

Kliniske retningslinier for behandling af thyreoidacancer

i

Danmark

DATHYRCAGRUPPEN
DAHANCA
Juni 2009

FORORD	5
ARBEJDSGRUPPER	6
INDLEDNING	7
PATOLOGI	9
HISTOLOGISKE TYPER	9
<i>Follikulært karcinom</i>	9
<i>Papillært karcinom</i>	9
<i>Medullært karcinom</i>	10
<i>Lavt differentieret (insular) karcinom</i>	10
<i>Udifferentieret karcinom</i>	10
<i>Andre karcinomer</i>	11
<i>Non-epiteliale tumorer</i>	11
<i>Malignt lymfom</i>	11
<i>Blandede tumorer</i>	11
<i>Sekundære tumorer</i>	11
<i>Uklassificerbare tumorer</i>	11
UDSKÆRING OG BESKRIVELSE	11
TNM-KLASSIFIKATION	13
DIAGNOSTISK PROCES VED BEGRUNDET KLINISK MISTANKE OM THYROIDEACANCER	14
UDREDNINGEN I KRÆFTPAKKE FORLØB	15
KIRURGISK BEHANDLING AF T-POSITION	16
PAPILLÆRE OG FOLLIKULÆRE KARCINOMER (DIFFERENTIEREDE KARCINOMER)	16
<i>Prognostiske faktorer og lavrisikogruppe</i>	16
<i>Papillære mikrokarcinomer</i>	16
MEDULLÆRE KARCINOMER	17
UDIFFERENTIERET (ANAPLASTISK) THYROIDEAKARCINOM	17
ANDRE CANCERTYPER	17
KIRURGI I RELATION TIL NÆRLIGGENDE STRUKTURER PÅ HALSEN	18
<i>Glandulae parathyroideae</i>	18
<i>Nervus laryngeus recurrens og nervus laryngeus superior</i>	18
KIRURGI VED INDVÆKST I LARYNX/TRACHEA/OESOPHAGUS	18
KIRURGISK BEHANDLING AF N-POSITION	20
PAPILLÆRT KARCINOM	20
FOLLIKULÆRT KARCINOM	20
MEDULLÆRT KARCINOM	20
UDIFFERENTIERET KARCINOM	21
KARCINOM SOM TILFÆLDIGT FUND I FORBINDELSE MED HEMITHYROIDEKTOMI	21
SUSPEKT FNA	21
OPERATIONSKOMPLIKATIONER	22
POSTOPERATIV HYPOCALCÆMI	22
<i>Monitorering</i>	22

<i>Behandling</i>	23
SKADE PÅ NERVUS LARYNGEUS RECURRENS	23
SKADE PÅ NERVUS LARYNGEUS SUPERIOR (RAMUS EXTERNUS)	23
KOMPLIKATIONER RELATERET TIL HALSDISSEKTION	24
<i>Nervelæsioner</i>	24
<i>Læsion af ductus thoracicus</i>	24
RADIOAKTIV JODBEHANDLING AF PAPILLÆRE OG FOLLIKULÆRE KARCINOMER (DIFFERENTIEREDE KARCINOMER)	25
HVEM SKAL BEHANDLES?	25
EFFEKT AF RADIOJODBEHANDLING EFTER PRIMÆR KIRURGISK INTERVENTION	25
EFFEKT AF RADIOJODBEHANDLING FOR METASTASERENDE SYGDOM	26
RADIOFYSIK	26
FARMAKOKINETIK	26
FORHOLDSREGLER I FORBINDELSE MED I-131	26
<i>Jodfattig diæt</i>	26
PRAKTISK GENNEMFØRELSE AF BEHANDLING MED I-131	27
<i>Graviditet og amning</i>	27
<i>TSH skal være højt!</i>	27
<i>Rekombinant human thyroidea stimulerende hormon (rhTSH)</i>	27
<i>Dosering af Jod-131</i>	27
<i>Skintigrafi på terapidosis</i>	28
<i>Strategi efter ablationsbehandling</i>	28
TOKSICITET AF I-131	28
<i>Akutte komplikationer</i>	28
<i>Kvalme/opkastning</i>	28
<i>Akut sialoadenitis</i>	29
<i>Knoglemarvssuppression</i>	29
<i>Infertilitet og teratogenicitet</i>	29
<i>Sekundær malign sygdom</i>	29
FORHOLDSREGLER VED AKUT OPERATION ELLER DØD EFTER BEHANDLING MED I-131	29
<i>Akut operation eller obduktion</i>	29
<i>Begravelse/kremation</i>	30
FORHOLDSREGLER VED UHELD EFTER RADIOJODBEHANDLING AF PATIENT	30
EKSTERN STRÅLEBEHANDLING	31
EKSTERN BESTRÅLING AF PAPILLÆRE OG FOLLIKULÆRE KARCINOMER	31
<i>Kurativ bestråling</i>	31
<i>Indikationer</i>	31
<i>Target og fraktionering</i>	31
<i>Palliativ bestråling</i>	31
EKSTERN STRÅLEBEHANDLING AF ONKOCYTÆRT KARCINOM	32
EKSTERN STRÅLEBEHANDLING AF MEDULLÆRT KARCINOM	32
EKSTERN STRÅLEBEHANDLING AF UDIFFERENTIERET KARCINOM	32
THYROGLOBULIN (TG)	33
KONTROL EFTER AFSLUTTET BEHANDLING	35
PAPILLÆRT OG FOLLIKULÆRT KARCINOM	35
<i>Strategi under follow-up</i>	35
<i>Papillært mikrokarcinom</i>	36
IKKE ARVELIG MEDULLÆR THYROIDEACANCER	36

<i>Første postoperative kontrol</i>	36
<i>Følgende postoperative kontroller</i>	37
ARVELIG MEDULLÆR THYROIDEACANCER.....	37
UDIfferentieret karcinom.....	38
SUPPRESSIONS OG SUBSTITUTIONSBEHANDLING	38
<i>Suppressionsdosis</i>	38
<i>Substitutionsdosis</i>	39
BEHANDLING AF PERSISTERENDE SYGDOM ELLER RECIDIV	40
PAPILLÆRT OG FOLLIKULÆRT KARCINOM.....	40
<i>Behandling af lokoregionalt recidiv</i>	40
<i>Koordineret kirurgi og radiojodbehandling</i>	41
<i>Mediastinale lymfeknudemetastaser</i>	41
MEDULLÆRT KARCINOM.....	41
METASTASERENDE SYGDOM IKKE TILGÆNGELIGT FOR OPERATION.....	42
<i>Motesanib (AMG 706)</i>	42
<i>Zactima</i>	42
<i>XLI84</i>	42
GENETISK UDREDNING OG BEHANDLING AF ARVELIG MEDULLÆR THYROIDEACANCER	43
BAGGRUND.....	43
KONSEKVENSER.....	43
REGISTRERING.....	44
PATIENTINFORMATION	45
HVAD ER SKJOLDBRUSKKIRTELKRÆFT.....	45
MULIGE ÅRSAGER TIL SKJOLDBRUSKKIRTELKRÆFT.....	46
<i>Skjoldbruskkirtelkræft kan være arvelig</i>	46
SYMPTOMER	46
BEHANDLING	47
<i>Kirurgi</i>	47
<i>Radioaktiv jod-behandling</i>	47
<i>Strålebehandling</i>	48
<i>Hormonbehandling</i>	48
KONTROL OG PROGNOSE	49
EFTER AFSLUTTET BEHANDLING – NY HVERDAG.....	49
<i>Operationsbetingede</i>	50
<i>Betingede af radioaktiv jod-behandling (I-131)</i>	50
<i>Betingede af ekstern strålebehandling</i>	51
<i>Akutte bivirkninger</i>	51
<i>Senfølger</i>	51
HJEMMESIDER MED YDERLIGERE INFORMATION.....	51
REFERENCE-LISTE	53

FORORD

Thyroideacancer er en relativt sjælden lidelse, og der findes ikke væsentlige prospektive forskningsresultater inden for området. Derfor er diagnostik, behandling og opfølgning af disse patienter kontroversiel i flere henseender.

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

I forbindelse med implementeringen i 2005 blev det besluttet, at en revision skulle udføres inden for en kortere årrække. Dette arbejde er nu udført og har resulteret i dette sæt af kliniske retningslinier. Det oprindelige afsnit om udredning af "knuden i thyroidea" er redigeret bort, idet der henvises til "Kliniske retningslinier for udredning af knuden i glandula thyroidea", udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Thyroidea Selskab. Dette arbejde er vedhæftet som appendiks A.

De kliniske retningslinier er udarbejdet på baggrund af bidrag fra fem arbejdsgrupper, som hver især har forestået vurdering af relevant litteratur og udarbejdelse specifikke afsnit. Retningslinjerne er baseret på den relevante nyere litteratur inden for området og anbefalinger fra "The National Comprehensive Cancer Network" (NCCN - <http://www.nccn.com>), The British Thyroid Association (BTA - <http://www.british-thyroid-association.org/>), The American Thyroid Association (ATA - <http://www.thyroid.org/professionals/publications/guidelines.html>) og Laboratory Medicine Practice Guidelines (NACB - <http://www.nacb.org/>).

Manuskriptet skal til høring i Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Thyroidea 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 og vil blive peer reviewed af sagkyndige kolleger i Skandinavien. (AFSNIT REVIDERES EFTER PROCES)

ARBEJDSGRUPPER

Medlemmerne i de deltagende arbejdsgrupper fremgår af tabel I.

Diagnostik Christian Hjort Sørensen* Charlotte Strandberg Peter Oturai Leif Sørensen	HH-Kirurgi Radiologi Klinisk Fysiologi Radiologi	Gentofte Gentofte Rigshospitalet Århus
Patologi Katalin Kiss* Annelise Krogdahl Vera Timmermans	Patologi Patologi Patologi	Gentofte Odense Rigshospitalet
Kirurgi Ulrik Pedersen* Peer Christiansen Christian Hjort Sørensen Henrik Baymler Pedersen Thomas Frisch	HH-Kirurgi Kirurgi HH-Kirurgi HH-Kirurgi HH-Kirurgi	Århus Århus Gentofte Ålborg Rigshospitalet
Onkologi Lars Bastholt* Carsten Rytter Jens Bentsen Anni Eskild-Jensen	Onkologi Onkologi Onkologi Nuklearmedicin	Odense Århus Herlev Århus
Genetik og opfølgning Ulla Feldt-Rasmussen* Birte Nygaard* Peter Vestergaard	Endokrinologi Endokrinologi Endokrinologi	Rigshospitalet Herlev Århus
Formand Christian Godballe	HH-Kirurgi	Odense

* Tovholder for arbejdsgruppe

INDLEDNING

I Danmark blev i 1996 – 2002 diagnosticeret omkring 140 histologisk verificerede tilfælde af thyroideacancer om året, svarende til en incidens på 2,6 per 100.000 indbyggere/år (DATHYRCA). Sygdommen er således relativt sjælden, hvorfor den ofte kompleks udredning, behandling og efterkontrol er centraliseret omkring få centre i Danmark. Imidlertid er forekomsten af thyroideacancer generelt stigende. Fra USA er rapporteret en stigning i incidensen på 140% i løbet af 30 år (1), mens der i Danmark er estimeret en stigning for kvinder på 3,4% om året de sidste 10 år og 0,9% for mænd (NORDCAN - <http://www.ancr.nu>). Samtidig er dødeligheden for sygdommen reduceret. Forklaringen er sandsynligvis, at mindre papillære karcinomer uden egentlig betydning for det kliniske forløb udgør størstedelen af de nytilkomne tilfælde. Den rutinemæssige brug af ultralydsapparater med høj opløselighed og en tiltagende minutøs histopatologisk gennemgang af operationspræparater efter thyroideakirurgi betyder, at små tumorer nu diagnosticeres i tiltagende omfang.

Thyreoidacancer er, i lighed med andre sygdomme i dette organ, hyppigst forekommende hos kvinder med en fordeling på 2,7/1 (DATHYRCA). Den mest prævalente histologiske undertype er det papillære karcinom, som udgør omkring 2/3 af alle thyroideacancere. For langt de fleste tilfælde af papillær thyroideacancer kendes ætiologien ikke (2). Men det vides, at nogle tilfælde opstår på baggrund af tidligere radioaktiv bestråling (3). Chernobyl-katastrofen er et eksempel på dette. Incidensen af thyroideacancer i årene efter det radioaktive udslip steg for den samlede befolkning i området med en faktor 4,7 og for børnene med en faktor 34 (4). Papillære thyroideakarcinomer kan også i sjældne tilfælde ses i forbindelse med genetiske syndromer (5-9).

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 (10). Senere undersøgelser viste endvidere, at tilsætning af jod til kosten øger den relative andel af papillære karcinomer og nedsætter frekvensen af de follikulære (11). Den samlede incidens af thyroideacancer var imidlertid uafhængig af jodindholdet i kosten (12). 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 (12). Patogenesen menes at være baseret på en adenomtil-karcinom multistep proces i lighed med den man kender fra coloncancer (12).

Medullært thyroideakarcinom (MTC) optræder i en sporadisk (80%) og en arvelig type (20%) (13). Den arvelige type optræder dels som: a) "Ren" familiær medullær thyroideacancer (FMTC), hvor sygdommen ikke er led i noget syndrom, b) som led i multipel endokrin neoplasi type 2A-syndromet (MEN-2A), der omfatter MTC, fæokromocytom og hyperparathyroidisme (14) eller c) som led i MEN-2B, der indbefatter fæokromocytom, marfanoid fænotype, ganglioneuromatose og knogledeformiteter (15).

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" (16). 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 (16-18).

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

(side 9).

Prognosen for patienter med thyreoidacancer afhænger af mange faktorer. En af de væsentligste 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 thyroideakapslen. Men også tilstedeværelsen af nekrose i primærtumor og immunhistokemisk detektion af p53 har tilsyneladende prognostisk værdi(19-23). På baggrund af 25 større internationale opgørelser har man fundet, at 10-årsoverlevelsen for papillære thyroideakarcinomer er ca. 90% (range: 54% - 98%) og for follikulære karcinomer 84% (range: 77% - 97%) (23). I internationale serier ligger 10-års overlevelsen for medullære karcinomer oftest mellem 55% og 65%. Udifferentierede thyreoidacancer 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 prognostiske modeller, som kunne danne baggrund for omfanget af den behandling, som skal tilbydes patienter med thyreoidacancer (20-24). 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 thyreoidacancer kan på længere sigt danne baggrund for en afprøvning af de beskrevne modeller, hvorved vi måske får mulighed for en bedre tilrettelagt behandling.

PATOLOGI

Thyreidea cancere klassificeres ifølge WHO i overordnede terapirelaterede grupper(25).

- Epiteliale tumorer
- Maligne
- Follikulært karcinom
- Papillært karcinom
- Medullært karcinom
- Lavt differentieret (insular) karcinom
- Udifferentieret (anaplastisk) karcinom
- Andre
- Non-epiteliale tumorer
- Maligne lymfomer
- Blandede tumorer
- Sekundære tumorer
- Uklassificerbare tumorer

Histologiske typer

Der er adskillige undergrupper og/eller varianter af prognostisk betydning (26).

Follikulært karcinom

Follikulært karcinom er follikel epitel deriveret og udgør 15-20% af alle thyreoidacancere. 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 kapselgennemvækst 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 (27-29).

Massiv invasiv type: Tumor viser udbredt invasion i kar og/eller i det omgivende thyreoidavæv (29;30).

Varianter af follikulært karcinom er onkocytært (oxyfilt, Hürthlecelle) karcinom (31) og clearcelle karcinom (32;33). Onkocytært karcinom er overvejende eller helt opbygget af onkocytter, som er relativt store, eosinofile mitochondrierige celler. Onkocytært karcinom kan være follikulært opbygget, men hyppigt dominerer et trabekulært vækstmønster uden kolloid. Der er ofte fremtrædende cellulær pleomorfi, som dog er uden prognostisk betydning. Onkocytære karcinomer inddeles som follikulære karcinomer og har samme spredningsmønster.

Papillært karcinom

Papillært karcinom udgår fra follikel epitelet, og er det hyppigst forekommende karcinom i thyreidea (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. Mitoser ses sjældent. Psammomlegemer 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: Vækstmønsteret er helt eller delvist follikulært med indhold af kolloid. Prognosen er som for ordinært papillært karcinom (38;39).

Makrofollikulær variant: Består af $>50\%$ makrofollikler, hvilket kan føre til misdiagnose som hyperplastisk knude eller makrofollikulært adenom. Kernerne har de karakteristiske forandringer for papillært karcinom. Tumoren bevarer sin morfologi i metastaser (40).

Diffus skleroserende variant: Uni- eller bilateral diffus vækst. Hyppigst hos unge. Prognosen anses for at være mindre gunstig end for ordinært papillært karcinom (41;42).

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 (43-46). Columnar cell type er sjælden og ekstremt aggressiv. De få rapporterede tilfælde viste hurtigt letalt forløb (47;48).

Papillært onkocytært (oxyfil, Hürthlecelle) karcinom.

Medullært karcinom

Medullært thyreoidakarcinom er en tumor deriveret fra de parafollikulære celler (C-celler) i thyroidea og udgør ikke mere end 5-10% af thyreoidacancerne. 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 (31;49-55).

Lavt differentieret (insular) karcinom

Lavt differentieret karcinom (WHO: Poorly differentiated carcinoma) er en ny diagnostisk gruppe som optræder først i WHO klassifikation fra 2004. Det er et follikelepitel deriveret tumor, der morfologisk og prognostisk placeret mellem de differentierede tumorer (follikulært og papillært karcinom) og det udifferentierede karcinom, det udgør $< 5\%$ (56;57).

Udifferentieret karcinom

Udifferentieret karcinom udgør omkring 8% (DATHYRCA). Det er en aggressiv tumor, der tidligt vok-

ser ind i de omgivende strukturer. Det antages, at karcinomet udgør et slutstadium i en dedifferentiering af en af de differentierede thyreoidacancer 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

Mucoepidermoid karcinom (58-60).

Planocellulært karcinom (61-63).

Non-epiteliale tumorer

Sarkom er ekstremt sjældent i thyroidea; 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 (25;26).

Malignt lymfom

Primært malignt lymfom i thyroidea er hyppigst associeret med autoimmun thyroiditis (64;65).

Blandede tumorer

Blandet medullært - follikulært karcinom også kaldet intermediaær thyreoidacancer 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 thyreoidakarcinom (66-68).

Sekundære tumorer

Glandula thyroidea kan involveres ved direkte indvækst af karcinomer fra larynx, pharynx og oesophagus. De fleste af disse tumorer vil være af planocellulær type (69). Hæmatogene metastaser til thyroidea er sjældent et klinisk problem, men de er ikke ualmindelige ved sektion (f.eks. lunge, mamma, nyre)(70).

Uklassificerbare tumorer

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

Udskæring og beskrivelse

Ved modtagelsen af et ufikseret resektat er det vigtigt at vurdere om thyreideakapslen er intakt, inden der lægges fikseringssnit. Områder, hvor der er mistanke om gennemvækst, kan tushmarkeres. Ved beskrivelsen af tumor angives, som minimum, største diameter, lokalisation, relation til det omgivende væv, forekomst af nekrose og multifokal vækst. Resektatet udskæres at random dvs., at der lægges et tilfældigt snit tværsnit gennem tumor. Der udtages væv fra områder, som kan give de oplysninger, der er nødvendige for at udfylde patologiskemaet fra DATHYRCA.

Udtagne snit:

Mindst 2 snit per cm tumor, fra kapselområdet og med relation til det omgivende thyroideavæv. Ved stor tumor yderlige to snit fra den centrale del. Tumorer mindre end 2 cm totalindstøbes.

Snit fra tumor med relation til resektionsfladen.

Snit fra tumor med relation til bløddelsvæv, hvis tumor vokser igennem thyreideakapslen.

Snit fra evt. andre tumorsuspekterede foci.
Et snit fra makroskopisk non-neoplastisk thyroidea.

Eventuelle lymfeknuder og parathyroidea indstøbes for sig.

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

- Tumorklassifikation (WHO, 2004) med angivelse af undertype, evt. grad
- Lokalisation
- Tumorstørrelse
- Tumors relation til omgivende thyroideavæv
- Tumors relation til thyroideakapslen
- Antal tumorfoci og deres lokalisation
- Nekrose (makroskopisk)
- Kar- og/eller nerveinvasion
- Antal lymfeknuder
- Antal lymfeknudemetastaser
- Ekstranodal vækst

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

TNM-KLASSIFIKATION

TNM-klassifikationen for thyreoidacancer blev ændret ved UICC's revision i 2002 (6. udgave) (71). Den kliniske klassifikation (cTNM) er baseret på observationer opnået før behandling. Det drejer sig om data hidrørende fra den kliniske undersøgelse, billeddannende undersøgelser, endoskopier, biopsier, kirurgisk eksploration og andre relevante undersøgelser.

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

Definitionerne for cTNM og pTNM er de samme.

- TX Primære tumor kan ikke vurderes
- T0 Primære tumor kan ikke påvises
- T1 Tumor ≤ 2 cm og begrænset til glandula thyroidea
- T2 Tumor > 2 cm og ≤ 4 cm og begrænset til glandula thyroidea
- T3 Tumor > 4 cm og begrænset til glandula thyroidea eller med minimal ekstrathyroidal udbredning (f.eks. m. sternothyroideus eller perithyroidale væv)
- T4a Tumor af enhver størrelse, som gennemvokser thyroideakapslen og invaderer det subkutane væv, larynx, trachea, oesophagus eller nn. recurrentes.
- T4b Tumor som invaderer prævertebralfascien, mediastinale kar eller involverer carotis
- T4a* (Kun udifferentieret karcinom) Tumor af enhver størrelse, som er begrænset til glandula thyroidea og som skønnes kirurgisk resektabel
- T4b* (Kun udifferentieret karcinom) Tumor af enhver størrelse, som gennemvokser thyroideakapslen 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 lymfeknudemetastaser
- N1a Metastaser i region VI (prætrakeale, paratrakeale 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).

Den 6. udgave er blevet anvendt som standard for TNM-klassifikation af patienter med thyreoidacancer i Danmark fra og med den 1. juni 2005. I DATHYRCA databasen registreres både den 6. og den 5. udgave.

DIAGNOSTISK PROCES VED BEGRUNDET KLINISK MISTANKE OM THYROIDEACANCER

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

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

Ultralydsscanning (UL) af glandula thyroidea og halsens lymfeknuder eventuelt kombineret med UL-vejledt FNA er en god præoperativ undersøgelse (72-75). Lymfeknudemetastaser underestimeres i en vis grad ved rutine UL i forbindelse med udredning af en knude i glandula thyroidea (74), hvorfor gentagelse af UL med fokus på halsens lymfeknuder bør foretages før kompletterende kirurgi. Lymfeknudemetastaser i level VI er vanskelige at visualisere ved UL. Øget information ved mistanke om lymfeknudemetastaser både i level VI og lateralt på halsen, indvækst i tilgrænsende organsystemer og intrathorakal udbredning kan opnås ved at supplere med CT- eller MR-scanning (72;76-79). *CT-scanning skal være uden brug af kontrast* for ikke at kompromittere effekten af en postoperativ radiojod undersøgelse/behandling.

Den diagnostiske sikkerhed kan præoperativt øges ved påvisning af thyroglobulin i finnålsaspirater fra mulige lymfeknudemetastaser (80;81).

En stigende anvendelse af 18F-FDG-PET/CT medfører tilfældig påvisning af aktivitet i glandula thyroidea (cirka 3%) (82). En del af disse "potentielt thyroideasyge patienter" ender med operation fordi man ikke på forhånd kan udelukke malignitet (83). PET-CT kan ikke anbefales som screeningsmetode grundet stor forekomst af såvel falsk positive som falsk negative resultater (82;84-86).

PET-CT kan derimod være indiceret som led i opfølgning ved thyroglobulin stigning og negativ radiojodskanning (87-91).

Hvis der foreligger cytologisk- og/eller histologisk verificeret medullær thyreoidacancer, anbefales de lokalt vedtagne blodprøver for thyroideakirurgi suppleret med S-calcitonin, S-CEA og S-calcium. Præoperativt skal en eventuel forekomst af fæokromocytom undersøges med døgnurinudskillelsen af katekolaminer. Billeddiagnostisk bør der udføres CT eller MR af hals og mediastinum, evt. helkrops PET-CT.

Ved begrundet mistanke om thyreoidacancer udredes patienten i kræftpakkeforløb som anført i "Sundhedsfaglige elementer som grundlag for pakkeforløb for hoved- & halskræft" (http://www.sst.dk/upload/planlaegning_og_behandling/kliniske_retningslinier/kraeftpakker/sundhedsfaglige%20elementer%20hoved-halskr%C3%A6ft.pdf).

Den primære udredning af patienter med knude i glandula thyroidea foregår oftest på de medicinske endokrinologiske afdelinger. Retningslinierne for dette ses i appendiks A. Hvis der findes begrundet mistanke om cancer (f.eks. forstørrede lymfeknuder, hård tumor, hæshed), henvises til udredning i

kræftpakkeforløb. I de tilfælde, hvor FNA viser ”follikulær neoplasi – uvist om benign eller malign” – og hvor andre cancertegn ikke er påvist, skal patienten ikke henvises til kræftpakke, men udredes efter de lokalt vedtagne retningslinier. Hvis FNA viser maligne forhold, skal patienten henvises til kræftpakke forløb.

Udredningen i kræftpakke-forløb

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

- UL af glandula thyroidea og øvrige hals
- Opmåling af primærtumor (3 dimensioner)
- FNA (hvis ikke udført i speciallæge praksis)
- Tegning
- Blodprøver
- S-TSH
- S-ioniseret calcium
- Ved mistanke om medullær thyreoidacancer suppleres med S-calcitonin og undersøgelse for U-katekolaminer

Dag 2: Røntgen af thorax. Ved mistanke om fiksering og/eller intrathorakal komponent gøres MR af hals og thorax (eventuelt CT-skanning uden anvendelse af kontrast).

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

KIRURGISK BEHANDLING AF T-POSITION

Papillære og follikulære karcinomer (differentierede karcinomer)

Kirurgi er den initiale behandling af patienter med differentieret thyreoidacarcinom. Hovedprincippet i den kirurgiske behandling af T-position er total thyreoidektomi (bilateral hemithyreoidektomi + istmus og eventuel lobus pyramidalis) som postoperativt giver mulighed for en effektiv radiojodbehandling (se sid 25). Hemithyreoidektomi (ipsilateral hemithyreoidektomi + istmus og eventuel lobus pyramidalis) kan dog være en tilstrækkelig kirurgisk behandling af T-positionen hos en mindre gruppe af patienter med lav risiko for recidiv (lavrisikogruppe). Fjernelse udelukkende af istmus partiet vil i sjældne tilfælde være tilstrækkeligt hos patienter med et isoleret mikrokarcinom.

Mest optimalt foretages den nødvendige kirurgi i første operative seance. Dette er muligt, hvis præoperative klinik, billeddiagnostik, cytologi og eventuel peroperativ frysemikroskopisk undersøgelse udgør et tilstrækkeligt grundlag for malign diagnose og indplacering i risikogruppe. Imidlertid kan peroperativ frysemikroskopisk undersøgelse være inkonklusiv. I de tilfælde, hvor præ- og peroperativ diagnostik ikke er tilstrækkelig for en afklaring af det operative omfang må indgrebet indskrænkes til hemithyreoidektomi. Kompletterende kirurgi med fjernelse af kontralaterale thyreoidale ap kan således blive aktuel, når det endelige histologiske svar foreligger. Tidspunktet for kompletterende kirurgi bør være inden for otte uger efter den primære operation (British Thyroid Association - <http://www.british-thyroid-association.org/>).

Prognostiske faktorer og lavrisikogruppe

Resultaterne af en række retrospektive studier har dannet baggrund for påvisning af prognostiske indikatorer/faktorer for patienter med differentierede karcinomer (92-98). Den neden for angivne lavrisikogruppe udgør en kompilation af den eksisterende viden fra DATHYRCA og THYKIR databaserne, de seneste Britiske (<http://www.british-thyroid-association.org/>) og Amerikanske guidelines (<http://www.thyroid.org/professionals/publications/guidelines.html>) samt relevant nyere litteratur inden for området (99).

Lavrisikogruppe (alle punkter skal være opfyldt):

- Ikke tidligere bestrålet på halsen.
- Papillær cancer ≤ 1 cm eller follikulær cancer af minimal invasiv type ≤ 2 cm
- Unifokal sygdom
- Ingen gennemvækst af thyreoidale kapslen
- Ingen metastaser
- Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)

Aggressiv histologi:

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

Papillære mikrokarcinomer

Mikrofoci af papillær thyreoidacancer afslører sig ofte som tilfældige fund i præparater, hvor indikationen for thyreoidakirurgi har været benign. Selv om mikrokarcinom generelt betragtes som en "fredelig" tumor, kan den undertiden optræde med metastaser. I disse tilfælde debuterer sygdom-

men som regel med lymfeknudemetastaser. Papillære mikrokarcinomer med lymfeknudemetastaser er oftere forbundet med multifokale primære tumorer end de non-metastatiske (100). Når det papillære mikrokarcinom er multifokalt vil risikoen for recidiv reduceres med en faktor fire ved subtotal eller total thyroidektomi (101). De meget få patienter med papillært mikrokarcinom, som dør af deres sygdom, har alle haft metastaser (102).

Patienter med mikrokarcinom skal henvises til hoved-hals-onkologisk center med henblik på klinisk undersøgelse, UL og registrering til den nationale thyreoidacancer 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 kan derefter afsluttes. Der er ikke behov for TSH suppression, men patienten skal substitueres i fornødent omfang. Er der tale om multifokale mikrokarcinomer, som udgør 23% af alle mikrokarcinomer (103), bør der foretages total thyroidektomi, og patienten skal følges efter vanlige retningslinier for thyreoidacancer (se side 35). Patienter med metastaser bør behandles og følges i henhold til retningslinierne for denne patientgruppe.

Medullære karcinomer

I international litteratur er der enighed om den kirurgiske behandling af det medullære thyroideakarcinom. Der bør i alle tilfælde udføres total thyroidektomi (104). Med hensyn til kirurgisk behandling af N-site henvises til afsnittet om lymfeknudemetastaser (se side 20).

Hvis der foreligger cytologisk eller histologisk verificeret medullær thyreoidacancer bør en døgnurinmåling af katekolaminer af hensyn til risikoen for fæokromocytom foreligge inden operationen. Undersøgelse for mutation i RET proto-onkogenet kan foregå efter endelig histologisk diagnose af medullært thyroideakarcinom.

Angående genetisk udredning og profylaktisk operation af patienter med arveligt medullært thyroideakarcinom henvises til afsnittet "Genetisk udredning og behandling af arveligt thyreoidacancer" side 20.

Udifferenteret (anaplastisk) thyroideakarcinom

De anaplastiske karcinomer forekommer som regel hos ældre patienter og udgør i Danmark otte procent (DATHYRCA) af alle thyreoidacancer. Tumor vokser hurtigt og giver ofte anledning til stridor. Mulighederne for radikal kirurgi er små. Prognosen er dårlig med en middellevetid på 6-8 måneder efter at diagnosen er stillet (DATYRCA). Der er ofte på diagnosetidspunktet gennemvækst af kapslen og indvækst i naboorganer (muskler, larynx, trachea og esophagus)samt metastasering. Der anbefales åben biopsi, eventuelt grovnålsbiopsi for at stille diagnosen, idet FNA ikke altid er konklusiv. Behandling planlægges sammen med onkologisk afdeling.

Der findes en lille gruppe patienter med intrakapsulær tumor, med eller uden lymfeknudemetastaser på halsen og uden fjernmetastaser. Disse behandles med total thyroidektomi og halsdissektion og synes at have en gunstig prognose (105).

Andre cancertyper

Malignt lymfom diagnosticeres ofte ved hemithyroidektomi, isthmusresektion eller grovnålsbiopsi. Patienten henvises til hæmatologisk afdeling.

Metastaser i thyroidea (mamma, lunge, nyre) henvises til onkologisk afdeling.

Kirurgi i relation til nærliggende strukturer på halsen

Glandulae parathyroideae

Både ved hemithyroidectomi og total thyroidectomi søger man at bevare så mange glandulae parathyroideae som muligt. Vitaliteten og dermed formentlig funktionen sikres ved god karforsyning bedømt på kirtlens farve (98). Tumorvækst gennem thyroideakapslen samt lymfeknudemetastaser i level VI kan gøre det vanskeligt at bevare karforsyningen til en glandula parathyroidea, og kirtlen bliver meget mørkebrun. I sådanne tilfælde er patienten tjent med at få autotransplanteret den fjernede kirtel udskåret i små stykker af 1 x 1 x 1mm og placeret i multiple muskellommer i f.eks. musculus sternocleidomastoideus (98). Da en glandula parathyroidea kan forveksles med en papillær karcinommetastase, kan det være nødvendigt med frysemikroskopisk undersøgelse før autotransplantation.

Nervus laryngeus recurrens og nervus laryngeus superior

Nervus recurrens bør visualiseres (98) og bevares med intakt perineurium for at mindske risikoen for påvirkning. I tilfælde af infiltrativ tumorvækst omkring en i øvrigt velfungerende nervus laryngeus recurrens er der international enighed om at forsøge at bevare nervens kontinuitet og funktion ved udelukkende at skrælle tumorvævet af. Prognosen er lige så god hos disse patienter efter postoperativ radiojodbehandling som hos patienter, hvor nerven ofres. Hvis nerven er paralytisk præoperativt pga. tumorindvækst, skal der foretages radikal operation med resektion af nerven. Brug af nervemonitor anbefales.

Nervus laryngeus superior, ramus externus kan hos 15% - 20% af patienterne have et inferiort forløb bag om den øverste del af en lobulus, før den løber ind i musculus cricothyroideus, og kan derved læderes ved dissektion langs med m. cricothyroideus og i forbindelse med aflukning af øvre karstilk (98). Postoperativ påvirkning af nerven er ikke særlig velundersøgt i litteraturen og skyldes først og fremmest vanskelighederne ved at påvise en nerveskade. Hyppigheden varierer fra 0,3% til 20% (98). Patienterne bemærker postoperativt, at de ikke er i stand til at synge i deres vanlige høje register.

Kirurgi ved indvækst i larynx/trachea/oesophagus

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

Laryngo-trakeal indvækst forekommer varierende i litteraturen (cirka syv procent) (106). Hvis alt makroskopisk tumorvæv kan skrælles sikkert af trachea, er dette ofte tilstrækkeligt. I tilfælde af indvækst i brusken og/eller intraluminal gennemvækst skal der foretages radikal resektion af tumorvævet (107). Behovet for rekonstruktion af nævnte organsystemer afhænger af operationens omfang (98). Ofte kan man anvende lokale muskellapper eller klavikelperiost stillet på musculus sternocleidomastoideus til at rekonstruere defekten, og ofte er det nødvendigt med en aflastende men temporær trakeotomi. Ved større resektioner af trachea kan end-to-end anastomosering komme på tale. Laryngectomi forekommer sjældent, men kan være indiceret i udvalgte tilfælde. Indvækst i øsofagus er oftest begrænset til laminae serosa og lamina muscularis og defekten kan efter fjernelse af det makroskopiske tumorvæv ofte sutureres primært i et lag. Ved større resektion som ikke primært kan lukkes, kan der blive tale om rekonstruktion med frit jejunum transplantat. Indvækst i arteria carotis

forekommer sjældent men resektion kan i visse tilfælde løses ved karkirurgisk rekonstruktion med protese.

KIRURGISK BEHANDLING AF N-POSITION

Alle typer af thyreoidacancer kan metastasere. Regionale lymfeknudemetastaser ses hyppigst hos patienter med papillært karcinom (50%) og medullært karcinom (60%), men også de follikulære karcinomer og de udifferentierede karcinomer kan metastasere til halsens lymfeknuder i henholdsvis 20 og 35% af tilfældene (23).

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

Halsdissektionerne er i de fleste tilfælde modificerede, idet der meget sjældent er behov for at fjerne vena jugularis interna, nervus accessorius og musculus sternocleidomastoideus. Det er sjældent nødvendigt at foretage sternal split ved de follikulære og papillære cancere, mens indgrebet ved medullært thyreoidakarcinom med metastaser i mediastinum superius oftere er indiceret.

Papillært karcinom

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

Lateral halsdissektion (level II – V) udføres ved præoperativ klinisk, cytologisk eller billeddiagnostisk påvisning af metastasesuspekter lymfeknuder, men også ved peroperativ mistanke. Anvendelse af den beskrevne fremgangsmåde giver en optimal stadietildeling og sikrer den mest effektive behandling af lymfeknuderne. Level VI er billeddiagnostisk svært tilgængeligt og senere kirurgi i området er forbundet med øget risiko for komplikationer. Den anførte strategi kan muligvis reducere recidivraten og dermed øge overlevelsen (108).

Follikulært karcinom

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

Medullært karcinom

Hvad angår lymfeknudemetastaser kræver de medullære karcinomer speciel opmærksomhed. Hos 10% af de patienter, der har en primær tumor under eller lig med 1 cm påvises regionale metastaser og for større tumorer er der i nogle materialer påvist lymfeknudemetastaser helt op til 90% af tilfældene (108). Metastaserne kan være meget små. Der anbefales følgende behandlingsstrategi: Bilateral halsdissektion level VI og VII (anteriore-superiore mediastinum) hos alle. Dette kan i de fleste tilfælde udføres via den cervikale adgang. Ved metastaser kaudalt for vena brachiocephalica kan sternotomi komme på tale.

Ved præ- eller peroperativ mistanke om lymfeknudemetastaser i level II – V fjernes disse og sendes til frysemikroskopi. Ved påviste metastaser gøres halsdissektion i tilstrækkeligt omfang, dog altid

level III og IV. Ved metastaser i midtlinjen udføres dissektionen bilateralt.

Udifferenteret karcinom

Der findes en lille gruppe patienter med intrakapsulær tumor, med eller uden lymfeknudemetastaser på halsen og uden fjernmetastaser. Disse behandles med total thyroidektomi og halsdissektion og synes at have en gunstig prognose (105).

Karcinom som tilfældigt fund i forbindelse med hemithyroidektomi

Selv med optimal præoperativ udredning kan man ikke undgå af og til at få diagnosen karcinom i forbindelse med en hemithyroidektomi på en formodet benign knude i glandula thyroidea. Med mindre der er billeddiagnostisk mistanke om metastaser, anbefales det, af hensyn til risiko for komplikationer, at man ikke går ind i level VI på den primært opererede side. Ved den kompletterende operation gøres kontralateral hemithyroidektomi og kontralateral eksploration af level VI.

Suspekt FNA

Hvis malignitet ikke kan udelukkes på et ellers velegnet finnålsaspirat, rubriceres prøven som "suspekt". En væsentlig del af disse udgøres af follikulære neoplasier, idet indvækst i kar og/eller genemvækst af tumorkapslen ikke kan bedømmes ved en nåleprøve. Håndtering af patienter med en suspekt FNA kan være vanskelig, idet man ikke på forhånd ved, om det drejer sig om en benign eller malign sygdom. Det anbefales, at man altid udfører hemithyroidektomi, og at man altid eksplorerer ipsilaterale level VI på patienter med suspekt FNA.

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

Blandt danske opererede patienter med suspekt FNA er den histologiske diagnose malign hos 27% (THYKIR 2001-2007). Af denne årsag bør patienter med suspekt FNA henvises til de canceropererende afdelinger.

OPERATIONSKOMPLIKATIONER

De komplikationer, der ses efter operation for cancer thyroidea, er for hovedpartens vedkommende af samme type, som dem der kendes fra benign kirurgi, men de optræder generelt lidt hyppigere. Det skyldes bl.a. at central halsdissektion (level VI) medfører større risiko for recurrensparese og beskadigelse af biskjoldbruskkirtlerne. Derudover kan der efter modificeret radikal halsdissektion optræde mere specifikke komplikationer som følge af nerveskader eller beskadigelse af ductus thoracicus. De uspecifikke komplikationer er blødning og infektion. Førstnævnte optræder i Danmark i cirka 4% (109) mens infektion forekommer i mindre end 1% af de udførte operationer.

Postoperativ hypocalcæmi

Vanligvis findes fire glandulae parathyroidea, to på hver side. De er få mm store, ofte bønneformede og farven er gulligbrun. Placeringen kan variere, specielt for de nedre glandlers vedkommende. Glandulae parathyroidea ligger som regel uden for thyroideakapslen, men i nogle tilfælde kan de ligge i selve kapslen og derfor være meget svære at identificere. Karforsyningen til glandulae parathyroidea kan også variere, men kommer oftest fra arteria thyroidea inferior. Selv om glandulae parathyroidea er bevaret, kan beskadigelse af karforsyningen medføre iskæmi og manglende funktion. Erkendes det under operationen, udføres parathyroideaimplantation i musculus sternocleidomastoideus (se side 18). Der bør dog altid, inden implantation foretages, udføres frysemikroskopi før for at sikre, at det er en glandula parathyroidea og ikke en lymfeknude eller en metastase.

Postoperativ hypocalcæmi ses meget sjældent efter hemithyroidektomi, 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 thyroidektomi og specielt efter central halsdissektion. Selv om flere parathyroidea er bevaret, vil det operative traume ved en total thyroidektomi stort set i alle tilfælde medføre et midlertidigt fald i S-calcium. Forekomsten af permanent hypoparathyroidisme efter total thyroidektomi for malign lidelse angives meget forskelligt i litteraturen og frekvenser mellem 1 og 40 procent er beskrevet (23;110;111). Specielt ved central dissektion er risikoen for hypoparathyroidisme høj (112). I en stor prospektiv kohorteundersøgelse fra USA omfattende mere end 5.000 patienter optrådte hypocalcæmi hos 10%, men det kunne ikke angives i hvilket omfang, der var tale om vedvarende gener(113).

Monitorering

Der måles dagligt 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 thyroidektomi ganske beskeden ($S\text{-calcium}_{\text{ioniseret}} > 1,00$) 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 straks med peroral calcium. I sværere tilfælde gives intravenøs behandling. Varer symptomerne udover et par dage, eller hvis der på forhånd er mistanke om svært kompromitteret parathyroideafunktion, er det hensigtsmæssigt at starte intravenøs calcium, og supplere med Etalpa. Denne gruppe af patienter med sværere hypocalcæmi har ofte fået en eller flere parathyroideae implanteret i forbindelse med operationen. I disse tilfælde kan man efter en til to måneder afhængig af S-PTH forsøge at trappe ud af sub-

stitutionsbehandlingen, idet man på dette tidspunkt ofte vil se, at beskadigede eller transplanterede parathyroideae genvinder funktionen. Hypocalcæmi, der vedvarer udover et år må betegnes som permanent. Langtidssubstitution for hypoparathyroidisme foregår bedst på medicinsk endokrinologiske afdelinger

Behandling

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

- Calcium Sandoz brusetabletter, 500 mg; ved akutte symptomer: 1-2 brusetabletter i et glas vand.
- UniKalk med D-vitamin, 400 mg calcium (10 mmol) og 5 µg vitamin-D₃ per tablet; 1 - 2 tabletter x 3 dagligt.
- Etalpha kapsler, 1 µg; 1 - 2 kapsler dagligt eller afhængigt af S-calcium (start aldrig med mere end 1 kapsel dagligt).
- Calcium Sandoz injektionsvæske, 9 mg/ml (0,22 mmol/ml); 20 ml i 500 ml glucose, som gives over 8 timer.

Skade på nervus laryngeus recurrens

Nervi recurrentes' beliggenhed bag de to thyroidealapper med tæt relation til forgreningerne af arteria thyroidea inferior betyder, at de altid eksponeres ved operation for cancer thyroidea. I de fleste tilfælde, hvor nervedissektion er udført i forbindelse med thyroideakirurgi, 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 thyroideakirurgi angives forekomsten af accidentiel recurrensparalyse at være 1-3% (114-117). Ved kirurgi for thyroideacancer 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% (23;111).

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 foniateriske 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 som regel 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 kanyler. Bilateral recurrensparalyse ses meget sjældent.

Skade på nervus laryngeus superior (ramus externus)

Musculus cricothyroideus innerveres af ramus externus, nervus laryngeus superior (superior laryngeal nerve – SLN), der er en gren fra nervus vagus. Forløbet af ramus externus er langs arteria thyroidea superior, men den krydser bag om arterien fra en lidt lateral position før indløbet i muskulaturen. Krydsningsstedet ligger hos ca. 75% oven for arteriens forgreninger og over øvre thyroideapol. I de resterende ca. 25% af tilfældene krydser nerven ved øvre thyroideapol og i 7-13% går den imellem forgreninger af arterien(118). Specielt i disse tilfælde er der stor risiko for nervebeskadigelse.

Læsion af nerven medfører forbigående eller permanente stemmeforandringer. De væsentligste gener er tab af stemmen i det høje register, trætbar stemme og nedsat stemmevolumen (119). Mistanke om læsion bør være til stede ved stemmeproblemer kombineret med normal laryngoskopi. Diagnosen stilles ved laryngoskopi kombineret med videostroboskopi eller eventuelt ved EMG. Hyp-pigheden er ikke fastslået med sikkerhed, da der kun er få undersøgelser, hvor opererede patienter systematisk er undersøgt. I en enkelt større undersøgelse er der beskrevet læsion af SLN hos 20% (nerves at risk), hvis der ikke blev set efter nerven ved operationen og hos 8%, hvis man systematisk eftersøgte nerven (nerven blev identificeret hos 74%) (120). Ikke alle læsioner førte til kliniske symptomer. Påvises læsion, henvises til logopædisk vurdering og evt. intervention.

Komplikationer relateret til halsdissektion

Nervelæsioner

Nervelæsioner i forbindelse med modificeret halsdissektion kan forekomme. Oftest er der tale om lettere sensoriske udfald, men mere alvorlige komplikationer som nedsat funktion af skulderen (nervus accessorius), motorisk forstyrrelse i armen (plexus brachialis), lammelse af diafragma (nervus phrenicus), Horner's syndrom (plexus sympaticus), hæshed (nervus vagus/nervus recurrens).

Læsion af ductus thoracicus

Ved lateral halsdissektion på venstre side er der risiko for læsion af ductus thoracicus. Denne løber i mediastinum posterior og munder ind i venesystemet ved sammenløbet af vena subclavia og vena jugularis interna. Læsion er tilsyneladende hyppigere forekommende end tidligere antaget. I en nylig opgørelse af 82 patienter, der fik foretaget i alt 96 tilfælde af lateral halsdissektion (121), fandt man læsion peroperativt hos 5 af 40 patienter (13%), der fik udført venstresidig operation. Postoperativt var der yderligere 8 patienter (8% af det samlede materiale), der udviklede kyløs fistel, men bemærkelsesværdigt var det, at af disse var kun de 3 på venstre side, mens de øvrige 5 var efter operation på højre side af halsen. På højre side er der analogt til ductus thoracicus en større lymfegane, der drænerer hoved, hals, overekstremitet, thorax og en del af leveren (122).

Læsion medfører kyløs sekretion, og opdages det peroperativt, skal der foretages ligatur eller gennemstikning, evt. påsætning af clips. Det anbefales, at man, såfremt der udføres dissektion på venstre side i level IV, kortvarigt anbringer patienten i Trendelenburg's leje og overtryksventillerer, så en eventuel lækage af kylos kan opdages. Peroperativt vil kylos være klar væske, postoperativt, når patienten er påbegyndt enteral ernæring, er det mælkeagtigt. Volumen vil som regel initialt være over 300-500 ml/døgn. Behandlingen af kyløs fistulering er i første omgang immobilisering, en let komprimerende forbindelse og ernæring med mellem-kædede triglycerider, og hvis det ikke hjælper (vedvarende mere end 500 ml/døgn) gives parenteral ernæring, hvilket eventuelt kan suppleres med somatostatin (Sandostatin 100 mikrogram x 3 s.c.) (123). Fornyet operation med ligering eller gennemstikning er sjældent nødvendig.

RADIOAKTIV JODBEHANDLING AF PAPILLÆRE OG FOLLIKULÆRE KARCINOMER (DIFFERENTIEREDE KARCINOMER)

Efter det definitive kirurgiske indgreb foretages adjuverende radioaktiv behandling med jod-131 (I-131) (eventuelt suppleret med ekstern strålebehandling). Behandlingen udføres dels som ablationsbehandling af normalt thyroidearestvæv og dels som behandling af ikke operabel sygdom og metastaser.

Hvem skal behandles?

Ablationsbehandling efter thyroidektomi er standard ved differentieret thyreoidacancer, *med undtagelse af patienter som opfylder alle nedenstående forhold (lav-risiko sygdom)*:

- Ikke tidligere bestrålet på halsen.
- Papillær cancer ≤ 1 cm eller follikulær cancer af minimal invasiv type ≤ 2 cm
- Unifokal sygdom
- Ingen gennemvækst af thyroideakapslen
- Ingen metastaser
- Ikke aggressiv histologi (se nedenfor)

Aggressiv histologi:

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

Radiojodbehandling efter thyroidektomi ved lav-risiko sygdom er kontroversiel grundet den generelt gode prognose (124) (<http://www.thyroid.org/professionals/publications/guidelines.html>). Omvendt er anvendelse af jodskintigrafi og S-TG-måling i forbindelse med follow up vanskelig ved tilbageværende restthyroideavæv.

Effekt af radiojodbehandling efter primær kirurgisk intervention

Spørgsmålet, om hvorvidt postoperativ behandling med I-131 øger overlevelseshraten hos patienter opereret for follikulært og papillært thyroideakarcinom, er aldrig besvaret i en prospektiv randomiseret undersøgelse. Der foreligger imidlertid talrige retrospektive opgørelser (95;125-132), 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 overlevelseshgevinst ved postoperativ behandling med I-131, og en af forklaringerne kan være en forskel i radikaliteten af det kirurgiske indgreb. En canadisk opgørelse (131) 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 overlevelseshgevinst hos patienter, hvor der ikke var tydelig restsygdom efter det operative indgreb. Andre senere studier har bekræftet denne observation (127;132).

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 (133) 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.

Radiofysik

I-131 fremstilles i atomreaktor ved neutronbestråling af Tellurium Dioxid og som et fissionsprodukt fra Uranium-235. Den fysiske halveringstid ($T_{1/2}$) er 8 dage. I-131 udsender højenergiske betapartikler (maksimale energi 606 keV, middelenergien 192 keV) med rækkevidde < 1 cm, og det er primært disse, der betinger den terapeutiske effekt af stoffet. Desuden udsendes gammastråler med forskellige energier, hvoraf hovedparten er omkring 364 keV, hvilket muliggør skintigrafisk billeddannelse af de jodoptagende strukturer. 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 thyroidektomerede patienter (134). En mindre udskillelse finder sted via spyt og i gastrointestinkanalen.

Forholdsregler i forbindelse med I-131

Grundet 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 (135) 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. I et retrospektivt studie af Plujimen

(136) finder man derimod, at signifikant flere pt. opnår tilfredsstillende ablation efter iodfattig diæt med tilstræbt <50 µg ekskretion af iod per dag i urinen. Patienterne fik iodfattig diæt i 4 dage. Baseret på samme artikel anbefaler ATA iodfattig diæt i 1-2 uger før ablation. Et passende kompromis, hvor man tager hensyn til besværet for patienten og compliance kunne være jodfattigt regime i 4-5 dage. Der henvises til udarbejdet pjece vedrørende jodfattig diæt.

Praktisk gennemførelse af behandling med I-131

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 (137). Om nødvendigt foretages umiddelbart før behandling graviditetstest af kvinder i den fødedygtige alder. 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.

TSH skal være højt!

Ablationsbehandling foretages 4-8 uger efter det operative indgreb. For at sikre tilstrækkelig optagelse af I-131, bør TSH på behandlingstidspunktet være højt (> 25 MU/l).

Patienter der efter det operative indgreb starter substitutionsbehandling, skal have Liothyronin 20 µg to gange dagligt. Liothyronin har en halveringstid på 1 døgn, og derfor skal denne behandling stoppes 10 dage før indgift af I-131 (138) regnet fra selve behandlingsdagen. Patienter i Eltroxin® behandling skal holde pause fire uger før indgift af I-131. I pausen kan man eventuelt skifte til Liothyronin®.

Rekombinant human thyroidea stimulerende hormon (rhTSH)

Det høje TSH-niveau kan også opnås ved at give rekombinant TSH. Der er ikke i de publicerede randomiserede undersøgelser forskel i effekt og overlevelse ved anvendelse af rhTSH under ablationsbehandling. Der er på nuværende tidspunkt ikke publiceret prospektive studier til belysning af anvendelse af rhTSH ved behandling af metastaserende sygdom. Udenlandske undersøgelser tyder på en forbedret livskvalitet ved at anvende rhTSH i forhold til at holde pause med hormonbehandling. I Danmark gennemføres aktuelt et placebokontrolleret randomiseret studie for at verificere dette. Aktuelt anvendes rhTSH kun til patienter med co-morbiditet, der vanskeliggør pausering med substitutionsbehandling.

Dosering af Jod-131

Baseret på gennemgang af litteraturen rekommanderes anvendelse af fastsatte fikserede doser.

Standarddosis er 3,7 GBq i forbindelse med ablation af restthyroideavæv efter operation. I tilfælde hvor meget massiv opladning på halsen må forventes, kan dosis reduceres.

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. Patienter med stor tumorbyrde uden for lungerne, bør behandles med 5,5 - 7,4 GBq. Behandling med kumuleret dosis større end 22 GBq bør kun gives efter individuel vurdering.

Skintigrafi på terapidosis

Der foretages helkropsskintigrafi (TBS) 3-7 dage efter indgift af terapidosis. Optagelse af I-131 i metastaser kan dog ikke forventes, så længe der er fungerende normalt thyroideavæv på halsen. Derfor kan en TBS på terapidosis efter ablationsdosis ikke udelukke metastaser. Dette skyldes, at optagelsen i metastatisk væv kun er 1-2% af optagelsen i normalt thyroideavæv. Dog vil man i få tilfælde have en TBS uden opladning, og så skal behandlingen ikke gentages.

Strategi efter ablationsbehandling

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

- Negativ I-131 skintigrafi og ikke-måleligt S-thyroglobulin
- Skintigrafiske tegn til fortsat rest af formodet normalt thyroideavæv på halsen
- Negativ skintigrafi og måleligt S-thyroglobulin
- Jodoptagende lokoregionale metastaser
- Jodoptagende fjernmetastaser

Negativ skintigrafi og ikke-måleligt S-thyroglobulin:

Patienten overgår til klinisk- og biokemisk kontrol (se side35).

Skintigrafiske tegn til fortsat rest af formodet normalt thyroideavæv på halsen:

Der gives ny ablationsdosis som ved 1. terapidosis.

Negativ skintigrafi og måleligt S-thyroglobulin

Værdien af radiojodbehandling er uafklaret. Dog skal man være opmærksom på reduceret sensitivitet ved diagnostisk I-131 skintigrafi sammenlignet med skintigrafi foretaget på terapidosis (139-141). PET/CT skanning mhp diagnostisk afklaring kan overvejes

Jodoptagende lokoregionale metastaser og/eller fjernmetastaser:

Patienten konfereres med henblik på kirurgisk behandlingsmulighed. Ved manglende kirurgisk behandlingsmulighed behandles med I-131.

Toksicitet af I-131

Akutte komplikationer

Der ses sjældent svære akutte komplikationer. Hos patienter med større mængder restthyroideavæv på halsen kan der i området opstå stråleinduceret thyroiditis med hævelse og ødem (142). Hvis der destrueres store mængder thyroideavæv i forbindelse med behandlingen, kan der i meget sjældne tilfælde ses forbigående og generende hyperthyroidisme (143). 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 (144;145). 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 knoglemarvens funktion. Ved kumuleret dosis < 37 GBq er risikoen for irreversibel knoglemarvssuppression ringe (146;147).

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 (148). Kvinder frarådes at blive gravide og mænd frarådes at gøre kvinder gravide i de første 4 måneder efter behandling (149-152).

Sekundær malign sygdom

Et svensk studie (153) viste en signifikant øget risiko for at udvikle cancer i nyrer, endokrine kirtler og CNS efter påvist thyreoidacancer. Dette var uafhængigt af den givne behandling. Man mener, at en højere frekvens af autopsier, arvelige faktorer og tæt klinisk overvågning kan forklare denne lille risikoøgning.

Et fransk studie (154) poolede 6.841 europæiske patienter behandlet for thyreoidacancer, heraf 17% med ekstern strålebehandling og 62% med I-131, kun 9% modtog begge modaliteter. Gruppen behandlet med I-131 blev sammenlignet med ikke jodbehandlede. Man fandt en 30% øget risiko for sekundær cancer, især i knogle/bløddede, kvindelige genitalier, CNS, leukæmi og formentligt i spytkirtler. Der blev påvist øget risiko med stigende kumulative doser af I-131, især over for leukæmi. Der kunne ikke påvises sammenhæng til ekstern strålebehandling, måske pga. det lille patientantal.

Et amerikansk studie (155) fandt 2.338 sekundære cancere blandt 30278 patienter med thyreoidacancer. Risikoen generelt var 1.09 (1.20 for patienter behandlet med I-131) i forhold til baggrundsbeholdningen.

Endelig foreligger en ny canadisk metaanalyse (156) med pooling af data fra de 2 sidstnævnte studier. Analysen viser en signifikant øget relativ risiko for udvikling af leukæmi på 2,5. Den samlede relative risiko er 1.19 og signifikant, men ikke for andre maligne sygdomme end leukæmi. Den mediane tid til manifest sekundær cancer er 9-13 år.

Forholdsregler ved akut operation eller død efter behandling med I-131

Akut operation eller obduktion

I tilfælde af behov for akut operation eller anden behandling kontaktes Nuklearmedicinsk Afdeling med henblik på vurdering af restaktivitet i patienten.

Patienter med en restaktivitet under 600 MBq I-131 (svarende til en dosishastighed på 30 µSv/h 1 meter fra patienten) kan umiddelbart overføres til anden afdeling. Det vigtigste er at undgå intern

kontaminering af personale, 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 μ 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 med henblik på vurdering af restaktivitet i patienten.

Hvis restaktiviteten er under 1200 MBq I-131 (svarende til en dosishastighed på 60 μ 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 μ 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 strålehygiejnisk vurdering og vejledning af personalet i forbindelse med den videre fremgangsmåde til afhjælpning af problemet.

EKSTERN STRÅLEBEHANDLING

Ekstern bestråling af papillære og follikulære karcinomer

Ved papillære og follikulære thyreoidacarcinomer 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 effektivt til at opnå lokal kontrol (157-160).

Kurativ bestråling

Da det ofte er unge patienter med en lang forventet overlevelse, er det vigtigt kun at give ekstern strålebehandling på ret snævre indikationer. Dels under hensyn til den kumulerede risiko for alvorlige senbivirkninger og dels fordi risikoen for udvikling af sekundære cancere kan være et reelt problem.

Indikationer.

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

Target og fraktionering

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

- GTV = efterladt makroskopisk tumorbvæv
- CTVE-højrisiko = GTV med 1 cm margen, thyroidealejet, involverede lymfeknude-levels + evt. det næste ikke involverede level samt level VI
- CTVE-lavrisiko = Følgende, hvis de ikke er med i CTVE-højrisiko: Level II fra angulus mandibulae og nedefter, level III, level IV, level V (hvis level II, III eller IV er involveret på samme side), mediastinale lymfeknuder til carina
- GTV behandles til 66-68 Gy afhængigt af tumorstørrelse
- CTVE-højrisiko behandles til 60 Gy
- CTVE-lavrisiko behandles til 50 Gy

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

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

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

Palliativ bestråling

- Patienter med knoglemetastaser.
- Symptomgivende fjernmetastaser, som ikke optager jod.

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.

Ekstern strålebehandling af onkocytært karcinom

Denne tumor, som også benævnes oxyfilt karcinom eller Hürtlecelle karcinom, er hyppigst en variant af det follikulære thyreoidakarcinom, 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 en 2-3 måneders periode, kombineret med manglende lokoregional kontrol, før der iværksættes postoperativ strålebehandling.

Vedrørende target, teknik og dosis, se overfor

Ved medullær thyreoidacancer 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 (161;161) (162).

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 thyreoidacancer. Den inddeles i storcellet og spindle celle karcinom og har sandsynligvis sit udgangspunkt i differentierede papillære og follikulære celler. Disse tumorer optager ikke jod, de vokser aggressivt lokalt, og de metastaserer tidligt. Kliniske opgørelser fra Sverige viser, at patienter med udifferentieret storcellet thyreoidakarcinom uden kendte fjernmetastaser, kan tilbydes kurativt intenderet behandling (163). 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.

Thyroglobulin (Tg)

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

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

Den første måling af S-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, selvom S-Tg fortsat kan være målelig op til 1 år efter behandlingen (164-166).

Derefter rekommanderes måling af S-Tg under TSH stimulation (for at reducere antallet af falsk negative udfald), enten ved at seponere levothyroxin inden eller ved stimulation med recombinant human TSH (rhTSH). Ved negativ helkropsskintigrafi og umåleligt S-Tg under TSH stimulation kan patienten overgå til langtidskontrol med måling af ustimuleret serumTg og ultralyd af halsen (167).

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

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

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

Der anvendes kun immunometriske metoder (IMA)(sandwich teknik med brug af to forskellige monoklonale antistoffer). Detektionsgrænsen opgivet af kit-firmaerne varierer mellem 0.2 og 0.8 µg/L. Kun de med lavest detektionsgrænse er tilstrækkeligt følsomme. Det lokale laboratorium bør undersøge den funktionelle sensitivitet, som bør være < 1 µg/L. Interassay 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 Tg antistoffer (TgAb). TgAb findes hos ca. 15-20% af alle patienter med thyreoidacarcinom. Der forventes et øget antal i de kommende årtier pga. af jodtilsætning til saltet. Koncentrationsniveauet af TgAb kan ikke afgøre, om en serumprøve udviser interferens i Tg analysen eller ej.

Et måleligt S-Tg i en TgAb positiv prøve kan tages til indtægt for tilstedeværende thyreoidavæv (f.eks. metastaser), men værdien kan være meget undervurderet. Umåleligt S-Tg i en TgAb positiv prøve må ikke tages til indtægt for remission.

Koncentrationen af S-TgAb er tidligere anført som mulig surrogatmarkør, idet persisterende TgAb indicerer tilbageværende sygdom (www.nacb.org) (168), hvorimod faldende værdier tyder i retning af remission (168).

Et mål for tilstedeværelse af TgAb bør derfor udføres i relation til måling af S-Tg. Der foreligger dog aktuelt ikke en entydigt god metode til måling af TgAb. Et studie af Spencer et al. 2005 sammenlignede 16 metoder til bestemmelse af TgAb (12 direkte og 4 Tg recovery tests). Alle TgAb metoder havde suboptimal sensitivitet. Direkte TgAb måling fandtes mere pålidelig end recovery-test men TgAb status var kun konkordant i 65% af sera. Hos kun 4 af 42 patienter, som ved mindst en metode havde målelige TgAb, blev der konstateret tilstedeværelse af antistoffer målt med alle 12 direkte metoder (169).

Der forestår således aktuelt et problem, idet mindst 20% af danske thyreoidacancer patienter har målelige TgAb (alt efter hvilken metode der anvendes), hvor det samtidigt er usikkert om denne antistof måling er udtryk for at der rent faktisk er forhøjet Tg.

Aktuelt anbefales det, at man i opfølgningen er opmærksom på problemet. Der er ikke indikation for rutinemæssig TBS alene pga. af tilstedeværelse af TgAb. Men, man skal være opmærksom på at tilstedeværelse af TgAb flere år efter ablation kan tages til indtægt for persisterende cancersygdom. Ifølge de Europæiske guidelines (124) bør disse monitoreres med periodisk diagnostisk I-131 TBS og ultralyd af halsen. Ved mistanke om persisterende sygdom kan også gennemføres billeddiagnostik såsom CT, MRI, and FDG-PET. Konvertering fra TgAb positivitet til TgAb negativitet kan i sig selv tages til indtægt for remission.

Ved ekstremt høje S-Tg koncentrationer kan i IMA metoder opstå et såkaldt 'hook' fænomen, dvs. koncentrationen måles fejlagtigt som meget lav eller umålelig. I situationer med mistanke om spredning eller andre holdepunkter herfor og lavt S-Tg uden tilstedeværende TgAb bør prøven analyseres i fortyndinger af 1:100, 1:1000 og 1:10.000 (aftales med det lokale laboratorium).

KONTROL EFTER AFSLUTTET BEHANDLING

Formålet med kontrol er

- At opspore potentielt kurable recidiver
- At behandle den behandlingsrelaterede morbiditet
- At sikre, at patientens stofskifte er passende reguleret

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 eller fortsat kontrol på medicinsk endokrinologisk afdeling. For patienter med unifokale mikrokarcinomer uden metastaser se nedenfor.

Ved hver rutinekontrol foretages:

- Anamnese
- Relevant objektiv undersøgelse med palpation af halsen
- Laryngoskopi (ved mistanke om recurrensparese)
- Blodprøver (gerne taget før, så de er klar ved konsultationen)
 - S-Tg
 - S-TgAb
 - S-TSH
 - S-calcium ved hypoparathyroidisme
- Eventuelt ultralydsskanning af halsen
- Registrering af kontroldata til DATHYRCA

Strategi under follow-up

Opfølgning af patienter med papillært og follikulært karcinom foregår ved S-Tg målinger uden stimulation af patientens TSH niveau. Det vil sige, at der tages blodprøver for S-Tg og S-TgAb uden seponering af Eltroxin® eller anvendelse af rekombinant human TSH (rhTSH).

Hvis kontrollen hverken giver klinisk eller biokemisk mistanke om recidiv, fortsættes opfølgningen efter dette mønster med 3-6 måneders intervaller.

Hos patienter med måleligt S-Tg og hvor recidiv ikke kan påvises ved klinisk undersøgelse med ultralydundersøgelse af hals, kontrolleres S-Tg-værdien tre måneder senere.

Hvis der herefter er faldende eller uændret Tg-værdi, overgår patienten til klinisk- og biokemisk kontrol hver 3-6 måned.

Ved fortsat stigning i S-Tg gentages klinisk undersøgelse og 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 27).

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

- FDG-PET/ diagnostisk CT

Papillært mikrokarcinom

Det anbefales, at patienter med mikrokarcinom henvises til det regionale center for behandling af thyreoidacancer 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 kan derefter afsluttes. Disse patienter skal ikke sættes i suppressionsbehandling, men blot substitueres i passende omfang ved behov. Ved multifokal sygdom sker opfølgningen efter samme retningslinier, som ved de øvrige tilfælde af papillært og follikulært karcinom.

Ikke arvelig medullær thyreoidacancer

Både den normale og den maligne C-celle producerer calcitonin, som typisk bestemmes ved en radioimmuno-assay. S-calcitonin kan derfor bruges såvel ved den primære diagnostik af medullære thyreoidakarcinomer som i follow-up af behandlede patienter. 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:

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

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

Ved registrering til DATHYRCA sker omregning til $\mu\text{g/l}$ automatisk, idet den relevante enhed skal tages.

Første postoperative kontrol

Tre måneder postoperativt skal der foretages opfølgende kontrol som indbefatter:

- Anamnese
- Palpation af hals
- Laryngoskopi (ved mistanke om recurrenspace)
- Blodprøver (gerne taget før konsultationen)
 - S-calcitonin
 - S-TSH
 - S-calcium ved hypoparathyroidisme
 - 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 billed-diagnostisk 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 (AACE/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.
- FDG-PET/CT (diagnostisk)
- MIBG og/eller Octreoskintigrafi

Hvis operabel resttumor/recidiv påvises, udføres operation. Hvis ikke-operabel resttumor/recidiv påvises, overvejes andre behandlingsmuligheder, eventuelt strålebehandling (se side 31). Hvis ingen resttumor/recidiv påvises skal patienten indgå i et normalt opfølgingsforløb og den målte S-calcitonin må betragtes som patientens udgangsniveau.

Den videre opfølgning kan foregå med samme tidsinterval som for de øvrige karcinomtyper. Dvs. kontrollerne bør foregå i 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
 - S-calcium ved hypoparathyroidisme
 - Eventuelt CEA
- Eventuel UL af hals
- Registrering til DATHYRCA

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

Arvelig medullær thyroideacancer

Med hensyn til genetisk udredning og familierådgivning se side 43.

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

- Patienter med MEN 2A skal en gang årligt screenes for fæokromocytom (urinundersøgelse for katekolaminer) og hyperparathyroidisme (S-calcium)
- Patienter med MEN 2B skal en gang årligt screenes for fæokromocytom (urinundersøgelse for katekolaminer)
- Ved kliniske kontroller bør suppleres med blodtryksmåling

- Hvis patienten afsluttes fra onkologisk center bør patienterne følges livslangt i medicinsk endokrinologisk regi

Udifferenteret karcinom

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

Suppressions- og substitutionsbehandling

Eksperimentelle data viser, at proliferationen af de follikulære epitelceller i thyroidea er TSH afhængig (108). Kliniske studier har vist vækst af metastaser under pausering med thyroideahormon og skrumpning efter fornyet opstart af behandlingen. Endvidere er det blevet demonstreret, at recidivforekomst og cancerrelateret dødelighed kan reduceres ved suppression af TSH (108;165;170;171). TSH reguleres i et feed back system (hypofyse-thyroidea-aksen) og et højt niveau af thyroideahormon hæmmer således produktionen af TSH.

Da kun de follikulære epitelceller er påvirkelige af TSH-niveauet, tjener det ikke noget formål at starte suppressionsbehandling af patienter med medullær thyreoidacancer. 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 thyreoidakarcinomer ikke skal sættes i suppressionsbehandling, men blot substitueres til normalt TSH-niveau.

Hos patienter med papillære og follikulære karcinomer har behandlingen med thyroideahormon (levothyroxin eller Liothyronin[®]) således to formål, nemlig at substituere den normale koncentration 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 hormon er 1 døgn i modsætning til 7 døgn ved levothyroxin (Eltroxin[®]). Først efter 4-6 x halveringstiden vil TSH være i passende niveau (> 25 mU/L) til behandling med I-131. Efter start og justering af behandling med levothyroxin vil TSH først være i steady state efter 6 uger. 20 µg Liothyronin svarer til 50 µg levothyroxin.

Suppressionsdosis

Voksne:

- Liothyronin (Liothyronin[®]) gives i doser på 40-80 µg/dag fordelt på 2-4 doser.
- Levothyroxin (Eltroxin[®]) gives i doser på 150-300 µg/dag som én daglig dosis

Kontrol af S-TSH 6-8 uger (2 uger under Liothyronin) efter dosisjustering. S-TSH skal ligge < 0.1 mU/L, men uden svært forhøjet S-frit T4.

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.

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:

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

Varighed af suppressionbehandling

- Gruppe I: Lavrisiko patienter (mikrokarcinomer og hemithyroidektomerede patienter)
- Thyroidektomerede patienter: Substitution med TSH lavt i normalområdet
 - Hemithyroidektomerede patienter: Ingen substitution
- Gruppe II: Patienter hvor der er foretaget total thyroidektomi, hvor der kun er givet ablationsdosis. TSH skal helst ligge < 0,1 MU/l i et år, herefter lavt i normalområdet.
- Gruppe III: Højrisiko patienter hvor der er givet 2 eller flere serier I-131, uden kendt sygdom. TSH skal være < 0,1 MU/l i 3 år efter sidste Jod-131. Herefter TSH lavt i normalområdet
- Gruppe IV: Patienter med persisterende sygdom, herunder måleligt S-Tg. Her skal TSH vedvarende ligge under 0,1 MU/l

BEHANDLING AF PERSISTERENDE SYGDOM ELLER RECIDIV

Papillært og follikulært karcinom

Recidiv af differentieret thyroideacancer optræder lokoregionalt i thyroidealejet (25-40%) (172), i lymfeknuder (60-75%) (172) og som fjernmetastaser hos 5-23% (173). Recidiv ses relativt sjældent sammenlignet med andre cancersygdomme. Således fandtes i en opgørelse fra Mayo Clinic med 25 års observation lymfeknuderecidiv hos 9,8%, recidiv i thyroidealejet hos 5.5% og fjernmetastaser hos 4,6% efter operation for papillært karcinom (174). Lymfeknuderecidiv ses ikke så hyppigt efter operation for follikulært karcinom, men til gengæld ses fjernrecidiv lidt hyppigere (175).

Lokoregionalt recidiv er potentielt tilgængelig for operativ behandling med kurativt sigte. Tre fjerdedele diagnosticeres inden for de første tre år efter den primære behandling, men ses også med mange års forsinkelse (172), specielt ved papillært karcinom (176). Risikoen er forøget hos meget unge patienter under 16 år og hos patienter, der er 45 år eller ældre. Risikofaktorerne omfatter desuden de mere aggressive former for differentieret karcinom (onkocytære karcinomer (Hürthle celle karcinomer), tall cell variant af papillært karcinom med eller uden gennemvækst af thyroideakapslen, columnar cell type, clear cell type, lavt differentieret karcinom), stor tumorstørrelse, vækst uden for thyroidea, mange lymfeknudemetastaser, bilateral lymfeknudemetastaser og ruptur af lymfeknudekapslen (172). Omfanget af det primære operative indgreb har også selvstændig betydning for risikoen for regionalt recidiv (172). Således vides det, at patienter med papillært karcinom har en lavere regional recidivhyppighed efter thyroidektomi og modificeret radikal halsdissektion i forhold til, hvad der ses efter thyroidektomi alene (177). En tilsvarende effekt er ikke åbenbar ved follikulært karcinom (178). I-131 behandling nedsætter også risikoen for lokoregionært recidiv (179).

Lymfeknuderecidiv påvises hyppigst i de laterale lymfeknuder, men et recidiv i dette område er ofte kombineret med recidiv i de centrale lymfeknuder. Således fandtes i et nyligt publiceret mindre materiale på 22 patienter med recidiv lokaliseret til laterale lymfeknuder samtidigt metastaser i centrale lymfeknuder hos 19 (86%) (180). Der var ingen af disse patienter, der ved det primære indgreb havde fået foretaget central halsdissektion, og på baggrund af resultaterne anbefalede forfatterne, at dette udføres rutinemæssigt ved lateralt recidiv, hvis det ikke er udført primært.

Behandling af lokoregionalt recidiv

Den overordnede strategi ved recidiv i thyroidealejet eller de regionale lymfeknuder er operation efterfulgt af I-131. En omhyggelig præoperativ ultrasonografisk kortlægning af tilstedeværende metastaser er obligatorisk (181). Såfremt der ikke samtidigt er konstateret tilstedeværelse af fjernmetastaser, vil der herefter kunne forventes recidivfri overlevelse hos 30-50 procent af patienterne (182). Den totale 10-års overlevelse angives af Schlumberger og Pacini (172) til 62% efter lokoregionalt recidiv. Såfremt der udover lokoregionært recidiv også er fjernmetastaser, afhænger operationsindikationen af, om indgrebet vil kunne bedre livskvaliteten for patienten. Er der ikke foretaget total thyroidektomi, bør det overvejes med henblik på efterfølgende jodbehandling.

Indgrebets karakter afhænger af hvilket indgreb, der er udført tidligere. Er der efterladt thyroideavæv, fjernes dette. I princippet udføres lymfeknuderømning (modificeret halsdissektion) af den eller de regioner, hvor recidivet er lokaliseret (183). Ved recidiv i laterale lymfeknuder udføres som minimum dissektion i level III og IV (184), men som regel udføres samlet dissektion af level II, III, IV og V. Er der tidligere udført dissektion i den region, hvor recidivet er konstateret, begrænses indgrebet her

til ekstirpation af identificerbare metastaser.

Involverer recidivet luftveje eller øsofagus tilstræbes makroradikalitet ved "shaving" eller resektion af trachea og/eller resektion af øsofagus. Dette efterfølges af radiojodbehandling og/eller ekstern strålebehandling.

Detekteres jodoptagende lymfeknudemetastaser ved skanning bør operation altid overvejes, hvis de kan verificeres ved ultralydsskanning (UL) og eventuel finnålsbiopsi. Som hovedregel bør patienter med klinisk og ultrasonisk erkendelige metastaser opereres (172).

Koordineret kirurgi og radiojodbehandling

I tilfælde af, at der er tale om recidiv i et område, hvor der tidligere er udført omfattende dissektion, kan koordineret kirurgi og I-131 behandling overvejes (185-188). Det forudsætter, at det maligne væv er funktionelt og optager jod. Ved denne strategi benyttes gammadetektor under operationen til at lokalisere radioaktivt væv, hvilket kan lette lokaliseringen af tumorvæv i fibrøst arvæv, og det giver mulighed for at opsøge minimale foci, som ikke er visualiseret ved UL eller anden billeddiagnostik. Endelig er der indbygget en jodbehandling af eventuelt resterende tumorvæv, såfremt man ikke får alt med ved operationen.

Behandlingsprotokollen, der er beskrevet af Travagli et al. (189), omfatter:

- Dag 0: Indgift af behandlingsdosis I-131 (3,7 GBq)
- Dag 4: Helkropsscintigrafi
- Dag 5: Operation med brug af gammaprobe
- Dag 7: Kontrol helkropsscintigrafi

Såfremt der ved scintigrafi er mere end 2% optagelse på halsen, bør indgrebet udskydes nogle dage af hensyn til at minimere stråledosis til kirurgen.

Mediastinale lymfeknudemetastaser

Ved recidiv eller persisterende sygdom i mediastinale lymfeknuder, udføres "en bloc" resektion i forbindelse med thorakotomi via sternumsplit. Ved funktionelle metastaser kan overvejes koordineret kirurgi og radiojodbehandling.

Medullært karcinom

Der er ikke noget reelt alternativ til kirurgisk behandling ved medullært thyroidea karcinom (MTC), men desværre er der ved denne form en stor del af patienterne, der efter det primære indgreb har persisterende sygdom eller får recidiv. Dette gælder specielt for patienter, der har lymfeknudemetastaser. Selv ved beskeden metastasering vil højst 1/3 få normaliserede calcitonin-værdier efter operation med lymfeknudedissektion (190;191). Resultaterne efter recidivkirurgi er ikke umiddelbart særligt gode. Kun 6-15% opnår normalisering af calcitoninværdierne (192;193). En betydelig andel af patienterne med lokaliseret recidiv har samtidig fjernrecidiv. Kan dette ikke påvises, er der efter reoperation opnået biokemisk normalisering hos godt 1/3 (194), altså et resultat, der er sammenlignelig med resultaterne efter primær operation. De bedste resultater synes opnået efter systematisk og omfattende dissektion af såvel centrale, laterale og mediastinale lymfeknuder ("four compartment lymphadenectomy") (195).

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

behandling (se side 31).

Metastaserende sygdom ikke tilgængeligt for operation

Behandling af jod-resistent metastaserende differentieret (papillære og follikulære karcinomer) og medullær thyreoidacancer er et udviklingsområde. Resultaterne med konventionel cytotoxisk kemoterapi har været skuffende, med bedst effekt ved anvendelse af anthracycliner og platinderivater. Fokus har gennem de sidste 5 år været rettet mod anvendelse af medikamenter af typen tyrosinkinase-hæmmere (TKI). I Danmark er det pga. det lille antal patienter i denne gruppe (10-15 nye per år) besluttet, at dette udviklingsarbejde skal centreres et sted. Onkologisk Afdeling, OUH har påtaget sig denne opgave.

Motesanib (AMG 706)

Motesanib er en oral, selektiv angiogenese hæmmer, der er rettet mod tyrosinkinase i VEGF-receptorerne 1, 2 og 3, PDGF og c-Kit.

93 patienter indgik i et multinationalt fase II studie for differentierede karcinomer, heraf 10 patienter fra Danmark. Response raten var 14% (PR) og median PFS var 40 uger. 81% af de behandlede patienter havde signifikant fald i thyreoglobulin under behandling. Studiet er publiceret (196).

91 patienter, heraf 8 fra Danmark, med metastaserende medullært thyreoidakarcinom, indgik i et parallelt forløbende studie. Kun 2 patienter opnåede et objektivt response, mens 48% opnåede stabil sygdom. 75% havde et fald i calcitonin under behandlingen. De farmakokinetiske undersøgelser tyder på en mindre biotilgængelighed af Motesanib hos de disse patienter. Det kunne være forklaringen på en mindre effekt. Arbejdet er accepteret til publikation i J. Clin Oncol

Zactima

Zactima er en oral, selektiv angiogenese hæmmer, der er rettet mod tyrosinkinase i VEGF receptorerne 1, 2 og 3. Desuden hæmmes EGF receptoren og RET kinasen

I januar 2009 blev inklusion i 2 parallelt forløbende randomiserede fase II protokoller afsluttet. Begge protokoller var placebokontrollerede undersøgelser med mulig overkrydsning ved progression. Der er ikke krydsresistens i forhold til andre tyrosinkinase hæmmere, og derfor har patienter med progression efter Motesanib behandling kunnet tilbydes indgang også i Zactima studierne. Begge studier er under opfølgelse.

XL184

XL184 er en oral, selektiv tyrosinkinase hæmmer rettet mod RET, MET, VEGFR2/KDR og c-KIT. Stoffet skal testes hos patienter med metastaserende medullært thyreoidakarcinom i et placebo-kontrolleret, dobbeltblindt design uden overkrydsning ved progression. Studiet starter rekruttering i april 2009.

GENETISK UDREDNING OG BEHANDLING AF ARVELIG MEDULLÆR THYROIDEACANCER

Baggrund

I Danmark diagnosticeres 8-10 nye tilfælde af medullær thyroideacancer (MTC) om året (DATHYRCA). Ca. 20% af disse er af arvelig type. Alle patienter med nykonstateret MTC bør henvises med henblik på genetisk screening for MEN2, såfremt dette ikke allerede er foretaget (197). Dette skyldes de konsekvenser for andre familiemedlemmer, som arvelig disposition kan have, samt at der kan ses andre manifestationer såsom fæokromocytom (MEN2A og 2B) samt primær hyperparathyroidisme (MEN2A).

Om end man aldrig med sikkerhed kan sige, at alle genetiske varianter er kendt, er den genetiske viden nu kommet så langt, at en genetisk screening med tæt ved 100% sikkerhed kan skelne mellem arvelige og spontane former af MTC (198-202).

Konsekvenser

I de sjældne 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 måling af serum calcitonin eller 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 eller på relevant endokrinologisk afdeling på Rigshospitalet, Herlev Sygehus, Odense Universitetshospital, Århus Sygehus THG, eller Aalborg Sygehus (197). Alle førstegradsslægtninge vil blive tilbudt DNA-analyse af RET-genet. Hvis der påvises mutation hos en slægtning, skal vedkommende tilbydes operativ behandling (total thyroidektomi og dissektion af præ- og paratrakeale lymfeknuder). Den videre udredning og behandling skal tilpasses i det nødvendige omfang (se afsnittet om kirurgisk behandling side 16).

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 (197) anbefales profylaktisk kirurgisk behandling i 5–6 års alderen for MEN 2A og isoleret familiær medullær thyroideacancer og i 6–12 måneders alderen for MEN 2B.

I familier med kendt arvelig medullær thyroideacancer er prænatal diagnostik et relevant dilemma. Prænatal diagnostik og præimplantationsdiagnostik er endnu ikke mulig, men den teknologiske udvikling går meget hurtigt (www.genetests.org). 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 (Århus Sygehus, Tage-Hansens Gade) har speciel interesse for patienter med arvelig medullær thyroideacancer, 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 thyreoidacancer. Databasen er bygget op omkring centrene for behandling af thyreoidacancer i landet (Rigshospitalet, Herlev/Gentofte, Odense, Århus og Ålborg). Registreringen foregår inden for DAHANCA-regi (Danish Head and Neck Cancer Study Group) og er web-baseret. Alle afdelinger, som behandler patienter med thyreoidacancer, 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 thyreoidacancer behandlende-centre i landet samt en udvalgt patolog, endokrinolog og nuklearmedicinere.

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

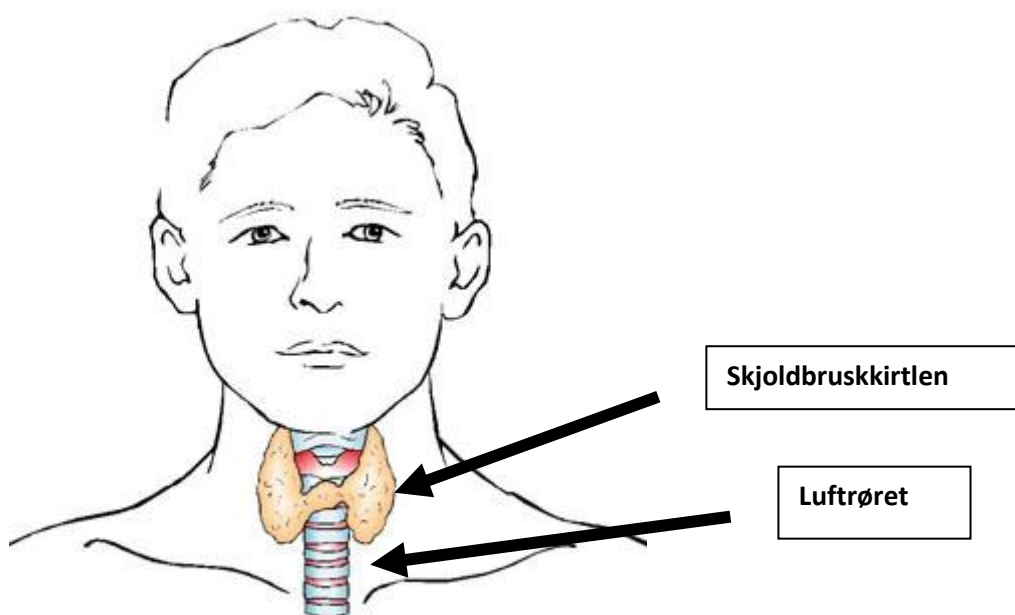
Overlæge, ph.d. Christian Godballe
Øre-Næse-Halskirurgisk Afdeling F
Odense Universitetshospital
5000 Odense C

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

PATIENTINFORMATION

Hvad er skjoldbruskkirtelkræft

Skjoldbruskkirtlen (glandula thyroidea) sidder fortil på halsen foran luftrøret under struben. Skjoldbruskkirtlen består af to lapper, der er forbundet som et H. Skjoldbruskkirtlen er normalt blød og vejer mellem 20 og 30 gram. Dens størrelse varierer fra person til person og er størst hos kvinder og hos unge. Skjoldbruskkirtlen danner hormonerne thyroxin (ofte kaldet T4) og trijodthyronin (ofte kaldet T3), som stimulerer stofskiftet og kroppens vækst. Desuden danner skjoldbruskkirtlen et hormon kaldet calcitonin, som er med til at regulere kalkniveauet i blodet. T4 og T3 kan begge erstattes med medicin og kroppen kan fint fungere uden calcitonin. På bagsiden af skjoldbruskkirtlen ligger de fire små såkaldte biskjoldbruskkirtler, som danner parathyroideahormonet, der er med til at regulere kalkstofskiftet (øger indholdet af kalk i blodet).



Ved skjoldbruskkirtelkræft (=thyreoidacancer) forstås kræft opstået fra celler i selve skjoldbruskkirtlen. I Danmark opstår omkring 135 tilfælde af skjoldbruskkirtelkræft om året. Der er dobbelt så mange kvinder som mænd, som får kræft i skjoldbruskkirtlen. Sygdommen er således relativ sjælden, hvorfor den ofte komplekse udredning, behandling og efterkontrol er centraliseret omkring fem centre i Danmark (Rigshospitalet, Gentofte/Herlev, Odense, Århus og Aalborg).

Der findes 4 hovedtyper af skjoldbruskkirtelkræft med indbyrdes fordeling som fremgår af tabel 1:

Tabel 1

Vævstype (=Histologi)	Fordeling (%)
Papillær kræft	66
Follikulær kræft	18

Medullær kræft	8
Anaplastisk (=udifferentieret) kræft	9

Mulige årsager til skjoldbruskkirtelkræft

I de fleste tilfælde kender man ikke årsagen til kræft i skjoldbruskkirtlen, - men i få tilfælde opstår det som følge af radioaktiv bestråling. Dette kan skyldes radioaktiv bestråling, især i barndommen, eller ved udsættelse for radioaktivt udslip.

Skjoldbruskkirtelkræft kan være arvelig

I meget sjældne tilfælde er kræft i skjoldbruskkirtlen arvelig og ses især ved den medullære vævstype. Disse sjældne, arvelige sygdomme hvor der forekommer medullær skjoldbruskkirtelkræft, kaldes:

- Multipel endokrin neoplasi type 2A (MEN2A)
- Multipel endokrin neoplasi type 2B (MEN2B)
- Familiær medullær skjoldbruskkirtelkræft (FMTC)

I nogle tilfælde er det muligt at påvise en fejl (mutation) i genet, der kaldes RET. Hvis man har mutationer i dette gen, har man svært øget risiko for kræft i skjoldbruskkirtlen, og mange udvikler kræftsygdommen eller forstadier hertil i barnealderen.

Det er muligt at få foretaget genetisk test for RET-genet i form af en blodprøve.

Symptomer

Det mest almindelige symptom på kræft i skjoldbruskkirtlen er en hård knude, der vokser på forsiden af halsen, enten som en nyopstået knude eller relativ hurtig vækst (uger til måneder) i en i forvejen kendt forstørrelse af skjoldbruskkirtlen (også kaldet struma).

De fleste knuder i skjoldbruskkirtlen er dog godartede. Skjoldbruskkirtlen kan godt være forstørret, uden at der er tale om en kræftknude.

Skjoldbruskkirtlen ligger tæt på luftrør, spiserør og nerver. Hvis en kræftknude trykker på disse, kan der derfor opstå åndedrætsbesvær, synkeforstyrrelser og hæshed.

Da kræft i skjoldbruskkirtlen som regel ikke påvirker kirtlens hormonproduktion, er det ikke almindeligt at få symptomer på for højt eller for lavt stofskifte. De nedenstående symptomer kan forstærke mistanken om, at det drejer sig om kræft og ikke en godartet knude eller struma.

Man bør gå til læge hvis man oplever:

En knude på halsen

Knuden vokser hurtigt (inden for få uger)

Knuden er hård

Knuden sidder fast på omgivelserne

Hæs stemme

Besvær med at synke eller trække vejret

Hævede lymfeknuder

Hvis andre familie medlemmer har haft kræft i skjoldbruskkirtlen eller hvis man har været udsat for radioaktiv stråling, bør man være særlig opmærksom.

Behandling

Kirurgi

Generelt er behandling af skjoldbruskkirtelkræft en kirurgisk opgave.

I tilfælde af papillær, follikulær eller medullær skjoldbruskkirtelkræft vil der typisk blive foretaget fjernelse af halvdelen eller hele skjoldbruskkirtlen samt eventuelt fjernelse af fedt og lymfeknuder i nærheden af skjoldbruskkirtlen. Er der tale om anaplastisk skjoldbruskkirtelkræft som oftest vokser ind i vigtige strukturer på halsen og som oftest har spredt sig (metastaseret) på diagnosetidspunktet, kan man desværre i de fleste tilfælde ikke blive opereret.

Kræftknuden og eventuelle lymfeknuder bliver sendt til undersøgelse under mikroskop. I mikroskopet kan lægen (patologen) vurdere, hvilken type kræftceller der er tale om, og om kræften har spredt sig til lymfeknuderne. Hvis sygdommen spreder sig, vil det oftest ske til lymfeknuderne i halsen.

Der går som regel 8-10 hverdage, før man får svar, da kræftknuden skal forarbejdes på forskellig måde, inden den kan undersøges i mikroskopet.

Først når svaret fra mikroskopien (patologisvaret) og de øvrige resultater fra undersøgelserne foreligger, kan man få fastlagt sygdommens stadium. Ud fra det samlede billede, tager lægen stilling til, om man har behov for yderligere behandling.

Vedrørende mulige følger og bivirkninger til operation, - se under "efterbehandling – ny hverdag".

Fordelen ved operation er, at knuden ofte kan fjernes helt. Det er som regel nødvendigt, at man også får supplerende behandling afhængig af, hvor udbredt sygdommen er. Det er som regel nødvendigt at få supplerende behandling i form af:

Radioaktiv jod-behandling

Når man får fjernet hele skjoldbruskkirtlen på grund af papillær eller follikulær skjoldbruskkirtelkræft, bliver man i de fleste tilfælde behandlet med radioaktivt jod (kaldet I-131) cirka 6 uger efter operationen.

I få tilfælde kan man nøjes med at få bortopereret den syge skjoldbruskkirtellap og det smalle forbindelsesstykke, der er imellem de to skjoldbruskkirtellapper. I denne situation behøves ikke supplerende behandling med radioaktivt jod efter operation.

Kræfttype, størrelse, lokalisation af knuden og spredningsmønster afgør, hvilken behandling der vælges.

Formålet med radioaktiv jodbehandling er at fjerne det skjoldbruskkirtelvæv, der måtte være efterladt efter en operation. Der vil efter operation på skjoldbruskkirtlen næsten altid være efterladt en smule væv på halsen på det sted hvor stemmebåndsnerven går ind i struben. Der er i langt de fleste tilfælde tale om normale skjoldbruskkirtelceller.

Fjernelse af alt skjoldbruskkirtelvæv er i det senere kontrolforløb forudsætningen for at kunne bruge proteinet thyroglobulin (som dannes af skjoldbruskkirtelceller) som markør for tilbagefald eller spredning af kræftsygdommen. (En stigning i koncentrationen af thyroglobulin i blodet er en markør for tilbagefald eller spredning af kræftsygdommen).

Hvis der er optagelse af det radioaktive jod på halsen, kan det også i få tilfælde betyde, at der er efterladt kræftvæv. Er der optagelse andre steder i kroppen, kan det skyldes spredning (=metastaser) af skjoldbruskkirtelkræften. Radioaktiv jodbehandling er i disse situationer ofte i stand til bremse væksten af kræft de pågældende steder i kroppen.

Behandling med radioaktivt jod foretages på centrrets onkologiske afdeling. Før radiojodbehandling skal der holdes pause i 10 dage med stofskiftehormonbehandlingen i henhold til et skema, man får udleveret fra onkologisk afdeling. I den periode kan man føle sig udtalt træt og svag. Dette er normalt og symptomerne forsvinder, når man genoptager stofskiftehormonbehandling efter radiojodbehandling.

Formålet med pause i stofskiftehormonbehandlingen er, at man derved får et hormon fra hypofysen, kaldet TSH, til at stige til et højt niveau. Et højt niveau i blodet af TSH sikrer bedst mulige behandling med radioaktivt jod.

Selve den radioaktive jodbehandling foregår ved, at man får en tablet indeholdende radioaktivt jod. På grund af strålehygiejniske regler foregår behandlingen under indlæggelse, hvor man i større eller mindre grad er isoleret på sin stue, eventuelt sammen med en medpatient. Efter tre til fem dage kan man udskrives. Retningslinier under indlæggelse og efter udskrivelse beskrives i en patientinformation, som udleveres af onkologisk afdeling.

Før udskrivningen foretager lægen en scintigrafi for at se, om der er optagelse af det radioaktive jod på halsen eller andre steder.

Som sagt kan optagelse af det radioaktive jod på halsen betyde, at der er efterladt normalt skjoldbruskkirtelvæv eller en metastase. Er der optagelse andre steder i kroppen kan det være en metastase fra kræften. Behandlingen med radioaktivt jod gentages, hvis man stadig optager jod i kroppen.

Strålebehandling

Nogle kræftknuder optager ikke jod. Hvis det er tilfældet, kan det være nødvendigt, at man får ekstern strålebehandling mod skjoldbruskkirtlen.

Man får også strålebehandling, hvis den radioaktive jodbehandling ikke er tilstrækkelig, eller hvis kirurgen ikke kunne fjerne alt kræftvæv ved operationen.

Hormonbehandling

Stofskiftehormonet, som dannes i skjoldbruskkirtlen, er nødvendig for at alle celler kan fungere normalt i kroppen. Hvis man på grund af behandling for kræft i skjoldbruskkirtlen ikke længere selv kan producere hormonet, skal man derfor indtage hormonet som tabletter. En anden årsag til at man skal indtage stofskiftehormon kan være, at man i nogle tilfælde ønsker at hæmme produktionen af et hormon fra hypofysen kaldet TSH. TSH kan stimulere vækst af eventuel tilbageværende kræftvæv.

Man skal tage hormonet som tabletter resten af livet, typisk som en eller flere tabletter dagligt.

For at kontrollere, at man får den rigtige dosis, er det nødvendigt, at man regelmæssigt går til kontrol og får taget blodprøve. Blodprøven skal foretages hos enten egen læge eller på sygehuset (se under "kontrol og prognose").

Hvis man tilhører den gruppe, der kun har fået bortopereret den syge skjoldbruskkirtellap, behøver man i nogle tilfælde ikke supplerende behandling efter operation.

Kontrol og prognose

Efter endt behandling skal man kontrolleres hvert halve år i 5 år. Enkelte patienter, behandlet for en meget lille kræftknode i skjoldbruskkirtlen, kontrolleres dog kun i 2 år.

Kontrollerne foregår på onkologisk afdeling og foretages af en øre-næse-halskirurg eller kirurg og en læge fra onkologisk afdeling, - som regel i fællesskab. Eventuelt foregår kontrollen på medicinsk endokrinologisk afdeling. Efter afsluttet kontrolforløb på onkologisk afdeling eller medicinsk endokrinologisk afdeling, skal patienten herefter følges med kontrol ved egen læge, typisk 1 gang årligt.

Ved kontrolbesøgene taler man med lægen om eventuelle gener eller symptomer og bliver undersøgt for, om der er tegn på, at sygdommen er vendt tilbage. 1 – 2 uger forud for kontrollen skal man have foretaget blodprøve hos egen læge eller på klinisk biokemisk afdeling på nærmeste sygehus, for at kontrollere mængden af skjoldbruskkirtelhormon og kalk i blodet. Hvis hele skjoldbruskkirtlen er blevet fjernet, måler man mængden af proteinet thyroglobulin i blodet. Stigning i thyroglobulin kan være tegn på, at kroppen har dannet nye kræftceller. Målingen af om man har thyroglobulin i blodet kan foregå enten med eller uden pausering af den sædvanlige stofskiftehormon (=Eltroxin®) behandling. I stedet for at holde pause med stofskiftehormon (=Eltroxin®) behandlingen kan man i nogle tilfælde umiddelbart før blodprøven få indsprøjet et hormon kaldet Thyrogen®.

Er der mistanke om en ny knude på halsen, kan man blive undersøgt med ultralydsscanning og eventuelt få taget en celleprøve (biopsi).

Hvis tidligere prøver har vist, at kræftknuden optog radioaktivt jod, får man scannet kroppen, såfremt der er mistanke om, at kræften er vendt tilbage. Man får sprøjet en smule radioaktivt jod ind i blodet og derefter bliver man scannet. På scanningsbillederne kan lægen se, om der findes skjoldbruskkirtelceller eller kræftvæv, der optager jod. Ved tilbagefald bliver man som regel tilbudt ny behandling.

Det kan også være nødvendigt at få lavet en PET/CT-scanning eller MR scanning, hvis der er mistanke om, at kræften har spredt sig.

Patienter med arvelig medullær kræft og patienter i øvrigt med behov for indtagelse af kalktabletter og/eller D-vitamin som følge af operation følges desuden med kontroller på medicinsk endokrinologisk afdeling.

Specielt gælder det at genetisk udredning af arvelig medullær kræft, herunder familieudredning samt DNA-analyse af RET-genet, foregår via medicinsk endokrinologisk afdeling.

Generelt er prognosen for de fleste patienter med skjoldbruskkirtelkræft god, men prognosen afhænger af mange faktorer, herunder hvilke type kræft det drejer sig om og sygdomsudbredningen.

Efter afsluttet behandling – ny hverdag

Efter afsluttet behandling for kræft i skjoldbruskkirtlen, kan langt de fleste vende tilbage til en normal hverdag, men efter endt behandling vil situationen ofte være meget forskellig. Hvad enten man er blevet opereret, fået radioaktiv jod-behandling, ekstern strålebehandling eller måske en kombination af disse behandlinger, vil der være følgevirkninger og/eller bivirkninger efter behandlingen.

Bivirkningerne afhænger af, i hvilket område man har fået stråler eller er blevet opereret. Det er altså ikke alle, der oplever at få alle bivirkningerne. Følge- og bivirkninger kan være:

Operationsbetingede

Man vil resten af livet have behov for indtagelse af stofskiftehormon (Eltroxin®) som følge af fjernelse af hele skjoldbruskkirtlen (total thyroidektomi). I mange tilfælde skal man også indtage stofskiftehormon (Eltroxin®), selvom kun den ene halvdel af skjoldbruskkirtlen er fjernet.

Hvis man får for høj dosis af hormonet, kan symptomerne være vægttab, nervøsitet, hjertebanken, tendens til sved, rysten på hænderne og løs afføring. For lille dosis giver sløvhed, forstoppelse, hårtab og hukommelsesproblemer.

Lammelse af det ene stemmebånd opstår i få tilfælde enten tilsigtet i forbindelse med fjernelse af kræftvæv eller utilsigtet (accidentelt). Risikoen for lammelse af stemmebåndet er i størrelsesordenen 1 – 2%, men kan i nogle tilfælde være højere afhængig af kræftknudens lokalisation. Lammelse af det ene stemmebånd giver anledning til hæs, svag og luftfyldt stemme. Lammelsen er i nogle tilfælde forbigående, i andre få tilfælde permanent. I begge tilfælde kan man henvises til en talepædagog med henblik på at få stemme- og taletræning, hvilket oftest forbedrer stemmen betydeligt. Dobbelt-sidig lammelse af stemmebåndene sker yderst sjældent, men medfører oftest besværet vejtrækning, hvilket kan nødvendiggøre trachetomi (operation hvor der laves hul i luftrøret på halsen, med isætning af plastikkanyle).

Biskjoldbruskkirtlerne danner et hormon, som er med til at regulere indholdet af kalk i blodet. Ved operationen kan der ske skader på biskjoldbruskkirtlerne, fordi de er små og ligger tæt på eller inde i skjoldbruskkirtlen. Der kan derfor efter operation være behov for at indtage kalktabletter og/eller D-vitamin en eller flere gange daglig, hvis det viser sig at kalkniveauet i blodet bliver for lavt. Symptomerne på for lavt kalkniveauet i blodet er oftest snurrende fornemmelse i hænder, fingre, læber eller omkring næsen samt i nogle tilfælde alment ubehag. Behovet for tabletbehandling er hyppig umiddelbart efter operation, men i de fleste tilfælde er behovet forbigående. I en række tilfælde er der dog behov for permanent (livslang) tabletbehandling. Risikoen for permanent (livslang) tabletbehandling er i størrelsesordenen 10 – 30% og risikoen er stort set kun til stede efter fjernelse af hele skjoldbruskkirtlen.

Operationsarret, som ligger bueformet på den nederste del af halsen, bliver i løbet af de første 2 – 3 uger som regel noget fast og lidt fyldigt, men efter yderligere nogle uger bliver arret i reglen diskret og fastheden af arret aftager. Kosmetiske gener kan dog forekomme, ind imellem med forbigående strammende fornemmelse på halsen eller klumpfornemmelse i halsen.

Som ved enhver anden type operation er der også i forbindelse med operation på skjoldbruskkirtlen en lille risiko for infektion i såret på halsen. Dette vil vise sig som tiltagende rødme, varme og hævelse på halsen samt eventuelt feber, typisk 1 – 2 uger efter operationen. Hvis disse symptomer opstår, skal man henvende sig til den afdeling, man er behandlet på eller til sin praktiserende læge. Infektion behandles først og fremmest med antibiotika.

I timerne efter operation på skjoldbruskkirtlen er der en lille risiko for, at der kan komme en blodansamling på halsen. Hvis det opstår, bliver man i de fleste tilfælde straks transporteret til operationsgangen og lagt i fuld bedøvelse for at få denne blodansamling fjernet.

Betingede af radioaktiv jod-behandling (I-131)

Der er få bivirkninger ved den radioaktive jodbehandling. Ganske få får kvalme, mens endnu færre oplever ømhed og hævelse af ørespytkirtlen, som sidder foran øret.

Tidligere troede man, at risikoen for leukæmi var øget efter radioaktiv jodbehandling, men i Danmark er der ikke registreret øget risiko for leukæmi efter behandlingen.

Selv om de fleste patienter ikke har bivirkninger til selve radiojodbehandling, er der visse forholdsregler, idet såvel graviditet som amning udelukker radioaktiv jodbehandling. Gravide må ikke behandles med I-131 og amning skal ophøre fuldstændigt. 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.

Om nødvendigt ved en graviditetstest skal det sikres, at kvinden ikke er gravid før behandlingen påbegyndes

Betingede af ekstern strålebehandling

Bivirkninger efter strålebehandlingen skyldes, at strålerne også rammer det normale væv i området. Mennesker reagerer meget forskelligt på strålebehandling, og nogle bliver næsten ikke generet af behandlingen. Bivirkningerne afhænger også af, hvor der bestråles, der igen afhænger af sygdomslokalisering, stadie og udbredning.

Bivirkningerne deles op i akutte bivirkninger og senfølger.

Akutte bivirkninger viser sig under strålebehandlingen og op til nogle uger efter, mens senfølgerne først viser sig efter måneder eller år.

Akutte bivirkninger

Under og lige efter udvendige strålebehandlinger oplever mange irritation af slimhinden i svælget, som giver synkeømhed og synkebesvær. Stemmen kan også blive hæs på grund af hævelse af slimhinden. For de fleste forsvinder bivirkningerne efter endt strålebehandling.

Bivirkningerne under og efter strålebehandlingen behandles med smertestillende medicin, og ved synkeproblemer kan man få en ernæringssonde. Det er dog sjældent, at det sidste er nødvendigt.

Senfølger

På længere sigt kan man danne arvæv, og underhuden på det bestrålede område kan blive mere fast og måske lidt tykkere end før strålebehandlingen. Dette er en varig bivirkning, som ikke går væk med tiden. Stemmen kan blive mere ru og træibar. Hvis stemmen anvendes professionelt kan dette genere.

Hjemmesider med yderligere information

Kræftens Bekæmpelses hjemmeside

www.cancer.dk/Alt+om+kraeft/kraeftsygdomme/skjoldbruskkirtlen

British Thyroid Foundation

www.btf-thyroid.org

AMEND (information om MEN syndromer)

www.amend.org.uk

Cancerbackup
www.cancerbackup.org.uk

Butterfly North East
www.butterfly.org.uk

Thyroid Foundation of America
www.tsh.org

Cancernet
www.thyroid-cancer.net

Medline (søgning i medicinsk litteratur)
www.medlineplus.gov

Medline (information til patienter)
www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001213.htm

Thyroid Cancer Survivors' Association
www.thyca.org

British Thyroid Association
www.british-thyroid-association.org/

REFERENCE-LISTE

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-7.
2. Ain KB. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment, and therapy. *Endocrinol.Metab.Clin.North Am.* 1995;24:711-60.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Franceschi S, Talamini R, Fassina A, Bidoli E. Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. *Tumori.* 1990;76:331-8.
9. 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.
10. Williams ED. The epidemiology of thyroid cancer. *Ann.Radiol.Paris.* 1977;20:722-4.
11. 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.
12. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol.Metab.Clin.North Am.* 1995;24:761-801.
13. Hansen HS. [Medullary thyroid cancer--screening]
Medullaer thyreoideacancer--screening. *Ugeskr.Laeger* 1994;156:3893-6.
14. 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.
15. 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.
16. Hedinger C. Histological typing of thyroid tumours, Second edition ed. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer Verlag, 1988:1-18.
17. Demeter JG, De JS, Lawrence AM, Paloyan E. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery* 1991;110:956-61.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
22. 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.
23. 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
24. 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.
25. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs - WHO Classification. Lyon: IARC Press, 2004.
26. Livolsi, V. A. Surgical pathology of the thyroid. Major problems in pathology. 22. 1990. Philadelphia, WB Saunders Co.
Ref Type: Generic
27. 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.
28. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. *Semin.Diagn.Pathol.* 1985;2:101-22.
29. 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.
30. 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.
31. Harach HR, Bergholm U. Medullary (C cell) carcinoma of the thyroid with features of follicular oxyphilic cell tumours. *Histopathology* 1988;13:645-56.
32. Civantos F, Albores-Saavedra J, Nadji M, Morales AR. Clear cell variant of thyroid carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 1984;8:187-92.
33. Schroder S, Bocker W. Clear-cell carcinomas of thyroid gland: a clinicopathological study of 13 cases. *Histopathology* 1986;10:75-89.
34. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805-28.

35. Hubert JP, Jr., 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. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. *Hum.Pathol.* 1991;22:1195-205.
41. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am.J.Surg.Pathol.* 1989;13:1041-9.
42. Schroder S, Bay V, Dumke K, Kremens B, Muller-Gartner HW, Bocker W et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. S-100 protein immunocytochemistry and prognosis. *Virchows Arch.A Pathol.Anat.Histopathol.* 1990;416:367-71.
43. 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.
44. Fonseca E, Sobrinho-Simoes M. Diagnostic problems in differentiated carcinomas of the thyroid. *Pathol.Res.Pract.* 1995;191:318-31.
45. 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.
46. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum.Pathol.* 2007;38:212-9.
47. 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.
48. Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Johannessen JV. Columnar-cell carcinoma. Another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. *Am.J.Clin.Pathol.* 1988;89:264-7.
49. Bussolati G, Papotti M, Pagani A. Diagnostic problems in medullary carcinoma of the thyroid. *Pathol.Res.Pract.* 1995;191:332-44.
50. 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.
51. Hazard JB. The C cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A review. *Am.J.Pathol.* 1977;88:213-50.
52. 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.
53. Beerman H, Rigaud C, Bogomoletz WV, Hollander H, Veldhuizen RW. Melanin production in black medullary thyroid carcinoma (MTC). *Histopathology* 1990;16:227-33.
 54. 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.
 55. Landon G, Ordonez NG. Clear cell variant of medullary carcinoma of the thyroid. *Hum.Pathol.* 1985;16:844-7.
 56. 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.
 57. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am.J.Surg.Pathol.* 2007;31:1256-64.
 58. Franssila KO, Harach HR, Wasenius VM. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 1984;8:847-60.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Simpson WJ, Carruthers J. Squamous cell carcinoma of the thyroid gland. *Am.J.Surg.* 1988;156:44-6.
 62. 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.
 63. Zahradka W, Spiesecke B. [Primary squamous cell cancer of the thyroid] Primares Plattenepithelkarzinom der Schilddrüse. *Z.Gesamte Inn.Med.* 1989;44:562-3.
 64. Williams ED. Malignant lymphoma of the thyroid. *Clin.Endocrinol.Metab* 1981;10:379-89.
 65. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N.Engl.J.Med.* 1985;312:601-4.
 66. 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.
 67. Livolsi VA. Mixed thyroid carcinoma: a real entity? *Lab Invest* 1987;57:237-9.
 68. 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.
 69. Harrison DF. Thyroid gland in the management of laryngopharyngeal cancer. *Arch.Otolaryngol.* 1973;97:301-2.
 70. Matias-Guiu X, LaGuetta J, Puras-Gil AM, Rosai J. Metastatic neuroendocrine tumors to the thyroid gland mimicking medullary carcinoma: a pathologic and immunohistochemical study of six cases.

Am.J.Surg.Pathol. 1997;21:754-62.

71. TNM classification of malignant tumours, 6 ed. Wiley, 2002.
72. King AD, Ahuja AT, To EW, Tse GM, Metreweli C. Staging papillary carcinoma of the thyroid: magnetic resonance imaging vs ultrasound of the neck. *Clin.Radiol.* 2000;55:222-6.
73. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch.Surg.* 2006;141:489-94.
74. Gonzalez HE, Cruz F, O'Brien A, Goni I, Leon A, Claure R et al. Impact of preoperative ultrasonographic staging of the neck in papillary thyroid carcinoma. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2007;133:1258-62.
75. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2007;92:3590-4.
76. Watkinson JC, Franklyn JA, Olliff JF. Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:187-94.
77. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J.Surg.* 2008;32:1552-8.
78. Kabala JE. Computed tomography and magnetic resonance imaging in diseases of the thyroid and parathyroid. *Eur.J.Radiol.* 2008;66:480-92.
79. Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid* 2008;18:411-8.
80. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2006;91:1364-9.
81. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2007;92:4278-81.
82. Are C, Hsu JF, Schoder H, Shah JP, Larson SM, Shaha AR. FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation? *Ann.Surg.Oncol.* 2007;14:239-47.
83. Are C, Hsu JF, Ghossein RA, Schoder H, Shah JP, Shaha AR. Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomogram (FDG-PET)-detected incidental thyroid carcinomas. *Ann.Surg.Oncol.* 2007;14:3210-5.
84. Kim TY, Kim WB, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK. 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope* 2005;115:1074-8.
85. de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, Mudde AH, Bleeker-Rovers CP, Corstens FH et al. 18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *J.Nucl.Med.* 2006;47:770-5.

86. Hales NW, Krempf GA, Medina JE. Is there a role for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in cytologically indeterminate thyroid nodules? *Am.J.Otolaryngol.* 2008;29:113-8.
87. Frilling A, Tecklenborg K, Gorges R, Weber F, Clausen M, Broelsch EC. Preoperative diagnostic value of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with radioiodine-negative recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann.Surg.* 2001;234:804-11.
88. Nanni C, Rubello D, Fanti S, Farsad M, Ambrosini V, Rampin L et al. Role of 18F-FDG-PET and PET/CT imaging in thyroid cancer. *Biomed.Pharmacother.* 2006;60:409-13.
89. Mirallie E, Guilan T, Bridji B, Resche I, Rousseau C, Ansquer C et al. Therapeutic impact of 18FDG-PET/CT in the management of iodine-negative recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2007;142:952-8.
90. Finkelstein SE, Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Moley JF, Hall BL. Combined [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for detection of recurrent, 131I-negative thyroid cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 2008;15:286-92.
91. Rufini V, Castaldi P, Treglia G, Perotti G, Gross MD, Al-Nahhas A et al. Nuclear medicine procedures in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Biomed.Pharmacother.* 2008;62:139-46.
92. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA 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.
93. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1993;72:2680-5.
98. Randolph GW. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands.* Saunders, Elsevier, 2003.
99. Shaha A. Treatment of thyroid cancer based on risk groups. *J.Surg.Oncol.* 2006;94:683-91.
100. 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.
101. 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.
102. 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.

103. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008;144:980-7.
104. Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. *Thyroid* 1995;5:407-24.
105. Sugino K, Ito K, Mimura T, Nagahama M, Fukunari N, Kubo A et al. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:245-8.
106. Batsakis JG. Laryngeal involvement by thyroid disease. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1987;96:718-9.
107. Shin DH, Mark EJ, Suen HC, Grillo HC. Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: a clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. *Hum.Pathol.* 1993;24:866-70.
108. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Paris: Éditions Nucléon, 2003:1-317.
109. Godballe C, Madsen AR, Pedersen HB, Sorensen CH, Pedersen U, Frisch T et al. Post-thyroidectomy hemorrhage: a national study of patients treated at the Danish departments of ENT Head and Neck Surgery. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2009.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89:202-17.
114. 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.
115. 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.
116. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89:202-17.
117. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89:202-17.
118. Jonas J, Bahr R. Neuromonitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroid surgery. *Am.J Surg.* 2000;179:234-6.

119. Eckley CA, Sataloff RT, Hawkshaw M, Spiegel JR, Mandel S. Voice range in superior laryngeal nerve paresis and paralysis. *J Voice* 1998;12:340-8.
120. Hurtado-Lopez LM, Pacheco-Alvarez MI, Montes-Castillo ML, Zaldivar-Ramirez FR. Importance of the intraoperative identification of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy: electromyographic evaluation. *Thyroid* 2005;15:449-54.
121. Roh JL, Kim DH, Park CI. Prospective identification of chyle leakage in patients undergoing lateral neck dissection for metastatic thyroid cancer. *Ann Surg.Oncol* 2008;15:424-9.
122. Roh JL, Kim DH, Park CI. Prospective identification of chyle leakage in patients undergoing lateral neck dissection for metastatic thyroid cancer. *Ann Surg.Oncol* 2008;15:424-9.
123. Roh JL, Kim DH, Park CI. Prospective identification of chyle leakage in patients undergoing lateral neck dissection for metastatic thyroid cancer. *Ann Surg.Oncol* 2008;15:424-9.
124. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur.J.Endocrinol.* 2006;154:787-803.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Trans.Am.Clin.Climatol.Assoc.* 1994;106:151-68.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. Haggerty MF, Murphy TM. Metastatic anaplastic thyroid carcinoma to the right ventricle of the heart. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1990;155:1136.

136. Pluijmen, Maurice J. H. M., Eustatia-Rutten, Carmen, Goslings, Bernard M., Stokkel, Marcel P., Arias, Alberto M. P., Diamant, Michaela, Romijn, Johannes A., and Smit, Jan W. A. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* 58(4), 428-435. 2003. Blackwell Publishing Limited.
Ref Type: Generic
137. Sundhedsstyrelsen. Bekendtgørelse om anvendelse af åbne radioaktive kilder på sygehuse, laboratorier mv. 23-10-2000.
Ref Type: Statute
138. 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.
139. Fatourechhi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourechhi GZ, Thorson LM et al. Are post-therapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2000;10:573-7.
140. Spies WG, Wojtowicz CH, Spies SM, Shah AY, Zimmer AM. Value of post-therapy whole-body I-131 imaging in the evaluation of patients with thyroid carcinoma having undergone high-dose I-131 therapy. *Clin.Nucl.Med.* 1989;14:793-800.
141. Donahue KP, Shah NP, Lee SL, Oates ME. Initial staging of differentiated thyroid carcinoma: continued utility of posttherapy ¹³¹I whole-body scintigraphy. *Radiology* 2008;246:887-94.
142. 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.
143. Cerletty JM, Listwan WJ. Hyperthyroidism due to functioning metastatic thyroid carcinoma. Precipitation of thyroid storm with therapeutic radioactive iodine. *JAMA* 1979;242:269-70.
144. 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.
145. 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.
146. Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. *Clin.Endocrinol.Metab* 1980;9:383-404.
147. Keldsen N, Mortensen BT, Hansen HS. Haematological effects from radioiodine treatment of thyroid carcinoma. *Acta Oncol.* 1990;29:1035-9.
148. 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.
149. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese 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.
150. 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.
151. Romijn JA, Smit JW, Lamberts SW. Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy. *Eur.J.Endocrinol.* 2003;149:91-7.
152. 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.
153. Hall P, Holm LE, Lundell G. Second primary tumors following thyroid cancer. A Swedish record-linkage study. *Acta Oncol.* 1990;29:869-73.
 154. Rubino C, de VF, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br.J.Cancer* 2003;89:1638-44.
 155. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2008;93:504-15.
 156. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009;19:451-7.
 157. Harmer CL. External beam radiotherapy for thyroid cancer. *Ann.Radiol.(Paris)* 1977;20:791-800.
 158. 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.
 159. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985;55:2062-71.
 160. 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.
 161. 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.
 162. 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.
 163. 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
 164. 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.
 165. 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.
 166. 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.
 167. 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.
 168. 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.
169. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2005;90:5566-75.
 170. Clark OH. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. *World J.Surg.* 1981;5:39-47.
 171. 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.
 172. Schlumberger M, Pacini F. Local and regional recurrences. In: Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid tumors*, Second ed. Paris: Éditions Nucléon, 2003:181-92.
 173. British Thyroid Association and Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer, Second edition. www.british-thyroid-association.org/guidelines.htm . 2007.
Ref Type: Internet Communication
 174. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical endocrine oncology*, Second Edition ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2008:130-42.
 175. Shah MH, Ringel MD. Follicular thyroid carcinoma. In: Hay ID, Wass JA. *Clinical endocrine oncology*, Second Edition ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2008:130-42.
 176. DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol.Metab* 1995;80:2946-53.
 177. Simon D, Goretzki PE, Witte J, Roher HD. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1996;20:860-6.
 178. Witte J, Goretzki PE, Dieken J, Simon D, Roher HD. Importance of lymph node metastases in follicular thyroid cancer. *World J Surg.* 2002;26:1017-22.
 179. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am.J Med.* 1994;97:418-28.
 180. Roh JL, Park JY, Rha KS, Park CI. Is central neck dissection necessary for the treatment of lateral cervical nodal recurrence of papillary thyroid carcinoma? *Head Neck* 2007;29:901-6.
 181. Farrag TY, Agrawal N, Sheth S, Bettegowda C, Ewertz M, Kim M et al. Algorithm for safe and effective reoperative thyroid bed surgery for recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2007;29:1069-74.
 182. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2005;90:5047-57.
 183. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
 184. Monchik JM, DeLellis RA. Re-operative neck surgery for well-differentiated thyroid cancer of follicular origin. *J.Surg.Oncol* 2006;94:714-8.
 185. Khandelwal S, Sener SF, Purdy L, Perlman RM. I-123-guided excision of metastatic papillary thyroid

- cancer. *J Surg.Oncol* 2007;96:173-5.
186. Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M, Baudin E, Caillou B, Parmentier C et al. Combination of radioiodine (131I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol.Metab* 1998;83:2675-80.
 187. Rubello D, Salvatori M, Ardito G, Mariani G, Al Nahhas A, Gross MD et al. Iodine-131 radio-guided surgery in differentiated thyroid cancer: outcome on 31 patients and review of the literature. *Bio-med.Pharmacother.* 2007;61:477-81.
 188. Negele T, Meisetschlager G, Bruckner T, Scheidhauer K, Schwaiger M, Vogelsang H. Radio-guided surgery for persistent differentiated papillary thyroid cancer: case presentations and review of the literature. *Langenbecks Arch.Surg.* 2006;391:178-86.
 189. Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M, Baudin E, Caillou B, Parmentier C et al. Combination of radioiodine (131I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol.Metab* 1998;83:2675-80.
 190. Grant CS, Grant. Medullary thyroid carcinoma and associated multiple endocrine neoplasia type 2. In: Hay ID, Wass JA. Clinical endocrine oncology, Second Edition ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2008:515-22.
 191. Gimm O, Ukkat J, Dralle H. Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J.Surg.* 1998;22:562-7.
 192. Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clark OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *Arch.Surg.* 2000;135:895-901.
 193. Moley JF, Dilley WG, Debenedetti MK. Improved results of cervical reoperation for medullary thyroid carcinoma. *Ann.Surg.* 1997;225:734-40.
 194. Moley JF, Dilley WG, Debenedetti MK. Improved results of cervical reoperation for medullary thyroid carcinoma. *Ann.Surg.* 1997;225:734-40.
 195. Gimm O, Dralle H. Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumor stage-oriented approach justified? *Surgery* 1997;122:1124-30.
 196. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N.Engl.J.Med.* 2008;359:31-42.
 197. Andersen, P. H., Kroustrup, J. P., Feldt-Rasmussen, U. F., Hangaard, J., and Brixen, K. Multipel endokrin neoplasii. 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
 198. 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. *Hum.Mol.Genet.* 1994;3:237-41.
 199. Donis-Keller H, 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.
 200. 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. *Nature* 1994;367:375-6.

201. 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.
202. 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.