

Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av differensiert cancer thyroideae

Arbeidsgruppen

Lars A. Akslen (Avdeling for patologi, Gades institutt, Haukeland universitetssykehus)
Trine Bjørø (Sentrallaboratoriet, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF)
Trond Velde Bogsrud (Nukleærmedisinsk avdeling, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF)
Krystyna Grøholt (Fagområde patologi, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF)
Arne Heilo (Fagområde bildediagnostikk, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF)
Lars H. Jørgensen (Kir. Avd., Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF)
Ingrid Norheim (Thyr. Pol., Hormonlaboratoriet., Aker Universitetssykehus)
Ole Martin Pedersen (Hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus)
Eva Sigstad (Fagområde patologi, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF)
Ragnar Telhaug (Kreftavd., St. Olavs Hospital, Trondheim)
Jan Erik Varhaug (Kir. Avd., Haukeland Universitetssykehus)

Innhold

1	Innledning.....	8
1.1	Behov for nasjonale retningslinjer	8
1.2	Mål med nasjonale retningslinjer	8
1.3	Forekomst i Norge.....	8
1.4	Cancer thyroideae i Norge – typer	8
1.5	Overlevelse.....	8
1.6	Tumor thyroideae – problemets omfang	8
1.7	Prognostiske faktorer.....	9
1.8	Tverrfaglig samarbeid	9
2	Presentasjon, diagnose og henvisning.....	10
2.1	Symptomer og funn som krever utredning.....	10
2.2	Symptomer som krever rask utredning	10
2.3	Klinisk undersøkelse	10
2.4	Undersøkelse før henvisning til videre utredning	10
2.5	Hvor skal pasientene henvises?.....	10
2.6	Videre utredning.....	10
3	Ultralyddiagnostikk	12
3.1	Ultralydveiledet prøvetakning til cytologi og histologi	12
3.2	Henvisningspraksis.....	13
3.3	Bruk av ultralyd i preoperativ utredning	13
3.4	Bruk av ultralyd hos pasienter operert for cancer thyroideae	13
4	Cytologisk diagnostikk.....	15
4.1	Finnålsaspirasjon (FNA)*	15
4.2	Indikasjoner for FNA	15
4.3	Kontraindikasjon	15
4.4	Tekniske aspekter og praktisk utføring av FNA:	15
4.5	Preparering og farging av materialet:.....	15
4.6	Vurdering av representativitet:.....	16
4.7	Krav til den skriftlige cytologiske besvarelsen:	16
4.8	Indikasjoner for histologiske nålebiopsier	16
4.9	Retningslinjer for mikroskopisk vurdering av representativitet av FNA:.....	16
4.10	Inndeling i diagnostiske grupper med forslag til oppfølging:.....	16
5	Kirurgi	19
5.1	Forberedelse til kirurgi	19
5.2	Kirurgisk behandling av differensiert cancer thyroideae	19
5.3	Kirurgi ved lokalavansert sykdom	21
5.4	Øyeblikkelig hjelp kirurgi	21
5.5	Håndtering av operasjonsmaterialet	21
5.6	Postoperativ behandling av differensiert thyroideacarcinom.....	22
5.7	Funksjonsfordeling.....	22

6	Mikrocarcinom i thyroidea.....	23
6.1	Papillært mikrocarcinom (“Mikro-PTC”).....	23
6.2	Forløp etter kirurgisk behandling av micro-PTC.....	23
6.3	Risikofaktorer for residiv.....	23
6.4	Praktiske konsekvenser:.....	24
6.5	Oppsummering papillært mikrocarcinom, (micro-PTC).....	24
7	Histologisk undersøkelse.....	26
7.1	Innledning.....	26
7.2	Makroskopisk vurdering.....	26
7.3	Mikroskopisk vurdering.....	27
7.4	Histologisk beskrivelse/rapport/diagnose:.....	28
7.5	Frysesnitt.....	29
7.6	Biopsier.....	29
7.7	Supplerende undersøkelser.....	29
7.8	Konsultasjon.....	29
8	TNM-klassifikasjonen.....	30
8.1	TNM-klassifikasjonen.....	30
9	Hypokalsemi.....	31
9.1	Postoperativ hypokalsemi.....	31
9.2	Akutt hypokalsemi.....	31
9.3	Halvakutt hypokalsemi.....	32
9.4	Permanent hypokalsemi.....	32
10	Nerveskader.....	33
10.1	Aktuelle nerveskader.....	33
10.2	Ensidig recurrensskade:.....	33
10.3	Bilateral recurrensskade.....	34
10.4	Nervus laryngeus superior skade.....	34
10.5	Nervus accessorius skade.....	34
10.6	Horner’s syndrom.....	34
11	Substitusjon/suppresjonsbehandling med thyroideahormoner.....	35
11.1	Postoperativt og i forbindelse med 131-jodbehandling.....	35
11.2	Langtidsbehandling – suppresjonsbehandling.....	35
11.3	Langtidsbehandling – substitusjonsbehandling.....	35
11.4	Thyroxinbehandling under graviditet.....	36
12	Thyreoglobulin.....	37
12.1	Thyreoglobulin (Tg).....	37
12.2	Thyreoglobulinantistoff (TgAb).....	37
12.3	Krav ved måling av Tg.....	37
12.4	Vurdering av Tg verdier.....	37
12.5	Stimulert Tg måling.....	37
12.6	Protokoll ved rhTSH stimulert Tg måling.....	38
12.7	Tg måling ved positiv TgAb.....	38

12.8	TgAb som egen prognostisk faktor	38
13	Nukleærmedisinske undersøkelser og behandling med radioaktivt jod.....	39
13.1	Primærutredning.....	39
13.2	Pasientforberedelse for postoperativ diagnostikk og behandling med radioaktivt jod 39	
13.3	Thyroideascintigrafi og jodopptaksmåling etter total thyreoidektomi.....	40
13.4	Postoperativ radiojodbehandling.....	40
13.5	Radiojodbehandling av metastaser.....	42
13.6	¹⁸ F-FDG PET.....	42
14	Ekstern strålebehandling	44
14.1	Papillære og follikulær thyroideacancer - primærbehandling av T4-cancer.....	44
14.2	Papillær og follikulær thyroideacancer – lokoregionalt residiv.....	44
14.3	Inoperable metastaser (skjelett/lunge etc.).....	44
15	Oppfølging av pasienter med høyt differensiert papillær og follikulær thyroideacancer	45
15.1	Lavrisikopasient etter endt primærbehandling.....	45
15.2	Papillært mikrocarcinom og minimalt invasiv follikulær cancer hvor kun hemithyreoidectomi er utført	45
15.3	Total thyreoidektomerte lavrisikopasienter med follikulær eller papillær cancer uten lokaliserbar restsykdom med stabil Tg verdi og TgAb negativ	45
15.4	Økende Tg (stimulert eller ustimulert).....	48
15.5	Lavrisikopasient med TgAb	48
15.6	Pasienter med opptak utenfor thyroideasengen på WBS etter ablasjonsdose.....	48
15.7	Tg positive – radiojod negative pasienter	48
15.8	Hvor skal pasientene kontrolleres	48

Forord

Utredning og behandling av pasienter med thyroideacancer har vært diskutert de siste årene. Britiske retningslinjer ble publisert i 2002, amerikanske (American Thyroid Association) og europeiske (European Thyroid Association) i 2006. Svenske og danske anbefalinger er nylig revidert. Pga forskjeller landene imellom er det behov for nasjonale retningslinjer. En selvoppnevnt gruppe innen det norske "thyroideamiljøet" (endokrinkirurger, radiologer, patologer, laboratorielege, nukleærmedisiner, onkolog og endokrinolog) tok initiativet til å utarbeide norske retningslinjer.

Hovedlinjene i forslaget ble presentert og diskutert på et møte på Gardermoen 17. februar 2005 med vel 100 deltagere fra alle aktuelle fagmiljøer. Arbeidsgruppen utarbeidet så et forslag som ble sendt til deltagerne på møtet for kommentarer. Etter innspill fra både enkeltpersoner og miljøer, ble et revidert dokument sendt til Norsk forening for nukleærmedisin, Norsk forening for otorhinolaryngologi, Norsk kirurgisk forening, Norsk onkologisk forening, Norsk patologforening, Norsk radiologisk forening og Norsk selskap for endokrinologi medio september 2006. Siste tilbakemelding kom i februar 2007. Kommentarene fra spesialforeningene har vært nyttige og positive,

Takk til alle, både enkeltpersoner og miljøer, som har kommet med kommentarer og innspill. En spesiell takk til Terje Osnes som har bidratt med kapittelet om nerveskader og til Martin Biermann for mange konstruktive forslag.

Sosial og helsedirektoratet arbeider med Prosjekt for Nasjonale Handlingsprogrammer for Kreftbehandling. Arbeidsgruppen samarbeider med Shdir, og "Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av differensiert cancer thyroideae" vil være grunnlag for dette arbeidet.

Retningslinjene gjelder pasienter med differensiert thyroideacancer. Pasienter med medullær thyroideacancer, anaplastisk thyroideacancer og barn med thyroideacancer bør henvises til referansesykehus.

Det finnes lite data fra randomiserte materialer innen dette feltet. Anbefalingene i retningslinjene bygger derfor mest på deskriptive og non-randomiserte komparative studier. Vårt forslag ligger nært opp til de nylig publiserte europeiske retningslinjene, som norske representanter var med å utarbeide.

Retningslinjene er ment å være veiledende for alle som håndterer denne pasientgruppen. Noen punkter i dokumentet er det ikke full enighet om, da forskningsrapportene spriker. Dette nevnes underveis.

Disse retningslinjene bør på sikt kunne lede til enhetlig håndtering av pasientgruppen, bedre organisering og dermed også kvalitetsforbedring.

Referansene etter de enkelte kapitlene er ment som forslag til videre lesning og utdypning. For alle kapitlene er de europeiske, amerikanske og britiske guidelines viktige referanser.

British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. Royal College of Physicians. London 2002. INTERNETT <http://www.british-thyroid-association.org/guidelines.htm>

The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Cooper et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006;16(2):1-33.

Pacini F, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154:787-803

Danmark: Guidelines for behandling av thyroideacancer i Danmark (2005).

<http://conman.au.dk/dahanca/guidelines>

Sverige (ikke nasjonale): www.oc.gu.se (2006) og www.ocsyd.lu.se (1999)

Forkortelser:

¹⁸ F-FDG:	18-fluoro-deoksyglukose
PET/CT:	kombinert PET og CT
DTC:	differensiert thyroideacancer (papillære og follikulære)
FNA:	finnåls-(aspirasjons)cytologi
FTC:	follikulær thyroideacancer
MTC:	medullær thyroideacancer
PTC:	papillær thyroideacancer
rhTSH:	rekombinant humant TSH (Thyrogen®)
Tg:	thyreoglobulin
TgAb:	thyreoglobulin antistoff
Anti-TPO:	antistoff mot thyroideas peroksidase
TSH:	thyroideastimulerende hormon
UL:	ultralyd
WBS:	helkroppsscintigrafi (whole body scan)

1 Innledning

1.1 Behov for nasjonale retningslinjer

- Det er nasjonale forskjeller i overlevelse for pasienter med ca thyroideae, selv innen Europa i områder med relativt like økonomiske og sosiale forhold.
- Forbedrede diagnostiske muligheter, kirurgiske teknikker og muligheter for bedre oppfølging gir oss håp om både lavere morbiditet og mortalitet.
- I Norge er det store forskjeller i preoperativ diagnostikk av tumor thyroideae, valg av kirurgi og oppfølgingsprogram.

1.2 Mål med nasjonale retningslinjer

- Bedre langtidsprognoen, dvs redusere mortaliteten og morbiditeten
- Differensiere behandling og oppfølging
- Sikre kvaliteten på utredning, behandling og oppfølging
 - o Finne og behandle klinisk viktige cancere
 - o Riktig bruk av ressurser
 - o Begrense overutredning
 - o Ikke overbehandle

1.3 Forekomst i Norge

- Cirka 200 nye tilfeller i Norge pr år
- Incidens - kvinner 4,1/100.000/år - menn 1,6/100.000/år
- 50 % er under 50 år ved diagnostetidspunkt
- Høyest incidens i Finnmark, Møre og Romsdal, Sogn og Fjordane og Hordaland
- Prevalens (år 2001): 3500 personer (for 2000 personer mer enn 10 år siden diagnosen)

1.4 Cancer thyroideae i Norge – typer¹

- Papillær (PTC) 72 %
- Follikulær (FTC) 12 %
- Udifferensiert (anaplastisk) og lite diff carcinom ² 7 %
- Medullær (MTC) 4,5 %
- Lymfom 1,5 %
- Andre 3 %

1.5 Overlevelse

For lokalisert differensiert cancer thyroideae er 5-års overlevelse nær 100 %, totalt for gruppen 80-90%, best for PTC, noe lavere for FTC.

1.6 Tumor thyroideae – problemets omfang

- Prevalens av palpabel knute(r) ~5 % hos voksne
- Prevalens ved autopsi/ultralyd 40-50 % hos voksne

¹ Basert på tall fra Kreftregisteret for perioden 1995-2004

² Det er ikke egen kode for anaplastiske carcinomer, tallet inkl derfor også tilfeller med lite differensiert

1.7 Prognostiske faktorer

Til klassifikasjon av prognostiske faktorer og ”stadier” brukes internasjonalt pTNM/UICC systemet (= AJCC, Am Joint Committee on Cancer 6. utg 2002) (se kap 8).

Det er også konstruert andre scoringssystem for å bedømme risiko for residiv og død av cancer thyroideae, bla.:

- AMES (Cady 1988); Age, Metastases (distant), Extent and Size of primary tumor);
- AGES; (Age, Grade (histology); Extent and Size);
- MACIS (Hay 1993); Metastases; Age; Completeness of surgery; Invasion of extrathyreoidal tissue; Size.

I disse systemene har postoperative data vesentlig betydning. Det savnes system som allerede preoperativt kan gi avgjørende rettleiding om prognose og omfang av behandling.

Høy/lavrisikopasienter

Risikovurdering før behandling er avgjørende for valg av primærbehandling, mens en risikovurdering etter avsluttet primærbehandling er avgjørende for valg av det langsiktige kontrollopplegg (se 15.1)

1.7.1 Lavrisikopasient etter endt primærbehandling

Defineres som pasient 6 (- 12) mnd etter primærbehandling

- uten påvist fjernmetastaser
- med tumor mindre enn pT3
- uten lavt differensiert histologisk bilde
- har fått adekvat kirurgi og eventuelt radiojodablasjon,
- ikke har tegn til sykdom etter kontrollen 6(-12) mnd etter primærbehandling (inklusive stimulert Tg < 0,2 ug/l)
- ikke har antistoff mot Tg.
- ikke tidligere strålebehandlet mot halsen

1.8 Tverrfaglig samarbeid

Utredning av tumor thyroideae bør generelt baseres på ”trippelteknikk”: klinisk undersøkelse; ultralydundersøkelse og cytologi (FNA). Der det er mulig bør utredningen og behandling organiseres i multidisiplinært samarbeid omkring pasienten (”thyroideapoliklikk”)

Litteratur:

Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery 1988; 104:947-953.

Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery 1993; 114:1050-1057

2 Presentasjon, diagnose og henvisning

2.1 Symptomer og funn som krever utredning

Første funn ved cancer thyroideae er oftest en solitær eller multinodulære tumores i skjoldbruskkjertelen uten andre symptomer eller tegn. Andre symptomer eller funn kan tyde på lokalavansert eller metastatisk sykdom.

Økende bruk av bildediagnostikk (ultralyd, CT, MR) for annen indikasjon, vil kunne påvise tumores i thyroidea som bifunn. (Se 3.1).

2.2 Symptomer som krever rask utredning

Ved en eller flere av følgende symptomer, kreves henvisning til rask utredning

- Tumor thyroideae – hurtigvoksende
- Tumor thyroideae hos pasient med familiær cancer thyroideae
- Tumor thyroideae hos pasient som tidligere har fått bestråling på halsen
- Heshet eller stemmeforandringer som ikke kan forklares hos pasient med struma
- Forstørrede lymfeknuter på halsen
- Tumor thyroideae hos unge (<10 år) eller eldre (>60år) og spesielt hos menn
- Stridor (sent debuterende symptom og pasienten skal henvises omgående)

2.3 Klinisk undersøkelse

- Grundig familieanamnese.
- Klinisk undersøkelse med inspeksjon og palpasjon av glandula thyroidea og halsen.
- Kliniske tegn på hyper- eller hypothyreose skal registreres.

2.4 Undersøkelse før henvisning til videre utredning

- Thyroideafunksjonstester (TSH og fritt T4)
- Anti-TPO (thyroidea autoantistoff - positivt ved autoimmun thyreoiditt)
- S-Kalsium og S-Albumin

Euthyreot pasient med en solitær knute, suspekt knute i knutestruma eller endring i kjent knutestruma skal henvises til spesialist (poliklinikk) for videre utredning. Henvisning fra primærlege til ultralydundersøkelse, annen bildediagnostikk eller scintigrafi vil kunne forsinke og fordyre utredningen av en mulig ca. thyroideae.

2.5 Hvor skal pasientene henvises?

Pasienter med tumor i thyroidea skal henvises til poliklinikk hvor man har høy kompetanse i diagnostikk av tumor thyroideae og har mulighet for trippeldiagnostikk med klinisk og endokrinologisk vurdering, ultralydundersøkelse med ultralydveiledet cytologisk prøvetagning og vurdering.

2.6 Videre utredning

2.6.1 Undersøkelser hos alle

- Anamnese og klinisk undersøkelse
- Ultralydundersøkelse (se kap 3) med ultralydveiledet FNA (evt histologisk nålebiopsi)
- Blodprøver for måling av fritt T4, TSH, anti-TPO (hvis ikke målt tidligere), kalsium (ionisert eller total kalsium og albumin). Calcitonin ved mistanke om medullært thyroideacarcinom (familiær)

2.6.2 Tilleggsundersøkelser

- MR eller CT ved store strumaer hvor begrensningene ikke kan vurderes godt nok klinisk eller med ultralyd, ved fikserte svulster eller ved annen mistanke om utbredt sykdom. *Bruk av jodholdige kontrastmidler (ved CT) bør unngås før evt 131-jod undersøkelse eller behandling.* Det bør gå 2 måneder fra jodholdig kontrast er gitt til undersøkelse eller behandling med 131-jod (se 13.2).
- Det skal ikke foretas åpen biopsi av primærtumor eller metastasesuspekterte lymfeknuter ved mistanke om thyroideacarcinom. Vanligvis er cytologisk eller histologisk nålebiopsi tilstrekkelig. Ved begrunnet mistanke om lymfom eller udifferensierte (anaplastiske (udifferensierte)) carcinom kan åpen biopsi være aktuelt..
- Thyroideascintigrafi har ikke rutinemessig plass i primærutredning av tumor i glandula thyroidea med mindre TSH er lav og autonomt adenom kan foreligge. Nukleærmedisinske undersøkelser er derimot viktige i postoperativ kontroll og som terapikontroll etter radiojodablasjon (kap 13 og 15).

- Røntgen thorax har ikke rutinemessig plass i primærutredningen eller oppfølging av pasienter med cancer thyroideae.
- Måling av thyreoglobulin preoperativt eller umiddelbart postoperativt gir ingen diagnostisk eller prognostisk informasjon, men gir et utgangspunkt for å tolke Tg-verdien i forbindelse med prøvetaking i TSH-stimulert fase før radiojodbehandling (se 13.2)
- Måling av calcitonin kan være aktuelt hos pasienter som skal opereres.

3 Ultralyddiagnostikk

Ultralydveiledet biopsi av tumores i thyroidea blir nå foretrukket fremfor palpasjonsveiledet biopsi ved de fleste sentra, fordi ultralydveiledning gir en "levende" fremstilling av biopsinålens bevegelse mot målområdet. Med dagens ultralydutstyr vil nålespissen kunne plasseres sikkert innenfor et område på 2-3 millimeter.

Utvikling av stadig bedre ultralydapparatatur gjør at ultralyd i økende grad kan skille mellom benigne og maligne thyroideatumores. Visse karakteristika er hyppigere assosiert med malignitet enn andre. De viktigste er hypoekkoisk solid tumor, uskarp avgrensning mot omgivende thyroideavev, mikrokalk, infiltrasjon gjennom thyroideakapselen og patologiske lymfeknuter på halsen. Disse karakteristika ses først og fremst ved papillære, medullære og anaplastiske (udifferensierte) thyroideacancere, men kan også være til hjelp ved follikulære tumores. Dersom en tumor mangler samtlige malignitetskriterier, vil den være benign i nesten 100% av tilfellene. Denne evnen til å kunne skille mellom benigne og maligne tumores krever betydelig erfaring, men er blitt særlig viktig grunnet det store antallet små thyroideatumores (incidentalomer) som oppdages i forbindelse med bruk av ulike bildedannende undersøkelser på halsen i utredningen av mulig sykdom i andre organer.

I praksis kan man ikke ta FNA av "alle" påviste tumores, og indikasjon for FNA må derfor vurderes av en erfaren ultralydlege. Indikasjon for FNA bygger på ultralydfunn og anamnesticke opplysninger som kan gi mistanke om malignitet. Thyroiditt kan palpatorisk av og til gi mistanke om at det foreligger en malign tumor. Grunnet liten sannsynlighet for cancer i knuter <1.0 cm gjøres FNA kun hos pasienter med høy-risiko sykehistorie og/eller malignitetssuspekterte ultralydfunn. Ved thyroiditt er parenchymet som regel generelt hypoekkoisk, hvilket er uvanlig ved thyroideatumores. Det er derfor vanligvis unødvendig å ta FNA ved denne tilstanden hvis man ikke finner fokale lesjoner.

Det er svært viktig å ikke bare undersøke thyroidea. Hele halsen skal undersøkes for evt å påvise solide eller cystiske patologiske lymfeknuter som kan representere metastaser fra en thyroideacancer eller annen malign sykdom. Omvendt kan en patologisk lymfeknute, f.eks lateralt på halsen, være første funn ved en thyroideacancer. Da må selvfølgelig også thyroidea undersøkes nøye selv om man ikke palperer noen knute i den. Primærtumor i thyroidea kan nemlig være liten i forhold til en lymfeknutemetastase.

3.1 Ultralydveiledet prøvetakning til cytologi og histologi

- Til undersøkelse og punksjon av thyroidea benyttes vanligvis et lineært lydhode med høy oppløsning (10-15 MHz) for å få så god detaljoppløsning som mulig i tumor. Hos pasienter med store struma må man i tillegg ofte benytte et lydhode med bedre vevspermetrasjon (lavere ultralydfrekvens) for å få tilfredsstillende oversikt. Da svekkes imidlertid detaljoppløsningen betydelig.
- Ved punksjon av thyroideatumores benyttes oftest tynne nåler med en tykkelse på 27 evt 25 G, vanligvis uten bruk av aspirasjon. Undersøkelser har vist at bruk av nålens kapillærkrefter alene som oftest gir det beste cytologiske materialet. Blir materialet for sparsomt ("dry tap"), vil overgang til tykkere nål og aspirasjon kunne gi mer cellemateriale.

- Det bør tas cytologisk materiale fra de mest suspekte områdene i tumor, særlig fra periferien, fordi tumor ofte er heterogen og kan være delvis cystisk uten at dette kommer tydelig frem på bildet. Dersom cytolog (eller screener) ikke er tilstede under prøvetakingen, anbefales flere punksjoner for å oppnå et representativt materiale.
- Histologisk nålebiopsi er særlig viktig der man ønsker å differensiere mellom malignt lymfom og thyreoiditt eller mellom lite differensiert og anaplastisk thyroideacancer. Metoden kan også være til hjelp når gjentatte FNA ikke har gitt diagnostisk materiale.

3.2 Henvisningspraksis

- Pasienter med en palpabel tumor i glandula thyroidea skal henvises direkte til et senter der det kan utføres ultralydundersøkelse av thyroidea og halsens lymfeknuter, med mulighet for å ta ultralydveiledet cytologisk prøve (FNA) av thyroidea og av evt suspekte lymfeknuter. Hvis mulig, bør cytolog (evt. screener) være tilstede for å sikre at prøvene gir representativt materiale.
- Funn av en eller flere små thyroideaknuter (≤ 1 cm) påvist tilfeldig ved annen undersøkelse av halsen (ultralyd, CT eller MR), utredes vanligvis ikke videre. Unntak gjøres hvis det foreligger familiær thyroideacancerbelastning eller andre risikofaktorer for ca thyroidea som f.eks tidligere strålebehandling av halsen (se 2.2 og 6.1). Da skal funnet utredes videre.
- Ved uavklart diagnose etter ultralydveiledet FNA må pasienten henvises videre til et thyroideasenter med høyere kompetansenivå.

3.3 Bruk av ultralyd i preoperativ utredning

Før pasienter med påvist thyroideacancer primæropereres, skal det utføres en preoperativ ultralydundersøkelse av halsens lymfeknuter evt med FNA, for bedre å kunne fastslå sykdomsutbredelsen.

3.4 Bruk av ultralyd hos pasienter operert for cancer thyroidea

- Høyrisikopasienter er pasienter hvor det ved primæroperasjonen ble påvist enten multifokal tumor, perithyreoidal tumorvekst, ikke frie reseksjonsreder eller lymfeknutemetastaser. Hvis det hos disse etter operasjonen fortsatt er mistanke om resttumor eller metastaser, bør ultralydundersøkelse av halsen med evt FNA foretas før radiojodablasjon, men først etter ca 3 mnd fordi det er vanskelig å vurdere forholdene i den første tiden postoperativt. Ultralydundersøkelse bør deretter foretas ved årlige kontroller eller ved behov. Lavrisikopasienter bør kontrolleres etter 10-12 mnd dvs samtidig med stimulert Tg måling. Deretter ved behov. Når det tas cytologiske prøver fra suspekte lymfeknuter, kan det også tas prøve for thyreoglobulinmåling i aspirat.
- Før pasienter med påvist residiv/metastaser opereres, skal det utføres en preoperativ ultralydundersøkelse av thyroideasengen og halsens lymfeknuter med evt FNA, samt CT av thorax for bedre å kunne fastslå sykdomsutbredelsen. JEV FORSLAG:(evt. vente med CT, dersom man vil utføre radiojodbehandling først; CT m kontrast fører til at radiojodbehandling må utsettes i 2 mndr. Se 2.6.2 og 13.2)

-
- Ved cytologisk verifiserte ikke-palpable metastaser kan peroperativ ultralydveiledning for å finne metastasene være påkrevet.
 - Ved cytologisk verifiserte metastaser, der man nødvendig vil operere, kan ultralydveiledet perkutan tumorablasjon med injeksjon av 99,5 % ethanol direkte i tumor være et alternativt behandlingstilbud.

Litteratur:

Shimura H et al. Techniques in thyroidology. Distinct diagnostic criteria for ultrasonographic examination of papillary thyroid carcinoma: A multicenter study. *Thyroid* 2005; 15:251-258.

Solbiati L et al. The thyroid gland. Textbook on diagnostic ultrasound chapter 21 by Rumencac CM, Wilson SR, Charboneau JW. Mosby 2002.

Papini E et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-1946.

Kim EK, Park CS, Chung WY et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol* 2002; 178:687-691.

Tessler FN, Tublin ME. Thyroid sonography: Current application and future directions. *Am J Roentgenol* 1999; 173:437-443.

Frates MC et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237:794-800.

4 Cytologisk diagnostikk

4.1 Finnålsaspirasjon (FNA)*

- Finnålsaspirasjonscytologi har vist seg å være den beste diagnostiske metoden for utredning av tumor thyroidea, og bør være førstevalg ved evaluering av tumor i gl thyroidea.
- Ultralydveiledet punksjon med tynn nål uten aspirasjon og med umiddelbar bedømming av materialets tilstrekkelighet fra tilstedeværende cytolog eller screener, gir det beste resultatet mht. høy andel representative prøver og gir gode muligheter for å sikre materiale til supplerende undersøkelser.

** I nær alle internasjonale publikasjoner benyttes termen finnålsaspirasjonscytologi, dette til tross for at det i flere land, deriblant Norge, kun er et fåtall av punksjonene i thyroidea som utføres med aspirasjon. For å kunne relatere guidelines på en enklest mulig måte til internasjonal litteratur, benyttes begrepet finnålsaspirasjonscytologi.*

4.2 Indikasjoner for FNA

- Solitær eller dominant palpabel tumor
- Solitær eller dominant tumor større enn 1 cm påvist ved ultralydundersøkelse
- Diffust forstørret hurtigvoksende thyroidea
- Ved ikke palpable knuter <1 cm vil det være indikasjon for FNA hvis pasienten har kjente risikofaktorer for cancer thyroidea som familiær forekomst, tidligere bestråling på halsen, suspekterte lymfeknuter på halsen eller hvis ultralydbildet av knuten gir mistanke om malignitet.

NB: Gi pasienten grundig informasjon om prosedyren ved punksjoner

4.3 Kontraindikasjon

- Kjent alvorlig blødningsforstyrrelse

4.4 Tekniske aspekter og praktisk utføring av FNA:

- ultralydveiledet FNA fra lesjoner i thyroidea bør utføres av leger; kirurger, radiologer eller cytologer som har interesse for thyroideadiagnostikk, og som har erfaring i punksjonsteknikk.
- lokalanestesi er som regel ikke nødvendig
- det anbefales å bruke en nål med størrelse 27 G evt 25 G
- det punkteres fortrinnsvis uten aspirasjon (nålen må stikkes inn 90 gr. på lesjonen og beveges ut og inn i det samme planet)
- vanligvis punkteres det 2-4 ganger i aktuell knute
- unntaksvis kan det være nødvendig å aspirere og/eller bruke en tykkere nål (23 G) (tømming av cyster, fibrose i thyroidea)

4.5 Preparering og farging av materialet:

- materialet skal umiddelbart strykes ut for å unngå koagulering, på merkede glass og deretter lufttørkes
- lufttørkede glass fikseres og farges med Diff Quick (Hemacolor e.l)
- noe materiale/noen glass kan eventuelt spritfikseres for Pap-farging (bedre kjernedetaljer ved papillære carcinomer), noen ufargede glass kan spares til immuncytokjemi, noe materiale kan sprøytes i et RPMI-rør som det senere lages en

cytoblokk av til immunhistokjemisk undersøkelse. Calcitonin kan brukes ved spørsmål om medullært carcinom, og thyreoglobulin kan brukes ved utredning av tumor med ukjent primært utgangspunkt (de øvrige antistoffene som det har vært skrevet en del om: TPO, galectin-3, CK 19 og andre, gir foreløpig ingen entydig hjelp i diagnostikken, og må anvendes med forsiktighet)

- ved et bilde passende med lymfocytproliferasjon/mistanke om lymfom, kan det tas materiale på RPMI-rør til flowcytometrisk immunfenotyping

4.6 Vurdering av representativitet:

- det er foreslått at et diagnostisk materiale må inneholde minst 6 grupper av follikelepitelceller i hver av minst to punksjoner.
- ved påvisning av cyster, skal det evakueres så mye væske som mulig, og i tillegg tas eventuelt også en punksjon fra restlesjonen (uten aspirasjon)
- cystevæske skal undersøkes i sin helhet (lag helst 2-6 utstryk av fersk væske)

4.7 Krav til den skriftlige cytologiske besvarelsen:

i tillegg til diagnosen bør rapporten inneholde:

- informasjon om lesjonens/lesjonenes lokalisasjon
- kort beskrivelse av typen materiale (cystevæske, blodig)
- forslag til oppfølging (kontroller, nye prøver, histologisk nålebiopsi)

4.8 Indikasjoner for histologiske nålebiopsier

Skal alltid utføres ultralydveiledet og med lokalbedøvelse

- gjentatte ikke diagnostiske/ikke konklusive FNA
- mistanke om malignitet av typen lymfom og anaplastisk carcinom

4.9 Retningslinjer for mikroskopisk vurdering av representativitet av FNA:

Antall celler	Mengden kolloid	Tolkning
Rikelig	Variabelt	Diagnosen er avhengig av cellekarakteristika
Få	Lite/fraværende	Som regel uegnet materiale (unntak: entydig maligne celler)
Få follikelepitelceller	Rikelig	Kolloid knute
Mange makrofager, få follikelepitelceller	Variabelt	Kan være cystisk kolloid knute (må evt. følge opp med nye punksjoner om cysten fyller seg igjen)

4.10 Inndeling i diagnostiske grupper med forslag til oppfølging:

4.10.1 Ikke diagnostisk / Uegnet materiale

Oppfølging: nye punksjoner, evt. ultralydveiledet dersom dette ikke er gjort tidligere

4.10.2 Benign

Kolloide knuter, knutestruma, thyreoiditter

4.10.3 Suspekt/ikke konklusiv

Cellerike follikulære lesjoner (inkl. oncocytære (Hürtle) celler). Suspekt, men ikke diagnostisk materiale

Oppfølging: histologisk nålebiopsi el. diagnostisk kirurgi

Follikulære lesjoner utgjør en utfordring for cytologene, og de viktigste punktene ved diagnostikk av denne typen lesjoner er:

1. Ikke-neoplastiske:

- Hyperplastisk knutestruma
- Follikulære knuter i kronisk lymfocytær thyreoiditt

2. Neoplastiske:

- Follikulære adenomer
- Follikulære carcinomer
- Follikulær variant av papillært carcinom (tilstedeværelse av karakteristiske kjerneforandringer i en ellers follikulært utseende neoplasi)

Felles morfologi for alle disse lesjonene er:

- Økt cellularitet (selv om adenomer erfaringsmessig ofte gir fra seg svært få celler og hypercellulære aspirater er ikke ensbetydende med neoplasi)
- Fraværende eller kun sparsomt med kolloid
- Ren bakgrunn (lite degenerative forandringer)

En adekvat mengde materiale som er optimalt farget, tillater vanligvis å skille follikulære knuter i et knutestruma både fra Hashimoto thyreoiditt og fra follikulære neoplasier

Spesielt ved funn av oncocytære celler:

- Ved funn av kun oncocytære celler (i lesjoner med diameter > 2 cm) gir dette ofte indikasjon for diagnostisk hemithyreoidectomi.

Mengden av oncocytære celler må evt. vurderes i forhold til bakgrunnen for om mulig å utelukke neoplasi (funn forenlig med Hashimoto thyreoiditt og oncocytær metaplasi i en kolloid knute).

4.10.4 Malign

Sikre nok materiale til at det kan stilles en sikrest mulig diagnose (materiale til immunologiske undersøkelser)

Oppfølging: etter gjeldende retningslinjer

NB: *Cytologidiagnosen må alltid korreleres med de øvrige funn og det kan være en god hjelp å diskutere kasus tverrfaglig.*

Cytologiske preparater fra thyroidea er også svært viktige å diskutere med kolleger internt, evt. sende til ekstern konsultasjon.

Litteratur:

Asa SL.: My approach to oncocytic tumours of the thyroid. *J Clin Pathol.* 2004, 57, 225-32.

Berner A, Sigstad E, Pradhan M, Groholt KK, Davison B: Fine-needle aspiration cytology of the thyroid gland: comparative analysis of experience at three hospitals. *Diagn Cytopathol* 2006, 34, 97-100

Ceresini G, Corcione L, Morganti S, Milli B, Bertone L, Prampolini R, Petrazzoli S, Saccani M, Ceda GP, Valenti G. : Ultrasound-guided fine-needle capillary biopsy of thyroid nodules, coupled with on-site cytologic review, improves results. *Thyroid.* 2004, 14, 385-9.

Choi KU, Kim JY, Park do Y, Lee CH, Sol MY, Han KT, Kim YG.: Recommendations for the management of cystic thyroid nodules. *ANZ J Surg.* 2005, 75, 537-41

Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. *Diagn Cytopathol.* 1996, 15, 84-9.

Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. : Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003, 24, 102-32.

Oertel YC, Oertel JE.: Thyroid cytology and histology. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000, 14, 541-57.

Orell SR, Philips J.: Broadsheet number 57: problems in fine needle biopsy of the thyroid. *Pathology.* 2000, 32, 191-8.

The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults. Fine needle aspiration cytology. <http://www.british-thyroid-association.org>

Yang GC, Liebeskind D, Messina AV.: Should cytopathologists stop reporting follicular neoplasms on fine-needle aspiration of the thyroid? *Cancer.* 2003, 99, 69-74.

5 Kirurgi

Standardbehandling for differensiert thyroideacancer er total eller nær-total thyroidectomi. Hemithyroidectomi anses tilstrekkelig for enkelte lavrisiko svulster. Lymfeknuteutrensninger utføres i varierende omfang. Det foreligger ikke resultater fra randomiserte studier av kirurgisk behandling.

5.1 Forberedelse til kirurgi

- Informasjon gis av opererende kirurg og skal omfatte sykdom, utbredelse, forestående operasjon og komplikasjonsrisiki. Skriftlig informasjon bør gis. Det skal journalføres at informasjonen er gitt og at pasienten har gitt sitt informerte samtykke.
- Kirurgen skal være med i tverrfaglig thyroideamiljø og ha innsikt i og erfaring med alle aspekter ved behandling av ca. thyroidea
- Ingen thyroideaoperasjon uten preoperativ utredning med bl a ultralydundersøkelse av thyroidea og regional lymfeknuter. Diagnosen bør være så sikker som mulig preoperativt (ultralydveiledet cytologisk evt histologisk nålebiopsi) slik at det kirurgiske inngrepet kan planlegges best mulig. Thyroideafunksjonsprøver. S-Calcitonin ved mistanke om medullær cancer.
- Preoperativ laryngoscopi* (stemmebåndsfunksjon; tegn til lokalavansert tumorvekst?)
- Ved mistanke om innvekst i trachea eller metastaser i mediastinum, må det gjøres MR-/CT undersøkele, evt med tillegg av endoskopi i trachea og øsofagus.
- Rtg C-columna med fleksjon o ekstensjon for å avsløre atlanto-occipital sublaksasjon hos pasienter med rheumatoid artritt kan gi grunnlag for spesielle hensyn ved leie på operasjonsbordet.
- Tromboseprofylakse er diskutabelt, men gies ved spesielle indikasjoner

Rutinemessig bruk av pre- og postoperativ laryngoskopi ved thyroideakirurgi er det ulike meninger om. Ved cancer eller mistanke om cancer i thyroidea er det økt risiko for nervekomplikasjoner pga tumorvekst eller kirurgisk omfang, og det gir ekstra grunn til laryngoskopi. Dersom man ønsker å kjenne den eksakte kirurgiske komplikasjonsrate, må laryngoskopi rutinemessig fortas pre- og postoperativt hos alle pasienter; enkelte pareser (pre- og postoperative) oppdages ikke "klinisk". Argumentasjonen for rutinemessig pre- og postoperativ laryngoskopi ved thyroideakirurgi er nylig gjentatt i litteraturen.

5.2 Kirurgisk behandling av differensiert cancer thyroidea

5.2.1 Kirurgisk behandling

- Kirurgi er hovedbehandlingen ved differensiert ca thyroidea. Klar definisjon av kirurgiske prosedyrer er helt avgjørende
- Følgende begreper skal brukes
 - o *Lobektomi* – komplett fjernelse av en thyroidealapp inkludert istmus og lobus pyramidalis
 - o *Nær total lobektomi* – lobektomi hvor minst mulig thyroideavev er igjen (< 1 g vev) ved fare for å skade n. recurrens eller blodforsyningen til parathyroidea .
 - o *Total thyroidektomi* – fjernelse av begge thyroidealapper, istmus, lobus pyramidalis.
 - o *Nær total thyroidektomi* – komplett fjernelse av thyroidealapp (lobektomi) på en side med nær total lobektomi på den andre siden

- Hvis det ikke gjøres total thyreoidektomi, skal kirurgen nøyaktig beskrive omfanget av reseksjonen av hver lapp. (Begrepene subtotal lobektomi og subtotal thyreoidektomi er upresise og skal unngås.)
- *Lymfeknutene* sentralt, dvs i pre- og paratrakealrommene (= sentrale kompartment), skal inspiseres og palperes meget grundig for å avsløre metastaser (den preoperative ultralyd bedømmelsen tas med i vurderingen; evt frysesenitt), slik at et ”terapeutisk” lymfeknutetoalett kan gjøres (gjerne *en bloc* med thyreoidektomien). Rutinemessig ”profylaktisk” sentralt (pretrachealt) lymfeknutetoalett er derimot kontroversielt, men anbefales som standard av noen grupper, spesielt med tanke på å redusere risiko for reoperasjon og komplikasjoner ved residiv i det sentrale kompartment. Samlet vurdert og i tråd med internasjonale guidelines (UK; ATA; ETA), anbefales det å gjøre ”profylaktisk” lymfeknutedisseksjon i sentrale kompartment (anteriort for recurrensnervene) som del av primæroperasjonen ved cancer, der dette kan gjennomføres med lav komplikasjonsrisiko. Også ved diagnostisk hemithyreoidektomi må operatøren vurdere lymfeknutestatus grundig ipsilateralt og pretrachealt. Lymfeknutedisseksjon foretas med forsiktighet og hensyn til recurrensnerv og parathyroidea. Sekundæroperasjoner har vesentlig høyere risiko for skader av n. recurrens og parathyroidea enn primæroperasjonen.
- Lymfeknutetoalett i laterale halsfelt utføres bare dersom det påvises metastaser der.
- N. laryngeus recurrens identifiseres og følges visuelt. N. laryngus superior identifiseres, visuelt eller ”negativt” ved at operatøren ser at nerven ikke inkluderes ved ligering av karene ved øvre pol (se kap 10). Recurrensskade er rapportert til 1-6%, høyere ved reoperasjoner. N laryngeus superior skader rapporteres noe hyppigere enn recurrensskader.
- Gll. parathyroideae identifiseres og de to øvre kan ofte dissekeres fri med nativ karforsyning, mens de to nedre ofte må fjernes, findeles og implanteres i m. sternocleidomastoideus. (Vevsdiagnosen (parathyroidea) kontrolleres med frysesenittunderøkelse.) Implantasjonsstedet merkes med ikke-resorberbar tråd for å lette senere identifisering.

5.2.2 Definitiv kirurgi

Papillært thyroideacarcinom

- Total thyreoidektomi utføres hvis **minst en av** følgende faktorer er til stede:
 - Tumor med diameter større enn 1 cm
 - Multifokal sykdom
 - Gjennomvekst av thyroideakapsel
 - Forekomst av metastaser (lokale, regionale eller fjern)
 - Tidligere bestrålt hals
 - Familiær ca thyroideae
- Selv om det verken klinisk eller ved ultralyd er påvist maligne lymfeknuter, bør total thyreoidektomi vanligvis inkludere sentralt lymfeknutetoalett (se 5.1.1).
- Dersom det er påvist patologiske lymfeknuter i laterale halsfelt preoperativt eller under operasjonen, skal det utføres et modifisert radikalt lymfeknuteltoalett på den affiserte siden, med bevaring av n. accessorius, n. vagus, n. phrenicus, sympatiske grensestreng, m. sternocleidomastoid og v. jugularis interna
- Lobektomi kan være aktuelt hvis **alle** følgende faktorer er oppfylt:
 - Tumor med diameter mindre enn 1 cm
 - Ikke tidligere bestråling av halsen

- Unifokal sykdom
- Ikke gjennomvekst av thyroideakapsel
- Ikke metastaser
- Ikke holdepunkter for familiær type cancer

Det betyr samtidig at disse pasientene ikke skal behandles med radioaktivt jod.

Follikulært thyroideacarcinom

- FNA kan ikke skille mellom follikulære adenomer og carcinomer. (Det samme gjelder vanligvis for frysesnitt.) Hvis samlet vurdering av all diagnostisk informasjon indikerer follikulær neoplasi, skal det utføres diagnostisk hemithyreoidektomi med et forsiktig ipsilateralt, paratrakealt lymfeknutetolett, dvs lymfatisk vev og fettvev foran og medialt for n. recurrens. Ved tegn til gjennomvekst av thyroideakapselen bør total thyreoidektomi overveies i same seanse, spesielt hos eldre. Påvises lymfeknutemetastaser (frysesnitt) utføres total thyreoidektomi og sentralt lymfeknutetolett) – Total thyreoidektomi krever at pasienten var forberedt på og har akseptert muligheten
- Frysesnitt (av tumor i thyroidea) skal ikke utføres når den preoperative cytologiske diagnosen er follikulær tumor (se pkt 7.5)
- Hvis endelig histologisk diagnose bekrefter at det foreligger follikulært adenom, er pasienten ferdigbehandlet
- Minimalt invasivt follikulært thyroideacarcinom med diameter mindre enn 4 cm behandles med lobektomi og etterfølgende thyroxin suppresjonsbehandling
- Minimalt invasivt follikulært thyroideacarcinom med diameter større enn 4 cm behandles med total thyreoidektomi
- Follikulært thyroideacarcinom med uttalte invasive elementer krever total thyreoidektomi og sentralt lymfeknutetolett, etterfulgt av ¹³¹-jod ablasjon og thyroxin suppresjonsbehandling.
- Maligne Hürthle celle tumores (oxyfile) viser tidlig og hyppig lymfogen metastasering, konsentrerer ofte dårligere ¹³¹-jod og skal derfor behandles med total thyreoidektomi og sentralt lymfeknutetolett

5.3 Kirurgi ved lokalavansert sykdom

Ved lokalavansert sykdom tilstrebes fjerning av all identifiserbart tumorvev selv om dette involverer recurrensnervene, larynxskjelettet, trachea og øsofagus. Funksjonssvikt og morbiditet som følge av kirurgi, må vurderes individuelt og relatert til andre behandlingsmuligheter. Lokalavansert ca thyroidea bør behandles på regionsnivå.

5.4 Øyeblikkelig hjelp kirurgi

Øyeblikkelig hjelp kirurgi er sjelden indisert.

5.5 Håndtering av operasjonsmaterialet

- Remissen må inneholde kliniske opplysninger og evt spesielle problemstillinger
- Kirurgen må merke preparatene f.eks. med sutur i øvre thyroideapol
- Operasjonspreparatet bør i minst mulig grad være skåret i
- Spesielle lesjoner bør merkes med sutur og beskrives i remissen
- Lymfeknuter kan med fordel monteres på isoporplate og ulike grupper og lymfeknutestasjoner markeres.

5.6 Postoperativ behandling av differensiert thyroideacarcinom

- Thyroideahormonbehandling startes hvis ikke eventuell behandling med 131-jod kan gjennomføres 4-5 uker etter operasjon (se 11.1 og 13.2)
- Serum Tg skal måles postoperativt hos alle, men på grunn av langt biologisk halvliv kan Tg være forhøyet i opptil 3 måneder og skal derfor ikke tillegges betydning før etter 3 måneder. Tg skal måles stimulert enten i hypothyreot fase rett før diagnostisk 131-jod scan evt før ablasjonsdose eller rhTSH stimulering (se 13.1). Tg målinger brukes så som markør for å monitorere sykdommen
- De fleste pasientene med tumor større enn 1 cm i diameter bør vurderes med hensyn på 131-jod ablasjon (se 13.4)

5.7 Funksjonsfordeling

De regionale foretak bør ha ordning for funksjonsfordeling av primærbehandlingen av mistenkt og påvist thyroideacancer.

Persisterende sykdom og residiv skal behandles ved regionale sentra.

Litteratur:

Kim AW, Maxhimer JB, Quiros RM, Weber K, Prinz RA. Surgical management of well-differentiated thyroid cancer locally invasive to the respiratory tract. *J Am Coll Surg* 2005; 201(4):619-627.

Kouvaraki MA, Shapiro SE, Lee JE, Evans DB, Perrier ND. Surgical management of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3(3):458-466.

Mazzaferrri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4):1447-1463.

Randolph GW, Kamani D. The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery* 2006; 139(3):357-362.

Rosato L, Avenia N, Bernante P et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004; 28(3):271-276.

Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994; 18(4):559-567.

Shaha AR. Invited commentary: Vocal cord evaluation in thyroid surgery. *Surgery* 2006; 139(3):363-364.

6 Mikrocarcinom i thyroidea

6.1 Papillært microcarcinom ("Mikro-PTC")

Det er usikkert om hvordan denne gruppen skal håndteres. Derfor er omtalen relativt detaljert.

6.1.1 Papillære thyroideacarcinomer ≤ 1 cm kalles micro-PTC.

Definisjoner:

Med "*klinisk*" *micro-PTC* menes sykdom oppdaget klinisk, ved palpabel primærtumor eller palpabel lymfeknutemetastase.

Med *micro-PTC incidentalom* menes *micro-PTC* som tilfeldig funn ved bildeundersøkelse for annen årsak.

Micro-PTC kan oppdages *tilfeldig i operasjonspreparat* etter operasjon for annen årsak

Det er ikke avgjørende om tumor er palpabel eller ikke.

Papillært microcarcinom (*micro-PTC*) kan ha

- Ekstrathyreoidal ekstensjon (15 til 44 %)
- Multifokalitet (28 til 43 %),
- Bilateral utbredelse (16 til 25 %),
- Lymfeknutemetastaser (19 til 50 %).

Micro-PTC har ikke alltid klinisk betydning. Prevalens av mikrocarcinom/mikrocarcinom/*micro-PTC* ved autopsi er ca. 5 %, men i enkelte arbeider opp til 35 %. Franske studier har vist at *micro-PTC* som årsak til operasjon for cancer thyroideae har økt fra 13 % i 1980 til 37 % i år 2000, noe som tas som uttrykk for bedre diagnostikk (ultral lyd).

6.1.2 Tumor ≤ 1 cm bør utredes (UL/FNA) ved

- Positiv familieanamnese for thyroideacancer
- Stråleeksposisjon
- Ultralydkriterier som gir mistanke om malign neoplastisk vekst (hypoeoekisk solid tumor, uskarp avgrensning, mikrokalk, tykk hypoeoekisk halo, hypervaskulær tumor, mistanke om lymfeknutemetastaser)

6.2 Forløp etter kirurgisk behandling av *micro-PTC*

- Sykdomsspesifikk mortalitet < 2 % inntil 30 år
- Lokalresidiv etter unilateral lobektomi ca. 20 %, etter total txt 5 %.

6.3 Risikofaktorer for residiv

6.3.1 Risikofaktorer for residiv

- Multifokal *micro-PTC*,
- Bilateral *micro-PTC*,
- Ekstrathyreoidal vekst av primærtumor
- Klinisk lymfeknuteaffeksjon
- Histologitype
- Fjernmetastaser

Risikofaktorer for residiv (ved multivariatanalyse) er multifokalitet og operasjonstype, for eksempel lobektomi versus total thyreoidektomi.

Ved ”profylaktisk” lymfeadenektomi er det påvist lymfeknutemetastaser ved micro-PTC hos opp til 61 %. Det er imidlertid ikke sikre holdepunkter for at profylaktisk lymfadenektomi (ved makroskopisk normale lymfeknuter) har betydning for langtidsprognosen. Rapporterte behandlingsopplegg varierer fra observasjon alene til total thyroidectomi og radiojod.

6.3.2 ”Lavrisiko” micro-PTC

Det er holdepunkter for at ”lavrisiko” micro-PTC (negativ familieanamnese for thyroideacancer, ikke tidligere strålebehandling, ikke lymfeknutemetastaser, unifokal, intrathyroidal tumor) kan observeres uten operasjon.

6.4 Praktiske konsekvenser:

6.4.1 Konsekvens av ”klinisk” påvist micro-PTC

- Solitær micro-PTC og ”lavrisiko-PTC”(def 6.3.2):
 - Hemithyreoidektomi (obs lymfeknuter).
 - Thyroxin substitusjon med lav (men ikke supprimert) TSH (se 11.3) også hos hemithyreoidektomerte
- De øvrige ”kliniske” micro-PTC behandles som PTC generelt.

6.4.2 Konsekvens av micro-PTC ”incidentalom” (tilfeldig funn ved bildeundersøkelse)

- Ved solitær micro-PTC uten risikofaktorer:
 - o Hemithyreoidektomi (obs lymfeknuter)
 - o Observasjon og lav TSH (11.3)
 - o De øvrige micro-PTC incidentalom behandles som PTC generelt

6.4.3 Konsekvens av micro-PTC funnet tilfeldig i et operasjonspreparat

- Ingen ytterligere operasjon eller radiojod dersom micro-PTC er solitær tumor og N0
- Kompletterende total thyreoidektomi hvis ekstrathyroideal vekst, multifokalitet eller lymfeknutemetastaser
- Radiojod hvis micro-PTC er påvist i partielt resesert thyroidealapp (og liten rest)
- Lav TSH (se 11.3)

6.5 Oppsummering papillært microcarcinom, (micro-PTC)

- Tumorstørrelse alene er ikke avgjørende for utredning og behandlingsvalg
- Lavrisiko micro-PTC: ensidig lobektomi eventuelt istmektomi (obs lymfeknuter) og Lav normal TSH
- Høyrisiko micro-PTC behandles som PTC >1 cm.

Litteratur

Baudin E, Travagli JP, Ropers J et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. Cancer 1998; 83(3):553-559.

Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003; 98(1):31-40.

Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992; 112(6):1139-1146.

Ito Y, Tomoda C, Uruno T et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? *World J Surg* 2004; 28(11):1115-1121.

Ito Y, Tomoda C, Uruno T et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2004; 28(5):498-501.

Ito Y, Uruno T, Nakano K et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13(4):381-387.

Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in france: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 2004; 14(12):1056-1060.

Papini E, Guglielmi R, Bianchini A et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5):1941-1946.

Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3713-3720.

Roti E, Rossi R, Trasforini G et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6):2171-2178.

Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): Prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1144-8

Wada N, Duh QY, Sugino K et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003; 237(3):399-407.

7 Histologisk undersøkelse

7.1 Innledning.

Ved diagnostikk av thyroideapreparater stilles det stadig større krav til standardisert vurdering og rapportering. Retningslinjer for histologisk vurdering av maligne svulster, inklusive thyroideacancer, er tidligere publisert (*Bostad et al.: Veileder i biopsibesvarelse av maligne svulster, Den norske lægeforening, 2001*). I det følgende gis supplerende retningslinjer og kommentarer.

7.2 Makroskopisk vurdering

7.2.1 Fiksering og beskjæring

- God fiksering er viktig for optimal histologisk vurdering; det bør i minst mulig grad skjæres i preparatet før fiksering (fordi fiksering av overflatestrukturer er viktig); større preparater kan skjæres gjennom etter for eksempel 1 døgn fiksering, og deretter etterfikseres; snitt bør fortrinnsvis legges på tvers; vev bør i minst mulig grad fjernes før vurdering ved patolog;
- Overflaten beskrives; strukturer som muskulatur, større kar og nerver bemerkes, samt relasjon til tumorvev, og eventuell suturmerkede lesjoner (kfr. opplysninger på remisse); det undersøkes for eventuell gjennomvekst av tumorvev til thyroideas overflate;
- Før beskjæring kan overflaten tusjes, særlig viktig er dette for bakflaten, der det ikke foreligger noen tydelig hinne/kapsel;
- Del fra vedhengende fettvev med lymfeknuter (særlig nedad), andre lymfeknuter (øvre rand) og eventuelt vedhengende lobus pyramidalis for separat vurdering (lokalisering til fradelte lymfeknutene og annet vev noteres)
- Dersom hele thyroidea er fjernet, kan sidelapper fradeles isthmus og beskjæres separat;
- Som hovedregel bør thyroidealappene seriesnittes på tvers, slik at skivene så vidt henger sammen baktil;
- Forandringer på snittflatene beskrives, og kan eventuelt også fotograferes; det taes representative snitt;
- Mistanke om innvekst i muskulatur, nerver eller kar bemerkes spesielt;
- Lymfeknuter telles, både vedhengende og separat innsendte, diameter på den største noteres, lymfeknutene deles (fortrinnsvis i hilusplan) og snittflaten beskrives;

Fotografering av preparatet, før beskjæring og etter påvisning av bestemte lesjoner, kan være til hjelp.

7.2.2 Snittuttak

- Ved små og mellomstore svulster (≤ 2 cm) bør hele tumor støpes inn; snittene plasseres fortløpende i kassetter, fra øvre mot nedre pol;
- Ved større svulster er det viktig med flere snitt som viser relasjon til svulstens kapsel (dersom denne foreligger; dette er særlig viktig ved follikulære neoplasier), og flere snitt med relasjon til preparatets overflate ved mistanke om infiltrasjon ut i/gjennom denne (ved utbredt tumorvekst kan det i tillegg overveies å støpe inn ett storsnitt);
- Det taes også snitt fra andre knuter og fra upåfallende thyroideavev;

- Snitt fra alle lymfeknuter, små todeles (langs hilusplan hvis mulig) og begge halvdelene innstøpes, fra store knuter tas representative snitt;

7.3 Mikroskopisk vurdering

7.3.1 Klassifisering

Klassifisering av maligne svulster gjøres i henhold til internasjonale kriterier beskrevet i WHO (2004) og AFIP.

7.3.2 Papillære carcinomer

Diagnosen baseres på en kombinasjon av:

- kompleks papillær struktur (forgrenede papiller) og/eller
- karakteristiske kjerneforandringer (mattglasstruktur, kjernefurer, inklusjoner) Disse kjerneforandringene er ikke spesifikke for malignitet, og det kan være problematisk å finne kjerner med disse karakteristika. Ved tvil bør dette komme til uttrykk i diagnosen ("usikkert malignitetspotensiale").

Papillære carcinomer forekommer i mange **varianter**; i regelen skal en spesifikk komponent dominere (> 75%) før tumor diagnostiseres som en variant. Eksempler på subklassifisering:

- diffus skleroserende variant
- follikulær variant
- solid variant
- "tall cell" variant

Gradering er ikke anbefalt som standard, men har vært foreslått. De individuelle kriterier bør vurderes og beskrives (WHO 2004): markert kjerneatypi, mikronekroser, karinnvekst, og også økt mitotisk aktivitet, da tilstedeværelse av disse i papillære carcinomer kan indikere en dårligere prognose. (Følgende skjema har også vært foreslått: G1 Høyt differensiert; G2 Middels høyt differensiert; G3 Lite differensiert; G4 Udifferensiert; G2 er da definert ved tilstedeværelse av minst ett av de før nevnte kriterier).

Det viktige er å angi forandringer som kan indikere en mer aggressiv tumor enn det gjennomsnittlige, enten definert ved en spesifikk subtype/variant knyttet til dårligere prognose, eller ved tilstedeværelse av nevnte kriterier (markert kjerneatypi, mikronekroser, karinnvekst, økt mitotisk aktivitet).

7.3.3 Follikulære neoplasier

- Tumorvevets relasjon til kapsel og kar er sentralt;
- et follikulært carcinom foreligger dersom en kapselkledd tumor med follikulært vekstmønster, uten "papillære" kjerneforandringer viser infiltrasjon gjennom egen kapsel og/eller karinfiltrasjon;
- infiltrasjonen i egen kapsel skal være abrupt og vise gjennomvekst, ikke bare innvekst; invasjon bør ikke forveksles med irregulær sklerose perifert i tumor;
- forandringer etter finnålsaspirasjon og eventuell sylindربیopsi kan feiltolkes som invasjon;
- innvekst i kar skal vurderes nøye, og gjøres perifert i relasjon til kapselen;
- follikulære svulster (adenomer) kan vise noe kjernevariasjon og enkelte mitoser, uten at dette i seg selv tilsier malignitet; funn av atypiske mitoser trekker i malign retning;

Follikulære carcinomer foreligger i to former;

- begrenset invasivitet (grad av invasjon kan presiseres i beskrivelse);
- utbredt invasivitet med helt eller delvis manglende tumorkapsel;

7.3.4 Carcinomer med oxyfil differensiering

Carcinomer med *oxyfil differensiering* kan være ekstra problematiske, dette gjelder både malignitetsvurdering og typing. Sistnevnte fordi disse neoplasmer kan ha små papillære strukturer, men dette tilsier ikke diagnosen papillært carcinom, uten at de har korrekt kjernetype, eller omfattende kompleks papillær struktur, og dette er meget sjelden.

7.3.5 Medullære carcinomer

Ved *medullære carcinomer* bør thyroideavevet utenfor undersøkes systematisk, for å se etter C-celle-hyperplasi, som finnes særlig ved familiær forekomst (på basis av ret-mutasjon).

7.3.6 Lite differensiert carcinom

Kategorien *lite differensiert carcinom* er en hybrid som anvendes nærmest som typediagnose, men som egentlig er uttrykk for en gradering. Den anvendes i hovedsak om to kategorier svulster: de som svarer til varianten *insulært carcinom*, og svulster som befinner seg i en mellomgruppe mellom differensiert og udifferensiert (anaplastisk) carcinom. Dette vil oftest være svulster med solid arkitektur, grovere kjerneatypi (ikke mattglasstype), tendens til nekroser, mitoser, og karinnvekst.

7.3.7 Udifferensierte (anaplastiske) carcinomer

Udifferensierte (anaplastiske) carcinomer finnes i ulike varianter og representerer sjelden noen utfordring med hensyn til malignitet. Grenseoppgang til mesenchymale svulster kan være vanskelig, og her vil immunhistokjemi og/eller ultrastrukturell undersøkelse kunne bidra. Grenseoppgang til lite differensiert carcinom kan også være en aktuell problemstilling. Grov kjerneatypi, multiple mitoser og utbredte nekroser, samt spolcellet differensiering (eventuelt kjempeceller) taler for udifferensiert carcinom. Ofte foreligger kun biopsi.

7.4 Histologisk beskrivelse/rapport/diagnose:

- type preparat (total thyroidektomi, lobektomi, lymfeknutereseksjoner)
- hovedklassifisering av tumor
- eventuell subtype/variant
- (eventuelt gradering)
- størrelse
- solitær eller multifokal (multicentrisitet eller intra-glandulær spredning)
- ensidig eller bilateral
- relasjon til svulstens kapsel og eventuelt kapselgjennombrudd (fokalt, begrenset eller utbredt)
- relasjon til thyroideakapselen og ekstrathyroidealt vev (fettvev, muskulatur, nerver; fokalt, begrenset eller utbredt);
- eventuell innvekst i kar (utbredelse)
- reseksjonsflate (for eksempel baktil mot trachea);
- eventuell lymfeknuteaffeksjon (antall knuter affisert av totalt antall fjernet med henvisning til lymfeknutenes lokalisering, eventuell perinodal vekst)

Mikrocarcinom (diameter \leq 10 millimeter) benyttes særlig ved papillært carcinom. Små svulster (2-3 millimeter) påvises ikke sjelden i thyroideavev som er fjernet av annen årsak. I

de fleste tilfeller oppfattes disse som ikke klinisk signifikante, unntatt ved metastatisk presentasjon, eller dersom svulstene invaderer ekstra-thyreoidalt vev.

7.5 Frysesnitt.

Dette anvendes fra tid til annen, men er ingen god undersøkelse, særlig ikke ved follikulære neoplasier, der malignitetsdiagnose ikke kan avgis uten at det finnes helt overbevisende gjennomvekst av kapsel eller karinnvekst, men her skal det vises stor forsiktighet. Metastaser fra papillært carcinom i lymfeknuter, ved liten eller ikke sikkert påvist primærtumor, er oftest en lettere diagnose.

7.6 Biopsier.

Disse taes fra tid til annen, oftest i form av histologisk biopsi fra avanserte svulster i thyroideaområdet, med spørsmål om lite differensiert eller udifferensiert carcinom, eller malignt lymfom. Biopsiene er ofte diagnostiske, men kan vise for sparsomt materiale, og her bør man ikke strekke seg for langt. Dette er diagnoser med betydelige behandlingskonsekvenser. Materialet bør være av et visst omfang, også fordi det ofte må gjøres immunhistokjemi. Ved follikulære neoplasier skal en være oppmerksom på at cytologisk eller histologisk nålebiopsi kan føre til forandringer i kapsel som kan mistolkes for malignitet.

7.7 Supplerende undersøkelser.

Vanlige immunmarkører, for eksempel for thyreoglobulin, calcitonin, epiteliale proteiner, kar, samt amyloidfargning, anvendes på samme måte som ellers i diagnostisk patologi. Det har vært skrevet en del om markører som muligens kan bidra til typediagnoser (CK 19, Galectin-3, og flere), men her skal man vise forsiktighet, og der er ingen tydelig konsensus på dette felt. Molekylærgenetiske undersøkelser er heller ikke konklusive, bortsett fra at *ret*-analyser (kimbane) er etablert i utredning av familier med medullært carcinom. Rearrangering av *ret*-onkogenet (somatisk) (PTC 1-3 og flere) har imidlertid ingen etablert klinisk betydning ved papillært carcinom.

7.8 Konsultasjon.

Som ved all annen patologidiagnostikk er det viktig med intern konsultering dersom man er i tvil om hvordan et preparat skal vurderes. Dette blir presisert stadig mer i ulike sammenhenger, og det diskuteres om dobbeltsignering skal innføres som obligatorisk ved de fleste malignitetsdiagnoser. Ekstern konsultering bør også benyttes, ved at preparater sendes til kolleger nasjonalt eller internasjonalt der kompetanse finnes.

8 TNM-klassifikasjonen

(etter AJCC 6th ed 2002).

Den mest brukte klassifikasjonen er TNM som baserer seg på undersøkelse etter operasjon og histologiske diagnoser. I tillegg finnes det andre kliniske klassifikasjonssystemer (se kap 1)

8.1 TNM-klassifikasjonen

- pTx: kan ikke vurderes
- pT0: primærtumor ikke påvist
- pT1: tumor ≤ 2 cm, intra-thyroideal
- pT2: tumor > 2 cm, men ≤ 4 cm, intra-thyroideal
- pT3: tumor > 4 cm, intra-thyroideal, eller med minimal ekstrathyroideal vekst (til m. sternothyroideus eller perithyroidealt vev)
- pT4a: tumor uansett størrelse, utenfor thyroideakapsel, med invasjon subcutant, i larynx, trachea, esofagus, recurrens
- pT4b: tumor uansett størrelse, med invasjon i prevertebral fascie, carotis, mediastinale kar

Udifferensiert carcinom:

- pT4a: intrathyroideal tumor
- pT4b: ekstrathyroideal tumor

- pNx: kan ikke vurderes
- pN0: ingen nodale metastaser
- pN1a: nodale metastaser (level VI)
- pN1b: metastaser til unilaterale, bilaterale eller kontralaterale cervicale eller superiore mediastinale lymfeknuter

Spesifisere: totalt antall knuter, antall affisert

- pMx: kan ikke bedømmes
- pM0: ingen fjernmetastaser
- pM1: fjernmetastaser påvist (angi lokalisasjon)

Det er ulike oppfatninger blant patologer av hvorvidt man skal foreta direkte (eksplisitt) angivelse av pTNM-status i diagnoseformuleringen. Man bør i alle fall angi den informasjon som kreves slik at kliniker kan foreta den endelige klassifisering av kasus.

UICC: TNM classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind C (eds). 6th edition 2002. Wiley, New York

TMN atlas. Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP, Klimpfinger M, Sobin LH (eds). 5th edition Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2005

9 Hypokalsemi

9.1 Postoperativ hypokalsemi

- Hypokalsemi postoperativt kan være forbigående eller permanent. Årsakene kan være
 - o operasjonstraumet i seg, med ødem i området den første tiden etter operasjonen,
 - o karforsyning til parathyroidea kan være skadet eller midlertidig nedsatt,
 - o paratyreoideakjertlene har vært vanskelige å identifisere og har blitt med i resektatet.
- Ved total thyreoidektomi er det ikke uvanlig med lette hypokalsemi symptomer en kortere periode.
- Insidensen av permanent postoperativ hypokalsemi ligger på 0,5 – >2 % avhengig av kirurgens erfaring og tumorens utbredelse.
- Ved reoperasjon er risikoen for postoperativ hypokalsemi betydelig økt, og det er også av den grunn viktig at det første inngrepet er så radikalt som mulig.

Dersom kirurgen ser at en parathyroideakjertel blir devascularisert eller har blitt med thyroidearesektatet ut, skal/bør parathyroideakjertelen transplanteres inn i muskulatur på halsen eller subkutant på buken. En slik finsnittet, transplantert kjertel vil vanligvis gjenoppta sin funksjon i løpet av få uker til 2 – 3 måneder.

9.2 Akutt hypokalsemi

9.2.1 Symptomer

Kommer ofte de første postoperative døgnene

- Stikninger og nummenhet i ekstremitetene og ansiktet.
- Ved uttalt hypokalsemi kan kramper forekomme.
- Akutt postoperativ hypokalsemi er ofte en skremmende og traumatisk opplevelse for pasienten. (Pasienten må preoperativt informeres om muligheten for hypokalsemisymptomer.)

9.2.2 Postoperativ overvåkning

Postoperativ overvåking, med klinisk observasjon og daglig måling av ionisert eller total kalsium og albumin, er nødvendig. Det er viktig å informere pasienten om å gi beskjed ved parestesifølelse perioralt, i fingre, etc. Sykepleiere må tilsvarende informeres og instrueres om å gi pasienten kalktablett(er) ved symptomer. Dermed kan alvorlig hypokalsemi og behov for kalsium intravenøst forebygges. Kalsium (ionisert eller total, med s-albumin) og PTH bør måles før utskrivning fra avdelingen.

9.2.3 Behandling

- Per-oral kalsium foretrekkes. Om pasient og personale er godt informert på forhånd, og dermed tidlig start med peroralt kalsium gis, kan iv kalsium behandling nesten alltid unngås! Kalsium tablett(er) /brusetablett(er) 500 mg x 1 – 8 (ev flere) pr dag. Det liten risiko for overdosering med kalsium tablett(er), da pasienten vanligvis blir oppmerksom på symptomene på lav kalsium og kan dosere seg selv for å holde symptomene borte.
- Ved kraftig hypokalsemi bør Kalsium infusjon gis langsomt intravenøst. Noen behøver Kalsium infusjon i flere døgn.

9.3 Halvakutt hypokalsemi

Lettere hypokalsemi etter operasjon, som gir mildere symptomer enn den akutte, men som allikevel er plagsom for pasienten og derfor behandlingskrevende. Også denne tilstanden kan gå over i permanent hypokalsemi.

9.3.1 Behandling:

- Kalsium tabletter 500 mg 1-2 ved behov, - eventuelt 6 – 8 (10) tabletter pr døgn for å holde symptomene borte. Tett oppfølging inntil stabilitet.
- Dersom symptomene varer mer enn 4 uker kan man vurdere å behandle med vitamin-D analog (Rocaltrol 0,5 – 1 µg/d; Etalpha 0,5-1 µg/d) og Kalsium 500 mg daglig evt mer ved behov.
- Kalsium og evt tillegg av D-vit bør trappes ned gradvis. Det er viktig å ikke overbehandle. Ca⁺⁺ bør ligge ved nedre normalgrense, da dette stimulerer det gjenværende parathyroideavev.

9.3.2 Oppfølging:

- Kontroll med ionisert Kalsium, med 2 ukers mellomrom - inntil stabilt nivå
- Ionisert-kalsium bør holdes ved nedre normalgrense, så den endogene stimuleringen på parathyroidea opprettholdes.
- PTH bør måles hver 2. måned for å vurdere parathyroideafunksjonen.
- Er PTH målbar/ i normalområdet og alle symptomer på hypokalsemi opphører, bør behandlingen forsøksvis stoppes, da paratyroidea kjertlene kan være restituert.

9.4 Permanent hypokalsemi

Dersom hypokalsemi problemet fortsetter mer enn 1 år, har pasienten fått permanent postoperativ hypokalsemi. Da behøves livsvarig behandling med Vit-D analog og et kontrollopplegg som innebærer regelmessig oppfølging av kalsium status.

9.4.1 Behandling:

Vitamin D behovet ved permanent postoperativ hypokalsemi er vanligvis høyere enn ved forbigående.

- Rocaltrol 0,5 µg, 4 – 6 tabletter daglig, eller Etalpha 1 µg, 2-3 tabletter daglig for å holde S-Kalsium innen normalområdet.
- Kalsium 500 mg daglig for å sikre tilskuddet av kalk.

Kalsium (ionisert eller albuminkorrigert) bør, når alt har stabilisert seg, kontrolleres hver 3. – 6. måned (sammen med thyroidea funksjonsverdiene) hos pasient som bruker permanent Vitamin-D analog. Kalsium og fosfatutskillelse i urinen bør følges. D-vitaminbehandling medfører fare for høy kalsiumutskillelse i nyrene og dermed risiko for utvikling av nyresykdom, særlig hvis s-kalsiumnivået ikke ligger lavt og hvis s-fosfatverdiene blir høye. Man bør prøve å holde D-vitamins doseringen lav, unngå høye fosfatverdier, og redusere renal utskillelse ved å gi magnesiumtilskudd, thiazid eller fosfatbinder.

10 Nerveskader

10.1 Aktuelle nerveskader

- Nervus recurrens (n. laryngeus inferior)
- Nervus laryngeus superior
- Nervus accessorius
- Sympaticusskade
-
- o Nervus laryngeus recurrens innerverer all intern larynxmuskulatur bortsett fra m. cricothyreoideus.
- o Nervus laryngeus superior innerverer m. cricothyreoideus og den laryngeale mucosa.
- o Nervus accessorius innerverer m. Trapezius.

Alle pasienter skal/bør undersøkes pre- og postoperativt med laryngoskopi (ØNH-lege) for å dokumentere stemmebåndsfunksjonen samt endotracheale forhold (5.1). Nedsatt stemmebåndsfunksjon preoperativt kan gi mistanke om invasivt voksende tumor, lavt differensiert eller anaplastisk cancer. Profesjonelle stemmebrukere (spesielt sangere) bør undersøkes med stroboskopisk laryngoskopi.

Under operasjonen skal n.recurrens aktivt identifiseres visuelt ved forsiktig disseksjon. Identifikasjon kaudalt for thyroidea er sikrest fordi nerven før inngangen i membrana cricothyroidea kan dele seg i flere grener. Kapselnær disseksjon uten visuell identifikasjon forhindrer ikke skade, spesielt ikke ved cancer. Samtidig må man ikke strekke eller manipulere for mye med nerven eller diatermere blodkar på eller like ved nerven. Ved reoperasjoner på samme side kan peroperativ nervemonitorering være til hjelp for å identifisere nerven i et ellers uoversiktlig arrvev. Ved differensiert cancer thyroideae er det sjeldent indikasjon for å ofre nerven. Selv ved adherent tumor har radikal reseksjon med nerven ikke gitt bedre prognose enn nervebevarende kirurgi.

10.2 Ensidig recurrensskade:

Nedsatt ab- og adduksjon av ipsilaterale stemmebånd. Stemmebåndet inntar vanligvis en paramedian eller intermediær stilling. Dette gir ufullstendig lukking av stemmespalten og dysfoni, dårlig motstand ved hosting, aspirasjonstendens og tale- og anstrengelsesdyspnoe. Stemmen blir klangfattig med luftlekkasje og redusert toneregister. Stemme kan postoperativt være relativt normal, men ved tiltagende atrofi av denervert muskulatur blir problemene mer fremtredende.

Sjeldnere er stemmebåndet i median stilling hvilket gir dyspnoe, men mindre stemmepåvirkning.

10.2.1 Behandling:

Ved verifisert skade bør pasienten oppmuntres til å bruke stemmen. Stemmehvile er u hensiktsmessig. Samtidig skal pasienten henvises til logoped for å forebygge feil bruk av ekstern larynxmuskulatur (kompensatorisk). Mindre enn halvparten av pasientene får spontan bedring av stemmebåndsfunksjonen selv om flere får bedring av stemmekvaliteten. Er det fortsatt paralysed med nedsatt stemmekvalitet etter et år, bør pasienten vurderes med tanke på kompensatorisk kirurgi. Økt støtte og fylde i stemmebåndet kan oppnås ved implantasjon av

fettvev, hyaluronsyre eller protese (thyreoplastikk). Medialisering av stemmebåndet kan gi bedre lukning av stemmespalten.

10.3 Bilateral recurrensskade.

Ved bilateral recurrensskade er symptomene avhengig av stemmebåndenes stilling. Stemmen er desto bedre jo nærmere stemmebåndene står midtlinjen, men samtidig blir stridor og dyspnoe mere uttalt. Ved postoperativ stridor må reintubasjon eller trakeotomi vurderes. Ved vedvarende bilateral paralyse kan bakre cordectomi (ekstirpasjon av bakre del av stemmebåndet) redusere stridor og dyspnoe, men vil samtidig gi dårligere stemmefunksjon. For disse pasientene er stemmetrening hos logoped indisert.

10.4 Nervus laryngeus superior skade.

Skade på n. laryngeus superior (som innnerverer m. cricothyreoideus (hjelper med å addusere og stramme stemmebåndet)) kan gi lavere toneleie og reduserer øvre del av toneregisteret. Sensoriske fibre er viktige for beskyttende reflekser, og skade kan gi aspirasjonstendens.

Ved deling av superiorkarene må disse isoleres nøyaktig samtidig som n. laryngeus superior sees eller aktivt "ikke sees" for å unngå skade av denne nerven. Anamnese og stroboskopisk laryngoskopi med påvisning av økt glottisbølgeamplitude gir gode holdepunkt for diagnosen.

10.5 Nervus accessorius skade.

Skade av nervus accessorius gir hengende skulder og problemer med å løfte armen over horisontalplanet i rett lateral eller bakre stilling p.g.a. parese av m. trapezius. Ved lateralt lymfeknutetoalett skal nerven aktivt identifiseres. Differensiert ca. thyroideae gir sjelden grunn for å ofre nerven. Nedsatt funksjon kan allikevel forekomme og er lett å identifisere umiddelbart postoperativt. Ved omfattende arrdannelse kan gradvis redusert funksjon inntre. Skulderøvelser er viktige for å opprettholde mest mulig av skulderfunksjonen.

10.6 Horner's syndrom

Horner's syndrom kan forekomme som resultat av nerveskade (sympatiske grensestreng), etter modifisert lateralt lymfeknutetoalett.

11 Substitusjon/suppresjonsbehandling med thyroideahormoner

11.1 Postoperativt og i forbindelse med ¹³¹J-iodbehandling

- Etter total thyreoidektomi settes pasienter som skal ha ablasjon- eller terapidose ¹³¹J-iod, på Levaxin 100-125 µg daglig, med mindre det er gjort avtale med nukleærmedisinsk avdeling om at ¹³¹J-iod kan gies 4-5 uker etter operasjonen.
- Alternativt kan det benyttes trijodothyronin (Liothyronin) 20 µg x 3 evt lavere dose hos eldre og hjertesyrke. Fordi de fleste leger ikke er fortrolige med dosering og kontroll av trijodtyroninterapi med FT₄, FT₃ og TSH, anbefales Levaxin
- Levaxin seponeres 4-5 uker og Liothyronin 2 uker før radiojodbehandling
- Ved oppstart av thyroideahormonbehandling etter radiojod, begynner pasienten med 125-150 µg evt samme dose thyroxin-natrium (Levaxin) som før seponering 3. dag etter ¹³¹J-iod. I tillegg gis trijodothyronin 10-20 µg x (2)-3 i 1-2 uker (forsiktighet hos eldre og hjertesyrke).

11.2 Langtidsbehandling – suppresjonsbehandling

- Pasienter behandlet for DTC bør ha livslang suppresjons- eller substitusjonsbehandling, men grad av suppresjon vil avhenge av grad av risiko for recidiv eller restsykdom. Hos pasienter med lokal restsykdom og metastaser bør TSH i hvert fall være <0.1 og helst under nedre laboratorietekniske deteksjonsgrense (vanligvis 0.03 mIE/L) (se kap 15 og 11.3). Hos pasienter med særlig lav risiko for recidiv, vil TSH kunne ligge i nedre del av referanseområdet. Det må også tas hensyn til pasientens tyroksintoleranse (f.eks. hjertesyrke).
- Vekst av thyroideavev stimuleres av TSH og hemning av TSH utskillelsen reduserer derfor risikoen for residiver og øker overlevelsen.
- Thyroxin-natrium skal brukes fremfor trijodothyronin ved suppresjonsbehandling.
- Ved oppstart av thyroxin-natrium kontrolleres TSH etter 6-8 uker, og dagsdosen økes med 25 µg eller mindre hver 6-8. uke inntil ønsket TSH-nivå.
- Blodprøve for måling av TSH og fritt T₄ skal taes medikamentfastende og 6-8 uker etter dosejustering.
- Pasientens primærlege skal informeres om suppresjonsbehandlingen og behandlingsmål, og behandlingsmålet skal ikke endres uten konferering med behandlingsansvarlige.

11.3 Langtidsbehandling – substitusjonsbehandling

- Følgende pasientgrupper skal ha substitusjonsbehandling (TSH 0.5-1.0 mIE/L)
 - o Pasienter behandlet for medullært thyroideacarcinom
 - o Pasienter behandlet for anaplastisk thyroideacarcinom
 - o Pasienter behandlet for micro PTC eller minimal invasiv FTC
 - o Lavrisikopasienter behandlet for DTC uten tegn til restsykdom (ikke målbar Tg, normal ultralyd hals, osv (se pkt 15.1)).
- Også ved substitusjonsbehandling er thyroxin-natrium å foretrekke framfor trijodothyronin.
- Vedlikeholdsdosen av thyroxin-natrium (som oftest 125-150 µg dgl) styres etter TSH verdi som bør ligge omkring 1 mIE/l og etter kliniske symptomer. Dagsdosen økes med 25 µg eller mindre hver 6.-8. uke til ønsket TSH nivå og klinikk.

- Blodprøve for måling av TSH og fritt T4 skal taes medikamentfastende 6-8 uker etter dosejustering.
- Pasientens primærlege skal informeres om behandlingen og behandlingsmål. Behandlingsmål skal ikke endres uten konferering med behandlingsansvarlig sykehuslege.

11.4 Thyroxinbehandling under graviditet

Dersom en kvinne ønsker å bli gravid, er differensiert cancer thyroideae ingen kontraindikasjon.

Imidlertid:

- Graviditet anbefales ikke før sykdommen er ferdigbehandlet og de planlagte terapidosene gitt.
- Det bør ha gått ett år fra siste ¹³¹-jod ablasjon/terapidose
- Thyroideahormonnivåene bør ligge stabilt

Det er viktig for fosterutviklingen og graviditeten at behandlingen med thyroideahormoner er optimalisert gjennom hele graviditeten. Levaxin behovet stiger i graviditeten - mest i første halvdel (økt behov 10 – 80 %).

- Kvinne som bruker **substitusjonsdose** av Levaxin, bør øke dosen med 20-30 % straks graviditeten er bekreftet. Man bør månedlig kontrollere TSH, som skal ligger mellom 0.5 og 2 mIE/L, og FT4, som skal ligger i øvre 1/3 av normalområdet.
- Kvinne som bruker **suppresjonsdose** med Levaxin, har lav TSH, og en hypofyse som er supprimert. TSH hos disse kvinnene er vanskelig å vurdere under graviditet, og man må akseptere lav verdi av TSH.
- Gravid kvinne som bruker høydose Levaxin vil i praksis kunne fortsette uforandret Levaxindose, da det omtrent vil kompensere for det økte behovet.
- FT4 bør gjennom graviditeten ligge i øvre 1/3 av normalområdet og FT3 skal være normal.
- Kontroll av TSH og FT4 månedlig, med etterfølgende finjustering av behandlingen.
- Etter fødselen, bør kvinnen gå tilbake til samme dose Levaxin som før hun ble gravid. Blodprøvekontroll 6 uker etter fødselen.

Litteratur:

Cooper DS, Specker B, Ho M et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8(9):737-744.

Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(5):539-548.

12 Thyreoglobulin

12.1 Thyreoglobulin (Tg)

- Er et glykoprotein som dannes i normale og neoplastiske follikulære thyroideaceller
- er en nyttig tumormarkør i oppfølgingen av pasienter med DTC. Hos pasienter hvor det er utført total thyreoidektomi og som også har fått ablasjonsdose 131-jod, skal Tg ikke være målbar.
- kan ikke brukes som tumormarkør ved utredning av knute i thyroidea da konsentrasjonen i blodet varierer med mengde thyroideavev, grad av TSH stimulering, patologiske forandringer som thyreoiditt, benigne og maligne neoplasier.
- elimineres via lever. Biologisk halvtid etter total thyreoidektomi er rapportert til å variere fra 6-95 t. Gjennomsnittlig halveringstid er omkring 65 t. Dette betyr at det bør gå 1-3 mnd etter operasjon avhengig av nivået preoperativt til målt Tg verdi kan tillegges diagnostisk betydning mht restvev/restsykdom/metastaser.

12.2 Thyreoglobulinantistoff (TgAb)

- Mellom 10 og 25 % av befolkningen har autoantistoff mot Tg (den høyeste forekomsten sees hos pas med cancer thyroideae).
- TgAb kan interferere i måle metodene for Tg. Hos TgAb positive pasienter, vil TgAb kunne gi for lave Tg verdier, av begrenset nytte.

12.3 Krav ved måling av Tg

- Benytte immunometrisk metode,
 - o Tg standardisert mot CRM-457 referansepreparat
 - o med funksjonell sensitivitet på 0,2 µg/l eller lavere
- Måle TgAb i hver prøve
- Kunne utføre recoverytest dersom pas har TgAb
- Ha god dokumentasjon for presisjonen (langtidsoppfølging)
- Prøvene bør sendes til samme laboratorium for å sikre kontinuitet hos den enkelte pasient

12.4 Vurdering av Tg verdier

- Målbar Tg hos total thyreoidektomerte pasienter som har fått ablasjonsdose 131-jod, tyder på restsykdom eller metastaser.
- Tg verdi må vurderes mot kjent mengde restvev og grad av stimulering.
- Økning i Tg verdier hos pasienter på thyroxin suppresjonsbehandling, er også tegn på restsykdom og/eller metastaser, og pasienten må undersøkes nærmere.

12.5 Stimulert Tg måling

- Eksogent rekombinant humant TSH (rhTSH -Thyrogen®), evt endogent TSH (hypothyreot fase), øker sensitiviteten av Tg målingene.
- Hos pasienter med sikkert forhøyet Tg på thyroxin suppresjon, er det ikke grunn til å gjøre stimulert Tg måling før videre undersøkelser.
- Hos pasienter med ikke målbar Tg eller med lave Tg verdier (<1 µg/l hos total eller nær total thyreoidektomerte) på Thyroxinbehandling, er det aktuelt å gjøre endogent eller eksogent TSH stimulert Tg måling.

12.6 Protokoll ved rhTSH stimulert Tg måling.

- Dag 1 Blodprøve for måling av Tg, Tg-Ab, TSH og FT4 taes før injeksjon av rhTSH
- Dag 1 gies første injeksjon 0,9 mg rhTSH im
- Dag 2 gies andre injeksjon 0,9 mg rhTSH im
- Dag 3 Blodprøve for måling av Tg, TgAb og TSH
- Dag 5 (72 timer etter siste injeksjon rhTSH) taes blodprøve for måling av Tg og TgAb og TSH

12.7 Tg måling ved positiv TgAb

- Tilstedeværelse av TgAb i serum vil kunne gi falsk lave Tg verdier (målt med immunometrisk metode).
- Ikke målbare Tg verdier kan ikke tillegges vekt.
- Målbare Tg verdi hos pasient med positiv TgAb betyr at det er Tg produserende vev, men endringer i Tg nivåene må tolkes med forsiktighet.
- Pasienter med positive TgAb må i tillegg følges med ultralyd av hals og evt WBS (se kap 14)

12.8 TgAb som egen prognostisk faktor

- Oppfyller ikke kravet til å være tumormarkør
- Kan gi indikasjon for restvev/residiv/metastaser hvis vedvarende positiv TgAb eller hvis TgAb negativ pasient blir TgAb positiv.

Litteratur:

Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003; 139(5 Pt 1):346-351.

Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 2nd Part: Physicochemical characterization and certification. *Ann Biol Clin (Paris)* 1996; 54(10-11):343-348.

Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1499-1501.

Pacini F, Molinaro E, Castagna MG et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3668-3673.

Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JW, Sanchez Franco F, Lind P, Limbert E, Jarzab B, Jamar F, Duntas L, Cohen O, Berg G. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:539-48.

13 Nukleærmedisinske undersøkelser og behandling med radioaktivt jod

- I primærutredningen av tumor thyroideae har scintigrafi svært liten plass (se 2.6.2)
- Ved diagnostisert cancer har nukleærmedisinske undersøkelser en viktig plass som ledd i terapikontroll, samt for påvisning og lokalisering av residiv.
- Radioaktivt jod har en viktig plass i postoperativ ablasjon og behandling av små metastaser og diffuse lungemetastaser.
- ¹⁸F-FDG PET/CT har en plass først og fremst i påvisning og lokalisering av residiv hos pasienter med radiojod negative metastaser. Undersøkelse med ^{99m}Tc sestamibi og ²⁰¹Tl har ingen etablert plass i primærutredning eller oppfølging av pasienter med høyt differensiert thyroideacancer.

13.1 Primærutredning

- Thyroideascintigrafi har ingen plass i primærutredning av tumor i glandula thyroidea, med mindre TSH er lav og autonomt adenom kan foreligge.
- Avbildet med radioaktivt jod og ^{99m}Tc-perteknetat er de aller fleste cancere scintigrafisk ”kalde”, De fleste benigne knuter er også kalde, og benigne knuter forekommer langt hyppigere enn maligne knuter.
- ”Varme” knuer er kun unntaksvis maligne. Cytologi fra ”varme” knuter viser ofte forandringer som kan være svært vanskelige å skille fra follikulære neoplasier. Risikoen for å overse maligne forandringer er imidlertid meget liten, og små toksiske/varme adenomer kan behandles med radioaktivt jod

13.2 Pasientforberedelse for postoperativ diagnostikk og behandling med radioaktivt jod

- Hvis det ikke er utført ultralydundersøkelse av halsen med kartlegging av evt. lymfeknutemetastaser preoperativt, må det gjøres før diagnostikk og behandling med radioaktivt jod.
- Måling av Tg før eller umiddelbart etter thyreoidektomi er ønskelig for å få en utgangsverdi.
- All undersøkelse og behandling med radioaktivt jod må skje under TSH stimulering. For lavrisikopasienter som skal ha ablasjonsdose, kan rhTSH (Thyrogen®) benyttes som alternativ til thyroxinseponering. Vanligvis må pasienten være uten thyroxin i 4-5 uker før ablasjon og terapi med radioaktivt jod. Etter thyroxinseponering eller postoperativt periode uten thyroxin, må TSH > 30 mIE/l. Pasienten må ikke ha stått på trijodothyronin siste 10 dager forut for undersøkelse og behandling med radioaktivt jod
- Jodfattig diett 1-2 uker forut for undersøkelse og behandling
 - **Unngå** saltvannsfisk, skalldyr, reker, tang- og taremelsprodukter, hvalkjøtt, tran, trankapsler, havsalt, salt med jodtilsetning, fiskeboller, fiskekraft, fiskesuppe, melk og melkeprodukter. Noen produkter med melketilsetning kan erfaringsmessig ikke unngås. Noen få skiver med ost daglig er greit. Ferskvannsfisk inneholder noe jod og bør også helst unngås.
 - **Bruk pålegg** som leverpostei, kjøttpålegg, spekemat, syltetøy, majonessalater (uten havtilsetninger), grønsaker, frukt, soyaost (tofu), peanøttsmør, nøttepålegg, sjokolade, banan, egg, etc. Bruk helst smør uten melk.

- **Bruk middagsretter** av kjøtt eller vegetarmat med tillegg av poteter, ris, pasta, brød, loff, grønnsaker og frukt.
- Pasienten må ikke ha vært til røntgenundersøkelse med jodholdig kontrastmiddel eller tatt kosttilskudd med høyt jodinntak siste 2 mndr forut for undersøkelse og behandling med radiokativt jod.
- Amiodarone kan hemme jodopptaket i et halvt år etter seponering.
- Faste minimum 4 timer før radoaktivt jod peroralt for optimaslisering av absorpsjonen.

13.3 Thyroideascintigrafi og jodopptaksmåling etter total thyreoidektomi

- Hensikten er å vurdere om det foreligger jodkonsentrerende vev på halsen og ev. mengde av vevsrester før ablasjonbehandling med radioaktivt jod gis.
- Undersøkelse med ^{99m}Tc -pertechnetat er ikke egnet.
- 3-10 MBq ^{131}I er tilstrekkelig aktivitet for bildetaking (og ev. opptaksmåling) for vurdering av restvev før ablasjon. Bildetaking og opptaksmåling kan foretas så tidlig som 4 timer etter at dosen er gitt, selv om ett døgn er mer optimalt og av og til vil være helt nødvendig for tilfredsstillende bildefremstilling og opptak. Negativt scan etter 4 timer kan skyldes forsinket opptak, små vevsrester eller dårlig opptak i vevsrestene og trenger ikke bety manglende vevsrester. Ny bildetaking og opptaksmåling 20-24 timer etter inntak må gjennomføres. Ved negativt scan etter 24 timer uten kjent jodbelastning, må måling av jodid i urin vurderes utført. Vanligste årsak er at pasienten relativt nylig har gjennomgått røntgenundersøkelse med jodholdig kontrastmiddel.
- Selv med $\text{Tg} < 0.2 \mu\text{g/l}$ kan det påvises små rester av normalt kjertelvev på halsen.
- Diffuse lungemetastaser vil kunne påvises selv med så lav jodaktivitet som 3-10 MBq.
- Diagnostisk helkropps-scan med 200-700 MBq ^{131}I utføres ikke lenger forut for terapi, fordi diagnostisk dose vil kunne hemme påfølgende opptak av terapidose (stunning), men også fordi et diagnostisk scan har så vidt mye lavere sensitivitet sammenlignet med post-terapiscan. Diagnostisk scan med ^{123}I kan benyttes uten fare for stunning, men preparatet er kostbart.
- Diagnostisk scan med ^{131}I / ^{123}I samt postterapiscan kan med fordel foretas som SPECT/CT

13.4 Postoperativ radiojodbehandling

13.4.1 Indikasjon (etter total/nær total thyreoidektomi)

- Selv ved solitær papillær cancer 1-2 cm (største diameter) uten tegn metastasering, uten ekstrathyreoidal vekst og uten tegn til karinvasjon, vil mange benytte ablasjon med ^{131}I ,
- multifokal papillær thyroideacancer,
- papillær cancer med metastaser til regionale lymfeknuter,
- papillær cancer med ekstrathyreoidal vekst og karinfiltrasjon og ved Tall-cell variant
- invasiv follikulær cancer med eller uten regional eller fjern metastasering
- minimalt invasiv follikulær cancer > 4 cm,
- ”minimalt invasiv” follikulær cancer med regionale eller fjern metastaser. Generelt mer liberal til pasienter > 45 og < 20 år og ved Hürthle celle variant

13.4.2 Kontraindikasjon:

- Graviditet.

- Amming (må avsluttes).

NB! Nesten bestandig vil behandling med radioaktivt jod kunne vente til etter gjennomført svangerskap og ammeperiode.

13.4.3 Hensikt:

- Påvisning og lokalisering av jodkonsentrerende metastaser
- Destruksjon av små metastatiske foci. PTC er ofte multifokal/multisentrisk (20-80%) og har selv i tidlig stadium hyppig metastasert til regionale lymfeknuter (35-65%).
- Ablasjon av normalt restvev gjør Tg målinger både mer sensitive og mer spesifikke i forhold til påvisning av mikroskopisk restsykdom og tidlig diagnostikk av residiv.
- Ablasjon av normalt restvev eliminerer "normalt" antigen for TgAb.
- Destruksjon av normale vevsrester hindrer utvikling av ny primær cancer i predisponert vev.

13.4.4 Aktivitet

- Hos lavrisikopasienter uten mistanke om lymfeknutemetastaser benyttes vanligvis standard aktivitet på 3.7 GBq ¹³¹I.
- Hos pasienter med høyere risiko for metastaser og lokal restsykdom, benyttes høyere aktivitet (4.5-8 GBq).

13.4.5 Hospitalisering / isolat

- Ablasjon/terapidose ¹³¹I kan bare gis av institusjoner som er godkjent av Statens strålevern etter nye forskrifter (21.11.2003) om strålevern og bruk av stråling (§ 5) og som har godkjent isolat
- Det er vanlig å hospitalisere pasienter i isolat i 2-3 døgn etter radiojodterapi.
- Pasienten kan utskrives når dosehastigheten målt 1 m fra pasienten er <30μSv/time. Dog viktigere enn dosehastigheten er hvor høy dose pasientens pårørende kan bli utsatt for og alder av pårørende.
- For å redusere strålebelastningen på andre organ, anbefales:
 - o **Blære, bekken, genitalia**: Rikelig væskeinntak vil føre til hyppig tømming av urinblæren og dermed redusert stråledose til blære / urinveier
 - o **Spyttkjertlene**: Fra og med 2-3. døgn etter joddosen vil suging av syrlige drops øke utvaskingen av radioaktivitet fra spytt, mens opptaket fra blod vil være minimalt. Således vil syrlige drops kunne redusere stråledosen til spyttkjertlene. NB! Sugging av syrlige drops første døgnet fører til økt opptak av radioaktivitet i spyttkjertlene og økt stråledose og må derfor unngås.
 - o **Tarm**: Ved høyt tarmopptak på (postterapiscan) anbefales tarmtømming.
- Jo mer jodkonsentrerende vevsrester, dess høyere sannsynlighet for stråleindusert thyreoiditt med ømhet og ubehag på halsen som resultat.
- Postterapiscan utføres 3-5 dager etter inntak av ablasjonsdosen.
- Det startes opp med thyroxin tredje dag etter inntak av radioaktivt jod. Til pasienter under 60 år uten kjent problem med kronisk eller paroksysisk forkammerflimmer, gis trijodothyronin i tillegg til thyroxin i 10 dager se pkt 11.1.

13.4.6 Bivirkninger:

- Akutt stråleindusert thyreoiditt i restvev vil kunne gi ømhet, hevelse og ubehag på halsen fra 6-8 timer etter behandlingsdosen (varighet 3-5 døgn), og det er viktig å informere pasienten at det ikke er noen fare for luftveisobstruksjon.
- Akutt, stråleindusert gastritt med kvalme og smerte fra 6-8 timer etter behandlingsdosen med varighet 3-5 døgn er vanlig.

- Nedsatt / endret luktesans og smakssans er ikke helt uvanlig og kan var opptil 6 mndr.
- Nedsatt spyttsekresjon (kan bli permanent etter akkumulert aktivitet >10GBq).

13.4.7 Graviditet/fertilisering:

- Av hensyn til strålebelastningen må det gå minst 4 mndr fra radiojodbehandling til graviditet / fertilisering (menn). I tillegg må det tas hensyn til videre behandlingssopplegg. Vanligvis anbefales det at graviditet ikke påbegynnes før tidligst 1 år etter avsluttet behandling.
- Deponering i sædbank før beh med gjentatte høye doser kan være aktuelt.

13.4.8 Kontrollundersøkelse og ev. ny ablasjonsbehandling

- Vanligvis 6-8 mndr etter postoperative ablasjon (minst 4 mndr).

13.5 Radiojodbehandling av metastaser.

- Radiojodbehandling av metastaser gis kun når metastasene er jodkonsentrerende og fortrinnsvis kun ved små metastaser med høyt opptak. Behandlingseffekten på diffuse, mikroskopiske lungemetastaser med høyt opptak ("svarte lunger" på scintigrafi) er særlig god. Skjelettmetastaser vil ofte respondere dårlig på behandling med radioaktivt jod til tross for høyt opptak.
- Ved forhøyet Tg men hvor foregående postterapiscan var negativt, gis ny behandling med radioaktivt jod kun dersom Tg viste signifikant stigning etter foregående terapi.
- Optimalisering med endogen TSH stimulering og jodfattig diett er viktig.
- Høyere aktivitet (6-8 GBq) gis ved metastaser enn ved ablasjon av lavrisikopasienter.
- Ved store metastaser med lavt jodopptak har radiojodbehandling neppe noen nytteverdi. (Se 14.7)

13.6 ¹⁸F-FDG PET

¹⁸F-FDG PET vil være indisert først og fremst for påvisning og lokalisering av radiojod negative lokalresidiv og metastaser, ikke påvist ved ultralyd eller CT, dersom resultat av undersøkelsen vil forventes å få en behandlingssmessig konsekvens; (f.eks. i form av operasjon eller ekstern strålebehandling). ¹⁸F-FDG-PET/CT bør gjøres stimulert dvs enten etter 2-3 uker seponering av thyroxin-natrium (Levaxin) eller rhTSH (Thyrogen) injeksjoner.

- Tilfeldig funn av fokalt opptak i thyroidea ved ¹⁸F-FDG PET hos pasient undersøkt mhp. annen cancer, representerer en primær eller sekundær cancer i 40 % av tilfellene og bør følges opp med ultralydveiledet FNA for diagnostisk avklaring.

Litteratur:

Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma management at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; 26: 879-85.

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.

Rubino C, de VF, Dottorini ME et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89(9):1638-1644.

Samaan NA, Schultz PN, Hickey C et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 714-20.

Van der Molan AJ, Thomsen HS, Morcos SK. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol* 2004; 14: 902-7

14 Ekstern strålebehandling

Ekstern strålebehandling har en liten og relativt dårlig definert plass i behandlingen av cancer thyroideae. Ekstern strålebehandling har en sentral plass i behandlingen av anaplastiske (udifferensierte) thyroideacarcinomer. Anaplastisk thyroideacarcinom er en sjelden tilstand, og de skal henvises omgående avdeling med spesialkompetanse (regionsykehus).

14.1 Papillære og follikulær thyroideacancer - primærbehandling av T4-cancer.

- Ved mikroskopisk rest (R1) er det meget sjelden indikasjon.
- Ved makroskopisk tumores (R2) med symptomgivende eller livstruende sykdomsprogresjon etter kirurgi og radioaktivt jod vi ekstern strålebehandling være aktuelt. Ekstern strålebehandling og radioaktiv jod kan evt. gis samtidig.

14.1.1 Målvolum(MV)/dose:

- MV må omfatte resttumor med 1-2 cm margin, 2 Gy pr fraksjon, totalt (50)-60 Gy. Evt. 50 Gy til risiko-området.
- Feltutformingen bør være doseplanert.

14.2 Papillær og follikulær thyroideacancer – lokoregionalt residiv.

Dersom residivet er non-radikalt operert eller inoperabelt er det indikasjon for kombinert radiojod- og ekstern strålebehandling ved rask progresjon av sykdom og særlig når kar og luftveier er truet. Behandlingen må være doseplanert og stråledosen bør være 60-(70) Gy med 2 Gy pr fraksjon.

14.3 Inoperable metastaser (skjelett/lunge etc.)

I disse situasjonene kan ekstern strålebehandling gi en god symptomatisk effekt. Dose pr fraksjon og total dose vil være helt avhengig av *forventet levetid* for pasienten samt lokalisasjon av metastasen(e).

Ved kort forventet levetid vil 3 Gy x10 ofte være en passe dose.

Ved solitær/inoperabel metastase med lang forventet levetid kan aggressiv strålebehandling med 2 Gy x 30-35 være aktuelt.

Litteratur

P.C.Wilson et al.:*Overview* The Management of Advanced Thyroid Cancer. Clinical Oncology 2004;16:561-68

Jamshid Farahati et al.: Differentiated Thyroid Cancer. Cancer 1996; 77:172-80.

Richard W. Tsang et al.:The Effect of Surgery, Radioiodine, and External Radiation Therapy on the Clinical Outcome of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. Cancer 1998; 82:375-88.

M. Biermann et al.:Multicenter Study Differentiated Thyroid Carcinoma(MSDS). Diminished acceptance of adjuvant external beam radiotherapy. Nuclearmedizin 2003;42:244-50

15 Oppfølging av pasienter med høyt differensiert papillær og follikulær thyroideacancer

Risikovurdering *før* behandling er avgjørende for valg av primærbehandling, mens en risikovurdering *etter* avsluttet primærbehandling er avgjørende for valg av det langsiktige kontrollopplegg. En risikovurdering etter avsluttet behandling foretas minst 6 mnd etter avsluttet behandling og baseres på klinisk undersøkelse, resultat av bildediagnostikk (postterapiscan, ultralyd av hals og eventuell CT/MR av thorax, og hos utvalgte pasienter ¹⁸F-FDG PET), stimulert Tg og TgAb måling. Pasienter med avansert sykdom på diagnositidspunkt vil følges mer aggressivt enn pasient med lavrisikosykdom, selv om begge etter avsluttet behandling klassifiseres som lav-risiko.

15.1 Lavrisikopasient etter endt primærbehandling

defineres som pasient

- uten påvist fjerne metastaser ved primærdiagnose,
- med tumor mindre enn pT3 ved primærdiagnose
- uten lavt differensiert histologisk bilde ved primærdiagnose
- har fått adekvat kirurgi og radiojodablasjon,
- ikke har tegn til sykdom ved kontrollen 6-12 mnd etter primærbehandling (inklusive stimulert Tg < 0,2 µg/l)
- ikke har antistoff mot Tg.
- ikke tidligere strålebehandlet mot halsen

15.2 Papillært mikrocarcinom og minimalt invasiv follikulær cancer hvor kun hemithyreoidectomi er utført

- Tg måling årlig NB! Legg vekt på stigning. Utgangsverdien kan være målbar (opptil 10µg/l, men sjelden høyere). En stigning kan skyldes så vel cancer som endring i normal kjertelrest og vil avhenge av TSH-nivå.
- Klinisk undersøkelse og ultralyd av halsen hvert 2-3 år.

15.3 Total thyroidektomerte lavrisikopasienter med follikulær eller papillær cancer uten lokalisierbar restsykdom med stabil Tg verdi og TgAb negativ

15.3.1 Kategori 1:

- Intet klinisk eller bildediagnostisk holdepunkt for restsykdom
- Stimulert, *stabil* Tg < 0.2 µg/l.
- TgAb ”negativ”

Årlig:

- Klinisk kontroll,
- måling av Tg på thyroxin (alltid sammen med TgAb, FT4, TSH).

Hvert 3-5 år:

- Ultralyd hals.

NB! **Ikke** rutinemessig måling av stimulert Tg.

15.3.2 Kategori 2:

- Intet klinisk eller bildediagnostisk holdepunkt for lokalisierbar restsykdom.
- Tg på thyroxin *stabil verdi* <1.0 µg/l. (dvs påvisbart, men lett grad)
- TgAb ”negativ”
- Økning i Tg ved stimulering

Årlig:

- Klinisk kontroll,
- måling av Tg på thyroxin (alltid sammen med TgAb, FT4, TSH).

Hvert 3. år:

- Måling av stimulert Tg (rhTSH) og
- ultralyd hals.

NB! Regelmessig måling av stimulert Tg hos pasienter som er adekvat abladert og hvor det ikke er kjent restvev.

15.3.3 Kategori 3:

- Intet klinisk eller bildediagnostisk holdepunkt for lokalisierbar restsykdom.
- Tg >1.0 µg/l *stabil verdi* på thyroxin. (dvs stabilt, moderat grad)

Årlig:

- Klinisk kontroll.
- Måling av Tg (på thyroxin)

Hvert 1-2 år:

- Ultralyd hals.

Hvert 3-5 år:

- CT thorax.

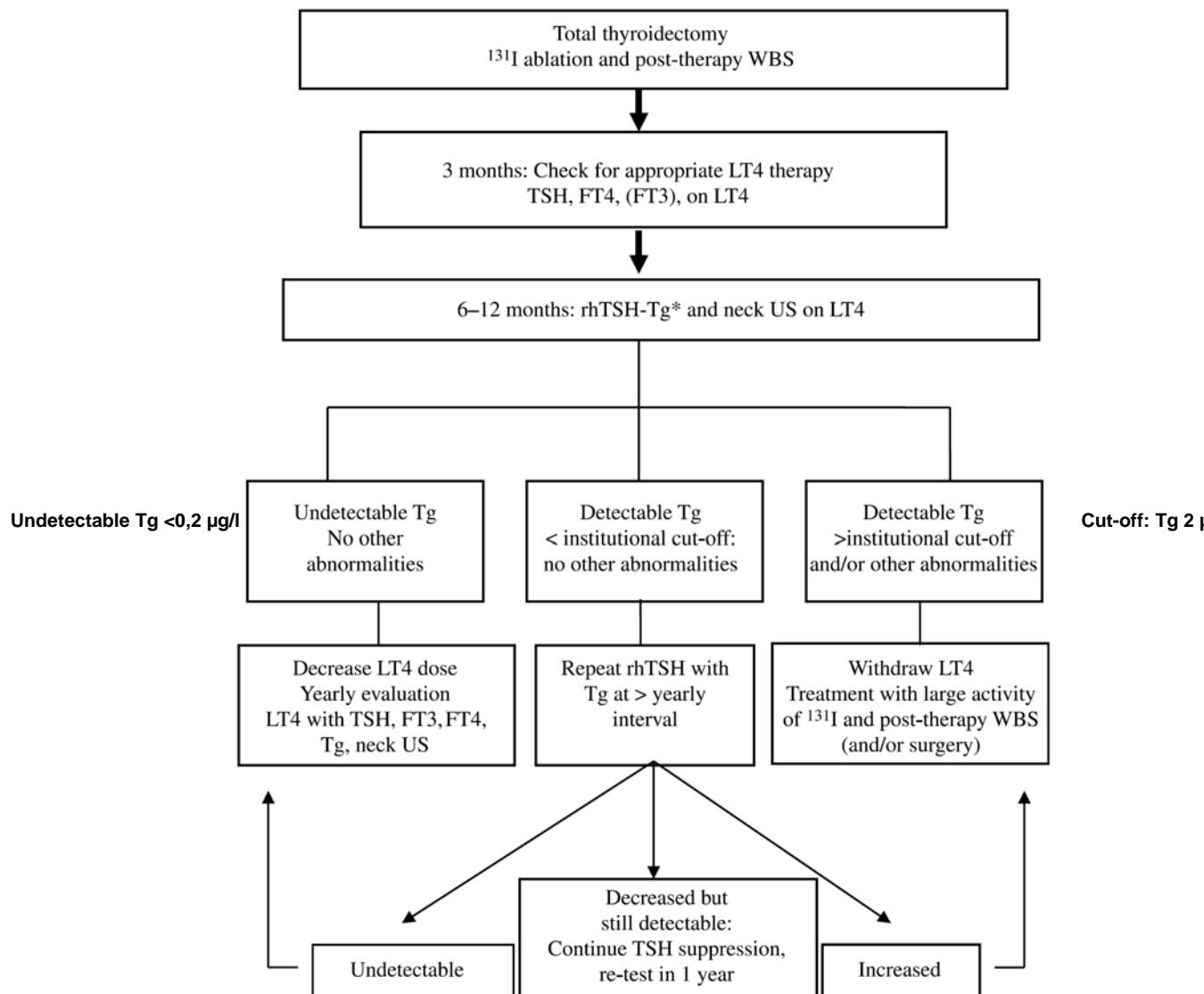


Figure 2 Flow chart for the follow-up after initial treatment (surgery and radioiodine ablation). *If basal Tg is detectable there is no rhTSH simulation and the patient needs imaging and/or therapy.

Figur 1: Flytskjema for oppfølging etter primærbehandling for lavriskopasient uten TgAb hentet fra ETAs Guidelines*. Ikke målbar Tg er <0,2 µg/l og ”cut-off” 2 µg/l

*Pacini F, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154:787-803

15.4 Økende Tg (stimulert eller ustimulert)

- Kontroller Tg og TgAb sammen med FT4 og TSH. Benytt samme laboratorium som tidligere målinger.
- UL hals (evt. MR)
- $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ diagnostisk scan evt direkte terapidose ^{131}I
- CT thorax evt. ^{18}F -FDG PET/CT direkte

15.5 Lavrisikopasient med TgAb

Kontrollopplegget over kan ikke brukes hos lavrisikopasienter med antistoff mot Tg (TgAb) som kan gi falsk lav Tg-verdi (se pkt 12.2). Disse pasientene må så lenge de er TgAb positive, følges med

- måling av Tg og TgAb
- ultralyd,
- rhTSH eller endogent stimulert helkroppsscintigrafi (WBS)
- CT thorax evt ^{18}F -FDG PET/CT

15.6 Pasienter med opptak utenfor thyroideasengen på WBS etter ablasjonsdose

Pasienter med opptak utenfor thyroideasengen på postablasjonscannet, må undersøkes videre (ultralyd, CT, MR evt ^{18}F -FDG-PET/CT) for sikker lokalisasjon av metastaser/restsykdom for kirurgisk behandling eller radiojodterapi hvis ikke kirurgi er mulig.

^{18}F -FDG-PET/CT bør gjøres stimulert dvs enten etter 2-3 uker seponnering av thyroxin-natrium (Levaxin) eller rhTSH (Thyrogen) injeksjoner.

15.7 Tg positive – radiojod negative pasienter

Pasienter med forhøyet Tg-verdi i blodet men hvor det ikke er opptak på WBS har høyst sannsynlig restsykdom/metastaser som ikke er jodkonsentrerende. Disse er en diagnostisk og terapeutisk utfordring. En forklaring på manglende jodopptak er at sykdommen har dedifferensiert og mistet evnen til jodakkumulering. Disse må undersøkes videre med ultralyd, CT, ^{18}F -FDG-PET evt MR for å lokalisere sykdommen og for vurdering om mulig behandling (kirurgi evt. ekstern strålebehandling).

Metastatiske foci med størrelse mindre enn kameraet oppløsningsevne er også mulig. Da bør Tg stige 3-5 dager etter radiojodbehandling og Tg vise fallende verdier for hver radiojodbehandling.

15.8 Hvor skal pasientene kontrolleres

Primærbehandlende senteret/avdelingen har hovedansvaret for oppfølging og kontroll av pasienter behandlet for ca thyroideae. Kontrollene kan skje i samarbeid med interesserte primærleger. Samarbeidet med primærlegene vil måtte variere avhengig av lokale forhold.

Litteratur:

Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Wohrle H, Muller-Schauenburg W. [18FDG whole-body PET in differentiated thyroid carcinoma. Flipflop in uptake patterns of 18FDG and 131I] *Nuklearmedizin* 1995; 34: 127-34.

Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G, Yeung H, Macapinlac

H, Rosai J, Robbins RJ. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1107-13.

Moog F, Linke R, Manthey N, Tiling R, Knesewitsch P, Tatsch K, Hahn K. Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000; 41: 1989-95.

Petrich T, Börner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH of [18F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 641-647.

Deichen JT, Schmidt C, Prante O, Maschauer S, Papadopoulos T, Kuwert T. Influence of TSH on uptake of [18F]fluorodeoxyglucose in human thyroid cells in vitro. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 507-12.