

Guidelines for handling af

Thyreoideacancer

I

Danmark

Revideret oktober 2005

INDHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	5
ARBEJDSGRUPPE	7
INDLEDNING	8
PATOLOGI	10
HISTOLOGISKE TYPER	10
<i>Folikulært karcinom (1.2.1)</i>	<i>10</i>
<i>Papillært karcinom (1.2.2)</i>	<i>10</i>
<i>Medullært karcinom (1.2.3)</i>	<i>11</i>
<i>Udifferenteret karcinom (1.2.4)</i>	<i>11</i>
<i>Andre karcinomer (1.2.5)</i>	<i>12</i>
<i>Non-epiteliale tumorer (2)</i>	<i>12</i>
<i>Malignt lymfom (3)</i>	<i>12</i>
<i>Blandede tumorer (4)</i>	<i>12</i>
<i>Sekundære tumorer (5)</i>	<i>12</i>
<i>Uklassificerbare tumorer (6)</i>	<i>12</i>
CYTOLOGI	12
UDSKÆRING OG BESKRIVELSE	13
TNM-KLASSIFIKATION	14
DIAGNOSTIK	16
THYREOIDEAFUNKTION	16
ULTRALYDSSKANNING	16
FINNÅLSASPIRATION	16
ANDRE UNDERSØGELSER	17
<i>Grovnålsbiopsi</i>	<i>17</i>
<i>Thyreoperoxidase immunfarvning</i>	<i>17</i>
<i>Thyreoidaskintigrafi</i>	<i>17</i>
<i>Serum calcitonin</i>	<i>17</i>
OPERATIONSINDIKATION	18
PAPILLÆRE OG FOLLIKULÆRE KARCINOMER (DIFFERENTIEREDE KARCINOMER)	20
<i>Præoperative undersøgelser</i>	<i>20</i>
<i>Kirurgi på gl. thyreoidea</i>	<i>20</i>
<i>Papillære mikrokarcinomer</i>	<i>21</i>
MEDULLÆRT THYREOIDEAKARCINOM	22
<i>Præoperative undersøgelser</i>	<i>22</i>
<i>Kirurgi på gl. thyreoidea</i>	<i>22</i>
UDIFFERENTIEREDE (ANAPLASTISKE) THYREOIDEAKARCINOMER	22
LYMFEKNUDEMETASTASER	22
PARATHYREOIDEAE	23
ANDRE FORHOLD AF BETYDNING FOR DEN OPERATIVE BEHANDLING AF THYREOIDEAKARCINOM	23
OPERATIONSKOMPLIKATIONER	25
POSTOPERATIV HYPOCALCÆMI	25
<i>Monitorering</i>	<i>25</i>
SKADE PÅ NERVUS LARYNGEUS RECURRENS	26
ONKOLOGISK BEHANDLING	27
I-131	27

Formål.....	27
Radiofysik.....	27
Farmakokinetik.....	27
Effekt af radiojodbehandling efter primær kirurgisk intervention.....	28
Effekt af radiojodbehandling for metastaserende sygdom.....	28
Forholdsregler i forbindelse med I-131	28
Jodfattig diæt.....	28
PRAKTISK GENNEMFØRELSE AF BEHANDLING MED I-131.....	29
Diagnostisk skintigrafi før terapidosis	29
Første terapidosis.....	29
Graviditet og amning.....	29
Dosering.....	29
THYREOGLOBULIN	30
STRATEGI EFTER ABLATIONS DOSIS MED I-131 (FLOW-CHART)	31
TOKSICITET AF I-131.....	33
Akutte komplikationer.....	33
Kvalme/opkastning	33
Akut sialoadenitis	33
Knoglemarvssuppression.....	33
Infertilitet og teratogenicitet.....	33
Leukæmi	33
Andre sekundære maligne lidelser	33
FORHOLDSREGLER VED AKUT OPERATION ELLER DØD EFTER RADIOTERAPI AF PATIENT MED I-131	34
Akut operation eller obduktion.....	34
Begravelse/kremation.....	34
FORHOLDSREGLER VED UHELD EFTER RADIOJODBEHANDLING AF PATIENT	34
EKSTERN STRÅLEBEHANDLING AF PAPILLÆRE OG FOLLIKULÆRE THYREOIDEAKARCINOMER	34
Indikationer	35
Target og fraktionering	35
EKSTERN STRÅLEBEHANDLING AF ONKOCYTÆRT KARCINOM	36
EKSTERN STRÅLEBEHANDLING AF MEDULLÆRT KARCINOM	36
EKSTERN STRÅLEBEHANDLING AF UDIFFERENTIERET KARCINOM	36
THYREOIDEACANCER HOS BØRN.....	37
BEHANDLING	37
EFTERBEHANDLING.....	37
KONTROL EFTER AFSLUTTET BEHANDLING	38
PAPILLÆRT OG FOLLIKULÆRT KARCINOM	38
Kontrol af patienter behandlet for papillært eller follikulært karcinom undtaget unifokale papillære mikrokarcinomer.....	38
Strategi under follow-up.....	38
Strategi uden anvendelse af TSH-stimulation.....	39
Strategi med involvering af TSH-stimulation	39
Kontrol af patienter behandlet for papillært mikrokarcinom	42
Rekombinant human thyreoidea stimulerende hormon (rhTSH)	42
MEDULLÆRT KARCINOM	42
Mutationsundersøgelse.....	42
Kontrol af patienter behandlet for ikke arvelig medullær thyreoideacancer	42
Kontrol af patienter med arvelig medullær thyreoideacancer	44
UDIFFERENTIERET KARCINOM	44
SUPPRESSIONS OG SUBSTITUTIONSBEHANDLING	44
Suppressionsdosis.....	45
Substitutionsdosis	45

GENETISK UDREDNING OG BEHANDLING AF ARVELIG MEDULLÆR

THYREOIDEACANCER	47
BAGGRUND	47
KONSEKVENSER	47
REGISTRERING	49
REFERENCE-LISTE	50

FORORD

Thyreoideacancer er en relativ sjælden lidelse og der findes ikke væsentlige prospektive forskningsresultater indenfor området. Derfor er diagnostik, behandling og opfølgning af disse patienter kontroversiel i flere henseender. Tingene gøres på forskellige måder - også indenfor de danske grænser.

Januar 1996 startede en landsdækkende registrering af thyreoideacancer (DATHYRCA-registreringen). Et af formålene var netop at belyse de forskellige principper og retningslinier, hvorefter vi håndterer patienter med thyreoideacancer på de danske hoved- og hals-onkologiske centre. De første årsrapporter har bekræftet, at vore retningslinier ikke er ens. Gruppen bag DATHYRCA (The DANish THYROID Cancer study group) besluttede i efteråret 2000, at landsdækkende retningslinier ville være hensigtsmæssige og nedsatte en arbejdsgruppe til løsning af denne opgave. Arbejdsgruppens aktuelle sammensætning fremgår af næste side. Overlæge Jørgen Kirkegaard, overlæge Jørn Andersen og overlæge Kirsten Ninn har i den initiale fase deltaget aktivt i gruppens arbejde. Da kirurgien og den onkologiske behandling blev betragtet som de mest kontroversielle områder valgte man primært at prioritere disse. De foreslåede kirurgiske retningslinier har været sendt til høring blandt de thyreoideacancer-opererende afdelinger og de onkologiske behandlingsprincipper er blevet drøftet blandt de thyreoideacancer-ansvarlige onkologer i landet. Det foreløbige forslag har været fremlagt ved Årsmødet i Dansk Selskab for Hoved- og Halsonkologi og på baggrund af tilbagemeldinger fra dette selskab er der foretaget yderligere ændringer. Det reviderede forslag er august 2004 blevet sendt til høring i Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Thyreoidea Selskab, Dansk Selskab for Hoved- og Halskirurgi, Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin og Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi. På baggrund af tilbagemeldinger fra de nævnte selskaber og drøftelser i en udvidet arbejdsgruppe, som indbefatter både kirurgisk, onkologisk, patologisk, nuklearmedicinsk og endokrinologisk ekspertise er den sidste revision nu foretaget og retningslinierne foreligger nu i den endelige udgave. Der er planlagt opfølgende møde for arbejdsgruppen i foråret 2006. Behovet for en ny udgave af guidelines vil løbende bliver vurderet af arbejdsgruppen. Til hjælp i denne proces er bidrag med konstruktive forslag særdeles velkomne og kan sendes til gruppens formand (se side 7).

Allerede eksisterende programmer fra Århus, København, Lund (Sverige) og Odense udgør en stor del af baggrunden for det aktuelle produkt. De retningslinier der anbefales er i videst muligt omfang baseret på den relevante litteratur indenfor området og anbefalinger fra ”The National Comprehensive Cancer Network” (NCCN - <http://www.nccn.com>), The British Thyroid Assosiation (BTA - <http://www.british-thyroid-association.org/>), The American Association of Endocrinologists and Endocrine Surgeons (AACE/AAES - http://www.aace.com/clin/guidelines/thyroid_karcinoma.pdf), The American Thyroid Association (ATA - <http://www.thyroid.org/professionals/publications/guidelines.html>) og Laboratory Medicine Practice Guidelines (NACB - <http://www.nacb.org/>).

Oktober 2005. Tilføjelse til forord: I forbindelse med den praktiske implementering af guidelines har det vist sig, at den foreslåede model til opfølgning af papillære og follikulære karci-

nomer ikke kan gennemføres i alle afdelinger. For at opnå maksimal anvendelse af de foreliggende retningslinier er hensyn til lokale muligheder og forudsætninger en nødvendighed. Afsnittet vedrørende kontrol efter afsluttet behandling er derfor blevet redigeret og efterfølgende godkendt i DATHYRCA og af formandskabet for DSHHO. Ved DATHYRCA mødet oktober 2005 blev det besluttet at udskyde næste revision til foråret 2007.

ARBEJDSGRUPPE

Overlæge Lars Bastholt
Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital
Telefon: 6541 2999
Telefax: 6541 2957
E-mail: lars.bastholt@ouh.fyns-amt.dk

Overlæge dr.med. Peer Christiansen
Kirurgisk Afdeling L, Århus Sygehus, Tage-Hansens Gade
Telefon: 8949 7508
Telefax: 8949 7549
E-mail: peer.christiansen@dadlnet.dk

Overlæge dr.med. Annelise Krogdahl
Patologisk Institut, Odense Universitetshospital
Telefon: 6541 4805
Telefax: 6591 2943
E-mail: annelise.krogdahl@ouh.fyns-amt.dk

Overlæge Birgitte Charabi
Øre-næse-halskirurgisk Klinik, Rigshospitalet
Telefon: 3545 8905
Telefax: 3545 2690
E-mail: charabi@rh.dk

Overlæge dr.med. Ulla Feldt-Rasmussen
Medicinsk Endokrinologisk Klinik, Rigshospitalet
Telefon: 3545 2337
Telefax: 3545 2240
E-mail: ufeldt@rh.dk

Overlæge Karin Rasmussen
Afdeling for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin
Telefon: 8949 2250
Telefax: 8949 2260
E-mail: karas@as.aaa.dk

Overlæge ph.d. Christian Godballe – formand
Øre-Næse-Halskirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
Telefon: 6541 2800
Telefax: 6619 2615
E-mail: christian.godballe@ouh.fyns-amt.dk

INDLEDNING

I Danmark diagnosticeres omkring 120 tilfælde af thyreoideacancer om året, svarende til en incidens på ca. 2 per 100.000 indbyggere/år. Sygdommen er således relativ sjælden, hvorfor den ofte komplekse udredning, behandling og efterkontrol er centraliseret omkring fem centre i Danmark.

Thyreoideacancer er, i lighed med andre sygdomme i dette organ, hyppigst forekommende hos kvinder med en fordeling på 2,5/1 (DATHYRCA). Den mest prævalente histologiske undertype er det papillære karcinom, som udgør omkring 2/3 af alle thyreoideacancer. For langt de fleste tilfælde af papillær thyreoideacancer kendes ætiologien ikke (1). Men det vides, at nogle tilfælde opstår på baggrund af tidligere radioaktiv bestråling (2). Chernobyl-katastrofen er et eksempel på dette. Incidensen af thyreoideacancer i årene efter det radioaktive udslip steg for den samlede befolkning i området med en faktor 4,7 og for børnene med en faktor 34 (3). I andre sjældne tilfælde ses de papillære karcinomer at optræde i forbindelse med genetiske syndromer (4-8).

I slutningen af 70'erne blev det vist, at den relative forekomst af follikulære karcinomer er størst i endemiske strumaområder med lavt jodindhold i føden (9). Senere undersøgelser viste endvidere, at tilsætning af jod til kosten øger den relative andel af papillære karcinomer og nedsætter frekvensen af de follikulære (10). Den samlede incidens af thyreoideacancer var imidlertid uafhængig af jodindholdet i kosten (11). 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 aftaget (11). Patogenesen menes at være baseret på en adenom-til-karcinom multistep proces i lighed med den man kender fra coloncancer (11).

Medullært thyreoideakarcinom (MTC) optræder i en sporadisk (80%) og en arvelig type (20%) (12). Den arvelige type optræder dels som: a) ”Ren” familiær medullær thyreoideacancer (FMTC), hvor sygdommen ikke er led i noget syndrom, b) som led i multipel endokrin neoplasi type 2A-syndromet (MEN-2A), der omfatter MTC, fækromocytom og hyperparathyreoidisme (13) eller c) som led i MEN-2B, der indbefatter fækromocytom, marfanoid fænotype, ganglioneuromatose og knogledeformiteter (14).

Det udifferentierede karcinom, også kaldet anaplastisk karcinom, er en meget aggressiv tumor, som er forbundet med høj mortalitet. I henhold til WHO defineres det udifferentierede karcinom som: ”En meget malign tumor helt eller delvist sammensat af udifferentierede celler” (15). Mange af de udifferentierede karcinomer indeholder en rest af papillært eller follikulært cancervæv. Det formodes derfor, at det udifferentierede karcinom er slutresultatet af en papillær eller follikulær dedifferentiering (15-17).

I gl. thyreoidea kan forekomme andre maligne tumorer. Det drejer sig blandt andet om lymfomer, planocellulære karcinomer, sarkomer, metastaser m.m. Vedrørende nærmere beskrivelse af disse henvises til afsnittet om patologi (side 10).

Prognosen for patienter med thyreoideacancer afhænger af mange faktorer. En af de væsent-

ligste er den histologiske undertype. Det er således velkendt, at mortaliteten for patienter med udifferentieret 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 thyreoideakapslen. Men også tilstedeværelsen af nekrose i primærtumor og immunhistokemisk detektion af p53 har tilsyneladende prognostisk værdi(18-22). På baggrund af 25 større internationale opgørelser har man fundet, at 10-årsoverlevelsen for papillære thyreoideakarcinomer er ca. 90% (range: 54% - 98%) og for follikulære karcinomer 84% (range: 77% - 97%) (22). I internationale serier ligger 10-års overlevelsen for medullære karcinomer oftest mellem 55% og 65%. Udifferentierede thyreoideacancer har en særdeles dårlig prognose, og de fleste studier viser en næsten 100% dødelighed inden for få år.

På baggrund af retrospektive studier er der blevet foreslået flere såkaldte prognostiske modeller, som kunne danne baggrund for omfanget af den behandling, som skal tilbydes patienter med thyreoideacancer (19-23). Modellerne ser hver især lovende ud. Men ingen er endnu afprøvet i en prospektiv undersøgelse. Derfor har man været tilbageholdende med konsekvent at indføre disse retningslinier. Den landsdækkende prospektive indsamling af data fra danske patienter med thyreoideacancer kan på længere sigt danne baggrund for en afprøvning af de beskrevne modeller, hvorved vi måske får mulighed for en bedre tilrettelagt behandling.

PATOLOGI

Thyreoidea cancere klassificeres iflg. WHO i overordnede terapirelaterede grupper (15).

1. Epiteliale tumorer
 - 1.2. Maligne
 - 1.2.1. Follikulært karcinom
 - 1.2.2. Papillært karcinom
 - 1.2.3. Medullært karcinom
 - 1.2.4. Udifferentieret (anaplastisk) karcinom
 - 1.2.5. Andre
 2. Non-epiteliale tumorer
 3. Maligne lymfomer
 4. Blandede tumorer
 5. Sekundære tumorer
 6. Uklassificerbare tumorer

Histologiske typer

Der er adskillige undergrupper og/eller varianter af prognostisk betydning (24).

Follikulært karcinom (1.2.1)

Follikulært karcinom er follikelepitel derivet og udgør 15-20% af alle thyreoideacancere. Vækstmønsteret er follikulært med indhold af kolloid. Lavt differentierede karcinomer er mere solide med større eller mindre indhold af kolloid. Cellemorfologien kan ikke anvendes til at adskille benigne tumorer fra maligne. En malign diagnose foreligger, når der er kapselgenemvækst og/eller karinvation. 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 karinvation og/eller invasion, der penetrerer ud igennem kapslen. Prognosen er god (25-27).

Massiv invasiv type: Tumor viser udbredt invasion i kar og/eller i det omgivende thyreoideavæv. (27;28).

Varianter af follikulært karcinom er onkocytært (oxyfild, Hürthlecelle) karcinom (29) clearcelle karcinom (30;31) og lavt differentieret (insular) karcinom (32;33). Onkocytært karcinom er overvejende eller helt opbygget af onkocytter, som er relativt store, eosinofile mitochondrierrige 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.

Papillært karcinom (1.2.2)

Papillært karcinom udgår fra follikelepitelet, og er det hyppigst forekommende karcinom i

thyreoidea (50-70%) (34). 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 (orphan Annie eyes). Mitoser ses sjældent. Psammonlegemer 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.

Papillært mikrokarcinom: Tumor er ≤ 10 mm og oftest et tilfældigt fund i en nodøs kolloid struma (35;36).

Indkapslet variant: Prognosen anses for at være bedre end for den ikke indkapslede type (37).

Follikulær variant: Vækstmønstret er helt eller delvist follikulært med indhold af kolloid.

Prognosen er som for ordinært papillært karcinom (38;39).

Diffus skleroserende variant: Uni- eller bilateral diffus vækst. Hyppigst hos unge. Prognosen anses for at være mindre gunstig end for ordinært papillært karcinom (40) (41).

Tall cell og columnar cell type: Tall cell type ses især hos ældre og er sædvanligvis større end 5 cm. Det er tvivlsomt om den dårligere prognose skyldes alder og højt stadie eller tumortype (42-44). Columnar cell type er sjælden og ekstremt aggressiv. De få rapporterede tilfælde viste hurtigt letalt forløb(45;46).

Papillært onkocytært (oxyfilt, Hürthlecelle) karcinom.

Medullært karcinom (1.2.3)

Medullært thyreoideakarcinom er en tumor deriveret fra de parafollikulære celler (C-celler) i thyreoidea og udgør ikke mere end 5-10% af thyreoideacancerne. 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 er karakteristisk for medullært karcinom, men kan mangle. Diagnosen kan være vanskelig, da medullært karcinom ofte imiterer andre tumorer, men kan i så tilfælde bekræftes immunhistokemisk, da tumorcellerne i langt de fleste tilfælde eksprimerer calcitonin, synaptofysin, chromogranin og carcinoembryonalt antigen (CEA). Spredning af medullært karcinom sker både lymfogent til regionale lymfeknuder og hæmatogent 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 typer bortset fra den småcellede type (47-54).

Udifferentieret karcinom (1.2.4)

Udifferentieret karcinom udgør omkring 10%. Det er en aggressiv tumor, der tidligt vokser ind i de omgivende strukturer. Det antages, at karcinomet udgør et slutstadium i en dedifferentiering af en af de differentierede thyreoideacancer typer. Udifferentieret karcinom findes i en spindle cell, giant cell og en squamoid type. Ofte ligner tumor et malignt fibrøst histiocytom. Differentialdiagnosen over for sarkom kan være umulig, da det udifferentierede karcinom ofte har tabt evnen til at eksprimere thyreoglobulin og cytokeratin.

Andre karcinomer (1.2.5)

Mucoepidermoid karcinom (55-57).

Planocellulært karcinom (58-60).

Non-epiteliale tumorer (2)

Sarkom er ekstremt sjældent i thyreoidea; det er vanskeligt eller umuligt at adskille fra udifferentieret karcinom. Med hensyn til biologi og terapeutisk respons adskiller sarkomer sig ikke væsentligt fra udifferentierede karcinomer (15;24).

Malignt lymfom (3)

Primært malignt lymfom i thyreoidea er hyppigst associeret med autoimmun thyreoiditis (61;62).

Blandede tumorer (4)

Blandet medullært - follikulært karcinom også kaldet intermediaær thyreoideacancer er en tumor, hvor der er væsentlige komponenter af såvel follikelepitelceller som parafollikulære celler. Tumor forekommer overvejende hos yngre mænd, og har bedre prognose end medullært thyreoideakarcinom (63-65).

Sekundære tumorer (5)

Gl. thyreoidea kan involveres ved direkte indvækst af karcinomer fra larynx, pharynx og oesophagus. De fleste af disse tumorer vil være af planocellulær type (66). Hæmatogene metastaser til thyreoidea er sjældent et klinisk problem, men de er ikke ualmindelige ved sektion (f.eks. lunge, mamma, nyre)(67).

Uklassificerbare tumorer (6)

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

Cytologi

Ved en solitær knude i gl. thyreoidea suppleres de kliniske undersøgelser oftest med en aspirationscytologisk biopsi. Formålet er primært at identificere så mange benigne knuder som muligt, og derved undgå unødvendig kirurgisk intervention. Sekundært at bestemme tumortypen ved cancere, hvorved omfanget af den kirurgiske behandling kan planlægges på forhånd. Kriterier for begreberne sufficient/insufficient cytologi bør opstilles af de enkelte samarbejdende tværfaglige teams. De bedste resultater opnås med et tæt samarbejde i veldefinerede grupper, hvor kun få personer er involveret i den diagnostiske proces.

I DATHYRCA regi er der opnået enighed om, at følgende diagnoser så vidt muligt anvendes ved besvarelse af finnålsaspirater fra thyreoidea:

Uegnet

Cyste

Inkonklusiv*

Benign

Suspekt (her under follikulær neoplasi)

Malign

*Ved inkonklusiv undersøgelse skal anvendes en af følgende 2 koder:

M09000: For lidt materiale til diagnostisk vurdering

M00015: Uafklaret morfologi

Udskæring og beskrivelse

Ved modtagelse af et ufikseret resektat er det vigtigt at vurdere, om thyreoideakapslen er intakt, inden der lægges fikseringssnit. Områder, hvor der er mistanke om gennemvækst, kan tuschmarkeres. Ved beskrivelse af tumor angives, som minimum længste diameter, lokalisation, relation til det omgivende væv, forekomst af nekrose og multifokal vækst. Resektatet udskæres random dvs., at der lægges et tilfældigt tværsnit gennem tumor. Afhængig af tumors størrelse vælges antallet af skiver, der skal indstøbes. Det kan være alle skiver, hver 2., hver 3. eller 4. skive, der således indstøbes totalt. Herefter udtages væv fra områder, som kan give de oplysninger, der er nødvendige for at udfylde patologiskemaet fra DATHYRCA, såfremt sådanne ikke allerede er opnået ved random udskæring.

Makroskopisk og/eller mikroskopisk skal beskrivelsen indeholde oplysninger om flg. parametre:

Lokalisation

Tumorstørrelse

Tumors relation til omgivende thyreoideavæv

Tumors relation til thyreoideakapslen (gennemvækst)

Multifokal vækst

Nekrose

Karinvasion

Tumorklassifikation med angivelse af undertype og evt. grad

Antal lymfeknuder

Antal lymfeknudemetastaser

Ekstranodal vækst

WHO's klassifikation skal anvendes og bør sikres ved revision af alle thyreoideacancere, der behandles på et onkologisk center.

Patologiskema til DATHYRCA skal udfyldes og følge beskrivelsen.

TNM-KLASSIFIKATION

TNM-klassifikationen for thyreoideacancer blev ændret ved UICC's revision i 2002 (6. udgave) (68).

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 histo-patologiske 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
- T1 Tumor \leq 2 cm og begrænset til gl. thyreoidea
- T2 Tumor $>$ 2 cm og \leq 4 cm og begrænset til gl. thyreoidea
- T3 Tumor $>$ 4 cm og begrænset til gl. thyreoidea eller med minimal ekstrathyreoidal udbredning (fx. m. sternothyroideus eller perithyreoidale væv)
- T4a Tumor af enhver størrelse, som gennemvokser thyreoideakapslen og invaderer det subkutane væv, larynx, trachea, esophagus eller nn. recurrentes.
- T4b Tumor invaderer prævertebralfascien, mediastinale kar eller involverer carotis
- T4a* (Kun udifferentieret karcinom) Tumor af enhver størrelse, som er begrænset til gl. thyreoidea og som skønnes kirurgisk resektabel
- T4b* (Kun udifferentieret karcinom) Tumor af enhver størrelse, som gennemvokser thyreoideakapslen og ikke skønnes kirurgisk resektabel

** Alle udifferentierede karcinomer skal klassificeres som T4.*

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

- NX Regionale lymfeknuder kan ikke vurderes
- N0 Ingen regionale lymfeknuder
- N1a Metastaser i region VI (prætracheale, paratracheale og prælaryngeale)
- N1b Metastaser i andre unilaterale, bilaterale eller kontralaterale cervikale eller mediastinale lymfeknuder
- MX Forekomsten af fjernmetastaser kan ikke bedømmes
- M0 Ingen fjernmetastaser
- M1 Fjernmetastaser påvist

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

Arbejdsgruppen anbefaler, at den 6. udgave anvendes som standard for TNM-klassifikation af patienter med thyreoideacancer i Danmark fra den 1. juni 2005.

Fra 1. januar 2005 vil den 6. udgave være tilføjet DATHYRCA-registreringen. Dog skal den 5. udgave fortsat anføres.

DIAGNOSTIK

Der foreligger hverken national eller international konsensus om udredning af patienter med mulig thyreoideacancer (69). Malignitet bør overvejes hos enhver patient med knudesygdom i gl. thyreoidea. Strategien for udredning afhænger af de lokale muligheder og forudsætninger. Den bør som minimum indbefatte relevant anamnese, objektiv undersøgelse, vurdering af thyreoideafunktionen (TSH), ultralydskanning (UL) og afhængig af lokale forhold finnålsaspiration (FNA) og/eller thyreoideaskintigrafi. Udredningen af patienter med thyreoidealidelser bør foregå ved de behandlende centre. Figur 1 (side 18) er et eksempel på en udredningsstrategi (70), hvis grundliggende struktur anvendes ved institutioner i både Europa og USA (71;72).

Tabel 1. *Kliniske faktorer, som forøger sandsynligheden for thyreoideacancer hos en euthyroid patient med en solitær knude.*

- Thyreoideacancer i familien
- Alder < 20 eller > 60 år
- Tidligere strålebehandling af hoved eller hals
- Stor knude (> 4 cm i diameter) og delvis cystisk
- Hurtigt voksende knude
- Smerter
- Fast eller hård konsistens
- Fiksation til omgivende strukturer
- Hæshed (stimmelæbe-parese eller paralyse)
- Dysphagi eller dyspnø
- Regional lymfadenopati

Thyreoideafunktion

Thyreoideafunktionen evalueres ved måling af TSH. Er patienten klinisk euthyroid og er TSH i normalområdet findes yderligere hormonbestemmelser ikke nødvendige. Er dette ikke tilfældet suppleres med totale eller frie T₄- og T₃-værdier.

Ultralydsskanning

UL af halsen kan give strukturel information om anatomi og patologiske forhold. Undersøgelsen kan med stor sikkerhed klarlægge hvorvidt en tumor i thyreoidea er solid, cystisk eller blandet solid/cystisk. Den kan også afgøre om der foreligger en solitær tumor, flere tumorer eller ligefrem multinodøs struma. Endelig bruges UL til at guide ved FNA, hvorved man med stor præcision kan ramme selv mindre strukturer. Ved undersøgelse af patologiske forhold i thyreoidea er det også vigtigt at medskanne de øvrige regioner på halsen, for ikke at overse eventuelt patologisk forstørrede lymfeknuder, som kunne være metastaser. Forskellige ultrasonografiske karakteristika er beskrevet mere hyppige i maligne end benigne processer, men den diagnostiske værdi er begrænset (73).

Finnålsaspiration

FNA kan udføres ultralydsvejledt eller på fri hånd. UL vejledt biopsi har vist sig at øge fraktionen af undersøgelser med konklusiv cytologi (73). Anvendelsen af FNA har halveret antallet af patienter, som får foretaget kirurgi og fordoblet forekomsten af cancer blandt dem, som

bliver opereret (71;72). Under optimale omstændigheder (rutineret kliniker og patolog) er sensitivitet og specificitet cirka 95% (71), men dette afhænger i høj grad af den lokale ekspertise og det anbefales derfor, at hvert center bestemmer metodens sikkerhed (74). Cytologisk undersøgelse kan ikke differentiere mellem benigne og maligne follikulære neoplasier (75). Det afgørende i denne sammenhæng er påvisning af kapselgennemvækst eller karinvasion, hvilket fordrer histologisk undersøgelse.

Andre undersøgelser

Grovnålsbiopsi

Med grovnålsbiopsi (Tru-Cut) kan malignitet bekræftes i nogle follikulære tumorer, men man kan ikke afkræfte, at en proces med follikulær struktur er malign med denne metode. Da grovnålsbiopsi af thyreoidea er en relativt smertefuld procedure, har den ikke vundet større indpas i thyreoidea-diagnostikken, selvom metoden UL-vejledt kan udføres med stor præcision.

Thyreoperoxydase immunfarvning

Thyreoperoxydase (TPO) -immunfarvning bygger på det forhold at TPO-antistoffet MoAb47, som er rettet mod TPO-molekylet i benigne celler, ikke reagerer med den maligne variant af TPO. Farves mere end 80% af cellerne i en biopsi, opfattes udfaldet af undersøgelsen som benignt. Ved under 80% farvning tolkes resultatet som udtryk for malignitet. I de få publicerede undersøgelser er der høj sensitivitet og specificitet. Farvemethoden stiller store krav til kvaliteten af FNA, hvorfor den har haft begrænset anvendelighed på cytologiske præparater. Dette har ført til anbefaling af grovnålsbiopsi ved TPO-undersøgelse (76). Andre metoder, herunder immunhistokemiske farvningsmetoder har været anvendt med vekslende resultater, men har endnu ikke fundet en fast plads i diagnostikken (galectin-3 og CD44) (77).

Thyreoideskintigrafi

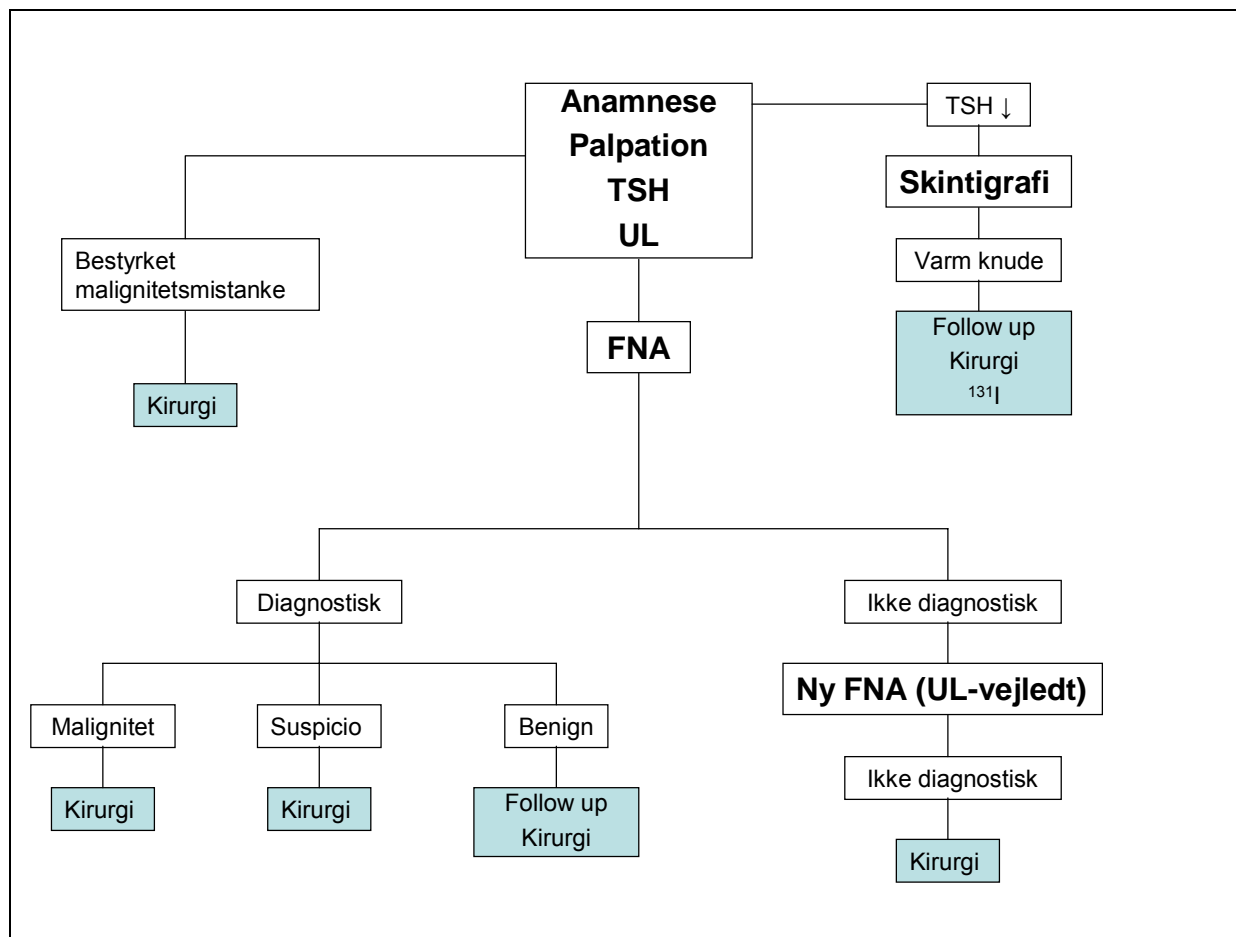
Thyreoideskintigrafi indgår mange steder i den initiale udredning af knudestruma. Nyere vejledninger forbeholder imidlertid denne undersøgelse til patienter med supprimeret TSH (70;71). Undersøgelsen giver information om funktion, dvs. om der er områder som er meget aktive (hyperfungerende), med normal aktivitet (normofungerende), med delvist nedsat aktivitet (hypofungerende) eller ikke aktive (ikke-fungerende). Hyperfungerende områder har en meget lav risiko for malignitet (<1%) (78). Hovedparten (>80%) af solitære knuder er ikke-fungerende og kun en lille del af disse viser sig at være maligne (10-30%). Derfor er skintigrafi ikke egnet til at afgøre om en knude i thyreoidea er benign eller malign (79). Undersøgelsen må derfor betragtes som et supplement, der har sin væsentligste berettigelse i den benigne endokrinologiske diagnostik.

Serum calcitonin

Rutinemæssig måling af serum calcitonin ved thyreoideaknuder anbefales fra nogen sider (69;80;81), men ifølge andre synes en sådan strategi ikke "cost-effective" (82) og resultaterne kan i visse situationer være misvisende (83). Rutinemæssig måling af S-calcitonin hos patienter med knudesygdom i gl. thyreoidea anbefales aktuelt ikke i retningslinierne fra NCCN, BTA og ATA.

Operationsindikation

Generelt gælder, at der ved klinisk mistanke om thyreoideacancer (tabel 1) er grund til operation, uanset parakliniske fund(84).



Figur 1. Eksempel på udredningsstrategi for patienter med nodulær struma modificeret efter Hegedüs (70). De grå bokse angiver behandlingsmuligheder.

Er thyreoideacancer verificeret inden operationen behandles i henhold til de retningslinier, som er anført i afsnittet om kirurgisk behandling side 20. I de tilfælde, hvor malignitetsproblematikken ikke er afklaret inklusive alle med follikulær neoplasi, udføres ensidig lobektomi medinddragende isthmus og en evt. tilstedeværende lobus pyramidalis (84). Forstørrede eller i øvrigt suspekte lymfeknuder i det præ- og paratracheale område (region VI) eller i halsens øvrige regioner ekstirperes. I den forbindelse kan man have glæde af peroperativ UL-skanning. I en del tilfælde kan frysemikroskopi afklare hvorvidt forandringerne er benigne eller maligne og man kan derefter tilrette omfanget af den nødvendige kirurgi. Man vil dog som regel ikke udføre frysemikroskopi på patienter, der opereres for follikulær neoplasi, idet undersøgelsen sjældent kan afgøre, om en sådan læsion er malign.

Anbefaling af lobektomi ved uafklarede tilfælde er rationel, idet indgrebet relativt nemt kan konverteres til total thyreoidektomi, hvis forandringen viser sig at være malign. Det komplette indgreb vil principielt være samme operation på den modsatte side, og det kan udføres få dage efter det første indgreb, når den patologiske undersøgelse er færdig, men det kan også udføres på et senere tidspunkt uden øget risiko for komplicerende recurrensparese eller hypoparathyroidisme.

Visitation af patienter til thyreoideakirurgi bør foregå efter fælles retningslinier indgået imellem de involverede læger i det regionale thyreoideateam.

KIRURGISK BEHANDLING

Papillære og follikulære karcinomer (differentierede karcinomer)

Præoperative undersøgelser

Hvis der foreligger cytologisk eller histologisk verificeret papillært eller follikulært thyreoideakarcinom anbefales de lokalt vedtagne blodprøver for thyreoideakirurgi, samt UL af hals og røntgen af thorax. Ved mistanke om fikseret eller substernal tumorudbredning bør der suppleres med CT eller MR af hals og mediastinum. Præoperativ måling af serum thyreoglobulin (S-Tg) er ikke informativ og derfor ikke nødvendig (71).

Kirurgi på gl. thyreoidea

Der er udbredt enighed om, at kirurgi er den primære behandling af papillære og follikulære thyreoideakarcinomer. Omfanget af kirurgien er imidlertid meget omdiskuteret, idet man dog i litteraturen er enige om, at hemithyreoidectomi er det mindste indgreb, der kan komme på tale. Total thyreoidectomi har flere umiddelbare fordele. Ved multifokale tumorer fjernes alle foci. Ablationsbehandling og terapi af metastaser med I-131 gøres mulig. Sensitiviteten af S-Tg-monitorering øges og opfølgning med diagnostisk skintigrafi kan gennemføres. Omvendt er der, i forhold til hemithyreoidectomi, en øget risiko for hypocalcæmi og skade på nervus recurrens.

En række retrospektive studier har dannet baggrund for påvisningen af prognostiske indikatorer, hvormed høj- og lavrisiko-patienter kan identificeres (19-21;23;85;86). Der er stor enighed og rimelig evidens for at behandle højrisikopatienter med total thyreoidectomi. Dette gælder imidlertid ikke for patienter i lavrisikogruppen. Her er behandlingen meget forskellig. Data fra DATHYRCA og retningslinier fra eksisterende lokale referenceprogrammer viser med al tydelighed, at dette også gælder inden for Danmarks grænser. På baggrund af den eksisterende litteratur er det ikke muligt at fremhæve én fremgangsmåde som mere rigtig end en anden. Imidlertid må det være hensigtsmæssigt, at et lille land som Danmark behandler en så relativt sjælden sygdom som thyreoideacancer efter samme retningslinier og i videst mulige omfang støtter sig til anbefalinger fra veletablerede organisationer. Området er kontroversielt og det har ikke været muligt at opnå en model, som opfylder alle fremsatte ønsker. På dette grundlag er følgende risikogrupper blevet defineret:

Højrisiko, hvis mindst en af disse faktorer er til stede:

- * Tidligere bestrålet på halsen
- * Alder \leq 45 år og papillær cancer $>$ 2 cm
- * Alder $>$ 45 år og papillær cancer $>$ 1 cm
- * Follikulær cancer af minimal invasiv type $>$ 4 cm
- * Follikulær cancer af massivt invasiv type
- * Multifokal sygdom
- * Gennemvækst af thyreoideakapslen
- * Forekomst af metastaser (regionale eller fjerne)

Lavrisiko, hvis alle faktorer er opfyldt:

- * Ikke tidligere bestrålet på halsen
- * En af følgende kategorier:
 - Alder \leq 45 år og papillær cancer \leq 2 cm
 - Alder $>$ 45 år og papillær cancer \leq 1 cm
 - Follikulær cancer af minimal invasiv type \leq 4 cm
- * Unifokal sygdom
- * Ingen gennemvækst af thyreoideakapslen
- * Ingen forekomst af metastaser (regionale eller fjerne)

Patienter i højrisikogruppen skal behandles med total thyreoidektomi og eventuelt halsdissektion (se side 22), mens patienter i lavrisikogruppen kan behandles med hemithyreoidektomi med isthmusresektion. Med hensyn til lymfeknude kirurgi se side 22.

Onkocytære karcinomer (Hürtlecellekarcinomer) er hyppigere forbundet med gennemvækst af thyreoideakapslen, forekomst af metastaser og har i flere opgørelser en dårligere prognose end typiske follikulære karcinomer (71;87). Man kunne derfor overveje en mere aggressiv kirurgisk behandling med total thyreoidektomi i alle tilfælde. Imidlertid vil ovenfor anførte risikodefinitioner betyde, at de mere aggressive onkocytære karcinomer får en tilstrækkelig behandling. Derfor betragtes den onkocytære variant på lige fod med andre follikulære karcinomer.

Papillære mikrokarcinomer

Mikrofoci af papillær thyreoideacancer afslører sig ofte som tilfældige fund i præparater, hvor indikationen for operationen har været strumektomi af benign årsag. Behandling og opfølgning af disse patienter er et kontroversielt emne. Nogle centre anbefaler total thyreoidektomi og opfølgning som ved traditionel cancer. Andre anbefaler hemithyreoidektomi, livslang opfølgning og TSH-suppression (1). Nogle steder mener man, at tumor er behandlet sufficient, hvis blot den er fjernet i sundt væv. 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-metastatiske (88). Når det papillære mikrokarcinom er multifokalt vil risikoen for recidiv reduceres med en faktor fire ved subtotal eller total thyreoidektomi (89). De meget få patienter med papillært mikrokarcinom, som dør af deres sygdom, har alle haft metastaser (90).

Patienter med mikrokarcinom skal henvises til hoved-hals-onkologisk center med henblik på klinisk undersøgelse, UL og registrering til den nationale thyreoideacancer database - DATHYRCA. Er mikrokarcinomet fjernet i sundt væv og er der ikke påvist multifokalitet eller metastaser, bør patienten kontrolleres en gang om året i to år ved onkologisk center og siden en gang årligt i endokrinmedicinsk regi eller hos egen læge. Er der tale om multifokale mikrokarcinomer, som udgør 20% af alle mikrokarcinomer (91), bør der foretages total thyreoidektomi, og patienten skal følges efter vanlige retningslinier for thyreoideacancer (se side 38). Patienter med metastaser bør behandles og følges i henhold til retningslinierne for denne patientgruppe.

Medullært thyreoideakarcinom

Præoperative undersøgelser

Hvis der foreligger cytologisk eller histologisk verificeret medullær thyreoideacancer anbefales de lokalt vedtagne blodprøver for thyreoideakirurgi suppleret med S-calcitonin, S-CEA og S-calcium. Af hensyn til risikoen for fæokromocytom skal en døgnurinmåling af katekolaminer foreligge inden operationen. Undersøgelse for mutation i RET proto-onkogenet kan foregå efter endelig histologisk diagnose af medullært thyreoideakarcinom. Billeddiagnostisk bør udføres UL af hals, CT eller MR af hals og mediastinum samt CT eller røntgen af thorax.

Kirurgi på gl. thyreoidea

I international litteratur er der enighed om den kirurgiske behandling af det medullære thyreoideakarcinom. Der bør i alle tilfælde udføres total thyreoidektomi (92). Med hensyn til kirurgisk behandling af N-site henvises til afsnittet om lymfeknudemetastaser nedenfor.

Angående genetisk udredning og profylaktisk operation af patienter med arveligt medullært thyreoideakarcinom henvises til afsnittet ”Genetisk udredning og behandling af arveligt medullær thyreoideacancer” side 47.

Udifferetierede (anaplastiske) thyreoideakarcinomer

Disse tumorer skal histologisk verificeres så hurtigt som muligt (FNA eller åben biopsi). Herefter planlægges behandling i samråd med onkologisk afdeling (se side 36).

De operative muligheder for udifferetierede thyreoideakarcinomer er få, men i enkelte tilfælde med små tumorer kan total thyreoidektomi eventuelt kombineret med halsdissektion komme på tale. I de øvrige tilfælde skal der blot udføres biopsi, hvorefter patienten vil blive behandlet i henhold til retningslinierne for udifferetierede thyreoideacancer (se side 36). Der er ofte tale om en hurtigt voksende cancer, som medfører luftvejsobstruktion, hvorfor patienterne bør trakeotomeres tidligt. Selv om intensiv strålebehandling på store felter eventuelt kombineret med kemoterapi har været anvendt, er det under 10% af patienterne, der bliver helbredt (DATHYRCA).

Lymfeknudemetastaser

Alle typer af thyreoideacancer kan metastasere. Regionale lymfeknudemetastaser ses hyppigst hos patienter med papillære (50%) og medullære (60%) karcinomer, men også de follikulære (20%) og udifferetierede (35%) karcinomer metastaserer til halsens lymfeknuder (22).

Første regionale lymfeknudestation er oftest i umiddelbar relation til selve thyreoideakirtlen - region VI (præ- og paratrakealt). Ved histologisk eller cytologisk verificerede papillære karcinomer bør der i forbindelse med det initiale indgreb rutinemæssigt gøres dissektion og frysemikroskopi af region VI på den ipsilaterale side. Flere aspekter taler for denne fremgangsmåde: a) En optimal staging sikres; b) Kirurgi er den mest effektive behandling af lymfeknudemetastaser; c) Region VI er et billeddiagnostisk svært tilgængeligt område; d) Senere kirurgi i området er forbundet med øget risiko for komplikationer; e) Recidivraten reduceres og overlevelsen øges (71). Hvis frysemikroskopi viser lymfeknudemetastaser bør dissektionen udvides i tilstrækkeligt omfang, dog altid med region III og IV.

Ved follikulære karcinomer eksplorerer region VI og ved påvisning af suspekter lymfeknuder dissekeres regionen, som beskrevet for papillære karcinomer.

De medullære karcinomer kræver speciel opmærksomhed. Hos 10% af de patienter, som har en primærtumor ≤ 1 cm påvises regionale metastaser og for større tumorer er der i nogle materialer påvist lymfeknudemetastaser i helt op til 90% af tilfældene (71). Metastaserne kan være meget små. Bilateral dissektion af præ- og paratrakeale områder samt antero-superiore mediastinum bør derfor altid udføres, og det udtagne væv undersøges med frysemikroskopi. Hvis der påvises metastaser bør modificeret halsdissektion udføres. Denne skal som minimum indbefatte region III og IV på den afficerede side. Hvis der er bilaterale eller midtlinieplacerede metastaser skal dissektionen udføres på begge sider. Da kirurgi er den eneste effektive behandling af medullært thyreoideakarcinom er en meget omhyggelig dissektion nødvendig for at undgå recidiv.

Lymfeknudemetastaser er oftest multiple og meget varierende i størrelse. Derfor skal den udførte lymfeknudekirurgi foregå systematisk med "en bloc" dissektion af de involverede regioner. "Node picking" ("sampling") bør ikke foretages (71). Halsdissektionerne skal modificeres, idet der dog i sjældne tilfælde kan være behov for at medtage v. jugularis interna og undertiden også m. sternocleidomastoideus. Ved follikulære og papillære cancere anvendes sjældent sternal split med mediastinal dissektion, men ved medullært thyreoideakarcinom med metastaser i mediastinum superius, er det et velindiceret indgreb.

Parathyreoideae

Ved såvel det operative indgreb på selve skjoldbruskkirtlen som paratracheal dissektion, vil man i videst muligt omfang forsøge at identificere og bevare parathyreoidea samt disses karforsyning. I nogle situationer er dette ikke foreneligt med en radikal operation. Man kan da med fordel eksstirper parathyreoideae og foretage en reimplantation. Indledningsvist afskærer man en lille del af parathyreoidea for at få histologiverificering. Den resterende del af kirtlen skæres op i ganske tynde skiver (ca. 5-8), og disse anbringes enkeltvis i små lommer i m. sternocleidomastoideus. Med resorberbar sutur eller clips lukkes den lille lomme, således at det implanterede parathyreoideavæv ikke disloceres uden for musklen. Flere studier har vist at reimplantation er en effektiv behandling (93;94). Udtagne parathyreoideae bør altid reimplanteres, hvis det er muligt.

Patienter med MEN 2A udgør en speciel gruppe. Ved operation af disse patienter bør alle fire parathyreoideae identificeres og patologisk forstørrede kirtler fjernes. De tilbageblevne markeres med klips, så de kan genfindes ved eventuelt senere forekommende hyperparathyroidisme. Eventuelt kan autotransplantation til underarm eller m. sternocleidomastoideus foretages.

Andre forhold af betydning for den operative behandling af thyreoideakarcinom

Supplerende resektion af både larynx, trachea, pharynx og/eller esophagus kan blive aktuel. Er der tale om invasion af et kortere stykke af trachea, kan thyreoideakirurgien evt. kombineres med tracheal resektion. På samme måde kan en partiel eller total laryngektomi blive aktuel. Hvis man ved indgreb på luftvejene får større defekter, kan periost fra insertionen af mediale hoved af musculus sternocleidomastoideus eventuelt anvendes til dække af defekter i

larynx og trachea. Alternativt kan ekstern strålebehandling være en mulighed. Ved peroperativ mistanke om manglende radikalitet bør det kritiske område markeres med clips, idet man herved forbedrer mulighederne for en optimal planlægning af en eventuel efterfølgende strålebehandling.

OPERATIONSKOMPLIKATIONER

Postoperativ hypocalcæmi

Vanligvis findes 4 glandulae parathyreoideae, to på hver side. De er få mm store, ofte bønneformede og farven er gulligbrun. Placeringen kan variere, specielt for de nedre glanders vedkommende. Parathyreoideae ligger som regel uden for thyreoideakapslen, men i nogle tilfælde kan de ligge i selve kapslen og derfor være meget svære at identificere. Karforsyningen til parathyreoideae kan også variere, men kommer oftest fra a. thyreoidea inferior. Selv om parathyreoideae er bevaret under operationen, kan beskadigelse af karforsyningen medføre iskæmi og manglende funktion. Erkendes det under operationen, udføres parathyreoideaimplantation i musculus sternocleidomastoideus.

Postoperativ hypocalcæmi ses meget sjældent efter hemithyreoidektomi, såfremt patienten vel at mærke ikke tidligere er blevet opereret på den modsatte side. Derimod ser man næsten altid et fald i S-calcium efter total thyreoidektomi. Selv om flere parathyreoideae er bevaret, vil det operative traume ved en total thyreoidektomi, stort set i alle tilfælde medføre et midlertidigt fald i S-calcium. Forekomsten af permanent hypoparathyroidisme efter total thyreoidektomi for malign lidelse angives meget forskelligt i litteraturen og frekvenser mellem 1 og 40 procent er beskrevet (22;95;96). Specielt ved central lymfeknudedissektion er risikoen for hypoparathyroidisme høj (97).

Monitorering

Der måles dagligt albuminkorrigeret total eller ioniseret S-calcium. Patienten observeres for symptomer på hypocalcæmi som snurren i læber, hænder og/eller fødder (paræstesier) og tetaniske kramper. Objektivt undersøges for Chvosteks tegn og ved mistanke om hypocalcæmi bestilles akut calciumbestemmelse.

Oftest er hypocalcæmien efter thyreoidektomi ganske beskeden ($S\text{-calcium}_{\text{alb.kor}} > 2,00$ mmol/l, $S\text{-calcium}_{\text{ioniseret}} > 1,00$) og normaliseres som regel efter et til to døgn. Disse patienter skal ikke behandles med mindre de har symptomer i form af *paræstesier* eller *kramper*. Opstår sådanne symptomer akut behandles med calcium i.v. og varer symptomerne udover et par dage, er det hensigtsmæssigt at starte med calcium per os. Ved sværere tilfælde af hypocalcæmi, der varer udover nogle få dage, eller hvis der på forhånd er mistanke om svært kompromitteret parathyreoideafunktion, suppleres med D-vitamin. Denne gruppe af patienter med sværere hypocalcæmi har ofte fået en eller flere parathyreoideae implanteret i forbindelse med operationen. I disse tilfælde vil man efter en til to måneder afhængig af S-PTH forsøge at trappe ud af substitutionsbehandlingen, idet man på dette tidspunkt ofte vil se, at beskadigede eller transplanterede parathyreoideae genvinder funktionen. Hypocalcæmi, der vedvarer udover et år må betegnes som permanent.

Følgende præparater kan benyttes til behandling af symptomgivende hypocalcæmi. Behandlingen justeres under tæt overvågning af S-calcium og evt. S-PTH:

- Calcium Sandoz injektionsvæske 9 mg/ml (0,22 mmol/ml):
Dosering: 10 - 20 ml langsomt i.v.. Da injektion af calcium kan medføre nekroser, er det bedst at give det som infusion med en opløsning af 20 ml i

- 500 ml glucose, som gives over 8 timer.
- UniKalk med D-vitamin 400 mg calcium (10 mmol) og 5 µg vit.-D₃ per tabl.
Dosering: 1 - 2 tabl. x 3 dgl.
 - Etalpha kapsler 1 µg
Dosering: 1 - 2 tabl. dgl. (start altid med 1 tabl. dgl.).

Skade på nervus laryngeus recurrens

I de fleste tilfælde, hvor nervedissektion er udført i forbindelse med thyreoideakirurgi, vil der optræde en ganske let affektion af stemmelæbernes bevægelighed i dagene efter operationen. Allerede på 2.-3. dagen er denne lette gene dog væk. Ved benign thyreoideakirurgi angives forekomsten af accidental recurrens-paralyse at være 1-3% (98;99). Ved kirurgi for thyreoideacancer er forekomsten af skader på nervus recurrens betydeligt større. I visse situationer må nerven ofres for at opnå radikalitet. Hvis man medtager både utilsigtede og nødvendige tilfælde er hyppigheden i Danmark 13-19% (22;96).

Ved ensidig skade på nervus recurrens vil der opstå hæshed og luftspild ved tale. Patienten vil som regel ikke være respiratorisk påvirket. Der bør henvises til den lokale/regionale foniatriiske funktion med henblik på vurdering og logopædisk intervention. Afhængig af stemmelæbens placering, den stemmemæssige formåen og patientens stemmebehov, kan medialisering af stemmelæben med silikonestav komme på tale. Ved bilateral skade bliver patienten ofte stridorøs og trakeotomi er oftest nødvendig. Denne tilstand er vanskelig at behandle. I nogle tilfælde kan luftpassagen gøres bedre ved fjernelse af den bageste del af den ene eller begge stemmelæber (posterior chordektomi eller arythenoidektomi) og patienten kan komme af med sin kanyle. Bilateral recurrens-paralyse ses meget sjældent.

ONKOLOGISK BEHANDLING

I-131

Postoperativ behandling med I-131 gennemføres i Danmark hos alle patienter, som efter operation har en høj risiko for tilbagefald af sygdommen:

Højrisiko, hvis mindst en af disse faktorer er til stede:

- * Tidligere bestrålet på halsen
- * Alder \leq 45 år og papillært karcinom $>$ 2 cm
- * Alder $>$ 45 år og papillært karcinom $>$ 1 cm
- * Føllikulær cancer af minimal invasiv type $>$ 4 cm
- * Føllikulær cancer af massivt invasiv type
- * Multifokal sygdom
- * Gennemvækst af thyreoideakapslen
- * Forekomst af metastaser (regionale eller fjerne)

Den postoperative behandling med I-131 er en del af den primære behandling. Når patienten er onkologisk færdigbehandlet startes kontrolforløbet (se side 38).

Formål

Formålet med postoperativ behandling med radiojod er:

- ablation af restthyreoideavæv på halsen, hvilket faciliterer recidivopsporing med måling af thyreoglobulin og diagnostiske jodskintigrafier
- påvisning af jodoptagende metastaser
- behandling af metastaserende sygdom

Radiofysik

I-131 fremstilles i atomreaktorer ved neutronbestråling af Tellurium Dioxid og som et fissionsprodukt fra Uranium-235. Den fysiske halveringstid ($T_{1/2}$) er 8 dage. I-131 udsender beta-partikler (elektroner), og det er primært disse, der er ansvarlige for den terapeutiske effekt af stoffet. Den maksimale energi er 606 keV og middelenergien er 191 keV. Efter udsendelse af en betapartikel udsendes gammastråler med forskellige energier, hvoraf hovedparten er omkring 364 keV. Disse gammakvanter gør det muligt at skintigrafer patienterne. Herefter er I-131 omdannet til stabilt Xenon.

Farmakokinetik

I-131 er tilgængeligt som natriumjodid, enten som en væske eller som kapsler til oral indgift. I-131 kan undtagelsesvis indgives intravenøst og det skal blot bestilles på samme måde men understreges, at det skal være til intravenøst brug. Peroralt optages det hurtigt og komplet i den øverste del af gastrointestinkanalen og udskilles primært renalt. Nedsat nyrefunktion vil derfor medføre forlænget biologisk halveringstid. Denne varierer normalt fra 17 timer - 4 dage, og den er kortest hos thyreoidektomerede patienter (100). En mindre udskillelse finder sted via spyt og i gastrointestinkanalen.

Effekt af radiojodbehandling efter primær kirurgisk intervention

Spørgsmålet, om hvorvidt postoperativ behandling med I-131 øger overlevelsesraten hos patienter opereret for follikulært og papillært thyreoideakarcinom, er aldrig besvaret i en prospektiv randomiseret undersøgelse. Der foreligger imidlertid talrige retrospektive opgørelser (101-109), som søger at besvare dette spørgsmål. Mazzaferri publicerede i 1997 et studie med 1000 patienter, der postoperativt havde fået I-131, sammenlignet med tilsvarende patienter, som postoperativt udelukkende var blevet suppressionsbehandlet med Eltroxin[®]. Man fandt en signifikant forbedret overlevelse og nedsat recidivrate efter radioaktiv jodbehandling. Andre opgørelser har ikke i samme grad kunne påvise en overlevelsesgevinst ved postoperativ behandling med I-131, og en af forklaringerne kan være en forskel i radikaliteten af det kirurgiske indgreb. En canadisk opgørelse (108) viste, at patienter med mikroskopisk restsygdom fra enten papillært eller follikulært karcinom havde en bedre overlevelse, hvis de fik postoperativ jodbehandling eller ekstern strålebehandling eller en kombination, hvorimod man ikke kunne se en overlevelsesgevinst hos patienter, hvor der ikke var tydelig restsygdom efter det operative indgreb. Andre senere studier har bekræftet denne observation (103;109).

Effekt af radiojodbehandling for metastaserende sygdom

Flere serier har opgjort effekten af behandling med I-131 til patienter med fjernmetastaserende sygdom. Den største serie fra Schlumberger (110) viser, at blandt 263 patienter med jodoptagelse uden for halsen, opnåede man hos 46 % komplet respons ved behandling med I-131. I samme studie kunne man påvise, at patienter med patologisk optagelse i lungefelterne med samtidig normalt røntgen af thorax, havde en 10 års overlevelse på 91 %. Patienter som på thoraxbilledet havde små noduli, havde en 10 års overlevelse på 63 %, mens patienter med tydelige makronodulære lungemetastaser havde en 10 års overlevelse på 11 %. Dette kan ikke i sig selv være et bevis for, at man skal iværksætte behandling så tidligt som muligt, da der ikke foreligger randomiserede kontrollerede undersøgelser.

Forholdsregler i forbindelse med I-131

Pga. strålehygiejniske forhold skal I-131 behandlingen foregå under indlæggelse i stationært afsnit. Efter indtagelse af terapidosis I-131 er patienten i større eller mindre grad isoleret på sin stue, eventuelt sammen med en medpatient. Retningslinier for patienten under indlæggelse og efter udskrivelse er beskrevet i en udleveret patientinformation.

Jodfattig diæt

Der er sparsom videnskabelig evidens for, at overholdelse af streng jodfattig diæt op til indgift af terapidosis med I-131 øger effekten af behandlingen. Der er fundet en relation mellem indholdet af jod i diæten og optagelsen af I-131 på halsen. En retrospektiv opgørelse fra 2001 (111) sammenligner patienter, som har været på normal diæt og behandlet i perioden 1990 til 1996 (N= 50), med patienter behandlet i perioden 1997 til 1999, som har været på en veldefineret jodfattig diæt. Man fandt ingen forskel i ablationsrate og heller ingen forskel i antallet af påviste metastatiske læsioner i de to grupper. Studiet konkluderer, at man bør foreskrive en mindre streng diæt, men man rekommanderer, at patienten undgår meget jodholdige madprodukter. Hermed opnås en diæt, som patienten har mulighed for at overholde, og som vil give en god optagelse af I-131.

Praktisk gennemførelse af behandling med I-131

Diagnostisk skintigrafi før terapidosis

Der er ikke videnskabelig evidens for at gennemføre en diagnostisk skintigrafi med I-131 som basis for vurdering af behov for postoperativ terapidosis. En diagnostisk skintigrafi med I-131 kan have en negativ indflydelse på optagelsen af I-131 ved en efterfølgende terapidosis (stuning) (112). Hvis man begrænser tidsintervallet mellem den diagnostiske og terapeutiske I-131 dosering, er dette problem dog negligeabelt.

Flere studier tyder på en mindre sensitivitet af den diagnostiske skintigrafi sammenlignet med skanning efter indgift af terapidosis I-131. I op til 25 % af negative diagnostiske skanninger har man fundet metastatiske manifestationer ved en efterfølgende skanning foretaget efter terapidosis (113;114).

Første terapidosis

Da en kirurgisk total thyreoidektomi sjældent er helt komplet, vil der hos alle patienter i højrisikogruppen være indikation for ablation af restthyreoideavæv. Det er derfor hos denne patientgruppe indiceret at give I-131 i terapidosis. Vedrørende doser se nedenfor. Diagnostisk skintigrafi forud for denne terapidosis mhp. differentieret dosering kan anvendes efter individuel vurdering.

Første jodbehandling gives 4-6 uger efter det operative indgreb. For at sikre en optimal optagelse af indgivet I-131, bør TSH på behandlingstidspunktet være højt (> 25 MU/l).

Levothyroxin (Eltroxin[®]) har en halveringstid på 7 dage. Det betyder, at der går 4-5 uger fra seponering af Eltroxin[®] til et tilstrækkeligt højt TSH-niveau er opnået. Liothyronin (Liothyronin[®]) har en halveringstid på 1 døgn og ved seponering kan der opnås et tilstrækkeligt højt TSH-niveau efter pausering i blot 10 dage (115).

Graviditet og amning

Såvel graviditet som amning er absolutte kontraindikationer for indgift af I-131 i terapidoser. Gravide må ikke behandles med I-131 og amning skal ophøre fuldstændigt (116). En kvinde, som er behandlet med I-131 bør tidligst blive gravid 4 måneder efter sidste radiojodbehandling. På samme måde må en mand ikke gøre en kvinde gravid før tidligst 4 måneder efter sidste radiojodbehandling.

Ved nuklearmedicinske behandlinger af kvinder i den forplantningsdygtige alder skal det om nødvendigt ved en graviditetstest sikres, at kvinden ikke er gravid før behandlingen påbegyndes (116).

Dosering

Baseret på gennemgang af litteraturen rekommanderes anvendelse af fastsatte fikserede doser. Standarddosering er 3,7 GBq i forbindelse med ablation af restthyreoideavæv efter operation. Hos recidivpatienter og patienter med kendt fjernmetastaserende sygdom anbefales differentierede doser (3,7 - 7,4 GBq). Patienter med kendte, udbredte lungemetastaser samt børn, bør behandles med 1,85 - 3,7 GBq, for at mindske risikoen for stråleinduceret akut pneumonitis. I

tilfælde hvor meget massiv opladning på halsen må forventes, bør dosis ligeledes reduceres (1,85 - 3,7 GBq). Patienter med stor tumorbyrde uden for lungerne, bør behandles med 5,5 - 7,4 GBq.

Thyreoglobulin

Den forbedrede håndtering af patienterne efter behandling skyldes overvejende indførelse af serum thyreoglobulin (Tg) måling som udtryk for tumor recidiv eller spredning. Tg er en næsten ideel tumormarkør for differentieret thyreoideacancer, idet proteinet kun produceres og frigøres fra follikelcellerne i gl. thyreoidea. Tg er måleligt i serum med generelt høj præcision og sensitivitet med nyere målemetoder. Hvis man skal forlade sig (næsten) udelukkende på serum Tg måling i den postoperative opfølgen af patienter med differentieret thyreoideakarcinom, er der imidlertid en række både metodologiske og biologiske forhold, som er væsentlige at kende ved tolkningen af serum Tg koncentrationen (tabel 2) (www.nacb.org).

Der anvendes oftest 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 < 1 µg/L. Inter-assay variationen bør ikke overstige 17 % målt over hele koncentrationsområdet over en periode på 6 – 12 måneder (typisk kontrolinterval for patienterne i langtidskontrol).

Alle IMA metoderne giver interferens med falsk lave eller umålelige værdier ved tilstedeværelse af thyreoglobulin antistoffer (TgAb). TgAb findes hos ca. 15-20 % af alle patienter med thyreoideakarcinom. 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. TgAb bør måles i hver eneste serumprøve (ikke kun en enkelt gang hos hver patient!) med en sensitiv målemetode med bred epitop-specificitet. Kun immunoassays er acceptable til dette formål. Anførelse af såkaldt 'recovery', som anvendes i nogle Tg målemetoder er *ikke* tilstrækkeligt. Et måleligt serum Tg i en TgAb positiv prøve kan tages til indtægt for tilstedeværende thyreoideavæv (f.eks. metastaser), men værdien kan være meget undervurderet. Umåleligt serum Tg i en TgAb positiv prøve må *ikke* tages til indtægt for remission.

Koncentrationen af serum TgAb kan bruges som surrogatmarkør, idet persisterende TgAb indikerer tilbageværende sygdom (www.nacb.org) (117), hvorimod faldende værdier tyder i retning af remission (117).

Ved ekstremt høje serum 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 serum Tg uden tilstedeværende TgAb bør prøven analyseres i fortyndinger af 1:100, 1:1000 og 1:10,000 (aftales med det lokale laboratorium).

Tg produceres i gl. thyreoidea proportionalt med størrelsen og funktionen af glandlen. Serum Tg er således forhøjet både ved struma og ved hyperthyreose. Produktionen stimuleres fysiologisk af TSH, og serum Tg er således også forhøjet i initialfasen af partielt myksødem og subklinisk myksødem eller ved en hvilken som helst anden situation med høj glandel turnover eller marginalt nedsat eller åbenlyst insufficient thyreoideahormon produktion, hvis der vel at mærke er tilbageværende thyreoideaceller (som i lange perioder i forbindelse med radiojodablation). Tg oplagres i kolloidet i gl. thyreoideas follikler og frigøres i store mængder ved destruktion af kirtlen som ved f.eks. thyroiditis, ekstern bestråling, radiojodbehandling

og kirurgisk indgreb på kirtelen.

Tabel 2. Faktorer med væsentlig indflydelse på anvendelsen og tolkningen af serum Tg som tumormarkør

- Ablativ procedure (total vs partiel thyreoidektomi)
- Substitutions terapi med Eltroxin eller trijodthyronin
- Graden af substitutions/suppressions-behandling (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 serum Tg
- Metode til måling eller vurdering af tilstedeværelse af TgAb.

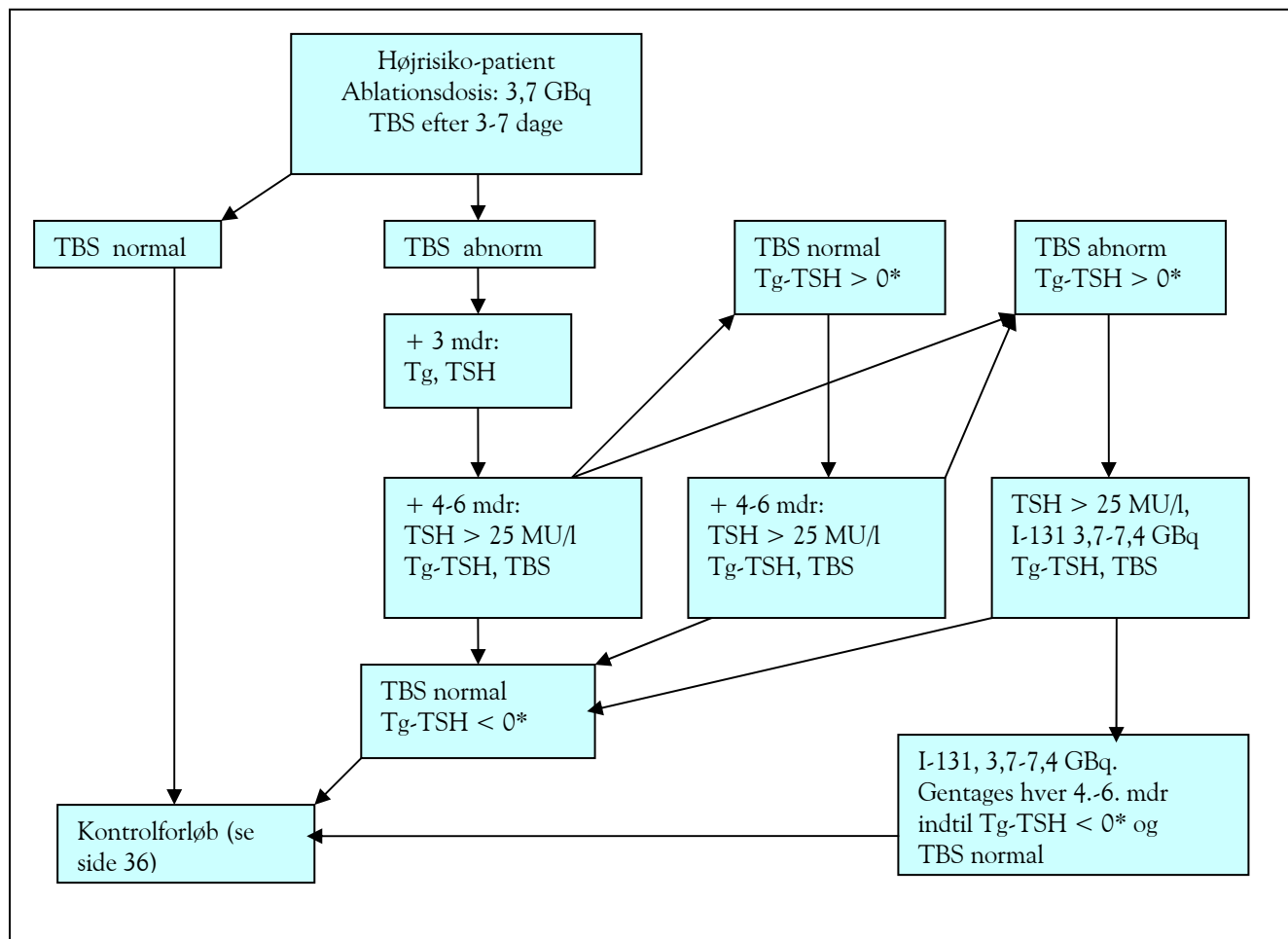
Serum Tg skal være umåleligt hvis en patient med differentieret thyreoidea karcinom har fået foretaget total thyreoidektomi. Måleligt og stigende serum Tg indikerer recidiv. Serum Tg efter lobektomi og hvis patienten er indstillet på en adækvat substitutionsbehandling med måleligt serum TSH er ca. halvdelen af værdien hos en normal person med en intakt kirtel. Serum Tg er derfor væsentlig ringere som tumormarkør i den situation.

Den første måling af serum Tg under levothyroxin behandling efter kirurgi (første måling rekommanderes først efter 6 måneder pga. af kontinuerlig gradvis destruktion af restvævet med frigørelse af Tg efter I-131 ablation og Tg's halveringstid) er ofte god prognostisk, selv om serum Tg fortsat kan være målelig op til 1 år efter behandlingen (118-120).

Derefter rekommanderes måling af serum 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 serum Tg under TSH stimulation kan patienten overgå til langtidskontrol med måling af ustimuleret serumTg (dog obs. TgAb tilstedeværelse!) og ultralyd af halsen (121).

Strategi efter ablationsdosis med I-131 (flow-chart)

Da optagelse af radiojod i metastaser ikke kan forventes at blive set, så længe der er fungerende normalt thyreoideavæv på halsen, kan værdien af en helkropsskintigrafi (TBS) efter ablationsdosis være af begrænset værdi. Dette skyldes, at optagelsen i metastatisk væv kun er 1-2% af optagelsen i normalt thyreoideavæv. Dog vil man i få tilfælde have en TBS uden opladning, og så skal behandlingen ikke gentages.



Figur 2. Flowdiagram for I-131 behandling af højriskopatienter med papillært eller follikulært thyreoideakarcinom. Tg-TSH betyder Tg-måling under TSH-stimulation.

* 0 Angiver den lokale detektionsgrænse for Tg (se også side 29).

4-6 måneder efter indgift af ablationsdosis foretages diagnostisk skintigrafi med I-131 og samtidig måling af stimuleret thyreoglobulinniveau i serum (TSH > 25 MU/l). Følgende fund kan herefter opridses:

- Normal skintigrafi og normalt thyreoglobulin.
- Fortsat rest af formodet normalt thyreoideavæv på halsen.
- Jodoptagende lokoregionale metastaser.
- Jodoptagende fjerne metastaser.

Konsekvenser af disse fund:

- Disse patienter overgår til klinisk- og biokemisk kontrol (side 38).
- Der gives ny ablationsdosis som ved 1. terapidosis.
- c-d. Man undersøger om kirurgisk behandling er hensigtsmæssig. Hvis ikke gives jod i terapidosis. Vedrørende dosering se side 29.

Ad b-d:

Der foretages helkropsskanning 3-7 dage efter indgift af terapidosis.

Hvis terapiskanningen viser:

- a. Opladning på halsen svarende til rest af normalt thyreoideavæv, men ingen jodoptagende processer, foretages diagnostisk skan efter 4-6 måneder som efter 1. terapidosis.
- b. Ved fund af metastaser, såvel locoregionale metastaser som fjernmetastaser: behandles med intervaller af 4-6 måneder med efterfølgende terapiskan indtil normal skintigrafi og normalt S-Tg.

Toksicitet af I-131

Akutte komplikationer

Der ses sjældent svære akutte komplikationer. Hos patienter hvor der er større mængde rest-thyreoideavæv på halsen kan der i området opstå *stråleinduceret thyreoiditis* med hævelse og ødem (122). Hvis der destrueres store mængder thyreoideavæv i forbindelse med behandlingen, kan der være forbigående og generende *hyperthyroidisme* (123). Ødemet kan behandles med steroid.

Kvalme/opkastning

Stråleinduceret kvalme og opkastning kan ses og behandles med god effekt med Mitopimazine (Vogalene) eller Metoklopramid (Primperan).

Akut sialoadenitis

Er en kendt komplikation, da jod udskilles aktivt i små mængder i spytkirtlerne. Dette kan medføre smerter i de angrebne spytkirtler. Det kan behandles effektivt med antiflogistika (124;125). Sekundært til påvirkning af spytkirtlerne kan der ses forbigående xerostomi. Såfremt dette opstår, bør kontrol hos egen tandlæge intensiveres pga. øget risiko for karies. Denne øgede kontrol bør opretholdes, så længe spytproduktionen er reduceret.

Knoglemarvssuppression

Ved stigende kumuleret dosis af I-131 ses en primært reversibel og senere potentiel irreversibel suppression af knoglemarven. Ved kumuleret dosis < 37 GBq er risikoen for irreversibel knoglemarvssuppression ringe (126;127).

Infertilitet og teratogenicitet

Anovulation og azospermi er beskrevet efter behandling med I-131. En opgørelse af patienter behandlet før 20-års alderen viste ikke ændringer i fertilitet, abortfrekvens, præmatur fødsel og misdannelser (128). Kvinder frarådes at blive gravide og mænd frarådes at avle børn i de første 4 måneder efter behandling (129-132).

Leukæmi

Der er publiceret mindre patientmaterialer (133;134), som viser en mulig øget risiko for at udvikle sekundær leukæmi. En opgørelse på ca. 3000 patienter fra Sverige publiceret i 1990 (135) viser dog ingen øget risiko for udvikling af leukæmi.

Andre sekundære maligne lidelser

Det svenske studie (135) viste en signifikant øget risiko for at udvikle cancer i nyrerne, en-

dokrine kirtler og CNS efter at have fået konstateret en thyreoideacancer. Dette var uafhængigt af den givne behandling. Man mener, at en højere frekvens af autopsier, arvelige faktorer og tæt klinisk overvågning kan forklare denne lette risikoøgning.

Forholdsregler ved akut operation eller død efter radioterapi af patient med I-131

Akut operation eller obduktion

I tilfælde af behov for akut operation eller anden behandling kontaktes Nuklearmedicinsk Afdeling i nævnte rækkefølge mhp. vurdering af restaktivitet i patienten.

Patienter med en restaktivitet under 600 MBq I-131 (svarende til en dosishastighed på 30 $\mu\text{Sv/h}$ 1 meter fra patienten) kan umiddelbart overføres til anden afdeling. Det vigtigste er at undgå *intern* kontaminering, dvs indtagelse af selv små mængder af patientens kropsvæsker. Dette kræver ikke yderligere forholdsregler udover de sædvanlige procedurer i forbindelse med operation. Den *eksterne* bestråling af personalet i en sådan situation er af en acceptabel størrelsesorden.

Ved patienter med en restaktivitet over 600 MBq I-131 (svarende til en dosishastighed på 30 $\mu\text{Sv/h}$ 1 meter fra patienten) skal personale fra Nuklearmedicinsk Afdeling forestå den strålehygiejniske vurdering og vejledning af personalet i forbindelse med den videre fremgangsmåde.

Begravelse/kremering

I tilfælde af dødsfald kontaktes nedenstående personer på Nuklearmedicinsk Afdeling i nævnte rækkefølge mhp vurdering af restaktivitet i patienten.

Hvis restaktiviteten er under 1200 MBq I-131 (svarende til en dosishastighed på 60 $\mu\text{Sv/h}$ 1 meter fra patienten) gælder der ingen restriktioner ved begravelsen og kremering.

Hvis restaktiviteten er over 1200 MBq I-131 (svarende til en dosishastighed på 60 $\mu\text{Sv/h}$ 1 meter fra patienten) skal personale fra Nuklearmedicinsk Afdeling forestå den strålehygiejniske vurdering og vejledning af personalet i forbindelse med den videre fremgangsmåde.

Forholdsregler ved uheld efter radiojodbehandling af patient

I tilfælde af uheld på stuen (her tænkes fx på opkast eller urin i større mængder) vil første forholdsregel være:

Undgå at sprede radioaktiviteten: Før rummet forlades tages muligt kontamineret tøj og fodtøj af og efterlades i rummet, hvor uheldet er sket.

Derefter kontaktes Nuklearmedicinsk Afdeling for en kvalificeret strålehygiejniske vurdering og vejledning af personalet i forbindelse med den videre fremgangsmåde til afhjælpning af problemet.

Ekstern strålebehandling af papillære og follikulære thyreoideakarcinomer

Ved papillære og follikulære thyreoideakarcinomer er postoperativ strålebehandling sjældent

indiceret, idet der primært bør anvendes behandling med I-131. Der er ikke i litteraturen enighed om indikationer, feltteknik og dosis, men det er fastslået, at ekstern strålebehandling er effektiv til at opnå lokal kontrol (136-139).

Indikationer

1. Mikroskopisk uradikalt opererede primærtumorer, herunder tumorer, hvor der har været indvækst i omkringliggende organer (oesophagus, trachea og prætracheale muskulatur), samt i udvalgte tilfælde hvor der er lymfeknudemetastaser med gennemvækst af kapslen.
2. Udbredt lokal regional sygdomsmanifestation med makroskopisk restsygdom.
3. Patienter med knoglemetastaser.
4. Symptomgivende fjernmetastaser, som ikke optager jod.

Target og fraktionering

Ad 1: Involved field, som inkluderer de områder, hvor der ikke er foretaget radikal kirurgisk resektion (R1) + eventuelle områder, hvor der har været lymfeknudemetastaser og gennemvækst af kapslen. Dosis bør være 64 Gy/32 fraktioner, 5 fraktioner ugentlig mod områder med mikroskopisk restsygdom.

Ad 2: Ved kurativt intenderet strålebehandling anvendes nedenstående retningslinier.

Target: Operationsområdet, resterende tumorvæv og regionære lymfeknuder inkluderende mediastinum superius.

Teknik: Der anvendes CT-baseret dosisplanlægning. Oftest anvendes 3-feltsteknik med et forfrælt og 2 skrå felter bagfra, alternativt IMRT. Proximale feltgrænse lægges således, at hele level III inkluderes. Distale grænse lægges således, at mediastinum superius er inkluderet, oftest til og med Th4 ved konventionel feltopsætning; v IMRT området over hjerte-/karsæk. Laterale feltgrænser inkluderer begge supraklavikulære regioner, inkluderende mediale 2/3 af klaviklerne ved konventionel planlægning.

Dosis: Makroskopisk tumorvæv skal behandles med 66-68 Gy, dosis per fraktion er 1,8 - 2,0 fordelt med 5 fraktioner/uge. Subklinisk sygdom behandles til 50 Gy med samme fraktioneringsmønster. Medulla spinalis bør kun undtagelsesvis behandles med doser over 46 Gy, idet der her tages hensyn til eventuel behandling med I-131.

Ved planlagt kombination af I-131 og ekstern strålebehandling, bør man starte med I-131.

Ad 3: Patienter med få eller enkelte foci af knoglemetastaser bør udover radiojodbehandling, selvom der er opladning i knoglemetastaserne, strålebehandles på knoglemetastasen med 5.00 Gy x 4-5 med 5 fraktioner ugentlig. Hos patienter med udbredte knoglemetastaser kan man evt. vælge at strålebehandle de områder, hvor der er større tumormanifestationer.

Ad 4: Palliativ strålebehandling gives i henhold til de enkelte afdelingers gældende retningslinjer.

Ekstern strålebehandling af onkocytært karcinom

Denne tumor, som også benævnes oxyfild karcinom eller Hürtlecelle karcinom, er hyppigst en variant af det follikulære thyreoideakarcinom, men kan også ses i papillære karcinomer. Generelt er prognosen for denne cancerform dårligere end de rene follikulære eller papillære karcinomer. Primærbehandling er identisk med de follikulære karcinomer, men man skal være opmærksom på, at de oxyfile cancerceller er mindre tilbøjelige til at optage I-131. Ekstern strålebehandling kan derfor være indiceret hos denne patientgruppe.

Ekstern strålebehandling af medullært karcinom

Ekstern strålebehandling er indiceret hos patienter, hvor der er makroskopisk eller mikroskopisk resttumor efter det operative indgreb. Et forhøjet S-calcitonin postoperativt indikerer ikke i sig selv, at der skal gives postoperativ strålebehandling. Der bør observeres en stigning i calcitoninværdierne over 2-3 måneders periode, før der iværksættes postoperativ strålebehandling.

Vedrørende target, teknik og dosis, se side 35.

Ved medullær thyreoideacancer kan I-131 være indiceret ved restsygdom efter operativt indgreb. Rationalet er, at nærtliggende follikulære celler optager jod og dermed indirekte bestråler de medullære cancerceller (140;140) (141).

Vedrørende radiofysik, farmakokinetik og farmakodynamik henvises til afsnittet om I-131 behandling af papillære og follikulære karcinomer.

Ekstern strålebehandling af udifferentieret karcinom

Den udifferentierede type benævnes også anaplastisk thyreoideacancer. Den inddeles i storcellet og spindle celle karcinom og har sandsynligvis sit udgangspunkt i udifferentierede papillære og follikulære celler. Disse tumorer optager ikke jod, de vokser aggressivt lokalt, og de metastaserer tidligt (se også side 22). Kliniske opgørelser fra Sverige viser, at patienter med udifferentieret storcellet thyreoideakarcinom kan tilbydes kurativt intenderet behandling (142). Efter biopsi gives strålebehandling (45-50 Gy/23-25 fraktioner, 5 F/W) med konkomitant ugentlig doxorubicin, 20 mg/uge. Efter gennemført strålebehandling udføres kirurgisk resektion af restsygdom, der bedømmes resektabel.

Palliativ strålebehandling gives i henhold til de enkelte afdelingers gældende retningslinjer.

THYREOIDEACANCER HOS BØRN

Kræft i skjoldbruskkirtlen hos børn er sjælden, men ses. Ofte bliver sygdommen diagnosticeret sent, formentlig fordi kolleger i almen praksis ikke tænker på, at der kan være tale om en malign sygdom (143).

Hyppigste cancerform er papillært karcinom, men såvel follikulær som blandingsformer af papillære og follikulære karcinomer kan ses. Desuden forekommer også medullær thyreoideacancer hos børn.

Man ser oftere hos børn metastasering til halslymfeknuder, mediastinum og lunger. Generelt er prognosen god hos børn, selv med udbredt metastasering.

Behandling

Som hos voksne.

Efterbehandling

Som udgangspunkt efterbehandling som hos voksne. Der kan dog være situationer hos mindreårige børn, der er radikalt opereret for papillært eller follikulært karcinom, hvor man vil undlade umiddelbar behandling med I-131. I stedet følges patienterne og først ved tegn på sygdomsaktivitet (stigende thyreoglobulin) iværksættes behandling med I-131 eller kirurgi.

For børn med arvelig medullær thyreoideacancer henvises til afsnittet side 47 vedrørende udredning og behandling.

KONTROL EFTER AFSLUTTET BEHANDLING

Formålet med kontrol er at opspore potentielt kurable recidiver, at behandle den behandlingsrelaterede morbiditet og at sikre, at patientens stofskifte er passende reguleret.

Opfølgning af patienter behandlet for thyreoideacancer bør principielt være livslang.

Papillært og follikulært karcinom

Kontrol af patienter behandlet for papillært eller follikulært karcinom undtaget unifokale papillære mikrokarcinomer

Kontrollerne bør foregå i hospitals-regi indtil der er gået mindst 5 år efter afsluttet primærbehandling eller eventuel recidivbehandling. Herefter kan kontrollerne overgå til egen læge. For patienter med unifokale mikrokarcinomer uden metastaser se nedenfor.

Det postoperative forløb med I-131 betragtes som en del af primærbehandlingen og er omtalt side 27 i afsnittet om onkologisk behandling. Først efter afsluttet behandling med I-131 startes det egentlige kontrolforløb.

Ved hver rutinekontrol foretages:

- Anamnese
- Relevant objektiv undersøgelse med palpation af halsen
- Laryngoskopi (ved mistanke om recurrenspace)
- Blodprøver (gerne taget før, så de er klar ved konsultationen)
 - S-Tg +/- TSH-stimulation (se nedenfor)
 - S-TgAb
 - S-TSH
 - S-calcium ved hypoparathyreoidisme
- Ultralydsskanning af halsen mindst en gang årligt
- Registrering af kontroldata til DATHYRCA

Strategi under follow-up

Opfølgning af patienter med papillært og follikulært karcinom kan principielt foregå efter to strategier. Den ene baseres på S-Tg målinger uden stimulation af patientens TSH niveau. Det vil sige, at der måles uden seponering af levothyroxin (Eltroxin®) eller anvendelse af rekombinant human TSH (rhTSH).

Den anden strategi involverer en eller måske flere S-Tg målinger under TSH stimulation (pausering med levothyroxin eller stimulation med rhTSH). Undersøgelser har vist en øget følsomhed af S-Tg måling under TSH stimulation (144;145) og førende internationale forskere anbefaler derfor dette element i opfølgningen (146;147). Imidlertid foreligger der ingen videnskabelige undersøgelser, som dokumenterer signifikant øget overlevelse efter anvendelse af TSH stimulation under opfølgning. Af denne årsag har TSH stimulation ved S-Tg måling ikke været rutinemæssigt anvendt på de danske onkologiske afdelinger. Prisen på rhTSH og ubehaget ved eventuel pausering med levothyroxin er andre væsentlige faktorer.

På baggrund af ovenstående overvejelser åbner aktuelle guidelines mulighed for opfølgning efter begge strategier.

Ingen Tg-antistoffer (TgAb)

Umålelig S-Tg ved forrige kontrol

B: De øvrige, hvor netop nævnte forhold ikke er opfyldt.

Patienterne i gruppe A skal ved 12 måneders kontrollen have udført rutineundersøgelser og måling af S-Tg skal foregå under TSH-stimulation (seponering af levothyroxin eller anvendelse af rhTSH). Hvis S-Tg under disse omstændigheder er umålelig og patienten i øvrigt er uden tegn på recidiv overgår patienten til helårige kontroller, hvor S-Tg måles under levothyroxin behandling. Endvidere kan suppressionsbehandlingen lempes til 0,1-0,5 MU/l, hvilket reducerer risikoen for osteoporose og kardio-vaskulære lidelser (146). Da rhTSH ikke tidligere er anvendt rutinemæssigt i opfølgningen af aktuelle patientgruppe bør det foregå protokollet (DATHYRCA).

Patienterne i gruppe B følges med halvårslige kontroller efter de tidligere nævnte retningslinier, idet S-Tg måles under levothyroxin behandling. TSH skal supprimeres til et niveau under 0,3 MU/l, men dog være målelig med et 3. generations assay.

For begge grupper gælder følgende:

Hos patienter med målelig S-Tg og hvor recidiv ikke kan påvises ved klinisk undersøgelse med ultralydsundersøgelse af hals og diagnostisk I-131 skintigrafi, kontrolleres Tg-værdien tre måneder senere.

Hvis der herefter er faldende eller uændret Tg-værdi overgår patienten til klinisk- og biokemisk kontrol hvert halve år.

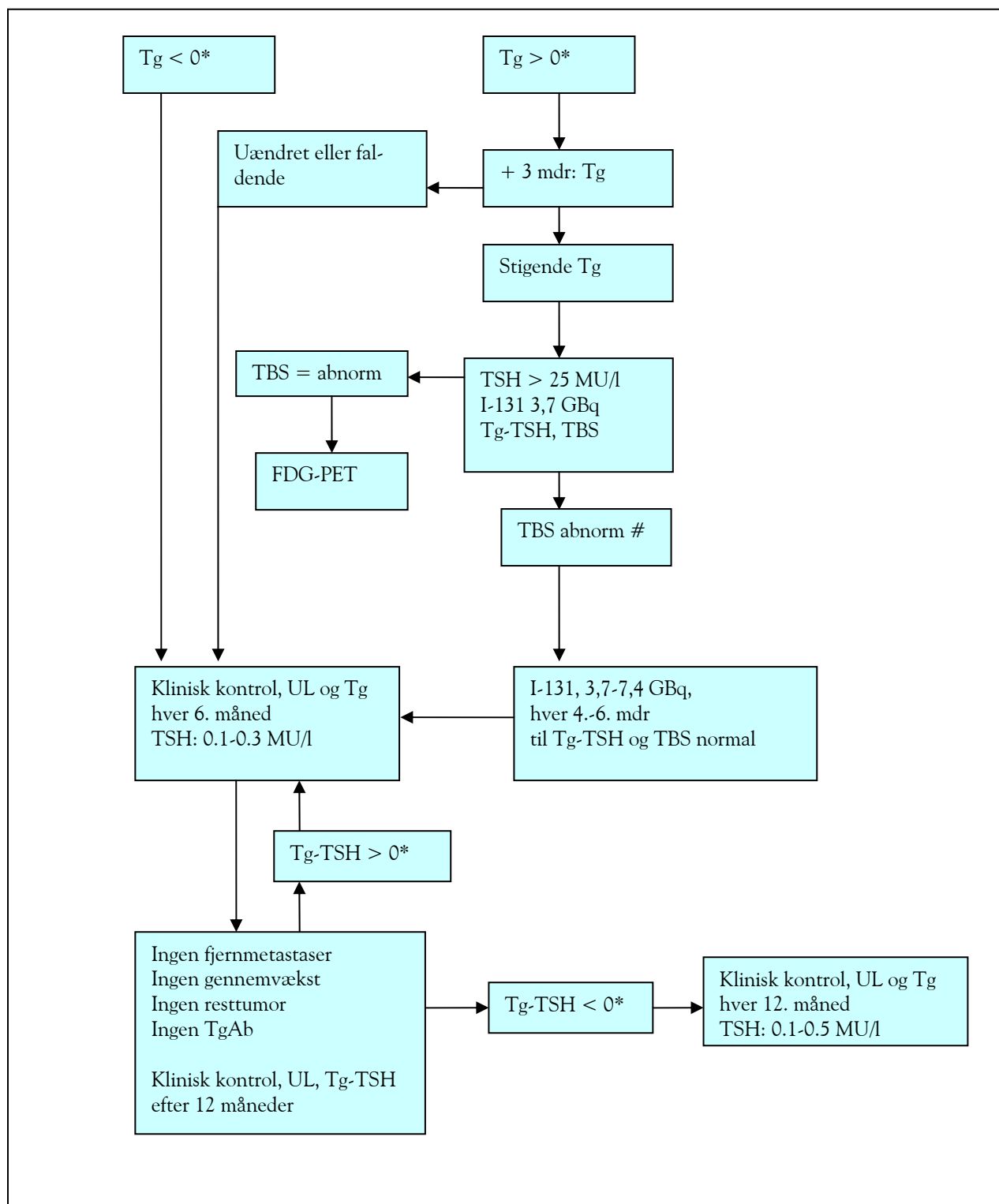
Ved fortsat stigning i Tg behandles patienten med I-131 3,7 GBq under TSH stimulation og der foretages efter 3-7 dage TBS. Der suppleres med UL af halsen.

Ved påvisning af metastatiske manifestationer vurderes om de kan fjernes kirurgisk. Efter et eventuelt kirurgisk indgreb overgår patienten til klinisk- og biokemisk kontrol.

Ved påvisning af metastatiske manifestationer der ikke kan fjernes kirurgisk, behandles med I-131 hver 4-6 måned i doser på 3,7 – 7,4 GBq efter individuel vurdering (se side 41).

Hos patienter hvor der ikke påvises opladning ved TBS foretages følgende billeddiagnostisk udredning:

- FDG-PET/PET-CT
- CT/MR af thorax



Figur 3. Flowdiagram for kontroller efter afsluttet primærbehandling af patienter med papillært eller follikulært thyreoideakarcinom når strategi med TSH stimulation anvendes.

Tg-TSH betyder Tg-måling under TSH-stimulation.

* 0 Angiver den lokale detektionsgrænse for Tg (se også side 29).

Kirurgisk tilgængelige metastaser opereres

Kontrol af patienter behandlet for papillært mikrokarcinom

Det anbefales, at patienter med mikrokarcinom henvises til det regionale center for behandling af thyreoideacancer med henblik på klinisk undersøgelse, UL af halsen og registrering til DATHYRCA. Radikalt opererede unifokale papillære mikrokarcinomer uden metastaser bør kontrolleres en gang om året i mindst to år ved onkologisk center og siden følges i endokrin-medicinsk regi eller hos egen læge. Disse patienter skal ikke sættes i suppressionsbehandling, men blot substitueres i passende omfang. Et TSH niveau lavt i normalområdet er passende. Ved multifokal sygdom sker opfølgningen efter samme retningslinier, som ved de øvrige tilfælde af papillært og follikulært karcinom.

Rekombinant human thyreoidea stimulerende hormon (rhTSH)

Som tidligere anført foreligger ingen videnskabelige studier, som dokumenterer signifikant øget overlevelse efter anvendelse af rhTSH i opfølgningen af patienter med papillært eller follikulært thyreoideakarcinom. Imidlertid tyder undersøgelser på en hurtigere påvisning af recidiverende sygdom (148). Flere førende specialister og centre anbefaler anvendelse af rhTSH som led i opfølgningen af papillære og follikulære lavrisiko patienter (146;147). Anvendelse af TSH stimulation i forbindelse med Tg-måling har ikke været rutine i Danmark. Aktuelle guidelines åbner mulighed for denne strategi. RhTSH er godkendt til diagnostiske procedurer. Dokumenteret effekt af I-131 behandling under dække af rhTSH savnes (84), men der foregår aktuelt studier med henblik på klarlægning af dette område. I DATHYRCA er der gjort mulighed for registrering af basale data omkring anvendelse af rhTSH.

Medullært karcinom

Mutationsundersøgelse

Når den histologiske undersøgelse har bekræftet forekomsten af medullær thyreoideacancer (MTC), skal en blodprøve udtages med henblik på påvisning af mutationer i RET-genet. Disse analyser foregår på Rigshospitalet eller Århus Sygehus, Tage-Hansens Gade. Afdelinger som opererer medullær thyreoideacancer bør have en instruks for fremsending af blodprøver til analyse. Med hensyn til konsekvenser af den genetiske undersøgelse se side 47.

Kontrol af patienter behandlet for ikke arvelig medullær thyreoideacancer

Både den normale og den maligne C-celle producerer calcitonin som typisk bestemmes ved en radio-immuno-assay. S-calcitonin kan derfor bruges såvel ved den primære diagnostik af medullære thyreoideakarcinomer som i opfølgningen af behandlede patienter. Man skal her være opmærksom på, at S-calcitonin kan være forhøjet, uden at der er påviselig sygdomsaktivitet. 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 forandringer (NCCN). 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:

- pmol/l x 3,418 x (1/1000) → µg/l
- ng/l x (1/1000) → µg/l

Ved registrering til DATHYRCA sker omregning til µg/l automatisk, idet den relevante en-

hed skal testes.

Første postoperative kontrol

Tre måneder postoperativt skal der foretages opfølgende kontrol som indbefatter:

- Anamnese
- Palpation af hals
- Laryngoskopi (ved mistanke om recurrensparese)
- Blodprøver (gerne taget før konsultationen)
 - S-calcitonin
 - S-TSH
 - T4
 - T3-test
 - S-calcium ved hypoparathyreoidisme
 - Eventuelt CEA
- Eventuel UL af hals
- Registrering til DATHYRCA

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

- Værdier under øvre normalgrænse er tilfredsstillende og tyder på radikal operation. Nogle anbefaler stimulationstest (pentagastrin) af disse patienter og ved patologisk stigning en efterfølgende billeddiagnostisk udredning med henblik på visualisering af operabel resttumor/recidiv. Chansen for påvisning af dette må dog betragtes som minimal set i lyset af den lave basale S-calcitonin-værdi, som indikerer en meget ringe tumorbyrde (AAE/AAES). Rutinemæssig anvendelse af stimulationstest anbefales derfor ikke i den ovenfor skitserede situation.
- Værdier over øvre normalgrænse bør føre til at en ny calcitonin værdi tages 2 mdr. senere. Hvis denne er stigende udredes med supplerende billeddiagnostik:
 - UL af hals.
 - CT af thorax og abdomen.
 - MIBG og/eller Octreoskintigrafi
 - Hvis ikke ovenstående visualiserer resttumor/recidiv bør FDG-PET/CT udføres.

Hvis operabel resttumor/recidiv påvises, udføres operation. Hvis ikke-operabel resttumor/recidiv påvises, overvejes andre behandlingsmuligheder, eventuelt strålebehandling (se side 34). 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 karcinomyper. Dvs. at kontrollerne bør foregå i hospitals-regi 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.

Følgende 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
 - T4
 - T3-test
 - S-calcium ved hypoparathyroidisme
 - Eventuelt CEA
- Eventuel UL af hals
- Registrering til DATHYRCA

Bemærk at billeddiagnostisk gennemgang kun er indiceret ved:

- En klar stigning i S-calcitonin i forhold til basalniveau
- Klinisk mistanke om recidiv (palpationsfund m.v.)

Stimulationstest har ingen plads hos patienter med forhøjet basalt S-calcitonin (NCCN).

Kontrol af patienter med arvelig medullær thyreoideacancer

Med hensyn til genetisk udredning og familierådgivning se side 47.

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

- Patienter med MEN 2A skal en gang årligt have foretaget screening for
 - Fæokromocytom (urinundersøgelse for katekolaminer)
 - Hyperparathyroidisme (S-calcium)
- Patienter med MEN 2B skal en gang årligt screenes for fæokromocytom
- Ved kliniske kontroller bør suppleres med blodtryksmåling
- Hvis patienten afsluttes fra onkologisk center bør patienterne følges livslangt i endokrinmedicinsk regi

Udifferetieret karcinom

Denne patientgruppe følges med samme tidsintervaller, som de øvrige typer. Understøttende behandling gives i det omfang, det er nødvendigt.

Suppressions og substitutionsbehandling

Ekspimentelle data viser, at proliferationen af de follikulære epitelceller i thyreoidea er TSH afhængig (71). Kliniske studier har vist vækst af metastaser under pausering med thyreoideahormon og skrumpning efter fornyet opstart af behandlingen. Endvidere er det blevet demonstreret, at recidivforekomst og cancerrelateret dødelighed kan reduceres ved suppression af TSH (71;119;149;150). TSH reguleres i et feed back system (hypofyse-thyreoidea akse) og et højt niveau af thyreoideahormon kan således hæmme produktionen af TSH.

Da kun de follikulære epitelceller er påvirkelige af TSH-niveauet tjener det ikke noget formål at starte suppressionsbehandling af patienter med medullær thyreoideacancer. Det samme gør

sig gældende for de udifferentierede karcinomer, der på trods af deres formodede relation til det follikulære epitel, ikke reagerer på suppressionsbehandling. Det skal derfor understreges, at medullære og udifferentierede thyreoideakarcinomer ikke skal sættes i suppressionsbehandling, men blot substitueres til normalt TSH-niveau.

Hos patienter med papillære og follikulære karcinomer har behandlingen med thyreoideahormon (levothyroxin eller liothyronin) således to formål, nemlig at substituere den normale produktion af T3 og T4, men også at supprimere produktionen af TSH.

I forbindelse med I-131 behandling er det rationelt at anvende liothyronin (Liothyronin®) pga. den kortere halveringstid. Halveringstiden for dette stof er 1 døgn i modsætning til 7 døgn ved levothyroxin (Eltroxin®). Først efter 6 x halveringstiden vil TSH være i passende niveau (> 25 mU/L) til behandling med I-131. Efter afsluttet I-131 behandling gives levothyroxin. TSH og T4 vil dog først være i steady state efter 6 uger.

Suppressionsdosis

Voksne: Liothyronin (Liothyronin®) gives i doser på 60-100 µg/dag fordelt på 3-4 doser.

Levothyroxin (Eltroxin®) gives i doser på 150-300 µg/dag som en daglig dosis

Kontrol af S-TSH med 6-8 ugers mellemrum mhp. dosisjustering (2 uger under liothyronin) efter dosisjustering. S-TSH tilstræbes at ligge under 0,3 MU/l. S-TSH bør dog være måleligt med et 3. generationsassay for ikke at oversupprimere patienten.

Hos patienter, som primært er radikalt behandlet efter operation og I-131 og hvor der ved kontrol 12 måneder efter afsluttet behandling findes umåleligt S-Tg under TSH-stimulation, kan der stiles mod et S-TSH niveau mellem 0,1-0,5 MU/l. Thyreotoksiske symptomer (diarre, tremor m.m.) kan i enkelte tilfælde betyde, at man må acceptere et højere TSH-niveau.

Børn: Liothyronin (Liothyronin®) 1 µg/kg/dag fordelt på 2-3 doser.
Til patienter under 1 år gives levothyroxin (Eltroxin®) 15-18 µg/kg/dag i en dosis. Patienter fra 1-15 år 4-8 µg/kg/dag i en dosis.

Kontrol af S-TSH med 6-8 ugers mellemrum mhp. dosisjustering. S-TSH tilstræbes at ligge på 0,3 MU/l eller derunder og som hos voksne kan niveauet hæves til 0,1-0,5 MU/l, hos de patienter, som ved stimuleret Tg-måling er fundet uden tegn på sygdom 12 måneder efter afsluttet primærbehandling.

Substitutionsdosis

Voksne: Liothyronin (Liothyronin®) gives i doser på 40-60 µg/dag fordelt på 2-3 doser.

Levothyroxin (Eltroxin®) gives i en dosis på 100-200 µg/dag som en daglig dosis. S-TSH skal ligge lavt i normalområdet.

Børn: Liothyronin (Liothyronin®) 1 µg/kg/dag i 2-3 doser.

Alle patienter behandlet for papillært eller follikulært thyreoideakarcinom skal sættes i suppressionsbehandling med T3- eller T4-præparat, undtagen dem med unifokalt papillært thyreoideakarcinom ≤ 10 mm uden metastaser (se side 42). Sidstnævnte skal blot substitueres i det omfang det er nødvendigt.

Behandlingen iværksættes med levothyroxin (Eltroxin®), idet liothyronin (Liothyronin®) kun anvendes såfremt man står overfor en snarlig pausering, måske i forbindelse med planlagt I-131 behandling.

GENETISK UDREDNING OG BEHANDLING AF ARVELIG MEDULLÆR THYREOIDEACANCER

Baggrund

I Danmark diagnosticeres 8-10 nye tilfælde af medullær thyreoideacancer (MTC) om året (DATHYRCA). Ca. 20% af disse er af arvelig type. Tidligere medførte alle nye tilfælde af MTC iværksættelse af familieudredning med pentagastrintest. Denne blev gentaget hvert andet år, indtil 40-50 års alderen, idet man ikke forventede, at canceren ville debutere efter denne alder (12). Alt i alt et stort arbejde for de involverede afdelinger, men også et voldsomt psykisk pres at leve under, for de mange førstegradsslægtninge.

Adskillige års arbejde med udredning af de genetiske forhold har båret frugt. Eng et al. (151) og Donis Keller et al. (152) påviste i 1993, at både MEN-2A og hereditær MTC var forbundet med mutationer i exon 10 og 11 i RET-genet. Hofstra et al. (153) meddelte i 1994 om mutationer i RET-genet hos MEN-2B patienter. Samme år publicerede Lips et al. (154) en status over problemstillingen. Det blev konkluderet, at den diagnostiske specificitet var 100% ved påvisning af mutation i RET-genet og at falsk negative tilfælde ikke forekommer. Det genetiske udredningsarbejde er blevet yderligere udviklet, og i dag ved man, at mutationer forbundet med MEN 2A og FMTC primært er lokaliseret i exon 10, 11 og 13, mens MEN 2B og nogle FMTC mutationer er placeret i exon 15 og 16 (NCCN). I en konsensusrapport vedrørende diagnostik og behandling af patienter med MEN beskrives det, at risikoen for MEN 2 ved ikke påvist mutation er mindre end 2 promille (155). På baggrund af de foreliggende undersøgelser må det konkluderes, at DNA-analyse af RET-genet i en blodprøve med stor sikkerhed kan afgøre, hvorvidt en patient med MTC har den sporadiske eller den arvelige type.

Konsekvenser

I de situationer, hvor DNA-analyse af RET-genet ikke kan påvise mutation, men familieanamnesen giver mistanke om hereditær sygdom og/eller der er påvist multiple foci af medullær cancer eller C-cellehyperplasi bør førstegradsslægtninge til patienten udredes med pentagastrintest og ultralydsundersøgelse af halsen.

Hvis der påvises mutation i RET-genet skal relevante familiemedlemmer indkaldes til information og rådgivning. Dette kan eventuelt foregå ved hospitalets genetiske afdeling. Alle førstegradsslægtninge vil blive tilbudt DNA-analyse af RET-genet. Hvis der påvises mutation hos en slægtning, skal vedkommende tilbydes operativ behandling (total thyreoidektomi og dissektion af præ- og paratracheale lymfeknuder). Den videre udredning og behandling skal tilpasses i det nødvendige omfang (se afsnittet om kirurgisk behandling side 20).

Den nedre aldersgrænse for profylaktisk operativ behandling er et omdiskuteret emne. I overensstemmelse med de retningslinier, der er anført i den danske klaringsrapport for multipel endokrin neoplasi (156) anbefales profylaktisk kirurgisk behandling i 5–6 års alderen for MEN 2A og isoleret familiær medullær thyreoideacancer og i 6–12 måneders alderen for MEN 2B. Erfaringen med profylaktisk thyreoidektomi hos børn er stadig minimal i Danmark. I familier med kendt arvelig medullær thyreoideacancer er prænatal diagnostik et relevant dilemma. Risikoen for nedarvning af det mutante gen er 50%. Arbejdsgruppen mener, at den relevante rådgivning skal varetages af endokrinolog og/eller genetiker, og at beslutningen om prænatal diagnostik må afgøres i den enkelte situation.

Centrene på Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Århus Universitetshospital (År-

hus Sygehus, Tage-Hansens Gade) har speciel interesse for patienter med arvelig medullær thyreoideacancer, hvad enten det er som led i MEN 2A eller MEN 2B eller som den isolerede familiære type og vil derfor gerne tilbyde familierådgivning, behandling og opfølgning af denne patientgruppe.

REGISTRERING

Den 1. januar 1996 blev der oprettet en landsdækkende database for patienter med thyreoideacancer. Databaseen er bygget op omkring centrene for behandling af thyreoideacancer i landet (Rigshospitalet, Herlev/Gentofte, Odense, Århus og Ålborg). Registreringen foregår indenfor DAHANCA-regi (Danish Head and Neck Cancer Study Group) og er web baseret. Alle afdelinger, som behandler patienter med thyreoideacancer, har i henhold til Sundhedsstyrelsen pligt til at anmelde disse til DATHYRCA-databasen (Sundhedsstyrelsens retningslinier for lands- og landsdelsfunktioner). Via de onkologiske centre udfyldes relevante skemaer og patienterne registreres til den nationale database. Det tilstræbes, at der hvert andet år (ulige år) udfærdiges rapport om indberettede tilfælde. 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 thyreoideacancer behandlende centre i landet samt en udvalgt patolog, endokrinolog og nuklearmedicinere.

Skemaer, årsrapporter m.m. kan rekvireres hos

Overlæge, ph.d. Christian Godballe
Øre-Næse-Halskirurgisk Afdeling F
Odense Universitetshospital
5000 Odense C

Patienter med thyreoideacancer skal fortsat anmeldes til Cancer-registeret i henhold til gældende retningslinier.

REFERENCE-LISTE

1. Ain KB. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment, and therapy. *Endocrinol.Metab.Clin.North Am.* 1995;24:711-60.
2. 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;105:405-12.
3. 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, 1994:21.
4. 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;38:185-90.
5. Antonini P, Venuat AM, Caillou B, Berger R, Schlumberger M, Bernheim A et al. Cytogenetic studies on 19 papillary thyroid carcinomas. *Genes Chromosomes.Cancer* 1992;5:206-11.
6. Herrmann MA, Hay ID, Bartelt-DH J, Ritland SR, Dahl RJ, Grant CS et al. Cytogenetic and molecular genetic studies of follicular and papillary thyroid cancers. *J.Clin.Invest.* 1991;88:1596-604.
7. Franceschi S, Talamini R, Fassina A, Bidoli E. Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. *Tumori.* 1990;76:331-8.
8. Sozzi G, Bongarzone I, Miozzo M, Borrello MG, Blutti MG, Pilotti S et al. A t(10;17) translocation creates the RET/PTC2 chimeric transforming sequence in papillary thyroid carcinoma. *Genes Chromosomes.Cancer* 1994;9:244-50.
9. Williams ED. The epidemiology of thyroid cancer. *Ann.Radiol.Paris.* 1977;20:722-4.
10. 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.
11. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol.Metab.Clin.North Am.* 1995;24:761-801.
12. Hansen HS. [Medullary thyroid cancer--screening]
Medullaer thyreoideacancer--screening. *Ugeskr.Laeger* 1994;156:3893-6.
13. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine Baltimore.* 1968;47:371-409.
14. Khairi MR, Dexter RN, Burzynski NJ, Johnston CC, Jr. Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: multiple endocrine neoplasia type 3. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:89-112.
15. Hedinger C. Histological typing of thyroid tumours, Second edition ed. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer Verlag, 1988:1-18.
16. Demeter JG, De JS, Lawrence AM, Paloyan E. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery* 1991;110:956-61.
17. 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;66:321-30.
18. Godballe C, Asschenfeldt P, Jorgensen KE, Bastholt L, Clausen PP, Hansen TP et al. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinomas: p53 expression is a significant indicator of prognosis. *Laryngoscope* 1998;108:243-9.
 19. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van GH 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;15:1033-41.
 20. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
 21. 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;102:1088-95.
 22. Godballe, C. Thyroid carcinoma: Clinical aspects and prognostic factors in a Danish series. 1-149. 16-1-1998. Faculty of Health Sciences, Odense University, Denmark.
Ref Type: Thesis/Dissertation
 23. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1990;71:414-24.
 24. Livolsi, V. A. Surgical pathology of the thyroid. Major problems in pathology. 22. 1990. Philadelphia, WB Saunders Co.
Ref Type: Generic
 25. 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;54:535-40.
 26. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. *Semin.Diagn.Pathol.* 1985;2:101-22.
 27. 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;10:246-55.
 28. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma". *Am.J.Surg.Pathol.* 1984;8:655-68.
 29. Harach HR, Bergholm U. Medullary (C cell) carcinoma of the thyroid with features of follicular oxyphilic cell tumours. *Histopathology* 1988;13:645-56.
 30. Civantos F, Albores-Saavedra J, Nadji M, Morales AR. Clear cell variant of thyroid carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 1984;8:187-92.
 31. Schroder S, Bocker W. Clear-cell carcinomas of thyroid gland: a clinicopathological study of 13 cases. *Histopathology* 1986;10:75-89.
 32. Flynn SD, Forman BH, Stewart AF, Kinder BK. Poorly differentiated ("insular") carcinoma of the thyroid gland: an aggressive subset of differentiated thyroid neoplasms. *Surgery* 1988;104:963-70.
 33. Pilotti S, Collini P, Mariani L, Placucci M, Bongarzone I, Vigneri P et al. Insular carcinoma: a distinct de novo entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. *Am.J.Surg.Pathol.* 1997;21:1466-73.

34. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinico-pathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805-28.
35. Hubert-JP J, Kiernan PD, Beahrs OH, McConahey WM, Woolner LB. Occult papillary carcinoma of the thyroid. *Arch.Surg.* 1980;115:394-8.
36. Strate SM, Lee EL, Childers JH. Occult papillary carcinoma of the thyroid with distant metastases. *Cancer* 1984;54:1093-100.
37. 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;54:90-3.
38. Chem KT, Rosai J. Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. *Am.J.Surg.Pathol.* 1977;1:123-30.
39. 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;7:809-17.
40. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases [see comments]. *Am.J.Surg.Pathol.* 1989;13:1041-9.
41. Schroder S, Bay V, Dumke K, Kremens B, Muller GH, Bocker W et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. S-100 protein immunocytochemistry and prognosis [see comments]. *Virchows Arch.A.Pathol.Anat.Histopathol.* 1990;416:367-71.
42. 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;12:22-7.
43. Fonseca E, Sobrinho SM. Diagnostic problems in differentiated carcinomas of the thyroid. *Pathol.Res.Pract.* 1995;191:318-31.
44. 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;20:964-74.
45. 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.
46. Sobrinho SM, Nesland JM, Johannessen JV. Columnar-cell carcinoma. Another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. *Am.J.Clin.Pathol.* 1988;89:264-7.
47. Bussolati G, Papotti M, Pagani A. Diagnostic problems in medullary carcinoma of the thyroid. *Pathol.Res.Pract.* 1995;191:332-44.
48. Bergholm U, Adami HO, Auer G, Bergstrom R, Backdahl M, Grimelius L 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;64:135-42.
49. Hazard JB. The C cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A review. *Am.J.Pathol.* 1977;88:213-50.
50. Schroder S, Bocker W, Baisch H, Burk CG, Arps H, Meiners I et al. Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content. *Cancer* 1988;61:806-16.

51. Beerman H, Rigaud C, Bogomoletz WV, Hollander H, Veldhuizen RW. Melanin production in black medullary thyroid carcinoma (MTC). *Histopathology* 1990;16:227-33.
52. 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;417:267-71.
53. Harach HR, Bergholm U. Medullary (C cell) carcinoma of the thyroid with features of follicular oxyphilic cell tumours. *Histopathology* 1988;13:645-56.
54. Landon G, Ordonez NG. Clear cell variant of medullary carcinoma of the thyroid. *Hum.Pathol.* 1985;16:844-7.
55. Franssila KO, Harach HR, Wasenius VM. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 1984;8:847-60.
56. Katoh R, Sugai T, Ono S, Takayama K, Tomichi N, Kurihara H et al. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1990;65:2020-7.
57. 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. *Hum.Pathol.* 1995;26:1099-108.
58. Simpson WJ, Carruthers J. Squamous cell carcinoma of the thyroid gland. *Am.J.Surg.* 1988;156:44-6.
59. 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.
60. Zahradka W, Spiesecke B. [Primary squamous cell cancer of the thyroid] Primares Plattenepithelkarzinom der Schilddrüse. *Z.Gesamte Inn.Med.* 1989;44:562-3.
61. Williams ED. Malignant lymphoma of the thyroid. *Clin.Endocrinol.Metab* 1981;10:379-89.
62. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N.Engl.J.Med.* 1985;312:601-4.
63. 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;15:218-28.
64. Livolsi VA. Mixed thyroid carcinoma: a real entity? *Lab.Invest.* 1987;57:237-9.
65. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, Noguchi M, Ishizaki T. Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic variant of medullary thyroid carcinoma. *Mod.Pathol.* 1996;9:631-5.
66. Harrison DF. Thyroid gland in the management of laryngopharyngeal cancer. *Arch.Otolaryngol.* 1973;97:301-2.
67. Matias G, X, LaGuette 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;21:754-62.
68. TNM classification of malignant tumours, 6 ed. Wiley, 2002.
69. Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedus L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. *Clin.Endocrinol.Oxf* 1999;50:357-63.

70. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:1764-71.
71. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Paris: Éditions Nucléon, 2003:1-317.
72. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 1993;328:553-9.
73. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr.Rev.* 2003;24:102-32.
74. Hamburger JI. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1994;79:335-9.
75. Raber W, Kaserer K, Niederle B, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients. *Thyroid* 2000;10:709-12.
76. Christensen L, Blichert-Toft M, Brandt M, Lange M, Sneppen SB, Ravnsbaek J et al. Thyroperoxidase (TPO) immunostaining of the solitary cold thyroid nodule. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 2000;53:161-9.
77. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001;357:1644-50.
78. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg.* 1981;3:297-322.
79. Cases JA, Surks MI. The changing role of scintigraphy in the evaluation of thyroid nodules. *Semin.Nucl.Med.* 2000;30:81-7.
80. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001;11:73-80.
81. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2004;89:163-8.
82. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch.Intern.Med.* 1996;156:2165-72.
83. Redding AH, Levine SN, Fowler MR. Normal preoperative calcitonin levels do not always exclude medullary thyroid carcinoma in patients with large palpable thyroid masses. *Thyroid* 2000;10:919-22.
84. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501-11.
85. 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;114:1050-7.
86. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1993;72:2680-5.
87. Herrera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR et al. Hurthle cell (oxyphilic) papillary

- thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J.Surg.* 1992;16:669-74.
88. 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;25:803-11.
 89. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno BG, Caillou B et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience [see comments]. *Cancer* 1998;83:553-9.
 90. 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;36:1469-75.
 91. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992;112:1139-46.
 92. Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. *Thyroid* 1995;5:407-24.
 93. Zedenius J, Wadstrom C, Delbridge L. Routine autotransplantation of at least one parathyroid gland during total thyroidectomy may reduce permanent hypoparathyroidism to zero. *Aust.N.Z.J.Surg.* 1999;69:794-7.
 94. Kikumori T, Imai T, Tanaka Y, Oiwa M, Mase T, Funahashi H. Parathyroid autotransplantation with total thyroidectomy for thyroid carcinoma: long-term follow-up of grafted parathyroid function. *Surgery* 1999;125:504-8.
 95. Clark OH, Levin K, Zeng QH, Greenspan FS, Siperstein A. Thyroid cancer: the case for total thyroidectomy. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.* 1988;24:305-13.
 96. Sorensen EW, Kirkegaard J. [Complications after surgical treatment of malign thyroid diseases] Komplikationer ved kirurgisk behandling af maligne thyreoidealidelser. *Ugeskr.Laeger* 1995;157:5975-9.
 97. Cheah WK, Arici C, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Complications of neck dissection for thyroid cancer. *World J.Surg.* 2002;26:1013-6.
 98. al Suliman NN, Rytto NF, Qvist N, Blichert-Toft M, Graversen HP. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. *Eur.J.Surg.* 1997;163:13-20.
 99. Lynnerup TH, Wamberg PA, Axelsson CK. [Thyroid gland surgery in a teaching department of parenchymal surgery. Quality control and perspectives based on a 10-year material] Thyreoideaoperationer i en organkirurgisk uddannelsesafdeling. Kvalitetskontrol og perspektiver på basis af et tiarsmateriale. *Ugeskr.Laeger* 1995;157:5971-4.
 100. Kovalic JJ, Grigsby PW, Slessinger E. The relationship of clinical factors and radiation exposure rates from iodine-131 treated thyroid carcinoma patients. *Med.Dosim.* 1990;15:209-15.
 101. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N.Engl.J.Med.* 1997;337:888-96.
 102. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J.Surg.* 1994;18:123-30.
 103. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann.Intern.Med.* 1998;129:622-7.

104. Chen H, Udelsman R. Papillary thyroid carcinoma: justification for total thyroidectomy and management of lymph node metastases. *Surg.Oncol.Clin.N.Am.* 1998;7:645-63.
105. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1990;71:414-24.
106. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1992;75:714-20.
107. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Trans.Am.Clin.Climatol.Assoc.* 1994;106:151-68.
108. Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1988;14:1063-75.
109. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:794-804.
110. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J.Nucl.Med.* 1996;37:598-605.
111. Haggerty MF, Murphy TM. Metastatic anaplastic thyroid carcinoma to the right ventricle of the heart. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1990;155:1136.
112. Siddiqi A, Foley RR, Britton KE, Sibtain A, Plowman PN, Grossman AB et al. The role of 123I-diagnostic imaging in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to 131I-scanning: avoidance of negative therapeutic uptake due to stunning. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 2001;55:515-21.
113. Brierley J, Maxon HR. *Thyroid Cancer*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1998:285-317.
114. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273-6.
115. Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J. Influence of triiodothyronine withdrawal time on 131I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1980;50:734-9.
116. Sundhedsstyrelsen. Bekendtgørelse om anvendelse af åbne radioaktive kilder på sygehuse, laboratorier mv. 23-10-2000.
Ref Type: Statute
117. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA 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;83:1121-7.
118. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001;86:5686-90.
119. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001;86:1447-63.
120. Baudin E, Do CC, 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;88:1107-11.

121. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C 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;88:3668-73.
122. Goolden AW, Kam KC, Fitzpatrick ML, Munro AJ. Oedema of the neck after ablation of the thyroid with radioactive iodine. *Br.J.Radiol.* 1986;59:583-6.
123. Cerletty JM, Listwan WJ. Hyperthyroidism due to functioning metastatic thyroid carcinoma. Precipitation of thyroid storm with therapeutic radioactive iodine. *JAMA* 1979;242:269-70.
124. Allweiss P, Braunstein GD, Katz A, Waxman A. Sialadenitis following I-131 therapy for thyroid carcinoma: concise communication. *J.Nucl.Med.* 1984;25:755-8.
125. Malpani BL, Samuel AM, Ray S. Quantification of salivary gland function in thyroid cancer patients treated with radioiodine. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1996;35:535-40.
126. Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. *Clin.Endocrinol.Metab* 1980;9:383-404.
127. Keldsen N, Mortensen BT, Hansen HS. Haematological effects from radioiodine treatment of thyroid carcinoma. *Acta Oncol.* 1990;29:1035-9.
128. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with 131I for thyroid cancer. *J.Nucl.Med.* 1976;17:460-4.
129. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francesc C, Couette JE et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J.Nucl.Med.* 1996;37:606-12.
130. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ, Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N.Engl.J.Med.* 1999;340:424-9.
131. Romijn JA, Smit JW, Lamberts SW. Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy. *Eur.J.Endocrinol.* 2003;149:91-7.
132. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J.Nucl.Med.* 1995;36:21-7.
133. Brincker H, Hansen HS, Andersen AP. Induction of leukemia by 131-I treatment of thyroid carcinoma. *Br.J.Cancer* 1973;28:232-7.
134. Pochin EE. Letter: Alcohol and cancer of breast and thyroid. *Lancet* 1976;1:1137.
135. Hall P, Holm LE, Lundell G. Second primary tumors following thyroid cancer. A Swedish record-linkage study. *Acta Oncol.* 1990;29:869-73.
136. Harmer CL. External beam radiotherapy for thyroid cancer. *Ann.Radiol.(Paris)* 1977;20:791-800.
137. Sheline GE, Galante M, Lindsay S. Radiation therapy in the control of persistent thyroid cancer. *Am.J.Roentgenol.Radium.Ther.Nucl.Med.* 1966;97:923-30.
138. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid

- cancers. *Cancer* 1985;55:2062-71.
139. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Muller SP, Stuben G, Sauerwein W et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 1996;77:172-80.
 140. Saad MF, Guido JJ, Samaan NA. Radioactive iodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1983;57:124-8.
 141. Rasmusson B, Hansen HS. Treatment of medullary carcinoma of the thyroid. Value of calcitonin as tumour marker. *Acta Radiol.Oncol.Radiat.Phys.Biol.* 1979;18:521-34.
 142. Tennvall, J., Lundell, G., Wahlberg, P., and Wallin, G. Combined Doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on three consecutive protocols. 23. 2000. Aarhus, Denmark.
Ref Type: Conference Proceeding
 143. Merrick Y, Hansen HS. Thyroid cancer in children and adolescents in Denmark. *Eur.J.Surg.Oncol.* 1989;15:49-53.
 144. Pacini F, Lari R, Mazzeo S, Grasso L, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 1985;23:405-11.
 145. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1999;84:3877-85.
 146. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur.J.Endocrinol.* 2004;150:105-12.
 147. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2003;88:1433-41.
 148. Tolaney, S and Ladenson, P. W. Use of recombinant TSH in thyroid disease: An evidence-based review. *Thyroid International* 5, 1-17. 2003. Darmstadt, Germany, Merck KGaA.
Ref Type: Magazine Article
 149. Clark OH. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. *World J.Surg.* 1981;5:39-47.
 150. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8:737-44.
 151. Eng C, Smith DP, Mulligan LM, Nagai MA, Healey CS, Ponder MA et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours [published erratum appears in *Hum Mol Genet* 1994 Apr;3(4):686]. *Hum.Mol.Genet.* 1994;3:237-41.
 152. Donis KH, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum.Mol.Genet.* 1993;2:851-6.
 153. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y 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;367:375-6.

154. Lips CJ, Landsvater RM, Hoppener JW, Geerdink RA, Blijham G, van VJ et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 1994;331:828-35.
155. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001;86:5658-71.
156. Andersen, P. H., Kroustrup, J. P., Feldt-Rasmussen, U. F., Hangaard, J., and Brixen, K. Multipel endokrin neoplasi. Andersen, P. H., Kroustrup, J. P., Feldt-Rasmussen, U. F., Hangaard, J., and Brixen, K. 1-12. 2002. København, Lægeforeningens Forlag. Klaringsrapport.
Ref Type: Report