra mulige lymfeknudemetastaser^{87, 88} (⊕⊕⊕; ↑↑).

Øget information ved mistanke om lymfeknudemetastaser både i level VI og lateralt på halsen, indvækst i tilgrænsende organsystemer og intrathorakal udbredning kan opnås ved at supplere med CT- eller MR-scanning^{81, 89-92} (⊕⊕⊕⊕; ↑↑). Ved kendt medullær thyroideacancer bør der præoperativt udføres CT eller MR af hals og mediastinum, evt. helkrops PET-CT (⊕⊕⊕⊕; ↑↑). Jod fra IV kontrast er sædvanligvis cleared fra 4-8 uger hos de fleste patienter, så frygten for en forlængelse af tidsintervallet indtil mulighed for radiojodbehandling er generelt ubegrundet^{93, 94} (⊕⊕⊕; ↑). Som anført side 28 anbefales første radioaktive jodbehandling givet cirka 8 uger efter afsluttet kirurgi.

En stigende anvendelse af 18F-FDG-PET/CT medfører tilfældig påvisning af aktivitet i gl. thyroidea. I henhold til nylig systematisk oversigt⁹⁵ påvises diffus optagelse hos 2,1% og fokal metabolisk hyperaktivitet hos 1,6 af de udførte 18F-FDG-PET/CT skanninger. Blandt sidstnævnte er risikoen for cancer fundet til cirka 35%⁹⁵, men er formentlig lavere i Danmark. Der afventes danske data på området.

Ved fokal metabolisk hyperaktivitet er der indikation for snarlig udredning med UL, FNA og eventuelt skintigrafi (⊕⊕⊕;↑↑), hvilket kan foregå i et accelereret forløb på endokrinologiske afdelinger. Hvis kliniske faresignaler for thyroideacancer er til stede (hurtigt voksende knude, fast fikseret knude, parese af n. laryngeus recurrens, patologisk forstørrede lymfeknuder på hals) skal der straks henvises til kræftpakkeforløb (v;↑↑). Det samme gælder hvis der er behov for kirurgisk afklaring af mistanke om metastase fra anden cancer under udredning (v;↑↑). Planlægning af behandling skal i øvrigt foregå under behørigt hensyn til eventuel konkurrerende kræftsygdom – og hvis en sådan er til stede vil thyroideakirurgi ofte kunne udskydes til sekundær fase (v;↑↑). På trods af indgift af jodholdig kontrast i forbindelse med 18F-FDG-PET/CT kan brugbar jod-skintigrafi oftest opnås, selv om den udføres kort tid efter skanningen (v;↑).

Det skal anføres at 18F-FDG-PET/CT ikke kan anbefales som screeningsmetode ved knuder i thyroidea da manglende eller lav FDG-metabolisme ikke udelukker thyroideacancer og da fokal høj metabolisme kan ses ved andre tilstande end thyroideacancer, hvilket medfører stor forekomst af såvel falsk negative som falsk positive resultater⁹⁶⁻⁹⁹ (⊕⊕⊕;↓↓).

Udredningen i [kræftpakkeforløb](#)

Dag 1: Patienten modtages på den undersøgende øre-næse-halskirurgiske afdeling, hvor der foretages anamnese, standard øre-næse-halsundersøgelse og fiberskopi. På baggrund af disse tiltag afgør speciallægen hvorvidt mistanken om malign lidelse er af en sådan karakter, at patienten skal fortsætte i forløbspakken, eller skal overgå til et ordinært udredningsforløb. For de patienter som fortsætter i forløbspakken gøres:

- Klinisk UL af gl. thyroidea og øvrige hals
- Opmåling af primærtumor (3 dimensioner)
- FNA (hvis ikke udført)
- Tegning
- Blodprøver
- S-TSH
- S-ioniseret kalcium
- Ved mistanke om medullær thyroideacancer suppleres med S-calcitonin, S-CEA og U-katekolaminer.

Dag 2: Røntgen af thorax. Ved mistanke om fiksering og/eller intrathorakal komponent gøres CT og/eller MR af hals og thorax. Jodholdig kontrast kan anvendes (se side 21).

Dag 3: Gennemgang af radiologiske og cytologiske undersøgelser samt information af patienten om den videre plan.

Papillær og follikulær thyroideacancer (differentieret karcinom - DTC)

Kirurgi

Kirurgi er den initiale behandling af patienter med differentieret thyroideakarcinom⁸⁵ (⊕⊕⊕⊕;↑↑). Hovedprincippet i den kirurgiske behandling af T-position er total thyroidektomi (bilateral hemithyroidektomi + istmus og eventuel lobus pyramidalis) som postoperativt giver mulighed for en effektiv radiojodbehandling. Hemithyroidektomi (hemithyroidektomi + istmus + eventuel lobus pyramidalis) kan dog være en tilstrækkelig kirurgisk behandling af T-positionen hos patienter med lav risiko for recidiv (lavrisikogruppen – se side 24).

Mest optimalt foretages den nødvendige kirurgi i første operative seance. Dette er muligt, hvis præoperative klinik, billeddiagnostik, cytologi og eventuel peroperativ frysemikroskopisk undersøgelse udgør et tilstrækkeligt grundlag for malign diagnose og indplacering i risikogruppe. Imidlertid kan peroperativ frysemikroskopisk undersøgelse være inkonklusiv. I de tilfælde, hvor præ- og peroperativ diagnostik ikke er tilstrækkelig for en afklaring af det operative omfang må indgrebet indskrænkes til hemithyroidektomi (⊕⊕⊕⊕;↑↑). Kompletterende kirurgi med fjernelse af kontralaterale thyroidealap kan således blive aktuel, når det endelige histologiske svar foreligger. Dette foretages umiddelbart efter den histologiske afklaring.

Kirurgi i relation til nærliggende strukturer på halsen

Gll. parathyroideae

Både ved hemithyroidektomi og total thyroidektomi søger man at bevare så mange gll. parathyroideae som muligt. Vitaliteten og dermed formentlig funktionen sikres ved god karforsyning bedømt på kirtlens farve¹⁰⁰. Tumorstørrelse gennem thyroideakapslen samt lymfeknudemetastaser i level VI kan gøre det vanskeligt at bevare karforsyningen til en gl. parathyroidea, og kirtlen bliver meget mørkebrun. I sådanne tilfælde er patienten tjent med at få autotransplanteret den fjernede kirtel udskåret i små stykker af 1 x 1 x 1mm og placeret i multiple muskellommer i f.eks. m. sternocleidomastoideus¹⁰⁰ (⊕⊕⊕⊕;↑↑). Da en gl. parathyroidea kan forveksles med en karcinommetastase, kan det være nødvendigt med frysemikroskopisk undersøgelse før autotransplantation (⊕⊕⊕;↑↑).

Nervus laryngeus recurrens og nervus laryngeus superior

N. recurrens bør visualiseres¹⁰⁰ og bevares med intakt perineurium for at mindske risikoen for påvirkning af funktionen. I tilfælde af infiltrativ tumorstørrelse omkring en i øvrigt velfungerende n. laryngeus recurrens er der international enighed om at forsøge at bevare nervens kontinuitet og funktion ved udelukkende at skrælle tumorstørrelsen af. Prognosen er lige så god hos disse patienter efter postoperativ radiojodbehandling som hos patienter, hvor nerven ofres. Hvis nerven er paralytisk præoperativt pga. tumorstørrelse, skal der foretages radikal operation med resektion af nerven. Brug af nervemonitor anbefales (⊕⊕;↑↑).

N. laryngeus superior, ramus externus kan hos 15 – 20 procent af patienterne have et inferiort forløb bag om den øverste del af lobulus, før den løber ind i m. cricothyroideus, og kan derved læderes ved dissektion langs med m. cricothyroideus og i forbindelse med aflukning af øvre karstilk¹⁰⁰. Postoperativ påvirkning af nerven er ikke særlig velundersøgt i litteraturen og skyldes først og fremmest vanskelighederne ved at påvise en nerveskade. Hyppigheden varierer fra 0,3 til 20 procent¹⁰⁰. Patienterne bemærker postoperativt, at de ikke er i stand til at synge i deres vanlige høje register.

Kirurgi ved indvækst i larynx/trachea/oesophagus

Hovedprincippet er, at al synligt tumorvæv skal fjernes radikalt og i tilfælde af indvækst i brusk, muskelvæv, mukosa og kar skal disse væv medtages. Postoperativt skal patienten foruden radiojodbehandlingen eventuelt også eksternt strålebehandles.

Laryngo-tracheal indvækst forekommer med varierende prævalens i litteraturen (cirka syv procent)¹⁰¹. Hvis alt makroskopisk tumorvæv kan skrælles sikkert af trachea, er dette ofte tilstrækkeligt. I tilfælde af indvækst i brusken og/eller intraluminal gennemvækst bør der foretages radikal resektion af tumorvævet¹⁰². Behovet for rekonstruktion af nævnte organsystemer afhænger af operationens omfang¹⁰⁰. Ofte kan man anvende lokale muskellapper eller klavikelperiost stilket på m. sternocleidomastoideus til at rekonstruere defekten, og ofte er det nødvendigt med en aflastende men temporær trakeotomi. Ved større resektioner af trachea kan end-to-end anastomosering komme på tale. Laryngektomi forekommer sjældent, men kan være indiceret i udvalgte tilfælde. Indvækst i oesophagus er oftest begrænset til lamina serosa og lamina muscularis og defekten kan efter fjernelse af det makroskopiske tumorvæv ofte sutureres primært i et lag. Ved større resektion som ikke primært kan lukkes, kan der blive tale om rekonstruktion med frit jejunum transplantat. Indvækst i a. carotis forekommer sjældent, men resektion kan i visse tilfælde løses ved karkirurgisk rekonstruktion med protese.

Kirurgi og graviditet

Der er nogen usikkerhed omkring kirurgisk intervention hos gravide med mistanke om- eller påvist DTC. Hvis der er påvist papillær cancer uden tegn til metastaser tilrådes opfølgning med UL og hvis der er betydelig vækst før 24-26 gestationsuge kan operation under graviditet overvejes⁸⁵ (⊕⊕;↑). Ellers kan operation udskydes til efter fødslen. Hos gravide kvinder med FNA-mistanke om- eller påvist papillær cancer anbefales TSH-suppression med LT4-præparat til TSH-niveau mellem 0,1-1,0 mU/L⁸⁵ (⊕⊕;↑). Dette bør styres af endokrinolog (v;↑↑).

Kirurgisk lavrisikogruppe

Resultaterne af en række retrospektive studier har dannet baggrund for påvisning af prognostiske indikatorer/faktorer for patienter med differentierede karcinomer^{30-32, 34, 100, 103, 104}. Den neden for angivne lavrisikogruppe er baseret på de meget grundigt underbyggede guidelines fra ATA⁸⁵ og egne DATHYRCA-studier^{5, 7}. I forhold til tidligere danske nationale retningslinjer fra 2005 og 2010 er lavrisikogruppen blevet udbygget, idet kriterier for størrelse og multifokalitet er ændret. Tidligere ekstern strålebehandling på halsen er også taget ud, idet den relative lavdosisbestråling, som var årsagen til udvikling af thyroideacancer ikke har været givet i mange årtier og at vi derfor ikke ser denne patientgruppe længere. Lavrisikogruppen er tilpasset inden for rammerne af ATA-guidelines⁸⁵ og kan behandles alene med hemithyroidektomi (inkl. resektion af isthmus og lobus pyramidalis). Der er i denne revision af nationale retningslinjer indført en intermediær gruppe, som har betydning ved planlægning af radiojodbehandling. Se også oversigt i Tabel 10.

Lavrisikogruppe (alle punkter skal være opfyldt) (⊕⊕⊕;↑↑):

- Unifokal tumor ≤ 2 cm (T1) eller maksimalt 3 foci, hvis største diameter tilsammen ikke overskrider 1 cm
- Ingen gennemvækst af thyroideakapslen
- Ingen metastaser (N0, M0)
- Ingen suspekter knuder (klinik, UL, FNA) i kontralaterale lap
- Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)*

*Aggressiv histologi:

- Udbredt invasivt follikulært karcinom
- Onkocytær (oxyfild, Hürthlecelle) variant af follikulært eller papillært karcinom
- Columnar cell og tall cell variant af papillært karcinom
- Lavt differentieret karcinom

Tabel 9: Kirurgisk behandling af differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppering

<p>LAVRISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unifokal tumor ≤ 2 cm eller maksimalt 3 foci, hvis største diametre tilsammen ikke overskrider 1 cm (mikrokarcinom) • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekter knuder (klinisk, UL, FNA) i kontralaterale lap • Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemithyroidektomi • Eksploration/dissektion level 6 ved initiale indgreb <p>– ingen behov for yderligere behandling</p>
<p>INTERMEDIÆR RISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unifokal tumor > 2 cm og ≤ 4 cm eller multifokalt mikrokarcinom med > 3 foci eller samlet diameter > 1cm • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen eller kun metastaser level 6 • Ingen fjernmetastaser • Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* 	<ul style="list-style-type: none"> • Total thyroidektomi • Eksploration/dissektion level 6 ved initiale indgreb • Ved klinisk eller billeddiagnostisk mistanke om lymfeknudemetastaser gøres systematisk dissektion af involverede levels + det tilstødende frie level, dog ikke level 1 • Startes postoperativt med LT4 (Eltroxin®/Euthyrox®), hvis der ikke er fjernmetastaser. Ellers T3 (Liothyronin®/Thybon®). • Kalkmedicinering ved behov • Henvises til onkologisk vurdering med henblik på ablation/radiojodbehandling
<p>HØJRISIKO GRUPPE (blot et punkt opfyldt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor > 4 cm • Gennemvækst af thyroideakapslen • Metastaser lateralt på hals, level 7 eller retropharyngealt • Fjernmetastaser • Aggressiv histologi (se nedenfor)* 	
<p>AGGRESSIV HISTOLOGI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Udbredt invasivt follikulært karcinom • Onkocytær (oxyfild, Hürthlecelle) variant af follikulært eller papillært karcinom • Columnar cell og tall cell variant af papillært karcinom • Lavt differentieret karcinom 	

Patienter som ikke opfylder anførte kriterier vil falde i intermediær- eller højrisikogruppe og skal have foretaget total thyroidektomi.

Efter afsluttet kirurgisk behandling startes alle patienter uden fjernmetastaser med LT4 (Eltroxin®/Euthyrox®) i en dosering på 1,5-2,0 µg /kg per dag som én daglig dosis medmindre der er påvist fjernmetastaser.

Ved fjernmetastaser startes med T3-præparat (Liothyronin®/Thybon®) i en dosering på 40 µg/dag fordelt på 2 doser.

Kirurgisk behandling af N-position

Alle typer af thyroideacancer kan metastasere. Regionale lymfeknudemetastaser ses hyppigst hos patienter med papillært- (50%) og medullært karcinom (60%), men også de follikulære og anaplastiske karcinomer kan metastasere til halsens lymfeknuder i henholdsvis 20 og 35% af tilfældene³³.

Første regionale lymfeknudestation er som regel i umiddelbar relation til selve gl. thyroidea svarende til level VI (præ- og paratrachealt). Lymfeknudemetastaserne er oftest multiple og meget varierende i størrelse. Det er derfor vigtigt, at den udførte lymfeknudekirurgi foregår systematisk med en "en bloc" dissektion, af de involverede regioner. "Node picking" bør ikke foretages ($\oplus\oplus\oplus$; $\uparrow\uparrow$).

Halsdissektioner kan som regel udføres modificeret, idet der meget sjældent er behov for at fjerne v. jugularis interna, n. accessorius eller m. sternocleidomastoideus. Ved lateral halsdissektion skal det næste mere distale level altid medtages. Dvs. ved metastase i level IV, skal level III medtages, men ikke level I og II. Level I indeholder næsten aldrig metastaser fra thyroideacancer og bør kun dissekeres ved konkret mistanke om metastaser. Det er sjældent nødvendigt at foretage sternum-split ved de follikulære og papillære karcinomer, mens indgrebet ved medullært thyroideakarcinom med metastaser i mediastinum superius oftere er indiceret.

Papillært karcinom

Ved cytologisk eller histologisk verificerede papillære karcinomer bør der i forbindelse med det initiale indgreb hos alle patienter eksploreres i level VI bilateralt ($\oplus\oplus$; $\uparrow\uparrow$). Som minimum gøres frysemikroskopi på fundne lymfeknuder og ved fund af karcinom gøres halsdissektion i level VI, men man kan også udføre halsdissektion umiddelbart (uden frysemikroskopisk verifikation).

Lateral halsdissektion (level II – V) udføres ved præoperativ klinisk, cytologisk eller billeddiagnostisk påvisning af metastasesuspekter lymfeknuder, men også ved peroperativ mistanke ($\oplus\oplus\oplus$; $\uparrow\uparrow$). Anvendelse af den beskrevne fremgangsmåde giver en optimal stadietildeling og sikrer den mest effektive behandling af lymfeknuderne. Level VI er billeddiagnostisk svært tilgængeligt og senere kirurgi i området er forbundet med øget risiko for komplikationer. Den anførte strategi kan muligvis reducere recidivraten og dermed øge overlevelsen¹⁰⁵.

Follikulært karcinom

Hos alle patienter eksploreres i level VI bilateralt. Som minimum gøres frysemikroskopi på fundne lymfeknuder. Findes der metastaser, gøres halsdissektion af level VI. Lateral halsdissektion (level II – V) udføres kun ved præoperativ klinisk, cytologisk eller billeddiagnostisk påvisning af metastasesuspekter lymfeknuder, men også ved peroperativ mistanke.

Anaplastisk karcinom

Der findes en lille gruppe patienter med intrakapsulær tumor, med eller uden lymfeknudemetastaser på halsen og uden fjernmetastaser. Disse behandles med total thyroidektomi og halsdissektion og synes at have en gunstig prognose^{106, 107}.

Karcinom som tilfældigt fund i forbindelse med hemithyroidektomi

Selv med optimal præoperativ udredning kan man ikke undgå af og til at få diagnosen karcinom i forbindelse med en hemithyroidektomi af en formodet benign knude i gl. thyroidea. Med mindre der er billeddiagnostisk mistanke om metastaser, anbefales det generelt, af hensyn til risiko for komplikationer, at man ikke går ind i level VI på den primært opererede side. Medullært karcinom giver dog anledning til specielle overvejelser se side 43. Ved den kompletterende operation udføres som oftest kontralateral hemithyroidektomi og kontralateral eksploration af level VI ($\oplus\oplus$; $\uparrow\uparrow$).

Suspekt FNA

Hvis malignitet ikke kan udelukkes på et ellers velegnet finnålsaspirat, rubriceres prøven som ”suspekt”. En væsentlig del af disse udgøres af follikulære neoplasier, idet indvækst i kar og/eller gennemvækst af tumorkapslen ikke kan bedømmes ved en nåleprøve. Håndtering af patienter med en suspekt FNA kan være vanskelig, idet man ikke på forhånd ved, om det drejer sig om en benign eller malign sygdom. Det anbefales, at man altid udfører hemithyroidektomi, og at man altid eksplorerer ipsilaterale level VI på patienter med suspekt FNA. Nogle centre anvender molekylærgenetiske metoder i et forsøg på at differentiere imellem benign og malign follikulær neoplasi¹⁰⁸. Imidlertid er metoden ikke så udviklet, at man kan bruge den til planlægning af operativ omfang ligesom det heller ikke er afklaret hvorvidt de benigne follikulære neoplasier vil fortsætte deres vækst og måske transformere malignt.

Ved fund af suspekter lymfeknuder gøres frysemikroskopi. Hvis der påvises karcinom følges retningslinjerne for behandling af dette.

Blandt opererede danske patienter med suspekt FNA er den histologiske diagnose malign hos 27% (THYKIR 2001-2007 – data ikke publiceret). Patienter med suspekt FNA skal udredes i pakkeforløb til endelig diagnose foreligger i overensstemmelse med pakkeforløbsbeskrivelsen fraSST¹⁰⁹.

Papillære mikrokarcinomer

Mikrofoci af papillær thyroideacancer afslører sig ofte som tilfældige fund i præparater, hvor indikationen for thyroideakirurgi har været benign. Selv om mikrokarcinom generelt betragtes som en ”fredelig” tumor, kan den undertiden optræde med metastaser. I disse tilfælde debuterer sygdommen som regel med lymfeknudemetastaser. Papillære mikrokarcinomer med lymfeknudemetastaser er oftere forbundet med multifokale primære tumorer end de non-metastatiske¹¹⁰. Tidligere undersøgelse har vist øget recidivrisiko ved multifokalt mikrokarcinom¹¹¹, men et nyere dansk studie kan ikke bekræfte dette⁷. De meget få patienter med papillært mikrokarcinom, som dør af deres sygdom, har alle haft metastaser¹¹². Papillære mikrokarcinomer er belyst i flere nyere danske arbejder udgået fra DATHYRCA^{5, 7, 45}.

Patienter med mikrokarcinom skal henvises til hoved-hals-onkologisk center med henblik på klinisk undersøgelse, UL og registrering til den nationale thyroideacancer database - DATHYRCA. Er mikrokarcinomet fjernet i sundt væv og overskrider den sammenlagte største diameter for maksimalt tre foci ikke 10 mm er hemithyroidektomi tilstrækkelig behandling (⊕⊕⊕;↑↑). Er der tale om mere end tre mikrokarcinomer eller en sammenlagt største diameter på mere end 10 mm, bør der foretages total thyroidektomi, og patienten skal håndteres efter vanlige retningslinjer for differentieret thyroideacancer (⊕⊕⊕;↑↑). Patienter med metastaser bør behandles og følges i henhold til retningslinjerne for denne patientgruppe (⊕⊕⊕⊕;↑↑).

Behandling med I¹³¹ (TxRAI)

Rationale, praksis og indikationer

Primær behandling af DTC er kirurgisk. Efter total- eller subtotal thyroidektomi og eventuelt lymfeknudekirurgi kan behandling med I¹³¹ (TxRAI, radiojodbehandling) foretages med henblik på:

- 1) Fjernelse af normalt restthyroideavæv (= *ablation*) for at øge sensitivitet og specificitet af henholdsvis serum-thyroglobulin (S-Tg) og jodskintigrafi ved opfølgning (⊕⊕⊕⊕; ↑↑).
- 2) Behandling af eventuelle mikroskopiske tumorrester, ikke-operabel makroskopisk sygdom samt metastaser^{85, 113} (⊕⊕⊕⊕; ↑↑).

Virkningsmekanismen bag TxRAI er at I¹³¹ (en beta-emitterende jodisotop) optages i normale og maligne thyroideaceller via Natrium Iodid Symportere (NIS) på samme måde som almindeligt ikke-radioaktivt jod og indgår i dannelsen af stofskiftehormon. Ekspressionen af NIS opreguleres af et højt TSH niveau, hvorfor TxRAI foretages under TSH-stimulation¹¹⁴. Betastrålingen har en meget kort rækkevidde (mm) og energien afsættes derfor langt ovevejende helt lokalt i det NIS-bærende væv.

Den indgivne mængde I¹³¹ benævnes *aktivitetsmængde* og angives i enheden Bq. *Dosis* anvendes om den stråledosis et organ/region absorberer og angives i Gy (Gray)¹¹⁵.

Praktisk udførelse af TxRAI

Alle patienter uden kendte fjernmetastaser startes efter det operative indgreb med LT4 (Eltroxin[®]/Euthyrox[®]) (dosering se nedenfor). TxRAI tilstræbes udført cirka 8-16 uger efter den primære kirurgiske behandling.

Forberedelse

Graviditet og amning er i henhold til gældende lovgivning absolutte kontraindikationer for indgift af I¹³¹ (Sundhedsstyrelsens bekendtgørelse 934 om anvendelse af åbne radioaktive kilder på sygehuse 23.10.00).

Graviditetstest skal udføres umiddelbart før behandling af kvinder i fødedygtig alder, med mindre graviditet med sikkerhed kan udelukkes. Efter TxRAI må en kvinde tidligst blive gravid og en mand tidligst gøre en kvinde gravid 4 måneder senere.

Behandling med eller indgift af jodholdige præparater kan på grund af høje mængder af frit jod nedsætte optagelsen af I¹³¹ i benigne og maligne thyroideaceller. Der må således tilstræbes ikke at indgive jodholdige kontrastmidler inden for 1-2 måneder før en TxRAI - eller jodskintigrafi⁹³. Dette gælder for både diagnostisk helkrops jodskintigrafi (DxWBS) og for skintigrafi udført efter terapeutisk dosis (TxWBS).

Betydningen af jodfattig diæt op til behandling er ikke belyst i randomiserede studier. I de europæiske og amerikanske guidelines anbefales jodfattig kost i 1-2 uger op til behandlingstidspunktet^{85, 113, 116}(⊕⊕; ↑↑), hvilket den danske arbejdsgruppe anbefaler at følge.

Der er i litteraturen ikke belæg for jodallergi som kontraindikation for radiojodbehandling. I tilfælde af kendt jodallergi bør patienten dog konfereres med allergologisk ekspertise inden stillingtagen til behandling.

Umiddelbart inden behandling foretages under TSH stimulation serum-måling af TSH, Tg og Tg-antistoffer (TgAb). Der er ikke international konsensus om brugen af DxWBS forud for første TxRAI (ablation). Eventuel anbefaling må afhænge af lokale forhold og klinisk relevans^{116, 117}.

Ved kendt eller mistænkt tumormasse i afgrænsede anatomiske rum som eksempelvis CNS og knogle, kan steroiddække i forbindelse med radiojodbehandling overvejes under hensyntagen til kontraindikationer herfor (bl.a. diabetes, ulcussygdom og elektrolytforstyrrelser)¹¹³.

TSH stimulation

Prospektive randomiserede studier har fundet rhTSH og "withdrawal" lige effektive ved ablation¹¹⁸⁻¹²¹.

Der foreligger ikke prospektive, randomiserede studier, som sammenligner effekten af rhTSH og "withdrawal" ved radiojodbehandling af locoregional eller fjernmetastaserende sygdom.

Da forekomsten og graden af bivirkninger er mindre ved rhTSH sammenlignet med TSH stigning efter "withdrawal", er rhTSH især vigtig til patienter, som ikke kan forventes at opnå tilstrækkelig TSH stigning under endogen stimulation (sygdom i hypothalamus/hypofyse, funktionelt aktive metastaser eller normalt restthyroideavæv) eller hvor svær co-morbiditet kan forværres af hypothyroidisme (tidligere apopleksi/TCl, svær hjerte- eller nyresygdom, svær depression/psykose)¹²².

For at sikre tilstrækkelig høj jodoptagelse i såvel restthyroideavæv som eventuelle metastaser skal S-TSH på behandlingstidspunktet være > 30 mU/L. Dette kan opnås ved intramuskulær rhTSH (Thyrogen®) injektion 0,9 mg/dag på to konsekutive dage^{115, 116, 122} og da metoden reducerer den hypothyroide periode anbefales den som standard til følgende patientgrupper:

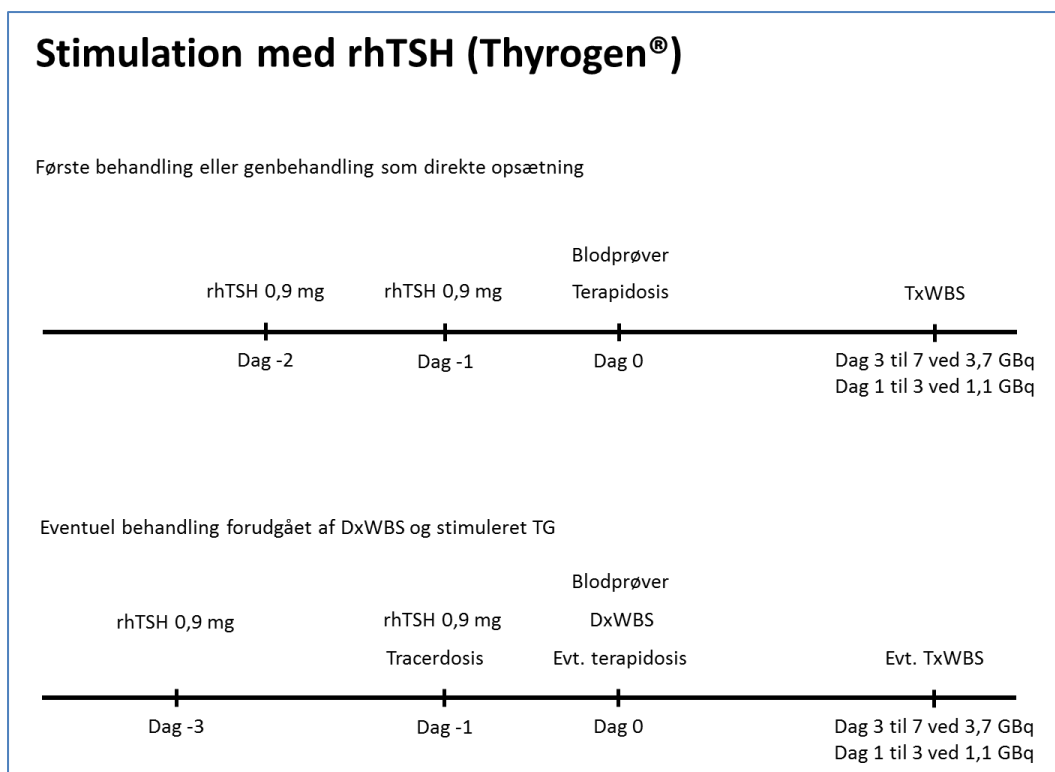
- 1) Patienter uden fjernmetastaser (M0)
- 2) Patienter med fjernmetastaser (M1) som:
 - a) Ikke kan forventes at opnå tilstrækkelig TSH stigning under endogen stimulation (sygdom i hypothalamus/hypofyse, funktionelt aktive metastaser eller normalt restthyroideavæv)
 - b) Hvor svær co-morbiditet kan forværres af hypothyroidisme (tidligere apopleksi/TCl, svær hjerte- eller nyresygdom, svær depression/psykose)¹²²

For patienter med kendte fjernmetastaser (M1) og uden de i punkt 2a og 2b anførte forhold, sikres et TSH > 30 U/l med "withdrawal". Patienten pauserer fra sin substitutionsbehandling med LT4-præparat (halveringstid: 7 døgn) 4-6 uger før datoen for TxRAI. Her skiftes til LT3-præparat (Liothyronin®/Thybon® - halveringstid: 1 døgn) 20 mikrogram x 2 dagligt. LT3-præparat seponeres 10 dage før datoen for TxRAI.

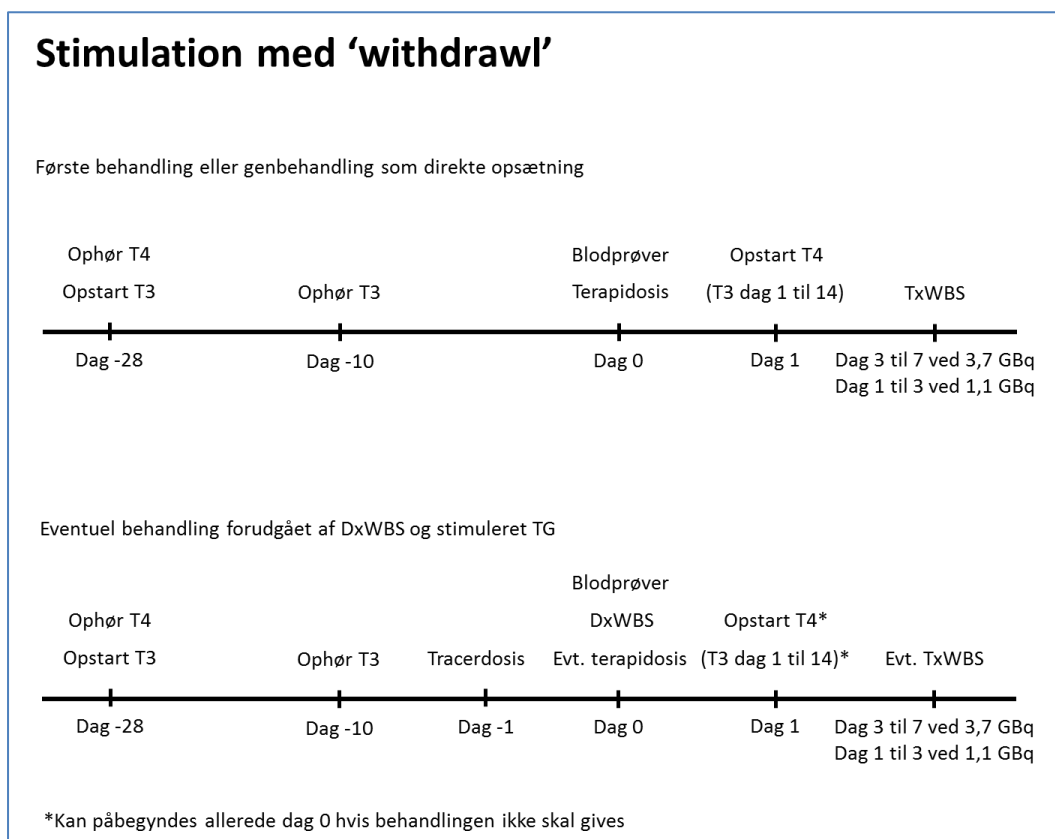
Der udtages blodprøve til TSH-måling inden TxRAI, men det er ikke et krav, at svaret foreligger inden behandlingen. Dosis skal reduceres i tilfælde af nyreinsufficiens.

Algoritmen for TSH-stimulation med rhTSH fremgår af Figur 1 og algoritmen for TSH-stimulation med "withdrawal" fremgår af Figur 2.

Figur 1: Algoritme for TSH-stimulation med rhTSH.



Figur 2: Algoritme for TSH-stimulation med "withdrawal".



Aktivitetsmængde I-131 til TxRAI

To nyligt publicerede randomiserede multicenterstudier med henholdsvis 421 og 684 patienter med T1-T3 og T1-T2 tumorer, hvor hovedformålet med TxRAI var ablation, viste at 1,1 GBq I¹³¹ er lige så effektiv som højere aktivitetsmængder og forbundet med færre bivirkninger^{121, 123}. På den baggrund blev indgift af 1,1 GBq I¹³¹ anbefalet hos disse patientkategorier. Den optimale aktivitetsmængde ved efterfølgende TxRAI af locoregional eller fjernmetastaserende sygdom er ikke undersøgt i prospektive randomiserede studier. Fastlæggelse af indgiven aktivitetsmængde til den enkelte patient kan baseres på faste differentierede mængder (3,7-7,4 GBq) eller knoglemarvs- (blod)/læsionsbaseret dosimetri^{85, 113, 116}. Der findes ikke på nuværende tidspunkt kliniske data, som sammenligner metoderne i forhold til behandlingsrespons og outcome, og der kan ikke gives evidensbaserede anbefalinger i forhold til valg af metode. Dog anbefales dosimetrisk metode anvendt ved nyre- eller knoglemarvsinsufficiens samt ved spinale metastaser i tidligere eller planlagt bestrålet område, da stråleskader er additive¹¹⁶. Hos patienter med nyreinsufficiens bør dialyse udføres inden for 24 timer efter indgift af behandling¹¹³. Standard aktivitetsmængde ved TxRAI i Danmark er 3,7 GBq. Efter individuel vurdering kan dosis reduceres hos ptt med forventet høj optagelse i udbredte lungemetastaser eller ved store tumormasser på halsen eller tumorer tæt på medulla.

TxRAI fortsættes til behandlingsmålet er nået. Behandling med kumuleret aktivitetsmængde > 22,2 GBq bør kun gennemføres efter individuel vurdering^{85, 113}.

Fastlæggelse af aktivitetsmængde hos børn bør være restriktiv og individuel og tage hensyn til børns større strålefølsomhed og længere restlevetid sammenlignet med voksne¹¹³.

Af strålehygiejniske hensyn skal TxRAI foregå under indlæggelse, og patienten skal være isoleret i henhold til Sundhedsstyrelsens regler for strålebeskyttelse ved radiojodbehandling (Bekendtgørelse 934 om anvendelse af åbne radioaktive kilder på sygehuse 23.10.00).

De strålehygiejniske konsekvenser af eventuel inkontinensproblematik skal overvejes.

I tilfælde af behov for akut operation eller anden behandling i isolationsperioden samt ved dødsfald kontaktes nuklearmedicinsk speciallæge med henblik på rådgivning samt vurdering af restaktivitet i patienten jf. gældende lovgivning. Nuklearmedicinsk speciallæge kontaktes ligeledes ved potentiel radioaktiv kontaminering af stue eller personale med patientens urin eller opkast.

Mulige bivirkninger ved TxRAI

TxRAI er en relativt sikker behandling, men forbundet med risiko for tidlige og sene bivirkninger stigende med kumuleret aktivitetsmængde. Det er derfor væsentligt, at fordele ved behandling er afbalanceret med potentielle risici hos den enkelte patient.

Hos patienter med større mængde restthyroideavæv kan der udvikles strålethyroiditis med hævelse og ødem. Tilstanden kan behandles med steroid eksempelvis 50 mg dag 1 og derefter 25mg dagligt i 5 dage .

Akutte bivirkninger omfatter herudover kvalme og opkastning, forbigående forstyrrelser i smags- og lugtesans, ømhed af spytkirtler samt xerostomi¹²⁴. I et nyligt prospektivt studie observeredes dog ingen bivirkninger ved TxRAI med 1,1 GBq under rhTSH stimulation¹²⁴.

Kvalme og opkastning forekommer inden for 2-8 timer efter indgift og aftager inden for 24-72 timer¹¹⁶, og kan forebygges med orale anti-emetiske præparater.

Med stigende kumuleret aktivitetsmængde øges risikoen for udvikling af sene bivirkninger, herunder kronisk xerostomi og sekundær malignitet^{113, 125, 126}. Da såvel akut som kronisk xerostomi indebærer øget risiko for udvikling af caries, tilrådes tandeftersyn efter radiojodbehandling med henblik på kontrol og profylaktiske tiltag.

I sjældne tilfælde kan udvikles kronisk knoglemarvssuppression. Ved kumulerede aktivitetsmængder < 37 GBq er risikoen dog lille såfremt patienten har normal marv- og nyrefunktion^{116, 126, 127}. Såfremt patienten har reduceret marvfunktion tilrådes dosimetri med henblik på bestemmelse af marvdosis (< 2 Gy kumuleret)¹¹⁶.

Det mandlige germinale epitel er mere strålefølsomt end kvindens oocytter. De relativt få og små studier af gonadal påvirkning af radiojodbehandling indikerer gonadal dysfunktion i op til måneder efter en enkelt behandling. Risikoen for persisterende gonadal dysfunktion og dermed nedsat mandlig fertilitet stiger med gentagne behandlinger/kumulerede høje doser^{128, 129}. Sæddeponering bør derfor overvejes hos mænd i fertil alder, hvor behandling med høje doser/gentagne radiojodbehandlinger er sandsynligt^{85, 113, 116, 129}.

Hos patienter med udbredte diffuse lungemetastaser er der risiko for udvikling af stråleinduceret lungefibrose¹¹³.

Under behandling anbefales god hydrering (2,5 – 3 liter væske i døgnet hos voksne med normal nyrefunktion) kombineret med hyppig blæretømning for at reducere stråledosis til blære og spytkirtler¹¹⁶.

Jodskintigrafi efter TxRAI (TxWBS)

I tilslutning til hver enkelt TxRAI udføres der altid TxWBS, idet den givne høje aktivitetsmængde af I¹³¹, foruden den terapeutiske effekt, giver optimalt skintigrafisk grundlag for at vurdere omfanget af jodoptagende restsygdom. Resultatet af TxWBS anvendes til støtte for den primære postoperative risikovurdering og som "baseline" for responseevaluering af tilhørende TxRAI ved sammenligning med efterfølgende DxWBS og/eller TxWBS.

Ved TxRAI med 1.1 GBq I¹³¹ udføres TxWBS efter 1-3 dage. Ved højere aktivitetsmængde anbefales TxWBS efter 3-7 dage. Da sygdomsspredning/recidiv hyppigst forekommer locoregionalt i hals/thorax regionen bør planar skintigrafi af denne region suppleres med, eller erstattes af, SPECT/CT(lavdosis), da dette øger sensitivitet og specificitet.^{113, 117, 130} I tilfælde af uafklarede foci på SPECT/CT må yderligere afklaring med UL, FDG-PET, CT eller MR overvejes¹¹⁷.

Diagnostisk jodskintigrafi (DxWBS)

Diagnostisk jodskintigrafi (DxWBS), er betegnelsen for en jodskintigrafi, der ikke udføres på basis af den radioaktive jodbehandling (TxRAI), men på en separat, væsentlig lavere, aktivitetsmængde I¹³¹ eller I¹²³ (typisk 75-200 MBq). Disse jod-isotoper er ligeværdige til skintigrafisk brug. I¹²³ er relativt dyr og logistisk sværere at håndtere grundet kort halveringstid (14 timer). Den lave aktivitetsmængde - og korte halveringstid - bevirker at DxWBS baseret på I¹²³ bør udføres 24 timer efter jodindtagelsen. DxWBS omfatter planar helkropsscanning samt eventuelt SPECT/CT - som ved TxWBS.

Formålet med DxWBS er (som for TxWBS) at evaluere ét af behandlingsmålene, jf. nedenstående *dynamiske risikovurdering*. Da DxWBS skal udføres under samme betingelser som ved TxRAI, altså under TSH-

stimulation, planlægges DxWBS og TxRAI sædvanligvis i én og samme seance. Hvis der findes indikation for TxRAI skal den gennemføres < 48 timer efter DxWBS, således at stunning-effekten minimeres.

Indikationer for TxRAI efter afsluttet kirurgisk behandling

På basis af de kliniske fund og de histopatologiske undersøgelser, foretages en **primær postoperativ risikovurdering**, der stratificerer den enkelte patient til én af nedenstående 3 risikogrupper. Ud fra dette beslutes, om der skal gives TxRAI og med hvilken I¹³¹ aktivitetsmængde:

Tabel 10: Ablation/radiojodbehandling af differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppering

LAVRISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> • Unifokal tumor ≤ 2 cm eller maksimalt 3 foci, hvis største diameter tilsammen ikke overskrider 1 cm (mikrokarcinom) • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekter knuder (klinisk, UL, FNA) i kontralaterale lap • Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Mikroskopisk radikal kirurgi</u> 	Follow-up uden postoperativ radiojodbehandling <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingsmål; klinisk undersøgelse med UL uden tegn til recidiv
INTERMEDIÆR RISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> • Unifokal tumor > 2 cm og ≤ 4 cm eller multifokalt mikrokarcinom med > 3 foci eller samlet diameter > 1cm • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen eller kun metastaser level 6 • Ingen fjernmetastaser • Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Mikroskopisk radikal kirurgi</u> 	1,1 GBq <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingsmål; <u>ustimuleret</u> S-Tg < 0,5 µg/L • S-TgAb negativ
HØJRISIKO GRUPPE (blot et punkt opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> • Tumor > 4 cm • Gennemvækst af thyroideakapslen • Metastaser lateralt på hals, level 7 eller retropharyngealt • Fjernmetastaser • Aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Ikke radikal kirurgi</u> 	3,7 GBq <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingsmål; <u>stimuleret</u> S-Tg < 1 µg/L, S-TgAb negativ og blank skintigrafi
AGGRESSIV HISTOLOGI <ul style="list-style-type: none"> • Udbredt invasivt follikulært karcinom • Onkocytær (oxyfild, Hürthlecelle) variant af follikulært eller papillært karcinom • Columnar cell og tall cell variant af papillært karcinom • Lavt differentieret karcinom 	

Responseevaluering efter TxRAI

Cirka 6 måneder efter den første radiojodbehandling foretages responseevaluering med henblik på om de opstillede behandlingsmål er nået. Responseevalueringen omfatter klinisk undersøgelse og UL (udelukkelse af strukturel restsygdom), måling af stimuleret S-Tg og DxWBS.

Ved intermediær risikogruppen (der a priori har en lav risiko for restsygdom) kan responseevalueringen efter første TxRAI alene baseres på UL af halsen og måling af ustimuleret S-Tg. Dette forudsætter fravær af TgAb. Ved kendt dissemineret sygdom kan UL af halsen eventuelt udelades, med mindre kirurgisk behandling af halsen vil forbedre muligheden for optagelse af I¹³¹ i de fjernmetastatiske foci.

Der gives TxRAI cirka hvert halve år indtil de opstillede behandlingsmål er nået eller indtil der er tegn på jodresistens (se side41). Kun første TxRAI gives med 1,1 GBq. Ved behandling ud over 4. serie kan det overvejes at øge intervallerne mellem behandlingerne til 9-12 måneder. Mere end 6 serier bør kun gives i udvalgte tilfælde og efter nøje overvejelse. Der skal altid foretages en løbende helhedsvurdering af, om fordelene ved TxRAI står mål med ulemperne.

Ved påvisning af strukturel restsygdom skal patienten vurderes med henblik på muligheden for kirurgisk behandling. For håndtering af patienter med antistoffer henvises til nedenstående afsnit side35.

Intermediær risikogruppe (primær behandling med 1,1 GBq):

Behandlingsmål:

- Ingen påviselig strukturel restsygdom ved klinisk undersøgelse og UL
- Ustimuleret S-Tg < 0,5 µg/L
- S-TgAb negativ

Evalueringsmetode og konsekvenser:

Cirka 6 måneder efter TxRAI med 1,1 GBq foretages klinisk undersøgelse og UL af halsen. Der måles ustimuleret S-Tg og S-TgAb.

- Ved opnåelse af behandlingsmål og fravær af TgAb overgår patienten til klinisk opfølgning
- Ved ustimuleret S-Tg > 0,5 µg/L eller positiv S-TgAb overgår patienten til responsevaluering som for højrisikogruppe efter yderligere 0-3 måneder
- Ved påvisning af strukturel restsygdom foretages vurdering med henblik på kirurgisk behandling

Højrisikogruppe (primær behandling med 3,7 GBq)

Behandlingsmål:

- Ingen påviselig sygdom ved klinisk undersøgelse og UL
- Stimuleret S-Tg < 1,0 µg/L
- DxWBS negativ
- S-TgAb negativ

Evalueringsmetode og konsekvenser:

Cirka 6 måneder efter TxRAI med 3,7 GBq foretages klinisk undersøgelse og UL af halsen. Der måles stimuleret S-Tg og S-TgAb og udføres DxWBS.

- Ved opnåede behandlingsmål overgår patienten til klinisk opfølgning
- Ved patologisk jodoptagelse på DxWBS gives endnu en TxRAI med 3,7 GBq efterfulgt af TxWBS
- Ved blank DxWBS følges nedenstående algoritme:
 - Ved stimuleret S-Tg > 2,0 µg/L gives endnu en TxRAI med 3,7 GBq efterfulgt af TxWBS
 - Stimuleret S-Tg < 2,0 µg/L og/eller TgAb positiv → kontrol af blodprøver 3-4 måneder senere
 - Ved stabile værdier eller fald i værdierne overgang til klinisk opfølgning

- Ved stigende værdier (S-Tg ustimuleret eller S-TgAb) tilbydes yderligere en TxRAI med 3,7 GBq efterfulgt af TxWBS.
- Ved påvisning af strukturel restsygdom foretages vurdering med henblik på kirurgisk behandling

Ved målelig S-Tg og fravær af patologisk jodoptagelse kan de diagnostiske procedurer med fordel suppleres med FDG PET-CT med henblik på at identificere ikke jodoptagende restsygdom, der kunne være tilgængelig for anden behandling end jodbehandling. Ved S-Tg under 10 µg/L kan stimulation med rhTSH overvejes forud for PET-CT for at øge den metaboliske aktivitet i eventuelt resttumorvæv.

Thyroglobulin antistoffer (TgAb)

TgAb udgør i flere henseender en udfordring i håndteringen af patienter med thyroideacancer. Tilstedeværende TgAb kan interferere med målingen af S-Tg og medføre falsk negativ måling eller en S-Tg værdi, der er lavere end ellers. Dette må have in mente i forbindelse med både responseevaluering efter jodbehandling og opfølgning efter afsluttet behandling. Ved tilstedeværende TgAb kan det generelt anbefales det at kompensere for den reducerede mulighed for biokemisk monitorering ved at supplere med billeddiagnostik. En algoritme modificeret efter Verbug et al.¹³¹ er præsenteret i Figur 3.

TgAb forekommer hos en mindre del af normalbefolkningen og med en let øget hyppighed hos patienter med thyroideacancer. I de fleste tilfælde vil TgAb gradvist forsvinde når der er opnået fuldstændig ablation og komplet respons. Persisterende antistoffer (herunder især stigende antistofværdi) eller nytilkomne antistoffer kan skyldes underliggende recidiv eller persisterende sygdom og bør give anledning til udredning. Antistoffer med faldende værdi over tid taler alt andet lige for at patienten er sygdomsfri. Tilstedeværende TG antistoffer i forbindelse med responseevaluering giver ikke automatisk indikation for yderligere jodbehandling og patientens grundlæggende prognose samt udviklingen af antistofværdien over tid må indgå i vurderingen af behovet for radiojodbehandling (jævnfør ovenstående behandlingsalgoritme).

Betydningen af TgAb er dybtgående beskrevet i appendiks om thyroglobulin side 54, som også indeholder en algoritme for håndteringen af DTC-patienter med TgAb.

Behandling af patienter med metastaserende DTC

Man kan overveje "watchful waiting" for udvalgte patienter med små lymfeknudemetastaser (< 8 mm) på halsen (⊕⊕;↑).

Kirurgisk behandling af locoregionalt recidiv tilrådes (⊕⊕⊕;↑↑). Systematisk dissektion tilrådes ved centrale lymfeknudemetastaser (≥ 8 mm) og laterale lymfeknudemetastaser (≥ 10mm) (⊕⊕⊕;↑↑). Bilateral dissektion kun hvis det kliniske billede tilsiger det (⊕⊕⊕;↑↑).

Hvis ikke kirurgi er relevant gives TxRAI med efterfølgende TxWBS. Radiojodbehandlingen gennemføres så længe der ved kontrol er tegn på restsygdom og samtidigt sikkert behandlingsrespons – bedømt ved aftagende jodoptagelse på TxWBS, mindskning af tumorstørrelse (CT), samt fald i Tg (og negativ TgAb).

Opfølgning

Opfølgning påbegyndes når patientens primære behandling er afsluttet. Til primære behandling henregnes både kirurgi, TxRAI og eventuel strålebehandling.

Anvendelse af UL af hasen ved opfølgning af patienter med thyroideacancer er netop blevet behandlet i et oversigtsarbejde fra European Thyroid Association (ETA)¹³². I dette arbejde konkluderes det at UL er den mest følsomme undersøgelse til opsporing af loko-regionale recidiver og der angives evidensbaserede retningslinjer for anvendelsen. I disse retningslinjer ligger vi tæt op ad anbefalinger fra både ATA og ETA.

Formålene med opfølgning er:

- At opspore potentielt kurable recidiver
- At håndtere behandlingsrelateret morbiditet
- At sikre, at patientens stofskifte er passende reguleret

En opfølgningskonsultation på onkologisk center omfatter:

- Anamnese
- Relevant objektiv undersøgelse
- Laryngoskopi (ved mistanke om recurrensparese)
- UL af halsen:
 - Patienter behandlet med thyroidektomi og ingen radiojod UL ved alle kontroller
 - Patienter med opnåede behandlingsmål efter kun en radiojodbehandling efter 6 og 12 måneder + afsluttende kontrol
 - Patienter med opnåede behandlingsmål efter flere radiojodbehandlinger efter 6 og 12, 18 og 24 måneder + afsluttende kontrol
- Blodprøver (gerne taget før, så svar er klar ved konsultationen)
 - S-Tg-ustimuleret
 - S-TgAb
 - S-TSH
 - S-ioniseret calcium ved hypoparathyroidisme
- Registrering af kontroldata til DATHYRCA

Opfølgningen af DTC-patienter tilrettelægges ud fra en dynamisk risikovurdering - med stratificering af recidivrisiko (Tabel 11).

Tabel 11: Opfølgning af differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppering

<p>LAVRISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unifokal tumor ≤ 2 cm eller maksimalt 3 foci, hvis største diámetro tilsammen ikke overskrider 1 cm (mikrokarcinom) • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekter knuder (klinisk, UL, FNA) i kontralaterale lap • Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Mikroskopisk radikal kirurgi</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Unifokale mikrokarcinomer (≤ 1cm): Klinisk kontrol med UL efter 12 og 24 måneder. • Alle andre: Klinisk kontrol efter 6 og 12 måneder og herefter en gang om året til 5 år – altid med UL.
<p>INTERMEDIÆR RISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unifokal tumor > 2 cm og ≤ 4 cm eller multifokalt mikrokarcinom med > 3 foci eller samlet diámetro > 1cm • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen eller kun metastaser level 6 • Ingen fjernmetastaser • Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Mikroskopisk radikal kirurgi</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Behandlingsmål nået med en enkelt radiojodbehandling:</u> Klinisk kontrol og måling af ustimuleret S-Tg og S-TgAb efter 6 og 12 måneder og herefter en gang om året til 5 år. UL efter 6 og 12 måneder samt afsluttende kontrol. • <u>Behandlingsmål nået efter flere radiojodbehandlinger:</u> Klinisk kontrol og måling af ustimuleret S-Tg hvert halve år til 2 år og herefter en gang om året til 5 år. UL efter 6, 12, 18 og 24 måneder samt afsluttende kontrol.
<p>HØJRISIKO GRUPPE (blot et punkt opfyldt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor > 4 cm • Gennemvækst af thyroideakapslen • Metastaser lateralt på hals, level 7 eller retropharyngealt • Fjernmetastaser • Aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Ikke radikal kirurgi</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Behandlingsmål ikke nået trods behandling:</u> Livslang opfølgning med intervaller og billeddiagnostik afpasset til sygdommens udbredning og adfærd.
<p>AGGRESSIV HISTOLOGI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Udbredt invasivt follikulært karcinom • Onkocytær (oxyfilit, Hürthlecelle) variant af follikulært eller papillært karcinom • Columnar cell og tall cell variant af papillært karcinom • Lavt differentieret karcinom 	

Strategien for opfølgningen planlægges 4-6 måneder efter afsluttet primærbehandling (kirurgi/TxRAI/eventuel strålebehandling) på baggrund af viden fra den operative beskrivelse, patologirapporten i kombination med klinisk undersøgelse, biokemi, UL og eventuelt DxWBS/TxWBS.

Lavrisiko patienter (Tabel 11):

- Unifokale mikrokarcinomer: Opfølgningskonsultation 12 og 24 måneder efter kirurgi med UL.
- Alle andre: Opfølgningskonsultation efter 6 og 12 måneder, herefter årligt til samlet 5 års kontrol. Altid med UL.

Intermediær- og Højrisiko patienter (Tabel 11):

- Behandlingsmål opnået efter én TxRAI: Opfølgningskonsultation efter 6 og 12 måneder, herefter årligt til samlet 5 års kontrol. UL efter 6 og 12 måneder samt afsluttende kontrol.
- Behandlingsmål opnået efter flere TxRAI: Opfølgningskonsultation hver 6. måned i 2 år, herefter årligt til samlet 5 års kontrol. UL efter 6, 12, 18 og 24 måneder samt afsluttende kontrol.
- Behandlingsmål ikke opnået: Livslang opfølgning med intervaller og billeddiagnostik afpasset til sygdommens udbredning og adfærd.

Mistanke om resttumor/recidiv under opfølgning

Kriterier for at der kan rejses mistanke om recidiv:

- Klinisk mistanke
 - Synlig eller palpabel tumor på hals
 - Suspicio ved UL

- Biokemisk mistanke
 - Ustimuleret Tg > 2 µg/L efter tidligere umålelig værdi
 - Stigende ustimuleret Tg - minimum 2 målinger med 3-6 måneders interval
 - Stigende TgAb

Udredningsforslag, der skal tilpasses individuelt:

- UL af halsen, for at afklare om der er tale om et locoregionalt recidiv. Samtidig vurdering af operabilitet.
- DxWBS
- FDG-PET/CT
- MR på individuel indikation

Substitutions-/Suppressionsbehandling

Eksperimentelle data viser, at proliferationen af de follikulære epitelceller i thyroidea er TSH afhængig og at recidivforekomst og cancerrelateret dødelighed kan reduceres ved suppression af TSH¹³³⁻¹³⁵. TSH reguleres i et feed back system (hypofyse-thyroidea-aksen) og et højt niveau af thyroideahormon hæmmer således produktionen af TSH.

Da kun de follikulære epitelceller er påvirkelige af TSH-niveauet, tjener det ikke noget formål at starte TSH-suppressionsbehandling af patienter med medullær thyroideacancer. Det samme gør sig gældende for de anaplastiske karcinomer, der på trods af deres formodede relation til det follikulære epitel, ikke reagerer på TSH-suppressionsbehandling. Det skal derfor understreges, at patienter med medullært eller anaplastisk thyroideakarcinom ikke skal sættes i TSH-suppressionsbehandling, men blot substitueres med thyroideahormon til normalt TSH-niveau.

Hos patienter med papillære og follikulære karcinomer har behandlingen med thyroideahormon (LT4 og LT3) således to formål, nemlig at substituere den normale koncentration af T3 og T4, men også at supprimere produktionen af TSH.

Mål for TSH:

Lavrisikopatienter: Hemithyroidektomerede patienter substitueres kun ved hypothyroidisme og da til en TSH på 0,3-2,0 mU/L.

Table 12: Substitutionsbehandling af differentierede thyroideakariner i forhold til risikogruppering

LAVRISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> • Unifokal tumor ≤ 2 cm eller maksimalt 3 foci, hvis største diameter tilsammen ikke overskrider 1 cm (mikrokariner) • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekter knuder (klinik, UL, FNA) i kontralaterale lap • Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Mikroskopisk radikal kirurgi</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Kun substitution ved hypothyroidisme og da TSH mellem 0,3 og 2
INTERMEDIÆR RISIKO GRUPPE (alle punkter opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> • Unifokal tumor > 2 cm og ≤ 4 cm eller multifokalt mikrokariner med > 3 foci eller samlet diameter > 1cm • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen eller kun metastaser level 6 • Ingen fjernmetastaser • Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Mikroskopisk radikal kirurgi</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Behandlingsmål nået med en enkelt radiojodbehandling:</u> TSH<0,1 under pågående behandling, herefter mellem 0,3 og 2 mU/L • <u>Behandlingsmål nået efter flere radiojodbehandlinger:</u> TSH<0,1 under pågående behandling og de efterfølgende 2 år, herefter mellem 0,3 og 2 mU/L
HØJRISIKO GRUPPE (blot et punkt opfyldt) <ul style="list-style-type: none"> • Tumor > 4 cm • Gennemvækst af thyroideakapslen • Metastaser lateralt på hals, level 7 eller retropharyngeal • Fjernmetastaser • Aggressiv histologi (se nedenfor)* • <u>Ikke radikal kirurgi</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Behandlingsmål ikke nået trods behandling:</u> TSH<0,1 mU/L livslangt
AGGRESSIV HISTOLOGI <ul style="list-style-type: none"> • Udbredt invasivt follikulært kariner • Onkocytær (oxyfilit, Hürthlecelle) variant af follikulært eller papillært kariner • Columnar cell og tall cell variant af papillært kariner • Lavt differentieret kariner 	

Intermediær og højrisiko-patienter: Under behandlingsforløbet tilstræbes TSH < 0,1 mU/L.

- Hvis behandlingsmålet er opnået efter én TxRAI/ablation, tilstræbes S-TSH på 0,3-2,0 mU/L.
- Hvis behandlingsmålet er opnået efter flere TxRAI, tilstræbes S-TSH på < 0,1 mU/L i 2 år efter afsluttet behandling. Herefter tilstræbes et S-TSH på 0,3-2,0 mU/L.
- Hvis behandlingsmålet ikke opnås, tilstræbes en S-TSH på < 0,1 mU/L livslangt.

I forbindelse med TSH-suppressionsbehandling er det vigtigt at holde sig for øje, at man sigter mod de opsatte mål, men uden at patienten får toksiske symptomer. Hos ældre med kendt hjertesygdom kan man undlade at supprimere TSH og i stedet lægge dette lavt i normalområdet (0,3-2,0 mU/L). Hos patienter med længerevarende TSH-suppression øges risikoen for hjertesygdom (hjerteinsufficiens og AFLI)¹³⁶⁻¹³⁸ og osteoporose¹³⁹. Man bør supplere med undersøgelser til vurdering af denne toksicitet (ekko-kardiografi, EKG, DEXA-scanning).

Suppressionsdosis

Dosering med LT4/LT3 kan påbegyndes 24 timer efter indgift af TxRAI

Voksne:

- LT3-præparat (Liothyronin®/Thybon®) gives i doser på 40 µg/dag fordelt på 2 doser
- LT4-præparat (Eltroxin®/Euthyrox®) gives i doser på 1,5-2,0 µg /kg per dag som én daglig dosis

Kontrol af S-TSH 6 uger efter dosisjustering (2 uger under LT3).

Børn:

- LT3-præparat (Liothyronin®/Thybon®) 1 µg/kg/dag fordelt på 2-3 doser
- Til patienter under 1 år gives LT4-præparat (Eltroxin®/Euthyrox®) 15-18 µg/kg/dag i en dosis. Patienter fra 1-15 år 4-8 µg/kg/dag i en dosis

Substitutionsdosis

Voksne:

- LT3-præparat (Liothyronin®/Thybon®) gives i doser på 40 µg/dag fordelt på 2 doser
- LT4-præparat (Eltroxin®/Euthyrox®) gives i en dosis på 1 µg/kg/dag som en daglig dosis. S-TSH skal ligge lavt i normalområdet uden samtidige thyreotoksiske symptomer.

Børn:

- LT3-præparat (Liothyronin®/Thybon®) 1 µg/kg/dag i 2-3 doser

LT4 terapi

Tabletter skal indtages på tom mave. Enten 1/2 time før morgenmad eller til sengetid. Ioniseret calcium- og jernholdig medicin og ernæringsprodukter skal adskilles tidsmæssigt med 3 timer.

Hvis usædvanligt høje doser LT4 er nødvendige for at opnå TSH-suppression, undersøges compliance, (tjek FMK- online for indkøbte tabletter) og hvis denne skønnes i orden bør der undersøges for mulig Helicobacter Pylori gastritis¹⁴⁰ og hypochlorhydri samt kost og anden medicin.

Ved skift fra et LT4 præparat til et andet skal TSH evaluering foretages efter 4-6 uger. Af præparater med mulig interaktion med LT4 kan nævnes¹⁴¹:

- Østrogener
- Androgener
- Phenobarbital
- Fenytoin
- Sertralin
- Calciumtilskud
- Antacida
- Antiobstipantia

Ved dosisændringer skal TSH måles efter 4-6 uger.

Ekstern strålebehandling

Ved papillære og follikulære thyroideakarcinomer er postoperativ strålebehandling sjældent indiceret, idet der primært bør anvendes behandling med I¹³¹. Der er ikke i litteraturen enighed om indikationer, feltteknik og dosis, men det er fastslået, at ekstern strålebehandling er effektivt til at opnå lokal kontrol¹⁴²⁻¹⁴⁵.

Kurativ bestråling

Da det ofte er unge patienter med en lang forventet overlevelse, er det på grund af den kumulerede risiko for alvorlige senfølger vigtigt kun at give ekstern strålebehandling på ret snævre indikationer.

Indikationer.

- Makroskopisk ikke radikalt opererede primærtumorer, herunder tumorer, hvor der har været indvækst i omkringliggende organer (oesophagus, trachea og prætrakeale muskulatur), samt i udvalgte tilfælde hvor der er lymfeknudemetastaser med gennemvækst af kapslen
- Patienter med dårlig eller ingen jodoptagelse på halsen og kendt restsygdom på halsen

Target og fraktionering

Behandlingen bør planlægges med CT-baseret 3 D teknik. IMRT bør foretrækkes hvis muligt.

- GTV = efterladt makroskopisk tumorbvæv
- CTVE-højrisiko = GTV med 1 cm margen, thyroidealejet, involverede lymfeknude-levels + evt. det næste ikke involverede level samt level VI
- CTVE-lavrisiko = Følgende, hvis de ikke er med i CTVE-højrisiko: Level II fra angulus mandibulae og nedefter, level III, level IV, level V (hvis level II, III eller IV er involveret på samme side), mediastinale lymfeknuder til carina

- GTV behandles til 66-68 Gy afhængigt af tumorstørrelse
- CTVE-højrisiko behandles til 60 Gy
- CTVE-lavrisiko behandles til 50 Gy

Anvendes der konventionel 3 D-teknik, kan man lade 66-68 Gy området omfatte både ovennævnte GTV og elektive højrisikoområde.

Grænseværdier til risikorganer som for øvrige hoved-hals-cancere, idet dosis til bløde medulla ikke bør overstige 45 Gy (inklusive et evt. estimeret bidrag fra I-131 behandling).

Ved planlagt kombination af I¹³¹ og ekstern strålebehandling, bør man starte med I¹³¹.

Ekstern strålebehandling af onkocytært karcinom

Denne tumor, som også benævnes oxyfilt karcinom eller Hürtlecelle karcinom, er hyppigst en variant af det follikulære thyroideakarcinom, men kan også ses i papillære karcinomer (se patologi side 15). Generelt er prognosen for denne cancerform dårligere end de rene follikulære eller papillære karcinomer^{146, 147}.

Primærbehandling er identisk med de follikulære karcinomer, men man skal være opmærksom på, at de oxyfile cancerceller er mindre tilbøjelige til at optage I¹³¹. Ekstern strålebehandling kan derfor være indiceret hos denne patientgruppe.

Radiojodrefraktær DTC

Patienter med påvist sygdomsaktivitet trods TxRAI kan have radiojod-resistent sygdom:

- En eller flere målelige læsioner der ikke optager I¹³¹ på TxWBS efter indgift af 3,7 GBq
- En eller flere målelige læsioner med progression indenfor 12 måneder efter $\geq 3,7$ GBq I¹³¹, trods optagelse på scanning efter dosis
- En eller flere målelige læsioner, med kumulativ dosis I¹³¹ $> 22,2$ GBq og sidste dosis I¹³¹ < 6 måneder siden

Lokal behandling af metastaserende sygdom

Lokal behandling af metastaser (cryoablation, cement, radiofrekvensablation-RFA, stereotaktisk strålebehandling) bør overvejes som alternativ til kirurgisk intervention hvor individuelle metastaser er symptomatiske eller bærer en høj risiko for at skabe komplikationer.

Systemisk antineoplastisk behandling

Hos patienter hvor lokalbehandling ikke er indiceret bør foretages vurdering med henblik på systemisk antineoplastisk behandling. Systemisk antineoplastisk behandling er sjældent indiceret hos asymptomatiske patienter med lavt volumen af metastatisk sygdom med langsom progression. Dette vurderes klinisk, billeddiagnostisk, og biokemisk (S-Tg).

Cytotoxisk kemoterapi

Enkeltstof- og kombinationskemoterapi med cytotoxiske medikamenter giver lave respons-rater, men kan være indiceret hos særligt udvalgte patienter.

Targeteret behandling med tyrosin-kinase hæmmere (TKI)

TKI bør overvejes til ptt med jod-refraktær, metastaserende sygdom, som er progredierende, symptomatisk og/eller med truende metastatiske manifestationer, der ikke kan kontrolleres med lokal behandling. Omhyggelig vurdering og diskussion med patienterne bør foretages før start af behandling.

De primære targets som TKI er rettet imod ved denne sygdom er mutationer i VEGF-receptorerne. Gennem de sidste 10 år har man afprøvet flere TKI til denne patientgruppe.

Alle placebokontrollerede, randomiserede kliniske undersøgelser er udført med overkrydsning ved progression. Progressionsfri overlevelse (PFS) er derfor den bedste surrogat markør for effekt af behandling.

Tre medikamenter er per 1. august 2014 vist at kunne forlænge PFS:

- Sorafenib¹⁴⁸ er FDA og EMA godkendt til behandling (21. maj 2014)
- Lenvatinib¹⁴⁹
- Vandetanib¹⁵⁰

Det årlige antal nye patienter i Danmark, som bør tilbydes systemisk antineoplastisk behandling, er ca. 10. Dette faktum har betydet, at man i Danmark har valgt at centralisere systemisk antineoplastisk behandling af denne patientgruppe til ét center; Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.

Der er begrænset erfaring med anvendelse af bisfosfonater og rank-ligand hæmmere til behandling af patienter med knoglemetastaserende DTC. Behandling med disse medikamenter bør overvejes hos patienter med udbredt knoglemetastaser¹⁵¹.

Medullær thyroideacancer (MTC)

I Danmark diagnosticeres 8-10 nye tilfælde af medullær thyroideacancer (MTC) om året og incidensen har været relativt konstant (DATHYRCA). Det antages, at cirka 20 procent af disse er af arvelig type, som led i multipel endokrin neoplasi type 2 (MEN2). For de sporadiske tilfælde er der ikke påvist ætiologiske forklaringer.

MEN2 og arvelig MTC

MEN2 er et autosomt dominant arveligt cancer syndrom, som skyldes mutationer i RET-protoonkogenet. Alle patienter med nykonstateret MTC, C-celle hyperplasi eller andre kliniske tegn på MEN2 bør genetisk testes for MEN2 med henblik på opsporing af eventuelle arveligt disponerede familiemedlemmer samt forekomsten af andre MEN2-relaterede manifestationer såsom fæokromocytom (MEN2A og 2B) og primær hyperparathyroidisme (MEN2A)^{152, 153} (⊕⊕⊕⊕; ↑↑).

Hvis ingen behandling institueres vil næsten alle MEN2-patienter udvikle thyroideacancer af medullær type. Udvikling til cancer kan imidlertid forhindres, hvis kirurgisk behandling udføres på rette tidspunkt. Derfor er det vigtigt at påvise den genetiske mutation så tidligt som muligt. For børn med kendt mutation er operationstidspunktet en balance mellem risikoen for komplikationer og et tilstrækkeligt tidligt operationstidspunkt. Jo mindre børnene er, jo større er risikoen for komplikationer. Tabel 13 viser sammenhængen mellem mutationstype og cancerens aggressivitet udformet på baggrund af ATA-guidelines²⁵. Børn med højeste ATA-risiko bør have foretaget profylaktisk total thyroidektomi så tidligt som muligt og helst inden for det første leveår²⁵ (⊕⊕⊕; ↑↑). Børn med høj ATA-risiko bør opereres inden for de fem første leveår²⁵ (⊕⊕⊕⊕; ↑↑). Børn med moderat ATA-risiko kan opereres efter det femte leveår hvis årlige undersøgelser med S-calcitonin og UL er normale²⁵ ((⊕⊕⊕; ↑↑).

Om end man aldrig med sikkerhed kan sige, at alle genetiske varianter er kendt, er den genetiske viden nu kommet så langt, at en genetisk screening med tæt ved 100% sikkerhed kan skelne mellem arvelige og spontane former af MTC¹⁵⁴⁻¹⁵⁸. MEN2 er grundigt beskrevet i den danske nationale klaringsrapport fra 2011 udfærdiget af Dansk Endokrinologisk Selskab (<http://www.endocrinology.dk>) og i ATA-Guidelines fra 2009¹⁵³.

Hvis der hos en patient med MTC påvises mutation i RET-protoonkogenet, skal førstegradsslægtninge indkaldes til information og rådgivning. Dette foregår typisk ved hospitalets genetiske eller medicinske endokrinologiske afdeling, som sørger for opsporing og henvisning til den kirurgiske behandling. Alle førstegradsslægtninge vil blive tilbudt DNA-analyse af RET-protoonkogenet og hvis der påvises mutation, skal vedkommende tilbydes operativ behandling (total thyroidektomi og dissektion af præ- og paratrakeale lymfeknuder). Den videre udredning og behandling skal tilpasses i det nødvendige omfang (se nedenfor).

I familier med kendt arvelig medullær thyroideacancer er prænatal diagnostik et relevant dilemma. Risikoen for nedarvning af det mutante gen er 50%. Prænatal diagnostik i form af placentabiopsi kan gøres i 10. fosteruge og et svar inden 12 uge bør tilstræbes. Også præimplantationsdiagnostik er teknisk muligt, men skal planlægges grundigt og i god tid. Arbejdsgruppen mener, at den relevante rådgivning skal varetages af klinisk genetiker/endokrinolog, og at beslutningen om prænatal diagnostik må afgøres i den enkelte situation. Der henvises i øvrigt til den danske nationale klaringsrapport fra 2011 udfærdiget af Dansk Endokrinologisk Selskab (<http://www.endocrinology.dk>).

Tabel 13: Risikoniveauer modificeret fra til ATA-guidelines 2009 og 2015^{141, 153}.

ATA RISIKO-NIVEAUER					
MODERAT RISIKO		HØJ RISIKO		HØJESTE RISIKO	
Mutationstype	Exon	Mutationstype	Exon	Mutationstype	Exon
G321R	5	C634R	11	*V804M+E805K	14
531/9 duplikation	8	C634G/F/S/W/Y	11	*V804M+Y806C	14
532 duplikation	8			V804M+S904C	14/15
C515S	8			*A883F	15
G533C	8			*M918T	16
R600Q	10				
K603E	10				
Y606C	10				
C609F/R/G/S/Y	10				
C611R/G/F/S/W/Y	10				
C620R/G/F/S/W/Y	10				
C630R/F/S/Y	11				
D631Y	11				
633/9 duplikation	11				
634/12 duplikation	11				
635/insertion	11				
S649L	11				
K666E	11				
E768D	13				
N777S	13				
L790F	13				
Y791F	13				
V804L	14				
V804M	14				
V804M+V778I	13/14				
G819K	14				
R833C	14				
R866W	15				
S891A	15				
R912P	16				

*MEN 2B (alle øvrige er MEN 2A)

Centrene på Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital har speciel interesse for patienter med arvelig MTC, hvad enten det er som led i MEN2 eller som den isolerede familiære type og patienter bør henvises til et af disse steder med henblik på familierådgivning, behandling og opfølgning.

Kirurgisk behandling

I international litteratur er der enighed om den kirurgiske behandling af det medullære thyroideakarcinom. Der bør i alle tilfælde udføres total thyroidektomi^{153, 159} (⊕⊕⊕⊕;↑↑).

Hvis der foreligger cytologisk- og/eller histologisk verificeret medullær thyroideacancer, anbefales de lokalt vedtagne blodprøver, der tages før thyroideakirurgi suppleret med S-calcitonin, S-CEA og S-ioniseret calcium (⊕⊕⊕;↑↑). Præoperativt bør en eventuel forekomst af fæokromocytom undersøges med døgnurinudskillelsen af katekolaminer og/eller plasma metanefriner (⊕⊕⊕⊕;↑↑).

Undersøgelse for mutation i RET-proto-onkogenet kan foregå efter endelig histologisk diagnose af medullært thyroideakarcinom.

Lymfeknudekirurgi

Hvad angår lymfeknudemetastaser kræver de medullære karcinomer speciel opmærksomhed. Hos 10% af de patienter, der har en primær tumor under eller lig med 1 cm påvises regionale metastaser og for større tumorer er der i nogle materialer påvist lymfeknudemetastaser helt op til 90% af tilfældene¹⁰⁵. Metastaserne kan være meget små. Der anbefales følgende behandlingsstrategi:

Bilateral halsdissektion level VI¹⁶⁰ og VII (anteriore-superiore mediastinum) hos alle (⊕⊕⊕;↑↑). Dette kan i de fleste tilfælde udføres via den cervikale adgang. Ved metastaser kaudalt for v. brachiocephalica kan sternotomi komme på tale.

Ved præ- eller peroperativ mistanke om lymfeknudemetastaser i level II – V fjernes disse og sendes til frysemikroskopi. Ved påviste metastaser gøres halsdissektion i tilstrækkeligt omfang, dog altid level III og IV. Ved metastaser i midtlinjen udføres dissektionen bilateralt (⊕⊕⊕;↑↑).

MTC som tilfældigt fund i forbindelse med hemithyroidektomi

Selv med optimal præoperativ udredning kan man ikke undgå af og til at få diagnosen karcinom i forbindelse med en hemithyroidektomi på en formodet benign knude i gl. thyroidea. Med mindre der er billeddiagnostisk mistanke om metastaser, anbefales det generelt, af hensyn til risiko for komplikationer, at man ikke går ind i level VI på den primært opererede side. Medullært karcinom giver dog anledning til overvejelser. Hvis der ved hemithyroidektomi uventet påvises et medullært thyroideakarcinom og der hos patienten hverken klinisk eller billeddiagnostisk (UL og/eller MR) er tegn på metastaser i det ipsilaterale level VI, skal man nøje overveje fordele og ulemper ved en sekundær operation af dette level (v;↑↑).

- For sekundær ipsilateral level VI dissektion taler: Ikke radikal operation af T-site ved første indgreb og operation mindre end 10 dage efter det første indgreb(v;↑).
- Imod sekundær ipsilateral level VI dissektion taler: Ikke radikal operation af T-site ved første indgreb og operation mindre end 10 dage efter det første indgreb(v;↑).

Ved den kompletterende operation gøres generelt kontralateral hemithyroidektomi og kontralateral eksploration af level VI (⊕⊕;↑↑).

Ekstern strålebehandling af medullært karcinom

Ekstern strålebehandling kan være indiceret ved medullært thyroideacarcinom¹⁶⁰⁻¹⁶³.

- S-Calcitonin positiv, imaging negativ status: Ikke indikation for postoperativ strålebehandling. S-Calcitonin følges hver 6. måned. Ved betydende stigning (> 20-50%) gennemføres billeddiagnostik, primært UL-scanning af halsen.
- Adjuverende strålebehandling efter makroskopisk ikke komplet resektion (R2): Strålebehandling skal ikke erstatte kirurgi men supplere. Det betyder at alt kendt tumorvæv der **kan** fjernes kirurgisk **skal** fjernes kirurgisk (⊕⊕⊕⊕;↑↑).
- Postoperativ strålebehandling skal overvejes hos patienter med:
 - R1 resektion (manglende mikroskopisk radikalitet)
 - R0 resektion (mikroskopisk radikalitet) med udbredt tumorvækst i bløddelsvæv på halsen (eksempelvis ekstrakapsulær vækst i lymfeknuder)

Tabel 14: Behandling af medullær thyroideacancer

<u>Kirurgisk behandling T-site</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Total thyroidektomi hos alle
<u>Kirurgisk behandling N-site</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Bilateral halsdissektion level VI+VII hos alle • Ved præ- eller peroperativ mistanke om lymfeknudemetastaser i level II – V fjernes disse og sendes til frysemikroskopi • Ved påviste metastaser gøres halsdissektion i tilstrækkeligt omfang, dog altid level III og IV. • Ved metastaser i midtlinjen udføres dissektionen bilateralt
<u>Adjuverende strålebehandling</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Indiceret ved makroskopisk ikke komplet resektion (R2) • Overvejes ved: <ul style="list-style-type: none"> • R1 resektion (manglende mikroskopisk radikalitet) • R0 resektion (mikroskopisk radikalitet) med udbredt tumorvækst i bløddelsvæv på halsen

Opfølgning

Ikke arvelig medullær thyroideacancer

Både den normale og den maligne C-celle producerer calcitonin, som typisk bestemmes med et radio-immuno-assay. S-calcitonin kan derfor bruges såvel ved den primære diagnostik af medullære thyroideakarcinomer som i follow-up af behandlede patienter. Anvendelsen af S-calcitonin i den primære diagnostiske proces er beskrevet i retningslinjer fra Dansk Endokrinologisk Selskab ([DES NBV-udredning-af-knuden-i-glandula-thyreoidea](http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu) <http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu>). Emnet er også grundigt beskrevet i et nyligt dansk arbejde¹⁶⁴.

Efter formodet radikal kirurgi vil hele 80% af de patienter, som inden operationen havde palpabel tumor, have et patologisk forhøjet S-calcitonin niveau. Det samme gælder for 50% af de patienter, som præoperativt havde ikke-palpable forandringer¹⁵³. Undersøgelse af S-calcitonin foregår på flere laboratorier i Danmark og indførelsen af mere følsomme metoder har ændret de ellers velkendte normalværdier. Ved anvendelse af passende omregningsfaktorer kan gamle og nye værdier i et vist omfang sammenlignes:

$$\text{pmol/l} \times 3,418 \times (1/1000) \rightarrow \mu\text{g/l}$$

$$\text{ng/l} \times (1/1000) \rightarrow \mu\text{g/l}$$

Første postoperative kontrol

Tre måneder postoperativt skal der foretages opfølgende kontrol som indbefatter:

- Anamnese
- Palpation af hals
- Laryngoskopi
- Blodprøver (gerne taget før konsultationen)
 - S-calcitonin
 - S-CEA
 - S-TSH

- S-ioniseret calcium ved hypoparathyroidisme
- UL af hals
- Registrering til DATHYRCA

Den målte S-calcitonin er udgangsværdien for det kommende opfølgingsforløb. Konsekvensen af 3-månedersværdien er:

- Værdier under øvre normalgrænse er tilfredsstillende og tyder på radikal operation.
- Værdier over øvre normalgrænse bør føre til, at en ny S-calcitonin værdi tages 2 mdr. senere. Hvis denne er stigende udredes med supplerende billeddiagnostik:
 - UL af hals.
 - FDG-PET/CT (diagnostisk)
 - MR af hepar
 - MIBG og/eller octreoskintigrafi

Hvis operabel resttumor/recidiv påvises, udføres operation. Hvis ikke-operabel resttumor/recidiv påvises, overvejes andre behandlingsmuligheder, eventuelt strålebehandling. Hvis ingen resttumor/recidiv påvises skal patienten indgå i et normalt opfølgingsforløb og den målte S-calcitonin må betragtes som patientens udgangsniveau.

Den videre opfølgning kan foregå med samme tidsinterval som for de øvrige karcinomtyper. Dvs. kontrollerne bør foregå i hospitalsregi hver 3. – 6. måned i de første 2 år og derefter årligt til der i alt er gået mindst 5 år efter afsluttet primærbehandling. Herefter kan de årlige kontroller overgå til egen læge.

Efterfølgende postoperative kontroller

De følgende kontroller er som ovenfor:

- Anamnese
- Palpation af hals
- Laryngoskopi (ved mistanke om recurrensparese)
- Blodprøver (gerne taget før konsultationen)
 - S-calcitonin
 - S-TSH
 - S-CEA
 - S-ioniseret calcium ved hypoparathyroidisme
- UL af hals ved forhøjet S-calcitonin og som minimum en gang årligt hos alle
- Registrering i DATHYRCA

Arvelig medullær thyroideacancer

Med hensyn til genetisk udredning og familierådgivning se side 43.

Patienter med arvelig medullær thyroideacancer følges principielt ligesom de ikke arvelige tilfælde. Dog gælder følgende:

- Patienter med MEN 2A skal en gang årligt screenes for fæokromocytom (urinundersøgelse for katekolaminer og/eller serumundersøgelse for metanephriner) og hyperparathyroidisme (S-ioniseret calcium)

- Patienter med MEN 2B skal en gang årligt screenes for fæokromocytom (urinundersøgelse for katekolaminer og/eller serumundersøgelse for metanephriner)
- Ved kliniske kontroller bør suppleres med blodtryksmåling
- Hvis patienten afsluttes fra onkologisk center bør patienterne følges livslangt i medicinsk endokrinologisk regi

Recidiv og persisterende sygdom

Der er ikke noget reelt alternativ til kirurgisk behandling ved MTC, men desværre er der ved denne form en stor del af patienterne, der efter det primære indgreb har persisterende sygdom eller får recidiv. Dette gælder specielt for patienter, der har lymfeknudemetastaser. Selv ved beskeden metastasering vil højst 1/3 få normaliserede calcitonin-værdier efter operation med lymfeknudedissektion¹⁶⁵. Resultaterne efter recidivkirurgi er ikke umiddelbart særligt gode. Kun 6-15% opnår normalisering af calcitoninværdierne^{166, 167}. En betydelig andel af patienterne med lokaliseret recidiv har samtidig fjernrecidiv. Kan dette ikke påvises, er der efter re-operation opnået biokemisk normalisering hos godt 1/3¹⁶⁷, altså et resultat, der er sammenligneligt med resultaterne efter primær operation. De bedste resultater synes opnået efter systematisk og omfattende dissektion af såvel centrale, laterale og mediastinale lymfeknuder ("four compartment lymphadenectomy")¹⁶⁸.

Ved påvist recidiv eller persisterende sygdom lokaliseret til halsens lymfeknuder udføres ekstensiv halsdissektion efter de samme principper, som ved recidiv af papillær og follikulær thyroideacancer. Forudgående udføres både UL og PET-CT skanning. Ved påvisning af mediastinale lymfeknudemetastaser bør indgrebet også omfatte dissektion af dette område efter sternumsplit. Ved manglende radikalitet af det operative indgreb vurderes patienten med henblik på supplerende ekstern strålebehandling.

Behandling af patienter med metastaserende medullær thyroideacancer

Patienter under follow-up efter operation for medullær thyroideacancer har risiko for udvikling af fjernmetastaser, såfremt deres S-calcitonin niveau er > 150 pg/ml og med en risiko > 50 % for S-calcitonin niveauer, der ligger på 5000 pg/ml eller derover. Patienter med calcitonin > 20.000 pg/ml vil næsten alle have fjernmetastaser.

Metastaserende medullær thyroideacancer betragtes som en ikke kurabel sygdom. Formålet med behandling er at sikre sygdomskontrol, palliere symptomer der er relateret til excessiv hormonproduktion, palliere symptomatiske metastaser, samt søge at skabe kontrol over livstruende metastatiske manifestationer. Hos patienter, hvor der er konstateret fjernmetastasering, er det op til den ansvarlige læge at vurdere, hvilke patienter der har behov for behandling. Her skal man vurdere chancen for effekt af en given behandling, specielt med fokus på livskvalitet set i forhold til mulig toksicitet og dermed forringelse af livskvaliteten som følge af den givne behandling. I mange tilfælde vil det hos asymptomatiske patienter, som er velfungerende, være det bedste blot at observere forløbet.

Diagnose og behandling af patienter med metastaser på specifikke sites

Hjernemetastaser

Incidensen af hjernemetastaser ved MTC ligger omkring 1-5 %. Hos patienter med oligo-metastatisk sygdom bør både kirurgi og stereotaktisk strålebehandling overvejes. Billeddiagnostisk udredning af CNS bør foretages hos alle patienter med neurologiske udfald og patienter, hvor man overvejer systemisk antineoplastisk behandling.

Knoglemetastaser

Patienter kan få smertegivende knoglemetastaser påvist enten ved funktionel eller anatomisk billeddiagnostisk udredning. Lokale behandlingsmuligheder vil omfatte ekstern strålebehandling, cementinjektion i metastaser, termal ablation (radiofrekvent ablation eller cryoablation), operativ intervention og stabilisering af et metastatisk område. Der er begrænset erfaring med anvendelse af bisfosfonater og rankligand hæmmere til behandling af patienter med knoglemetastaserende MTC. Behandling med disse medikamenter bør overvejes hos patienter med udbredt knoglemetastaser.

Lunge- og mediastinale metastaser

Det kan være nødvendigt med lokal behandling af lunge- eller mediastinale metastaser, der komprimerer luftvejene eller giver anledning til blødning. Her kan anvendes kirurgi, ekstern strålebehandling eller radiofrekvent ablation.

Levermetastaser

45 % af alle patienter med metastatisk MTC udvikler levermetastaser. Oligometastatisk sygdom i leveren kan man overveje at resekere kirurgisk. Radiofrekvent ablation eller kryo-ablation kan overvejes til patienter med mindre metastaser, som ikke er oligometastatiske.

Systemisk antineoplastisk behandling

Enkeltstof- og kombinationskemoterapi med cytotoxiske medikamenter giver lave respons-rater, men kan være indiceret hos særligt udvalgte patienter.

Targeteret behandling med tyrosin-kinase hæmmere

De primære targets som tyrosin-kinase hæmmerne (TKI) er rettet imod i denne sygdom er RET-mutationen samt mutationer i VEGF-receptorerne. Gennem de sidste 10 år har man afprøvet flere TKI til denne patientgruppe. To medikamenter er i dag godkendt ved FDA og EMA til behandling af patienter med metastaserende medullær thyroideacancer. Det drejer sig om medikamenterne vandetanib¹⁶⁹ og cabozantinib¹⁷⁰. Begge stoffer har ganske specifikke og i nogle tilfælde udtalte bivirkninger. Det sammenholdt med at antallet af patienter i Danmark, som bør tilbydes systemisk antineoplastisk behandling, er ca. 8 nye per år, gør, at man i Danmark har valgt at centralisere systemisk antineoplastisk behandling af denne patientgruppe på ét center. Dette center er Onkologisk Afdeling på Odense Universitetshospital.

Symptomer, evaluering og behandling af patienter med hormonelt aktive metastaser

Patienter med forhøjet calcitonin-niveau har ofte diaré som følge af denne hormonproduktion. Derudover kan patienter med metastatisk MTC i sjældne tilfælde have forhøjet corticotropin releasing hormone (CRH) eller adrenocorticotropt hormon (ACTH).

Diaré

Diaré ses ofte hos patienter med metastatisk sygdom og levermetastaser. Diaréen er hypersekretorisk, men kan også være sekundær til øget gastrointestinal motilitet eller en kombination af disse. Symptomet giver en svær påvirkning af livskvaliteten samt ernæringsproblemer. Behandling med motilitetshæmmende medikamenter tilrådes (loperamid, kodein). Behandling med somatostatin analoger har ikke i de få mindre studier, der er gennemført, vist overbevisende effekt. Patienter med disse symptomer bør tilbydes systemisk antineoplastisk behandling efter vurdering.

Ektopisk Cushing syndrom

Som anført kan patienter med metastaserende MTC udvikle Cushings syndrom som følge af ektopisk hormonproduktion enten af CRH eller ACTH. Udviklingen af syndromet som følge af den metastaserende sygdom indikerer en dårlig prognose og patienterne bør tilbydes systemisk antineoplastisk behandling pga. den stærkt forringede livskvalitet, som dette syndrom medfører.

Anaplastisk thyroideacancer

Indledning

Nedenstående rekommandationer er primært baseret på ATA's guidelines fra 2012 og de Svenske Guidelines fra 2012¹⁷¹, men tilpasset danske traditioner, herunder DATHYRCA-gruppens generelle ønske om at den danske vejledning skal være nem at overskue og praktisk anvendelige i den kliniske hverdag. Generelt er evidensniveauet for anbefalingerne omkring anaplastisk thyroideacancer ret lavt. Der er, på grund af sygdommens sjældenhed og alvorlige prognose, ikke udført mange høj kvalitets studier. Arbejdsgruppen bag ATA's guidelines gennemgik f.eks. mere end 2000 artikler, hvoraf der ikke fandtes en eneste fase 3 undersøgelse.

Anaplastisk thyroideacancer har en meget alvorlig prognose. Middellevetiden er 5-6 måneder fra diagnose og 1 års overlevelsen er under 20 %. Alle anaplastiske tumorer klassificeres som UICC stadium IV. Stadium IVA hvis tumor er lokaliseret til thyroidea; Stadium IVB hvis tumor er udbredt uden for thyroidealejet og Stadium IVC hvis der er fjernmetastaser. Kun cirka 10 % er i stadium IVA og cirka 50 % i stadium IVC. Sygdommen metastaserer primært til lunger. Man antager at anaplastisk thyroideacancer kan være udviklet fra differentierede thyroideakarcinomer, idet man i tumorvævet ofte finder komponenter af follikulær- eller papillær thyroideacancer – ikke sjældent i form af den såkaldte Tall cell variant. Anaplastisk thyroideacancer vokser aggressivt lokalt og kompromitterer ofte luftveje og spiserør. Hurtig diagnose og primær behandling med henblik på lokal kontrol og sikring af luftveje, er de vigtigste elementer i håndteringen af denne tumor.

Udredning

Klinisk undersøgelse, som også skal indeholde laryngoskopi/fiberskopi for at vurdere stemmelæber og pladsforhold i larynx.

Blodprøvestatus (hæmatologi, levertal, elektrolytter herunder Ca⁺⁺, samt thyroideatal (T4,T3, Tg, PTH, TSH). Anaplastisk thyroideacancer producerer ikke Tg, men en differentieret komponent kan gøre det.

Billeddiagnostikken skal foretages uden unødigt forsinkelse så stadium og operabilitet bliver hurtigt afklaret. Som minimum bør udføres UL af hals og røntgen af thorax, men PET-CT og/ eller CT af hals og lunger og MR af hals er gode at supplere med. Jodholdigt kontrast kan anvendes – se også afsnittet om billeddiagnostik ved DTC på side 21.

Diagnosen kan af en erfaren patolog stilles på FNA, men i Danmark anbefales, grovnåls- eller åben biopsi.

Kirurgi

Patienter med lokaliseret sygdom bør forsøges opereret hvis kirurgen skønner at der er chancer for at opnå R0/R1 resektion uden betydelig morbiditet. Operationen bør være en total thyroidektomi, gerne med halsdissektion af involverede levels. Debulking anbefales ikke. Sikring af luftveje med trakeotomi er kun indiceret ved kliniske symptomer på luftvejsobstruktion. Det skal anføres at de svenske rekommandationer er primær stråleterapi i form af 3,0 Gy x 15, 5 fraktioner (F)/uge (W) efterfulgt af operation 2-3 uger efter i alle tilfælde, undtagen til patienter med udbredte fjernmetastaser.

Stråleterapi

Generelt bør patienter tilbydes postoperativ strålebehandling uanset radikaliteten af det primære indgreb. Man bør vælge et højdosis regime med en total dosis svarende til 60 Gy eller mere (2 Gy per fraktion). F.eks. 2 Gy x 33, 5F/W. Til patienter med lokaliseret inoperabel sygdom, og rimelig AT er det indiceret med et

kurativt regime som kan være f.eks. 2 Gy x 33, 5F/w eller 3 Gy x 15 5F/W. Efterfølgende bør patienten på ny vurderes med henblik på kirurgi, som bør iværksættes cirka 2-3 uger efter afslutning af strålebehandling. Konkombinant kemoterapi anbefales bl.a. i de svenske retningslinjer. Det kan gives enten i form af doxorubicin (20 mg/m²/w) eller paclitaxel (60 mg/m²/w). Palliativ strålebehandling til skrøbelige patienter eller til patienter med udbredt fjerne metastasering kan give udmærket lindring og kan gives som f.eks. 3 Gy x 10 (eventuelt 15) 5F/W.

Kemoterapi

Effekten af kemoterapi til anaplastisk thyroideacancer er generelt ikke overbevisende. De mest anvendte stoffer har været doxorubicin, carboplatin og paclitaxel. Nogle almindeligt anvendte enkeltstof-regimer er: paclitaxel 135-200 mg/m² hver 3 uge eller doxorubicin 60-75 mg/m² hver 3 uge. Et almindeligt anvendt 2 – stof regime er paclitaxel 175 mg /m² og carboplatin AUC5 hver 3 uge.

Tabel 15: Behandlingsmuligheder ved anaplastisk thyroideacancer

Stadium IVA (sygdom lokaliseret til gl. thyroidea)	Total thyroidektomi, hvis muligt. Bør efterfølges af strålebehandling til kurative doser f.eks. 2 Gy x 33, 5 f/w. Eventuelt konkomitant paclitaxel eller doxorubicin.
Stadium IVB (sygdom uden for thyroidealejet)	Total thyroidektomi hvis muligt. Kan efterfølges af stråleterapi til kurative doser. Hvis kirurgi ikke er en mulighed eventuelt kurativ stråleterapi som 2 Gy x 33, 5f/w eller 3 Gy x 15, 5f/w. Eventuelt konkomitant doxorubicin eller paclitaxel.
Stadium IVC (fjerne metastaser)	Palliativ strålebehandling. Eventuelt som 3 Gy x 10, 5f/w. Kemoterapi som monoterapi med doxorubicin, carboplatin eller paclitaxel, eller to-stofregime med carboplatin og paclitaxel.

Targeteret terapi

Endnu er der ikke fundet overbevisende effekt af targeteret terapi til anaplastisk thyroideacancer¹⁷². Pazopanib som monoterapi er testet i et fase 2 forsøg. Ingen responderede. M-Tor inhibitoren Evorolimus er også blevet undersøgt i en fase 2 undersøgelse og én pt fik et komplet respons. Femogtyve procent af anaplastiske thyroideacancere overudtrykker det muterede protein BRAF V600E. Der er en enkelt kasuistisk meddelelse om et bemærkelsesværdigt respons hos en patient med mutationen, der modtog BRAF hæmmeren Vemurafenib i kombination med carboplatin og paclitaxel. For nyligt er resultaterne af en lille fase 3 undersøgelse med paclitaxel 200mg/m² og carboplatin AUC6 vs. samme regime og Fosbretalin (Zybrestat, Combrestatin) publiceret¹⁷³. Et-års overlevelsen var 26% i Fosbretalinarmen versus 9% i kontrolarmen. Dette var dog ikke signifikant (studiet blev stoppet efter inklusion af 80 patienter ud af planlagt 180 på grund af for langsom inklusionsrate). Fosbretalin er endnu ikke indregistreret i Europa. Stoffet er blevet anvendt hos nogle få patienter på Herlev Sygehus på "compassionate use" basis. En patient er i komplet remission på tredje år. Fosbretalin er aktuelt ikke tilgængeligt idet firmaet har trukket det tilbage fra markedet (personlig meddelelse fra den danske distributør AZANTA).

Opfølgning

Afpasses individuelt i henhold til sygdommens udvikling og patientens behov.

Registrering til DATHYRCA-Database

Den 1. januar 1996 blev en landsdækkende database for patienter med thyroideacancer oprettet. Databasen er bygget op omkring centrene for behandling af thyroideacancer i landet (Rigshospitalet, Herlev/Gentofte, Odense, Århus og Ålborg). Registreringen foregår inden for DAHANCA-regi (Danish Head and Neck Cancer Study Group) og er web-baseret. Alle afdelinger, som behandler patienter med thyroideacancer, har i henhold til Sundhedsstyrelsen pligt til at anmelde disse til DATHYRCA-databasen (Sundhedsstyrelsens retningslinjer for lands- og landsdelsfunktioner). Via de onkologiske centre udfyldes relevante skemaer og patienterne registreres til den nationale database. Basale kvalitetsparametre rapporteres årligt til Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Øre-Næse-Halskirurgisk Afdeling F Odense Universitetshospital forestår sekretariatsfunktion. Det endelige ansvar for databasen er placeret i DATHYRCA-gruppen, som er en aktivitet under DAHANCA. De ansvarlige i gruppen er en onkolog og kirurg fra hvert af de thyroideacancer behandlende-centre i landet samt en udvalgt patolog, endokrinolog og nuklearmedicinere.

Skemaer, årsrapporter m.m. kan rekvireres på www.dahanca.dk eller hos:

Professor Christian Godballe
Øre-Næse-Halskirurgisk Afdeling F
Odense Universitetshospital
5000 Odense C
christian.godballe@rsyd.dk

Patienter med thyroideacancer skal fortsat anmeldes til Cancerregisteret i henhold til gældende retningslinjer.

APPENDIX 1: Thyroglobulin (Tg)

Producerses i gl. thyroidea proportionalt med størrelsen og funktionen af glandlen. S-Tg er således forhøjet både ved struma og ved hyperthyreose. Produktionen stimuleres fysiologisk af TSH, og S-Tg er således også forhøjet i initialfasen af partielt myksødem og subklinisk myksødem eller ved en hvilken som helst anden situation med høj glandel turn-over eller marginalt nedsat eller åbenlyst insufficient thyroideahormon produktion, hvis der vel at mærke er tilbageværende thyroideaceller (som i lange perioder i forbindelse med radiojodablation). Tg oplagres i kolloidet i gl. thyroideas follikler og frigøres i store mængder ved destruktion af kirtlen som ved f.eks. thyroiditis, ekstern bestråling, radiojodbehandling og kirurgisk indgreb på kirtlen.

S-Tg skal være umåleligt, hvis en patient med differentieret thyroidea karcinom har fået foretaget total thyroidektomi. Måleligt og stigende S-Tg indicerer recidiv. S-Tg, efter hemithyroidektomi og hvis patienten er indstillet på en adækvat substitutionsbehandling med måleligt serum TSH, er cirka halvdelen af værdien hos en normal person med en intakt kirtel. S-Tg er derfor væsentlig ringere som tumormarkør i den situation.

En måling af Tg og TgAb når diagnosen DTC stilles kan fungere som en "in vivo" test til at vurdere pålideligheden af efterfølgende målinger af Tg og TgAb anvendt som tumormarkør (⊕⊕;↑).

Den første måling af S-Tg under levothyroxin behandling efter kirurgi anbefales først efter 6 måneder pga. af kontinuerlig gradvis destruktion af restvævet med frigørelse af Tg efter I-131 ablation og Tg's halveringstid (⊕⊕⊕;↑↑). Denne måling er ofte god prognostisk, selvom S-Tg fortsat kan være målelig op til 1 år efter behandlingen¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

Derefter rekommanderes måling af S-Tg under TSH stimulation (for at reducere antallet af falsk negative udfald), enten ved at seponere levothyroxin inden eller ved stimulation med recombinant humant TSH (rhTSH). Ved negativ helkropsskintigrafi og umåleligt S-Tg under TSH stimulation kan patienten overgå til langtidskontrol med måling af ustimuleret serumTg og UL af halsen¹⁷⁷ (⊕⊕⊕;↑↑).

Den forbedrede håndtering af patienterne efter behandling for differentieret thyroideakarcinom skyldes overvejende indførelse af S-Tg måling som udtryk for recidiv. Tg er en næsten ideel tumor-markør for differentieret thyroideacancer, idet proteinet kun produceres og frigøres fra follikelcellerne i gl. thyroidea. Tg er måleligt i serum med generelt høj præcision og sensitivitet med nyere målemetoder. Hvis man skal forlade sig (næsten) udelukkende på S-Tg måling i den postoperative opfølgning af patienter med differentieret thyroideakarcinom, er der imidlertid en række både metodologiske og biologiske forhold, som er væsentlige at kende ved tolkningen af S-Tg koncentrationen (www.nacb.org):

- Ablativ procedure (total vs. partiel thyroidektomi)
- Substitutionsterapi med Eltroxin®/Euthyrox® eller trijodthyronin
- Graden af substitutions/suppressionsbehandling (compliance, serum TSH)
- Tid efter behandling (operation, radiojod, genoptagelse af substitutions-behandling)
- Tilstedeværelse af TgAb (selv i små mængder) i serumprøven
- Metode til måling af S-Tg
- Metode til måling eller vurdering af tilstedeværelse af TgAb

Der anvendes i Danmark kun immunometriske metoder (IMA)(sandwich teknik med brug af to forskellige monoklonale antistoffer). Detektionsgrænsen opgivet af kit-firmaerne varierer mellem 0,2 og 0,8 µg/L. Kun de med lavest detektionsgrænse er tilstrækkeligt følsomme. Det lokale laboratorium bør undersøge den funktionelle sensitivitet, som bør være < 2 µg/L. Det anbefales at der anvendes et assay som er

standardiseret med International Reference Preparations 65/93 standard¹⁷⁸. Interassay variationen bør ikke overstige 17% målt over hele koncentrationsområdet over en periode på 6 – 12 måneder (typisk kontrolinterval for patienterne i langtidskontrol). Det anbefales at der over tid anvendes det samme laboratorium med samme analysemetode hos den enkelte patient (⊕⊕⊕;↑↑).

Alle IMA metoderne giver interferens med falsk lave eller umålelige værdier ved tilstedeværelse af Tg antistoffer (TgAb). TgAb findes hos ca. 15-20% af alle patienter med thyroideakarcinom. Der forventes et øget antal i de kommende årtier pga. af jodtilsætning til saltet. Koncentrationsniveauet af TgAb kan ikke afgøre, om en serumprøve udviser interferens i Tg analysen eller ej. Et måleligt S-Tg i en TgAb positiv prøve kan tages til indtægt for tilstedeværende thyroideavæv (f.eks. metastaser), men værdien kan være meget undervurderet. Umåleligt S-Tg i en TgAb positiv prøve må ikke tages til indtægt for remission.

Koncentrationen af S-TgAb er tidligere anført som mulig surrogatmarkør, idet persisterende TgAb indikerer tilbageværende sygdom (www.nacb.org)¹³⁴. Antistof værdi korrelerer ikke til tumorbyrde, men ændringer i TgAb kan anvendes som en upræcis surrogatmarkør, hvor en klar stigning i TgAb udgør en risiko for recidiv af såvel benign som malignt thyroideavæv¹⁷⁹ (⊕⊕⊕;↑↑).

Et mål for tilstedeværelse af TgAb bør derfor udføres i relation til måling af S-Tg (⊕⊕⊕⊕;↑↑). Der foreligger dog aktuelt ikke en entydigt god metode til måling af TgAb. Et studie af Spencer et al. 2005¹⁷⁷ sammenlignede 16 metoder til bestemmelse af TgAb (12 direkte og 4 Tg recovery tests). Alle TgAb metoder havde suboptimal sensitivitet. Direkte TgAb måling fandtes mere pålidelig end recovery-test, men TgAb status var kun konkordant i 65% af sera. Hos kun 4 af 42 patienter, som ved mindst en metode havde målelige TgAb, blev der konstateret tilstedeværelse af antistoffer målt med alle 12 direkte metoder¹³⁵.

Der forestår således aktuelt et problem, idet mindst 20% af danske thyroideacancer patienter har målelige TgAb (alt efter hvilken metode der anvendes), hvor det samtidigt er usikkert om denne antistof måling er udtryk for at der rent faktisk er forhøjet Tg. Aktuelt anbefales det, at man i opfølgningen er opmærksom på problemet og at tilstedeværelse af TgAb flere år efter ablation kan tages til indtægt for persisterende cancersygdom. Ifølge de Europæiske guidelines¹¹⁸ bør disse monitoreres med periodisk diagnostisk I-131 (hvis muligt I-123 eller I-124)TBS og UL af halsen (⊕⊕⊕;↑↑).

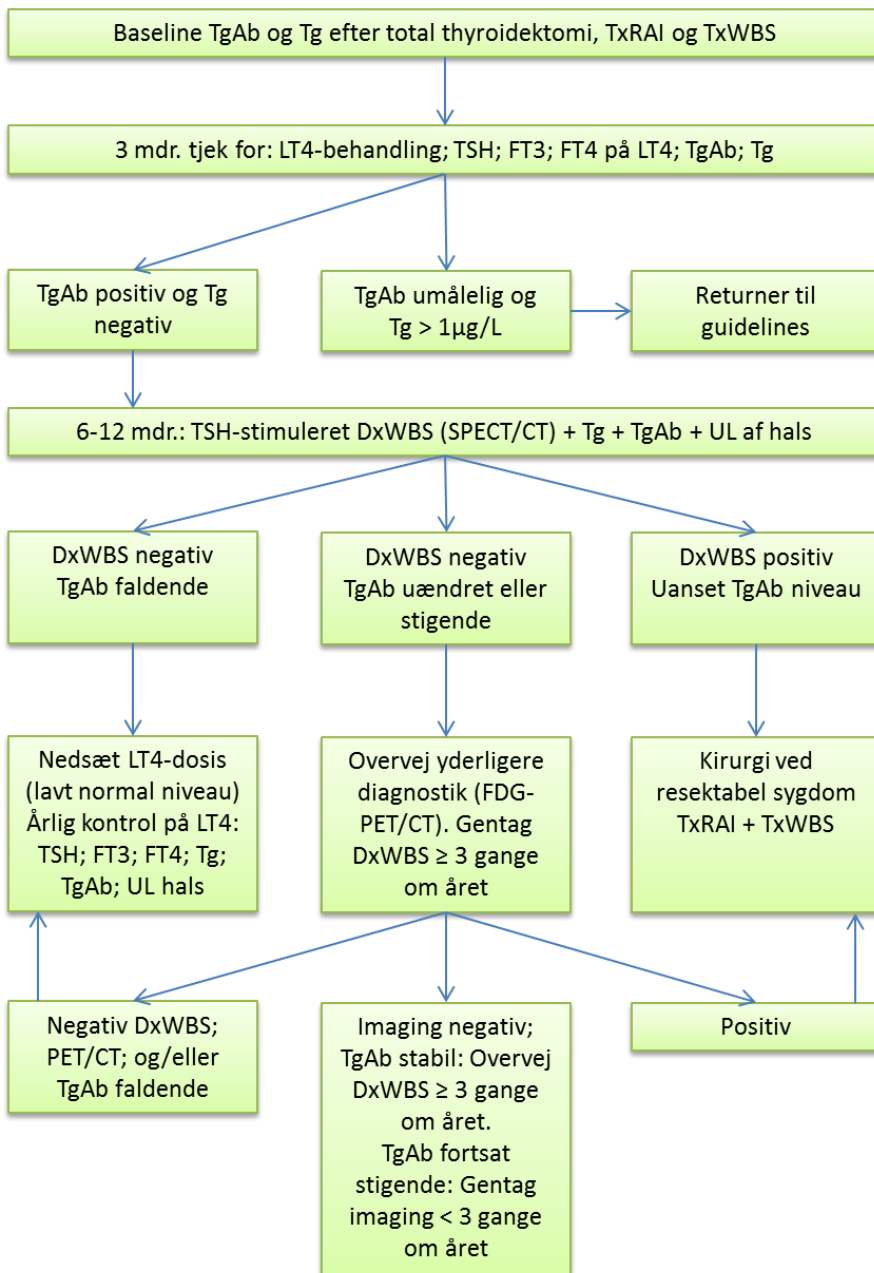
For patienter som har TgAb er der ikke indikation for TSH stimuleret Tg måling (⊕⊕⊕;↑↑).

Konvertering fra TgAb positiv til TgAb negativ kan tages til indtægt for remission.

Ved ekstremt høje S-Tg koncentrationer kan i IMA metoder opstå et såkaldt 'hook' fænomen, dvs. koncentrationen måles fejlagtigt som meget lav eller umålelig. I situationer med mistanke om spredning eller andre holdepunkter herfor og lavt S-Tg uden tilstedeværende TgAb bør prøven analyseres i fortyndinger af 1:100, 1:1.000 og 1:10.000 (aftales med det lokale laboratorium).

Flowchart til opfølgning ved tilstedeværelse af TgAb ses i Figur 3¹³¹.

Figur 3: Flowdiagram ved tilstedeværelse af thyroglobulin antistoffer (TgAb) modificeret efter Verbug et al.¹³¹



Referencer

1. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res.* 2004;4: 38.
2. Swiglo BA, Murad MH, Schunemann HJ, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93: 666-673.
3. Eriksen J, Jovanovic A, Johansen J, Overgaard J. RKKP Årsrapport 2013 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA: DAHANCA, 2014.
4. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295: 2164-2167.
5. Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, et al. Papillary thyroid carcinoma in Denmark 1996-2008: an investigation of changes in incidence. *Cancer Epidemiol.* 2013;37: e1-6.
6. Blomberg M, Feldt-Rasmussen U, Andersen KK, Kjaer SK. Thyroid cancer in Denmark 1943-2008, before and after iodine supplementation. *Int J Cancer.* 2012;131: 2360-2366.
7. Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, et al. Papillary thyroid microcarcinoma in Denmark 1996-2008: a national study of epidemiology and clinical significance. *Thyroid.* 2013;23: 1159-1164.
8. Ain KB. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment, and therapy. *Endocrinol.Metab.Clin.North Am.* 1995;24: 711-760.
9. Vu-Phan D, Koenig RJ. Genetics and epigenetics of sporadic thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386: 55-66.
10. Cohen Y, Xing M, Mambo E, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95: 625-627.
11. Fernandez IJ, Piccin O, Sciascia S, et al. Clinical significance of BRAF mutation in thyroid papillary cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148: 919-925.
12. Schneider AB, Recant W, Pinsky SM, Ryo UY, Bekerman C, Shore FE. Radiation-induced thyroid carcinoma. Clinical course and results of therapy in 296 patients. *Ann.Intern.Med.* 1986;105: 405-412.
13. Demidchick EP, Kazakov VS, Astakhova LN. Thyroid cancer in children after the Chernobyl accident: Clinical and epidemiological evaluation of 251 cases in the Republic of Belarus. *Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and future.* Amsterdam: Elsevier, 1994.
14. Bell B, Mazzaferri EL. Familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of the literature. *Dig.Dis.Sci.* 1993;38: 185-190.
15. Antonini P, Venuat AM, Caillou B, et al. Cytogenetic studies on 19 papillary thyroid carcinomas. *Genes Chromosomes.Cancer.* 1992;5: 206-211.
16. Herrmann MA, Hay ID, Bartelt-DH J, et al. Cytogenetic and molecular genetic studies of follicular and papillary thyroid cancers. *J.Clin.Invest.* 1991;88: 1596-1604.
17. Franceschi S, Talamini R, Fassina A, Bidoli E. Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. *Tumori.* 1990;76: 331-338.
18. Sozzi G, Bongarzone I, Miozzo M, et al. A t(10;17) translocation creates the RET/PTC2 chimeric transforming sequence in papillary thyroid carcinoma. *Genes Chromosomes.Cancer.* 1994;9: 244-250.
19. Williams ED. The epidemiology of thyroid cancer. *Ann.Radiol.Paris.* 1977;20: 722-724.
20. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer OJ, Saravia DE, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol.Copenh.* 1985;108: 55-60.
21. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol.Metab.Clin.North Am.* 1995;24: 761-801.
22. Pilotti S, Collini P, Mariani L, et al. Insular carcinoma: a distinct de novo entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. *Am.J.Surg.Pathol.* 1997;21: 1466-1473.
23. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am.J.Surg.Pathol.* 2007;31: 1256-1264.
24. Hansen HS. [Medullary thyroid cancer--screening]

- Medullaer thyroideacancer--screening. *Ugeskr.Laeger*. 1994;156: 3893-3896.
25. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015.
 26. Hedinger C. *Histological typing of thyroid tumours*. Second edition ed. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer Verlag, 1988.
 27. Demeter JG, De JS, Lawrence AM, Paloyan E. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery*. 1991;110: 956-961.
 28. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer*. 1990;66: 321-330.
 29. Godballe C, Asschenfeldt P, Jorgensen KE, et al. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinomas: p53 expression is a significant indicator of prognosis. *Laryngoscope*. 1998;108: 243-249.
 30. Byar DP, Green SB, Dor P, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur.J.Cancer*. 1979;15: 1033-1041.
 31. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988;104: 947-953.
 32. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987;102: 1088-1095.
 33. Godballe C. *Thyroid carcinoma: Clinical aspects and prognostic factors in a Danish series*: Faculty of Health Sciences, Odense University, Denmark, 1998:1-149.
 34. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J.Clin.Endocrinol.Metab*. 1990;71: 414-424.
 35. Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, et al. Papillary Thyroid Carcinoma in Denmark, 1996-2008: Outcome and Evaluation of Established Prognostic Scoring Systems in a Prospective National Cohort. *Thyroid*. 2014.
 36. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU. *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs - WHO classification of tumours*. Third ed: IARC, 2004.
 37. Livolsi VA. *Surgical pathology of the thyroid. Major problems in pathology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1990.
 38. Evans HL. Follicular neoplasms of the thyroid. A study of 44 cases followed for a minimum of 10 years, with emphasis on differential diagnosis. *Cancer*. 1984;54: 535-540.
 39. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. *Semin.Diagn.Pathol*. 1985;2: 101-122.
 40. Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. *Am.J.Surg.Pathol*. 1986;10: 246-255.
 41. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma". *Am.J.Surg.Pathol*. 1984;8: 655-668.
 42. Harach HR, Bergholm U. Medullary (C cell) carcinoma of the thyroid with features of follicular oxyphilic cell tumours. *Histopathology*. 1988;13: 645-656.
 43. Civantos F, Albores SJ, Nadji M, Morales AR. Clear cell variant of thyroid carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol*. 1984;8: 187-192.
 44. Schroder S, Bocker W. Clear-cell carcinomas of thyroid gland: a clinicopathological study of 13 cases. *Histopathology*. 1986;10: 75-89.
 45. Londero SC, Godballe C, Krogdahl A, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: is the immunohistochemical expression of cyclin D1 or galectin-3 in primary tumour an indicator of metastatic disease? *Acta Oncol*. 2008;47: 451-457.
 46. Hubert-JP J, Kiernan PD, Beahrs OH, McConahey WM, Woolner LB. Occult papillary carcinoma of the thyroid. *Arch.Surg*. 1980;115: 394-398.
 47. Strate SM, Lee EL, Childers JH. Occult papillary carcinoma of the thyroid with distant metastases. *Cancer*. 1984;54: 1093-1100.

48. Schroder S, Bocker W, Dralle H, Kortmann KB, Stern C. The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid. A morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 1984;54: 90-93.
49. Chem KT, Rosai J. Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. *Am.J.Surg.Pathol*. 1977;1: 123-130.
50. Rosai J, Zampi G, Carcangiu ML. Papillary carcinoma of the thyroid. A discussion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant. *Am.J.Surg.Pathol*. 1983;7: 809-817.
51. Albores SJ, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. *Hum.Pathol*. 1991;22: 1195-1205.
52. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases [see comments]. *Am.J.Surg.Pathol*. 1989;13: 1041-1049.
53. Schroder S, Bay V, Dumke K, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. S-100 protein immunocytochemistry and prognosis [see comments]. *Virchows Arch.A.Pathol.Anat.Histopathol*. 1990;416: 367-371.
54. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol*. 1988;12: 22-27.
55. Fonseca E, Sobrinho SM. Diagnostic problems in differentiated carcinomas of the thyroid. *Pathol.Res.Pract*. 1995;191: 318-331.
56. Ostrowski ML, Merino MJ. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a reassessment and immunohistochemical study with comparison to the usual type of papillary carcinoma of the thyroid. *Am.J.Surg.Pathol*. 1996;20: 964-974.
57. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol*. 2007;38: 212-219.
58. Evans HL. Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am.J.Clin.Pathol*. 1986;85: 77-80.
59. Sobrinho SM, Nesland JM, Johannessen JV. Columnar-cell carcinoma. Another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. *Am.J.Clin.Pathol*. 1988;89: 264-267.
60. Bussolati G, Papotti M, Pagani A. Diagnostic problems in medullary carcinoma of the thyroid. *Pathol.Res.Pract*. 1995;191: 332-344.
61. Bergholm U, Adami HO, Auer G, et al. Histopathologic characteristics and nuclear DNA content as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma. A nationwide study in Sweden. The Swedish MTC Study Group. *Cancer*. 1989;64: 135-142.
62. Hazard JB. The C cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A review. *Am.J.Pathol*. 1977;88: 213-250.
63. Schroder S, Bocker W, Baisch H, et al. Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content. *Cancer*. 1988;61: 806-816.
64. Beerman H, Rigaud C, Bogomoletz WV, Hollander H, Veldhuizen RW. Melanin production in black medullary thyroid carcinoma (MTC). *Histopathology*. 1990;16: 227-233.
65. Eusebi V, Damiani S, Riva C, Lloyd RV, Capella C. Calcitonin free oat-cell carcinoma of the thyroid gland. *Virchows Arch.A.Pathol.Anat.Histopathol*. 1990;417: 267-271.
66. Landon G, Ordonez NG. Clear cell variant of medullary carcinoma of the thyroid. *Hum.Pathol*. 1985;16: 844-847.
67. Ljungberg O, Bondeson L, Bondeson AG. Differentiated thyroid carcinoma, intermediate type: a new tumor entity with features of follicular and parafollicular cell carcinoma. *Hum.Pathol*. 1984;15: 218-228.
68. Livolsi VA. Mixed thyroid carcinoma: a real entity? *Lab.Invest*. 1987;57: 237-239.
69. Franssila KO, Harach HR, Wasenius VM. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. *Histopathology*. 1984;8: 847-860.
70. Katoh R, Sugai T, Ono S, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*. 1990;65: 2020-2027.

71. Wenig BM, Adair CF, Heffess CS. Primary mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland: a report of six cases and a review of the literature of a follicular epithelial-derived tumor [see comments]. *Hum.Pathol.* 1995;26: 1099-1108.
72. Simpson WJ, Carruthers J. Squamous cell carcinoma of the thyroid gland. *Am.J.Surg.* 1988;156: 44-46.
73. Korovin GS, Kuriloff DB, Cho HT, Sobol SM. Squamous cell carcinoma of the thyroid: a diagnostic dilemma. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1989;98: 59-65.
74. Zahradka W, Spiesecke B. [Primary squamous cell cancer of the thyroid]

Primares Plattenepithelkarzinom der Schilddrüse. *Z.Gesamte Inn.Med.* 1989;44: 562-563.

75. Williams ED. Malignant lymphoma of the thyroid. *Clin.Endocrinol.Metab.* 1981;10: 379-389.
76. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N.Engl.J.Med.* 1985;312: 601-604.
77. Harrison DF. Thyroid gland in the management of laryngopharyngeal cancer. *Arch.Otolaryngol.* 1973;97: 301-302.
78. Matias-Guiu X, LaGuetta J, Puras-Gil AM, Rosai J. Metastatic neuroendocrine tumors to the thyroid gland mimicking medullary carcinoma: a pathologic and immunohistochemical study of six cases. *Am.J.Surg.Pathol.* 1997;21: 754-762.
79. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351: 1764-1771.
80. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24: 102-132.
81. King AD, Ahuja AT, To EW, Tse GM, Metreweli C. Staging papillary carcinoma of the thyroid: magnetic resonance imaging vs ultrasound of the neck. *Clin Radiol.* 2000;55: 222-226.
82. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg.* 2006;141: 489-494; discussion 494-486.
83. Gonzalez HE, Cruz F, O'Brien A, et al. Impact of preoperative ultrasonographic staging of the neck in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133: 1258-1262.
84. Paschke R, Hegedus L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7: 354-361.
85. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19: 1167-1214.
86. de Cos Escuin JS, Menna DM, Gonzalez MA, Quirantes JZ, Vicente CD, Calvo MC. [Silent brain metastasis in the initial staging of lung cancer: evaluation by computed tomography and magnetic resonance imaging]. *Arch Bronconeumol.* 2007;43: 386-391.
87. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91: 1364-1369.
88. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92: 4278-4281.
89. Watkinson JC, Franklyn JA, Olliff JF. Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16: 187-194.
90. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg.* 2008;32: 1552-1558.
91. Kabala JE. Computed tomography and magnetic resonance imaging in diseases of the thyroid and parathyroid. *Eur J Radiol.* 2008;66: 480-492.
92. Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid.* 2008;18: 411-418.

93. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid*. 2012;22: 926-930.
94. Sohn SY, Choi JY, Jang HW, et al. Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2013;23: 741-747.
95. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedus L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. *Thyroid*. 2012;22: 918-925.
96. Are C, Hsu JF, Schoder H, Shah JP, Larson SM, Shaha AR. FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation? *Ann Surg Oncol*. 2007;14: 239-247.
97. Kim TY, Kim WB, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK. 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope*. 2005;115: 1074-1078.
98. de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, et al. 18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *J Nucl Med*. 2006;47: 770-775.
99. Hales NW, Krempl GA, Medina JE. Is there a role for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in cytologically indeterminate thyroid nodules? *Am J Otolaryngol*. 2008;29: 113-118.
100. Randolph GW. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Saunders, Elsevier, 2003.
101. Batsakis JG. Laryngeal involvement by thyroid disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987;96: 718-719.
102. Shin DH, Mark EJ, Suen HC, Grillo HC. Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: a clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. *Hum Pathol*. 1993;24: 866-870.
103. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114: 1050-1057.
104. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 1993;72: 2680-2685.
105. Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid tumors*. Paris: Éditions Nucléon, 2003.
106. Sugino K, Ito K, Mimura T, et al. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery*. 2002;131: 245-248.
107. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22: 1104-1139.
108. Eszlinger M, Hegedus L, Paschke R. Ruling in or ruling out thyroid malignancy by molecular diagnostics of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28: 545-557.
109. Sundhedsstyrelsen. PAKKEFORLØB FOR HOVED OG HALSKRÆFT: Sundhedsstyrelsen, 2012.
110. Sampson RJ, Oka H, Key CR, Buncher CR, Iijima S. Metastases from occult thyroid carcinoma. An autopsy study from Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer*. 1970;25: 803-811.
111. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience [see comments]. *Cancer*. 1998;83: 553-559.
112. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Mochizuki Y, Nakayama I. Prognosis of minute carcinoma of thyroid. Follow-up study of 49 patients. *Acta Pathol.Jpn*. 1986;36: 1469-1475.
113. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35: 1941-1959.
114. Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2012;135: 355-370.
115. Wartofsky L, Van Nostrand D. Radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Endocrine*. 2012;42: 506-513.
116. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with 131I 3.0. *J Nucl Med*. 2012;53: 1633-1651.
117. Barwick TD, Dhawan RT, Lewington V. Role of SPECT/CT in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 2012;33: 787-798.

118. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154: 787-803.
119. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol.* 2009;160: 431-436.
120. Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, et al. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med.* 2008;49: 764-770.
121. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366: 1663-1673.
122. Maffioli L, Florimonte L, Fugazzola L, et al. The widened use of exogenous stimulation with recombinant human TSH to treat metastatic thyroid carcinoma in Italy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;56: 476-484.
123. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366: 1674-1685.
124. Rosario PW, Furtado Mde S, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Value of diagnostic radioiodine whole-body scanning after initial therapy in patients with differentiated thyroid cancer at intermediate and high risk for recurrence. *Thyroid.* 2012;22: 1165-1169.
125. Lang BH, Wong IO, Wong KP, Cowling BJ, Wan KY. Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. *Surgery.* 2012;151: 844-850.
126. Schroeder T, Kuendgen A, Kayser S, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine. *Haematologica.* 2012;97: 206-212.
127. Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. *Clin.Endocrinol.Metab.* 1980;9: 383-404.
128. Ceccarelli C, Canale D, Vitti P. Radioactive iodine (131I) effects on male fertility. *Curr Opin Urol.* 2008;18: 598-601.
129. Sawka AM, Lea J, Alshehri B, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68: 610-617.
130. Menges M, Uder M, Kuwert T, Schmidt D. 131I SPECT/CT in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2012;37: 555-560.
131. Verburg FA, Luster M, Cupini C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid.* 2013;23: 1211-1225.
132. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2013;2: 147-159.
133. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 1447-1463.
134. Clark OH. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. *World J.Surg.* 1981;5: 39-47.
135. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998;8: 737-744.
136. Brandt F, Almind D, Christensen K, Green A, Brix TH, Hegedus L. Excess mortality in hyperthyroidism: the influence of preexisting comorbidity and genetic confounding: a danish nationwide register-based cohort study of twins and singletons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97: 4123-4129.
137. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99: 2372-2382.
138. Laulund AS, Nybo M, Brix TH, Abrahamsen B, Jorgensen HL, Hegedus L. Duration of thyroid dysfunction correlates with all-cause mortality. the OPENTHYRO Register Cohort. *PLoS One.* 2014;9: e110437.
139. Abrahamsen B, Jorgensen HL, Laulund AS, Nybo M, Brix TH, Hegedus L. Low Serum Thyrotropin Level and Duration of Suppression as a Predictor of Major Osteoporotic Fractures-The OPENTHYRO Register Cohort. *J Bone Miner Res.* 2014;29: 2040-2050.

140. Fiorini G, Zullo A, Castelli V, Lo Re G, Holton J, Vaira D. Role of *Helicobacter pylori* infection in the thyroid diseases. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22: 261-263.
141. S AI, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82: 136-141.
142. Harmer CL. External beam radiotherapy for thyroid cancer. *Ann.Radiol.Paris.* 1977;20: 791-800.
143. Sheline GE, Galante M, Lindsay S. Radiation therapy in the control of persistent thyroid cancer. *Am.J.Roentgenol.Radium.Ther.Nucl.Med.* 1966;97: 923-930.
144. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer.* 1985;55: 2062-2071.
145. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer.* 1996;77: 172-180.
146. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98: E962-972.
147. Haigh PI, Urbach DR. The treatment and prognosis of Hurthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hurthle cell counterpart. *Surgery.* 2005;138: 1152-1157; discussion 1157-1158.
148. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet.*
149. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372: 621-630.
150. Lebourleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2012;13: 897-905.
151. Tolia M, Zygogianni A, Kouvaris JR, et al. The key role of bisphosphonates in the supportive care of cancer patients. *Anticancer Res.* 2014;34: 23-37.
152. Andersen PH, Kroustrup JP, Feldt-Rasmussen UF, Hangaard J, Brixen K. Multipel endokrin neoplasi. In: Andersen PH, Kroustrup JP, Feldt-Rasmussen UF, Hangaard J, Brixen K, editors. *Klaringsrapport.* København, 2002:1-12.
153. American Thyroid Association Guidelines Task F, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19: 565-612.
154. Eng C, Smith DP, Mulligan LM, et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. *Hum.Mol.Genet.* 1994;3: 237-241.
155. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum.Mol.Genet.* 1993;2: 851-856.
156. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma [see comments]. *Nature.* 1994;367: 375-376.
157. Lips CJ, Landsvater RM, Hoppener JW, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 1994;331: 828-835.
158. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2001;86: 5658-5671.
159. Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. *Thyroid.* 1995;5: 407-424.
160. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19: 565-612.
161. Fersht N, Vini L, A'Hern R, Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2001;11: 1161-1168.
162. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid.* 1996;6: 305-310.

163. Nguyen TD, Chassard JL, Lagarde P, et al. Results of postoperative radiation therapy in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective study by the French Federation of Cancer Institutes--the Radiotherapy Cooperative Group. *Radiother.Oncol.* 1992;23: 1-5.
164. Daniels GH, Hegedus L, Marso SP, et al. LEADER 2: baseline calcitonin in 9340 people with type 2 diabetes enrolled in the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) trial: preliminary observations. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17: 477-486.
165. Gimm O, Ukkat J, Dralle H. Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J.Surg.* 1998;22: 562-567.
166. Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clark OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *Arch.Surg.* 2000;135: 895-901.
167. Moley JF, Dilley WG, Debenedetti MK. Improved results of cervical reoperation for medullary thyroid carcinoma. *Ann.Surg.* 1997;225: 734-740.
168. Gimm O, Dralle H. Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumor stage-oriented approach justified? *Surgery.* 1997;122: 1124-1130.
169. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30: 134-141.
170. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31: 3639-3646.
171. Bergenfelz A, Gimm O, Hennings J, et al. Sköldkörtelcancer - Nationellt vårdprogram. In: Samverkan RCi, editor. Sweden, 2012:1-75.
172. Haraldsdottir S, Shah MH. An update on clinical trials of targeted therapies in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014;26: 36-44.
173. Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2014;24: 232-240.
174. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 1107-1111.
175. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 3668-3673.
176. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1998;83: 1121-1127.
177. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90: 5566-5575.
178. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 2nd Part: Physicochemical characterization and certification. *Ann Biol Clin (Paris).* 1996;54: 343-348.
179. Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, Luster M, et al. Thyroglobulin autoantibodies as surrogate biomarkers in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Curr Med Chem.* 2014;21: 3687-3692.