Behandling af thyroideacancer

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
10. februar 2022 (DAHANCA)
Administrativ godkendelse
30. marts 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 10. februar 2025

INDEKSERING
Thyroideacancer, DAHANCA

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) ... 3
Billeddiagnostik ved initiale udredning og kirurgisk behandling af thyroideacancer ... 3
Algoritme til udredning af fokal metabolisk hyperaktivitet i gl. thyroidea ved PET/CT – Del 1 ... 4
Algoritme til udredning af fokal metabolisk hyperaktivitet i gl. thyroidea ved PET/CT – Del 2 ... 5
Differentierede og lavt differentierede karcinomer ... 6
Kirurgisk behandling af differentierede og lavt differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppe ... 6
Ablation/radiojodbehandling af differentierede og lavt differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppe ... 7
Opfølgning af differentierede og lavt differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppe ... 8
Substitutionsbehandling af differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppe ... 9
Behandling ved medullær thyroideacancer ... 10
Opfølgning ved medullær thyroideacancer ... 10
Behandlingsmuligheder ved anaplastisk thyroideacancer ... 11
Opfølgning ved anaplastisk thyroideacancer ... 11
2. Introduktion ... 12
3. Grundlag ... 14
Patologi ... 14
Histologiske typer ... 14
TNM ... 19
Diagnostisk proces ved begrundet klinisk mistanke om thyroideacancer ... 21
Udredning i kræftpakkeforløb ... 21
Papillær, follikulær og lavt differentieret thyroideacancer ... 27
Kirurgi ... 27
Papillære mikrokarcinomer ... 33
Behandling med I131 (TxRAI) ... 33
TxRAI – fertilitet, reproduktion og graviditet ... 39
Indikationer for TxRAI efter afsluttet kirurgisk behandling ... 44
Responsevaluering efter TxRAI ... 46
Behandling af patienter med metastaserende DTC ... 48

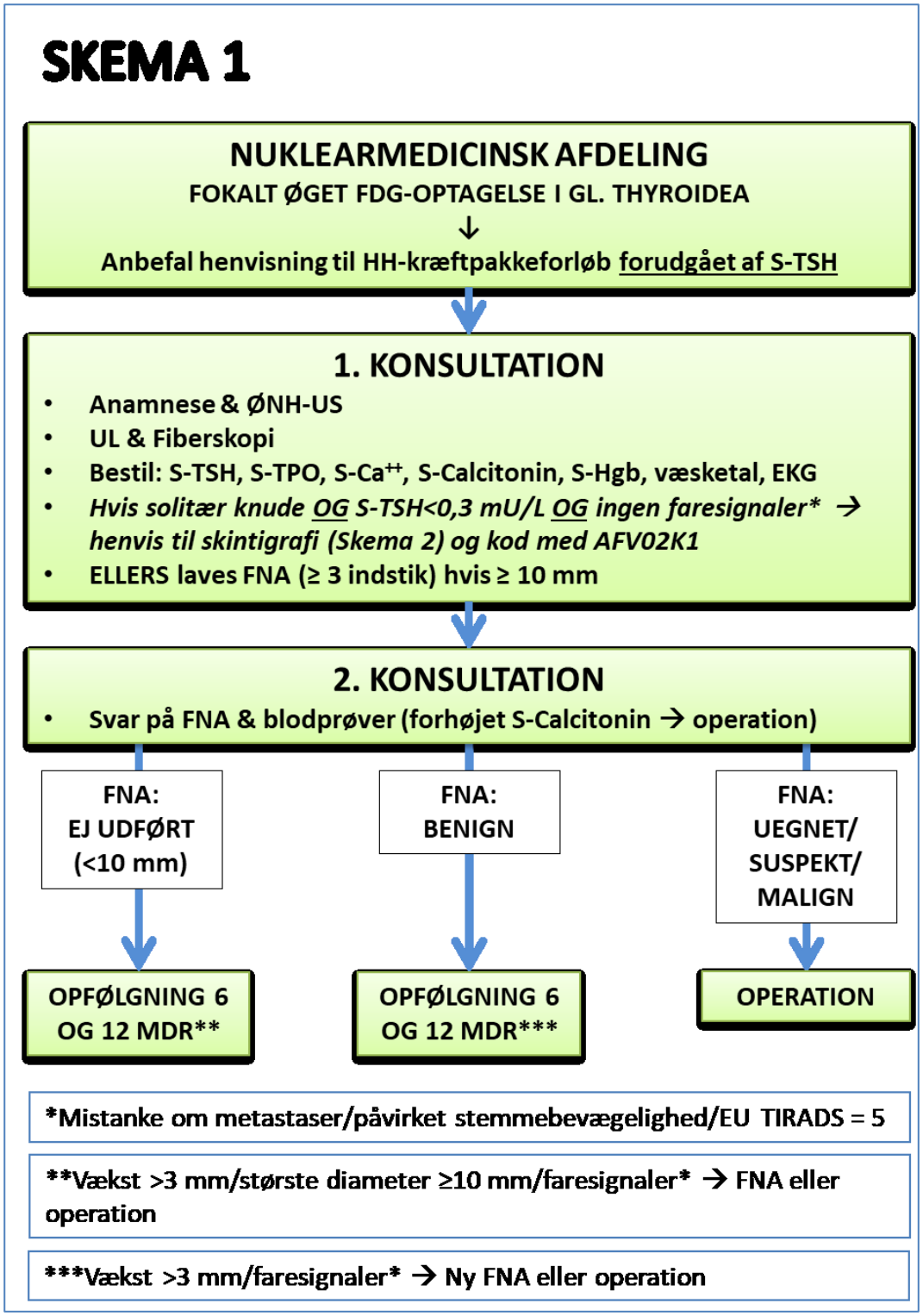
Opfølgning....48
Ekstern strålebehandling....59
Behandling af differentieret thyroideacancer hos børn under 15 år....63
Medullær thyroideacancer (MTC)....68
MEN 2 og arvelig MTC....68
Billeddiagnostisk udredning....70
Kirurgisk behandling....71
Ekstern strålebehandling af medullært karcinom....73
Opfølgning....75
Ikke arvelig medullær thyroideacancer....77
Arvelig medullær thyroideacancer....79
Anaplastisk thyroideacancer....82
Indledning....82
Udredning....82
Kirurgi....83
Ekstern stråleterapi....83
Konkomitant kemoterapi....84
Timing af radiojod og øvrig postoperativ behandling ved blandingstumor med veldifferentieret komponent....84
Responsevaluering og follow-up efter kurativ behandling....85
Opfølgning....86
Registrering til DATHYRCA-Database....88
4. Referencer....89
5. Metode....104
6. Monitorering....106
7. Bilag....107
Bilag 1 – Thyroglobulin (Tg)....107
Bilag 2 - Anvendte forkortelser og betegnelser....111
8. Om denne kliniske retningslinje....113
Deltagere i arbejdsgruppen for 2022-revision....114

1. Anbefalinger (Quick guide)

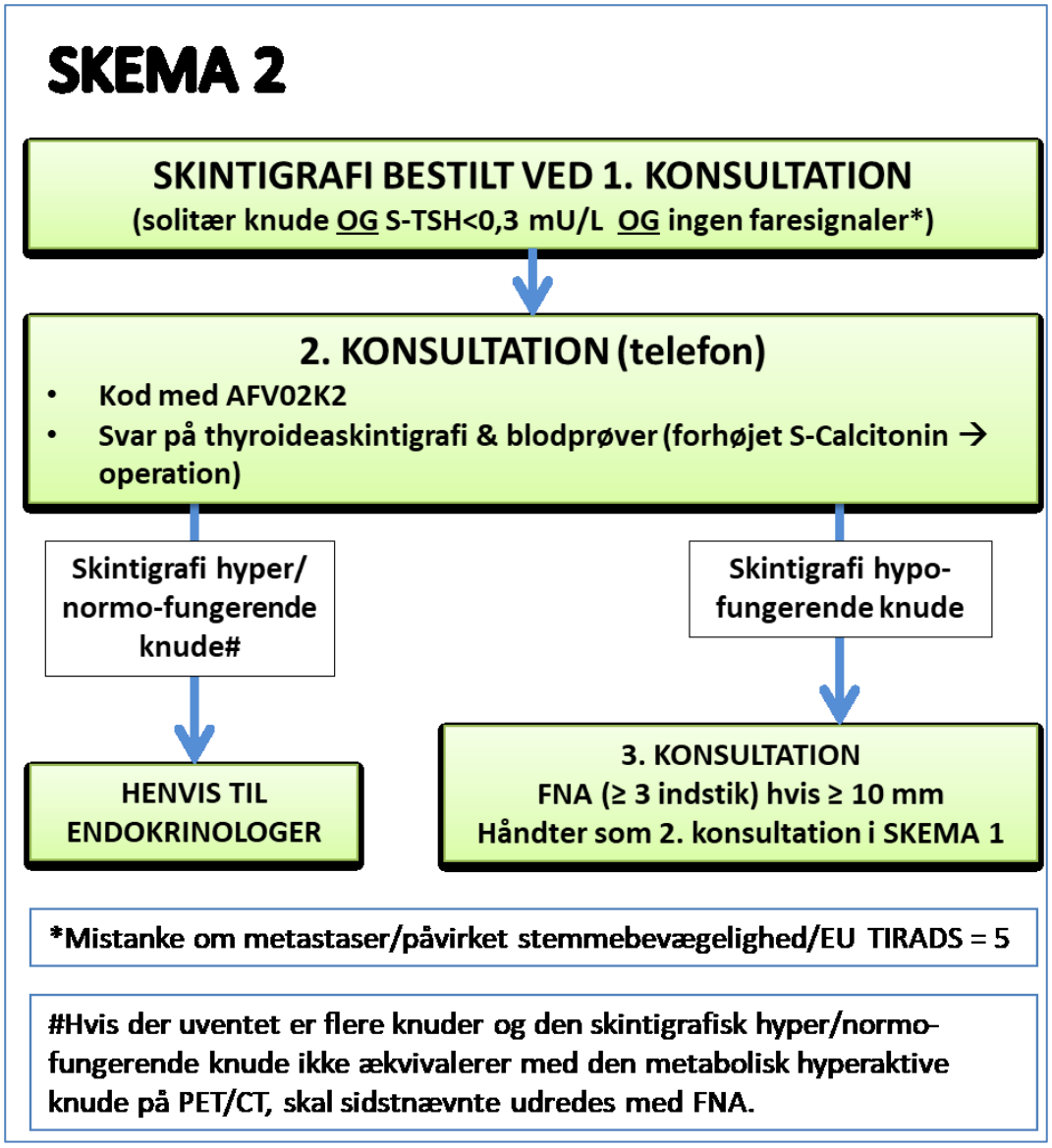
Billeddiagnostik ved initiale udredning og kirurgisk behandling af thyroideacancer

Mistanke om mulig thyroideacancer uden metastaser (herunder FNA med follikulær neoplasi eller malignitetssuspekte celler)	• **UL af hals**
Mistanke om thyroideacancer med metastaser, udbredning til mediastinum og/eller indvækst i halsens ekstrathyroidale bløddele, hvor tværsektionel billeddiagnostik forventes at kunne påvirke den kirurgiske behandling	• **UL af hals og** • **Diagnostisk CT af hals og thorax (både lunger og mediastinum) med kontrast**
Påvist papillært eller follikulært thyroideakarcinom tilhørende Lavrisiko A	• **UL af hals**
Øvrige påviste papillære og follikulære thyroideakarcinomer	• **UL af hals og** • **Diagnostisk CT af lunger uden kontrast**
Påvist lavt differentieret komponent, uanset procentdel	• **UL af hals og** • **Diagnostisk CT af hals og thorax (både lunger og mediastinum) uden kontrast**
Påvist anaplastisk cancer	• **UL af hals og** • **Diagnostisk CT af hals og thorax (både lunger og mediastinum) med kontrast eller** • **Diagnostisk 18F-FDG PET/CT med kontrast**
Påvist medullært karcinom	• **UL af hals og** • **Diagnostisk CT af hals og thorax (både lunger og mediastinum) med kontrast eller** • **Diagnostisk F-DOPA PET/CT med kontrast**

Algoritme til udredning af fokal metabolisk hyperaktivitet i gl. thyroidea ved PET/CT – Del 1



Algoritme til udredning af fokal metabolisk hyperaktivitet i gl. thyroidea ved PET/CT – Del 2



Differentierede og lavt differentierede karcinomer

Kirurgisk behandling af differentierede og lavt differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppe

LAV RISIKO A (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor ≤1 cm (mikrokarcinom) • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	• **Hemithyroidektomi** • **Eksploration/dissektion level 6 ved initiale indgreb** • **Ingen behov for yderligere behandling**
LAV RISIKO B (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >1 cm og ≤4 cm eller multifokal tumor med højest 3 foci og samlet diameter ≤2 cm • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	
INTERMEDIÆR RISIKO (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >4 cm eller multifokal tumor med mere end 3 foci eller samlet diameter >2 cm • Ingen eller kun metastaser i level VI • Ingen eller kun minor** gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	• **Total thyroidektomi** • **Eksploration/dissektion level 6 ved initiale indgreb** • **Ved klinisk eller billeddiagnostisk mistanke om lymfeknudemetastaser gøres systematisk dissektion af involverede levels + det tilstødende frie level, dog ikke level 1** • **Startes postoperativt med LT4 (Eltroxin®/Euthyrox®/Medithyrox®), hvis der ikke er fjernmetastaser. Ellers T3 (Liothyronin®/Thybon®).** • **Kalkmedicinering ved behov** • **Henvises til onkologisk vurdering med henblik på ablation/radiojodbehandling**
HØJ RISIKO (BLOT ET PUNKT OPFYLDT): • Fjernmetastaser • Metastaser lateralt på halsen • Gross** gennemvækst af thyroideakapslen • Lavt differentieret karcinom¤ • Aggressiv histologi* • Mikro- eller makroskopisk ikke-radikal kirurgi	

EU TIRADS > 3 betragtes som suspekt
* Aggressiv histologi: Tall cell variant; columnar cell variant; hubnail variant; diffuse sclerosing variant; udbredt invasivt (widely invasive) follikulært karcinom; onkocytært (Hürthle cell) karcinom;
¤ Behandles som lavt differentieret karcinom uanset størrelse/procentdel af lavt differentieret område.
** Minor gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan påvises ved mikroskopi, men kan ikke ses makroskopisk. Gross gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan ses makroskopisk.

Ablation/radiojodbehandling af differentierede og lavt differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppe

LAV RISIKO A (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor ≤1 cm (mikrokarcinom) • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	• **Hemithyroidektomi** • **Eksploration/dissektion level 6 ved initiale indgreb** • **Ingen behov for yderligere behandling**
LAV RISIKO B (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >1 cm og ≤4 cm eller multifokal tumor med højest 3 foci og samlet diameter ≤2 cm • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	
INTERMEDIÆR RISIKO (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >4 cm eller multifokal tumor med mere end 3 foci eller samlet diameter >2 cm • Ingen eller kun metastaser i level VI • Ingen eller kun minor** gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	• **1,1 GBq** • ***Behandlingsmål:*** • ***Ustimuleret S-Tg < 0,5 µg/L¤¤***

HØJ RISIKO (BLOT ET PUNKT OPFYLDT):
• Fjernmetastaser
• Metastaser lateralt på halsen
• Gross** gennemvækst af thyroideakapslen
• Lavt differentieret karcinom¤
• Aggressiv histologi*
• Mikro- eller makroskopisk ikke-radikal kirurgi
	• **3,7 GBq**
	
	• ***Behandlingsmål (alt opfyldt):***
	  • ***Stimuleret S-Tg < 1 µg/L¤¤***
	  • ***Negativ skintigrafi***

# EU TIRADS > 3 betragtes som suspekt * Aggressiv histologi: Tall cell variant; columnar cell variant; hubnail variant; diffuse sclerosing variant; udbredt invasivt (widely invasive) follikulært karcinom; onkocytært (Hürthle cell) karcinom; ¤ Behandles som lavt differentieret karcinom uanset størrelse/procentdel af lavt differentieret område. ** Minor gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan påvises ved mikroskopi, men kan ikke ses makroskopisk. Gross gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan ses makroskopisk. ¤¤ Af hensyn til eventuel interferens måles S-Tg altid sammen med S-TgAb. Se også henvisning nedenfor.	

¤¤ S-TgAb måles altid sammen med S-TgAb. Implikationer af positiv S-TgAb beskrives i appendiks side 100.

Opfølgning af differentierede og lavt differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppe

LAV RISIKO A (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor ≤1 cm (mikrokarcinom) • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	**Klinisk kontrol med UL efter 12 og 24 måneder.**
LAV RISIKO B (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >1 cm og ≤4 cm eller multifokal tumor med højest 3 foci og samlet diameter ≤2 cm • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	**Klinisk kontrol efter 6 og 12 måneder og herefter en gang om året til 5 år – altid med UL.**
INTERMEDIÆR RISIKO (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >4 cm eller multifokal tumor med mere end 3 foci eller samlet diameter >2 cm • Ingen eller kun metastaser i level VI • Ingen eller kun minor** gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	• **Behandlingsmål nået med en enkelt radiojodbehandling:** • ***Klinisk kontrol og måling af ustimuleret S-Tg¤¤ efter 6 og 12 måneder og herefter en gang om året til 5 år. UL efter 6 og 12 måneder samt afsluttende kontrol.***
HØJ RISIKO (BLOT ET PUNKT OPFYLDT): • Fjernmetastaser • Metastaser lateralt på halsen • Gross** gennemvækst af thyroideakapslen • Lavt differentieret karcinom¤ • Aggressiv histologi* • Mikro- eller makroskopisk ikke-radikal kirurgi	• **Behandlingsmål nået efter flere radiojodbehandlinger:** • ***Klinisk kontrol og måling af ustimuleret S-Tg¤¤ hvert halve år til 2 år og herefter en gang om året til 5 år. UL efter 6, 12, 18 og 24 måneder samt afsluttende kontrol.*** • **Behandlingsmål ikke nået trods behandling:** • ***Livslang opfølgning med intervaller og billeddiagnostik afpasset til sygdommens udbredning og adfærd.***

\# EU TIRADS > 3 betragtes som suspekt
* Aggressiv histologi: Tall cell variant; columnar cell variant; hubnail variant; diffuse sclerosing variant; udbredt invasivt (widely invasive) follikulært karcinom; onkocytært (Hürthle cell) karcinom;
¤ Behandles som lavt differentieret karcinom uanset størrelse/procentdel af lavt differentieret område.
** Minor gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan påvises ved mikroskopi, men kan ikke ses makroskopisk. Gross gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan ses makroskopisk.
¤¤ Af hensyn til eventuel interferens måles S-Tg altid sammen med S-TgAb. Så husk også S-TgAb!

¤¤ S-TgAb måles altid sammen med S-TgAb. Implikationer af positiv S-TgAb beskrives i appendiks side 100.

Substitutionsbehandling af differentierede thyroideakarcinomer i forhold til risikogruppe

<table>
<tr><td><u>LAV RISIKO A (ALLE KRITERIER OPFYLDT):</u>
• Unifokal tumor ≤1 cm (mikrokarcinom)
• Ingen gennemvækst af thyroideakapslen
• Ingen metastaser
• Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap#
• Ingen aggressiv histologi*
• Mikroskopisk radikal kirurgi</td><td rowspan="2">Kun substitution ved hypothyroidisme og da TSH mellem 0,3 og 2</td></tr>
<tr><td><u>LAV RISIKO B (ALLE KRITERIER OPFYLDT):</u>
• Unifokal tumor >1 cm og ≤4 cm eller multifokal tumor med højest 3 foci og samlet diameter ≤2 cm
• Ingen gennemvækst af thyroideakapslen
• Ingen metastaser
• Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap#
• Ingen aggressiv histologi*
• Mikroskopisk radikal kirurgi</td></tr>
<tr><td><u>INTERMEDIÆR RISIKO (ALLE KRITERIER OPFYLDT):</u>
• Unifokal tumor >4 cm eller multifokal tumor med mere end 3 foci eller samlet diameter >2 cm
• Ingen eller kun metastaser i level VI
• Ingen eller kun minor** gennemvækst af thyroideakapslen
• Ingen aggressiv histologi*
• Mikroskopisk radikal kirurgi</td><td rowspan="2">• <u>Behandlingsmål nået med en enkelt radiojodbehandling:</u>
• TSH<0,1 under pågående behandling, herefter mellem 0,3 og 2 mU/L***

• <u>Behandlingsmål nået efter flere radiojodbehandlinger:</u>
• TSH<0,1 under pågående behandling og de efterfølgende 2 år, herefter mellem 0,3 og 2 mU/L***

• <u>Behandlingsmål ikke nået trods behandling:</u>
• TSH<0,1 mU/L livslangt***</td></tr>
<tr><td><u>HØJ RISIKO (BLOT ET PUNKT OPFYLDT):</u>
• Fjernmetastaser
• Metastaser lateralt på halsen
• Gross** gennemvækst af thyroideakapslen
• Lavt differentieret karcinom¤
• Aggressiv histologi*
• Mikro- eller makroskopisk ikke-radikal kirurgi</td></tr>
<tr><td colspan="2"># EU TIRADS > 3 betragtes som suspekt
* Aggressiv histologi: Tall cell variant; columnar cell variant; hubnail variant; diffuse sclerosing variant; udbredt invasivt (widely invasive) follikulært karcinom; onkocytært (Hürthle cell) karcinom;
¤ Behandles som lavt differentieret karcinom uanset størrelse/procentdel af lavt differentieret område.
** Minor gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan påvises ved mikroskopi, men kan ikke ses makroskopisk. Gross gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan ses makroskopisk.
*** OBS korrektion for andre faktorer – se henvisning til tabel nedenfor.</td></tr>
</table>

***Korrektion af suppressionsbehandling i forhold til andre faktorer ses i Figur 8.

Behandling ved medullær thyroideacancer

Kirurgisk behandling T-site	• Total thyroidektomi af alle
Kirurgisk behandling N-site	• Bilateral halsdissektion level VI+VII hos alle undtagen ved profylaktisk thyroidektomi uden forhøjet S-Ctn • Ved præ- eller peroperativ mistanke om lymfeknudemetastaser i level II – V fjernes disse og sendes til frysemikroskopi • Ved påviste metastaser gøres halsdissektion i tilstrækkeligt omfang, dog altid level III og IV • Ved metastaser i midtlinjen udføres dissektionen bilateralt
Adjuverende strålebehandling	• Bør gives ved R2 resektion • Bør overvejes ved R1 resektion, herunder ved lymfeknuder med perinodal vækst • Bør overvejes ved omfattende bløddelsinvolvering på halsen eller omfattende lymfeknudemetastasering (herunder også ved radikal kirurgi) • Kan efter konkret vurdering gives ved gentagne locoregionale recidiver (herunder også efter radikal kirurgi)

Opfølgning ved medullær thyroideacancer

Ikke arvelig medullær thyroideacancer	• Kontrol 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 og 60 måneder efter afsluttet behandling • S-Ctn, S-CEA, S-TSH ved alle kontroller • S-Ioniseret kalk ved hypokalcæmi • UL af hals • Registrering i DATHYRCA
Arvelig medullær thyroideacancer	• Kontrol 3, 6, 12, 18, 24 måneder efter afsluttet behandling og herefter en gang årligt livslangt • S-Ctn, S-CEA, S-TSH og S-Ioniseret kalk ved alle kontroller • BT måles ved alle kontroller • P-metanefriner måles en gang årligt • S-PTH måles en gang årligt ved MEN2A • UL udføres ved kontroller til og med 5 år • MR-skanning (alternativt CT) af binyrer foretages hvert 3. år hos voksne (>17 år) • Registrering i DATHYRCA

Behandlingsmuligheder ved anaplastisk thyroideacancer

Stadium IVA (sygdom lokaliseret til gl. thyroidea)	• **Total thyroidektomi. Postoperativ (kemo-) radioterapi. Sidstnævnte kan dog udelades efter konkret vurdering i tilfælde af et tilfældigt fundet mindre anaplastisk komponent.**
Stadium IVB (sygdom uden for gl. thyroidea uden fjernmetastaser)	• **Om muligt total thyroidektomi suppleret med dissektion af involverede lymfeknuderegioner. Postoperativ (kemo-) radioterapi. Alternativt primær (kemo-) radioterapi med mulighed for sekundær kirurgi.**
Stadium IVC (fjernmetastaser)	• **Pallierende strålebehandling. Pallierende systemisk behandling med Lenvatinib. Evt. Systemisk behandling vejledt af gensekventering. Palliativ kemoterapi i udvalgte tilfælde.**

Opfølgning ved anaplastisk thyroideacancer

Kurativ behandlingsintension	• **Billeddiagnostisk responsevaluering efter 2-3 måneder.** • **Herefter klinisk kontrol suppleret med billeddiagnostik hver 3. måned det første år og hvert 6. måned det efterfølgende år.** • **Herefter klinisk kontrol hvert år til i alt 5 år.**
Palliativ behandlingsintension	• **Klinisk og billeddiagnostisk sygdomsmonitorering tilpasset sygdomssituationen**

2. Introduktion

I 2019 blev der i Danmark diagnosticeret 420 patienter med thyroideacancer (1). Der er konstateret stigende incidens flere steder i verden (2) og et DATHYRCA-studie og en artikel baseret på det danske cancerregister har vist, at dette også gælder Danmark (3, 4). Årsagen er primært de små papillære karcinomer (5), som udgør en tiltagende udfordring. Den rutinemæssige brug af ultralydsapparater med høj opløselighed er anført som en mulig årsag til stigningen i antal. Dette kan imidlertid ikke bekræftes ved danske data (3), som mere tyder på, at en tiltagende minutiøs histopatologisk gennemgang og anvendelse af immunhistokemi kan være årsagen til en stigende incidens af tilfældigt påviste papillære mikrokarcinomer (5).

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

Thyroideacancer er, i lighed med andre sygdomme i dette organ, hyppigst forekommende hos kvinder med en fordeling på cirka 3/1. Den mest prævalente histologiske undertype er det papillære karcinom, som udgør omkring 2/3 af alle thyroideacancere. For langt de fleste tilfælde af papillær thyroideacancer kendes ætiologien ikke (6). Imidlertid er der, som i andre cancertyper, tale om akkumulerede genetiske ændringer. Det er efterhånden klarlagt at mutationer i BRAF, RET/PTC og NTRK1 spiller en væsentlig rolle udviklingen af papillært thyroideakarcinom (7). BRAF er den hyppigst forkomne mutation og ses hos 28-72 procent af alle papillære karcinomer (7-9). Ud over et vist arveligt element er det usikkert hvilke faktorer, der udløser de anførte mutationer. Det vides, at nogle tilfælde opstår på baggrund af tidligere radioaktiv bestråling (10). Chernobyl-katastrofen er et eksempel på dette. Incidensen af thyroideacancer i årene efter det radioaktive udslip steg for den samlede befolkning i området med en faktor 4,7 og for børnene med en faktor 34 (11). Papillære thyroideakarcinomer kan også i sjældne tilfælde ses i forbindelse med genetiske syndromer (12-16).

I slutningen af 70'erne blev det vist, at den relative forekomst af follikulære karcinomer er størst i endemiske strumaområder med lavt jodindhold i kosten (17). Senere undersøgelser viste endvidere, at tilsætning af jod til kosten øger den relative andel af papillære karcinomer og nedsætter frekvensen af de follikulære (18). Den samlede incidens af thyroideacancer var imidlertid uafhængig af jodindholdet i kosten (19). Fordi jodtilskud er blevet mere almindelig i den vestlige verden og fordi den histopatologiske definition af follikulære karcinomer er blevet mere snæver, er den samlede incidens af follikulære karcinomer generelt aftaget (19). Patogenesen menes at være baseret på en adenom-til-karcinom multistep proces i lighed med den man kender fra coloncancer (19). De to hyppigste mutationer findes i PAX8-PPARG og RAS (7).

Lavt differentieret thyroideakarcinom er et follikelepitel deriveret karcinom, der morfologisk og prognostisk er placeret mellem de differentierede tumorer (follikulært og papillært karcinom) og de anaplastiske karcinomer. De udgør mindre end 5% (20, 21) af thyroideacancerne.

Medullært thyroideakarcinom (MTC) optræder i en sporadisk (75%) og en arvelig type (25%) (22). I de seneste opgørelser udgør MTC ca. 7% af alle thyroideacancere i Danmark (3, 23). Imidlertid peger SEER data på at andelen er faldet fra 3-5% til 1-2% grundet en tiltagende øget forekomst af papillære karcinomer gennem de

sidste tre årtier (24). Den arvelige type optræder altid som led i multipel endokrin neoplasi type 2 (MEN 2). MEN 2 underinddeles i MEN 2A, der kan indbefatte MTC, fæokromocytom og primær hyperparathyroidisme, kutan lichen amyloidosis, Hirschsprungs sygdom og MEN 2B, der kan indbefatte MTC, fæokromocytom, ganglioneuromatose i gastrointestinalkanalen og øvre luftveje samt abnormaliteter i ansigt, øjne og skelet (22).

Det anaplastiske karcinom, også kaldet udifferentieret karcinom, er en meget aggressiv tumor, som er forbundet med høj mortalitet. I henhold til WHO defineres det anaplastiske karcinom som: "En meget malign tumor helt eller delvist sammensat af udifferentierede celler" (25). Mange af de anaplastiske karcinomer indeholder en rest af papillært eller follikulært cancervæv. Det formodes derfor, at det anaplastiske karcinom er slutresultatet af en papillær eller follikulær dedifferentiering (25-27).

I gl. thyroidea kan forekomme andre maligne tumorer. Det drejer sig blandt andet om lymfomer, planocellulære karcinomer, sarkomer, metastaser m.m. Der henvises til afsnittet om patologi (side 14).

Prognosen for patienter med thyroideacancer afhænger af mange faktorer. En af de væsentligste er den histologiske undertype. Det er således velkendt, at mortaliteten for patienter med anaplastisk karcinom er særdeles høj. Prognosen for patienter med medullært karcinom forringes signifikant ved tilstedeværelse af fjernmetastaser og regionale lymfeknudemetastaser (28). For papillære og follikulære karcinomers vedkommende er der påvist adskillige prognostiske indikatorer. De vigtigste af disse er alderen på diagnosetidspunktet, fjernmetastaser og gennemvækst af thyroideakapslen. Også tilstedeværelsen af nekrose i primærtumor påvist ved oversigtsforstørrelse i mikroskopet og immunhistokemisk detektion af p53 har tilsyneladende prognostisk værdi (29-33).

En opgørelse af 25 større internationale materialer viser, at 10-årsoverlevelsen for papillære thyroideakarcinomer er ca. 90% (range: 54% - 98%) og for follikulære karcinomer 84% (range: 77% - 97%) (33). I en nylig dansk serie ligger 10-års overlevelsen for medullære karcinomer på 64% [CI 56–70] (28). Anaplastisk thyroideacancer har en særdeles dårlig prognose, og de fleste studier viser en næsten 100% dødelighed inden for få år.

På baggrund af retrospektive studier er foreslået flere prognostiske modeller, som kunne danne baggrund for omfanget af den behandling, som skal tilbydes patienter med thyroideacancer (30-34). Modellerne ser hver især lovende ud. En nylig dansk publikation baseret på DATHYRCA-databasen har vist, at de efterhånden noget ældre prognostiske scoringssystemer stadig kan anvendes for papillære karcinomer, selv om case-mixet har ændret sig gennem tiden (35).

I revisionen 2022 er foretaget skift af TNM-klassifikation til UICC-version 8. Desuden er risikostratificeringen, i overensstemmelse med den internationale udvikling, blevet ændret i retning af mindre aggressiv behandling af papillære og follikulære thyroideacarcinomer. Patologiafsnittet er ajourført i henhold til ændringer i WHO- og TNM-klassifikationerne. Der er tilføjet algoritme for håndtering af fokal metabolisk PET-aktivitet i gl. thyroidea. Afsnittene om strålebehandling er gjort mere detaljerede og har indarbejdet DAHANCAs generelle principper for strålebehandling i hoved-halsregionen. Anbefalingerne omkring systemisk behandling og anvendelse af billediagnostik er blevet opdateret. Slutteligt er det tilføjet et afsnit om reproduktion og fertilitet i relation til jodbehandling samt et afsnit om behandling af børn.

3. Grundlag

Patologi

Thyroidea cancere klassificeres ifølge WHO i overordnede terapirelaterede grupper (36).

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

Histologiske typer

Der er adskillige undergrupper og/eller varianter af prognostisk betydning (37).

Follikulært karcinom

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

- Minimal invasiv type: Kapselafgrænset solitær tumor, der arkitektonisk og cytologisk næsten altid ligner et adenom. Malign diagnose afhænger alene af utvetydig karinvasion og/eller invasion, der penetrerer ud igennem tumorkapslen. Prognosen er god (38-40).
- Udbredt invasiv type: Tumor viser udbredt invasion i kar og/eller i det omgivende thyroideavæv (40, 41).

Varianter af follikulært karcinom er onkocytært (oxyfilt, Hürthlecelle) karcinom (42) og clearcelle karcinom (43, 44). Onkocytært karcinom er overvejende eller helt opbygget af onkocytter, som er relativt store, eosinofile mitochondrierige celler. Onkocytært karcinom kan være follikulært opbygget, men hyppigt dominerer et trabekulært vækstmønster uden kolloid. Der er ofte fremtrædende cellulær pleomorfi, som dog er uden prognostisk betydning. Onkocytære karcinomer inddeles som follikulære karcinomer og har samme spredningsmønster. For at klassificere som onkocytær skal denne komponent udgøre mindst 75 % af tumor.

Papillært karcinom

Papillært thyroidea karcinom (PTC) udgår fra follikelepitelet, og er det hyppigst forekommende karcinom i thyroidea og udgør i Danmark 67% af thyroidea-karcinomerne (3). Morfologisk udviser det almindelige papillære karcinom en blanding af papillære og follikulære strukturer ofte med cystedannelse. Epitelet er relativt højt med tydelig kernemoulding og karakteristisk kernemorfologi, dvs. tomme kerner (ground glass), kerneindkærvninger (grooves) og cytoplasmatiske kerneinklusioner. Mitoser ses sjældent. Psammomlegemer og tumorkæmpeceller er karakteristiske, men ses ikke i alle tumorer.

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

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

- Mikrokarcinom: Tumor er ≤ 10 mm og ofte et tilfældigt fund i en nodøs kolloid struma (5, 45-47).
- Indkapslet variant: Prognosen anses for at være bedre end for den ikke indkapslede type (48).
- Follikulær variant: Vækstmønstret er helt eller delvist follikulært med indhold af kolloid. Prognosen er som for almindeligt papillært karcinom (49, 50).
- Makrofollikulær variant: Består af >50% makrofollikler, hvilket kan føre til fejldiagnose som hyperplastisk knude eller makrofollikulært adenom. Kernerne har de karakteristiske forandringer for papillært karcinom. Den makrofollikulære variant bevarer ofte sin morfologi i metastaser (51).
- Diffus skleroserende variant: Uni- eller bilateral diffus vækst. Hyppigst hos unge. Prognosen anses for at være mindre gunstig end for almindeligt papillært karcinom (52, 53).
- Tall cell type: Tumorcellerne skal være mindst dobbelt så høje som brede. Tumor er ofte trabekulært voksende, danner sjældent follikler og indeholder sparsomt kolloid. Kan ses som en mindre komponent af anden type af PTC, men skal udgøre minimum 50 % af tumor for at kunne klassificeres som tall cell PTC. Tilstedeværelsen af tall cell komponent skal altid rapporteres i patologibeskrivelsen, med angivelse af, hvor stor en andel komponenten udgør i forhold til den samlede tumorbyrde. Denne tumortype ses især hos ældre. Det er tvivlsomt om den dårligere prognose skyldes alder og højt stadie eller tumortype (54-57).
- Columnar cell type og hob-nail variant er sjældne og ekstremt aggressive. De rapporterede tilfælde har vist hurtigt letalt forløb (58, 59). For at klassificere som ovenstående skal disse komponenter udgøre minimum 50 % af tumor.
- Onkocytært (oxyfilt, Hürthlecelle) karcinom. For at klassificere som onkocytær skal denne komponent udgøre mindst 75 % af tumor.

Thyroideatumorer med uvist malignt potentiale

Den histopatologiske definition af follikelcellederiverede thyroideatumorer med follikulært vækstmønster er blevet mere nuanceret i 2017 WHO-klassifikationen (36). Påvisning af karinvasion og kapselgennemvækst kan være vanskelig trods totalindstøbning af processen. Diagnosen hviler således på en samlet vurdering af ovenstående samt kerneforandringer og resultatet af undersøgelser for mulige biomarkører, hvor sidstnævnte ikke kan skelne dem entydigt. På baggrund af disse faktorer er følgende diagnostiske grupper indført:

- Follikulær tumor af uvist malignt potentiale (M83351), denne tumor er afkapslet, har follikulært vækstmønster, har tvivlsom karinvasion og kapselgennemvækst og *ingen* PTC -lignende kerneforandringer.
- Veldifferentieret tumor af uvist malignt potentiale (M83481), denne tumor afviger udelukkende fra ovenstående ved påvisning af PTC-lignende kerneforandringer.
- Non-invasiv follikulær thyroidea neoplasme med PTC-lignende kerneforandringer (M83491), denne tumor er afkapslet, har follikulær vækstmønster, har *ingen* karinvasion og kapselgennemvækst men PTC -lignende kerneforandringer. Den anvendte forkortelse NIFTP, hentyder til den engelske nomenklatur: Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features.

For nuværende bliver disse diagnoser ikke anvendt ensartet i Danmark, idet nogle afdelinger anvender de nye diagnoser mens andre accepterer PTC-lignende kerneforandringer i follikulære adenomer. Overdiagnosticering af NIFTP til PTC forekommer sjældent i Danmark (60). Patologer bør være opmærksom på, at proliferationsraten vurderet ved Ki67 er afhængig af patientens TSH-niveau.

- Hyaliniserende trabekulær tumor (M83361) var i 2004 WHO-klassifikationen listet blandt de benigne tumorer (61). Denne tumor er velafgrænset, non-invasiv, har kerneforandringer som PTC, indeholder ingen kolloid, består af solide grupper og trabekler af tenformede celler. Såvel intercellulært som mellem cellegrupper ses vekslende mængde hyaliniseret materiale. Den kendetegnes ved en positiv membranøs reaktion med Ki67, klone MYB1, hvilket er diagnostisk for denne tumor.

De ovennævnte fire tumorer har et uvist malignt potentiale. I Danmark opfatter vi dem som ikke maligne. Diagnosen bør stilles efter omhyggelig undersøgelse af tumoren, der bør inkludere totalindstøbning af hele kapselområdet og de relevante immunhistokemiske og molekylærbiologiske undersøgelser. En mindre procent af disse tumorer kan have RAS mutationer, men BRAF6000E mutation må ikke forekomme, idet den kvalificerer tumoren til en af PTC-varianterne.

Lavt differentieret karcinom

Lavt differentieret karcinom (WHO: Poorly differentiated carcinoma) er en diagnostisk gruppe som først optræder i WHO klassifikation i 2004. Det er follikelepitel deriverede tumorer, der morfologisk og prognostisk er placeret mellem de differentierede tumorer (follikulært og papillært karcinom) og de anaplastiske karcinomer. De udgør mindre end 5% (20) af thyroideacancerne. Vækstmåden kan være trabekulær, insulær eller solid. Der er ofte nekrose og øget mitotisk aktivitet. Turin-kriterierne (21) anvendes til diagnosticering af denne tumortype. For at klassificeres som lavt differentieret karcinom skal minimum 50% af tumor være lavt differentieret. Tilstedeværelsen af lavt differentieret komponent skal altid rapporteres i patologibeskrivelsen, med angivelse af, hvor stor en andel komponenten udgør i forhold til den samlede tumorbyrde. I denne vejledning er det besluttet, at man klinisk håndterer alle tumorer med en lavt differentieret komponent, uanset procentdel, i henhold til retningslinjerne for lavt differentieret karcinom.

Medullært karcinom

Medullært thyroideakarcinom er deriveret fra de parafollikulære celler (C-celler) i thyroidea og udgør i Danmark cirka 7% af thyroideacancerne (3). Morfologisk er tumor solidt voksende, men med ret forskelligartet

vækstmønster. Cellerne er oftest polygonale med springende anisokaryose og et granuleret cytoplasma. Enkelte mitoser kan forekomme. Amyloid aflejring imellem tumorcellerne er karakteristisk for medullært karcinom, men kan mangle. Diagnosen kan være vanskelig, da medullært karcinom ofte imiterer andre tumorer, men kan bekræftes immunhistokemisk, da tumorcellerne i alle tilfælde udtrykker calcitonin, synaptofysin, chromogranin, thyroidea transcriptions faktor-1 (TTF1), samt carcinoembryonalt antigen (CEA) i varierende grad. Spredning af medullært karcinom sker både lymfogent til regionale lymfeknuder og hæmatogent til lunger, lever og knogler.

Histologisk ses adskillige varianter: Spindle celle type, karcinoidlignende, paragangliomlignende. Der kan ses follikulært eller papillært vækstmønster. Der er en melaninproducerende variant, clear cell, oxyfil (onkocytær) og småcellet variant. Prognosen angives ens for de forskellige varianter bortset fra den småcellede type (42, 62-68).

Blandede tumorer

Blandet medullært - follikulært og / eller medullært-papillært karcinom også kaldet intermediær thyroideacancer er en tumor, hvor der er væsentlige komponenter af såvel follikelepitelceller som parafollikulære C- celler. Tumor forekommer overvejende hos yngre mænd, og har bedre prognose end medullært thyroideakarcinom (69, 70).

Anaplastisk karcinom

Anaplastisk (også kaldet udifferentieret) karcinom udgør i Danmark 8 % af thyroideacancerne (3). Det er en aggressiv tumor, der tidligt vokser ind i de omgivende strukturer. Det antages, at karcinomet udgør et slutstadium i en dedifferentiering af papillær eller follikulær thyroideacancer. Anaplastisk karcinom findes i en spindle cell, giant cell og en squamoid type. Differentialdiagnosen over for sarkom kan være umulig, da det anaplastiske karcinom ofte har tabt evnen til at udtrykke thyroideamarkører og cytokeratin. Tilstedeværelsen af anaplastisk komponent uanset den procentvise andel kvalificerer tumoren til denne diagnose.

Andre karcinomer

Mucoepidermoidt karcinom (71-73).

Planocellulært karcinom (74-76).

Non-epiteliale tumorer

Sarkom er ekstremt sjældent i gl. thyroidea; det er vanskeligt eller umuligt at adskille fra anaplastisk karcinom. Med hensyn til biologi og terapeutisk respons adskiller sarkomer sig ikke væsentligt fra anaplastiske karcinomer (37, 61).

Malignt lymfom

Primært malignt lymfom i gl. thyroidea er hyppigst associeret med autoimmun thyroiditis (77, 78).

Sekundære tumorer

Gl. thyroidea kan involveres ved direkte indvækst af karcinomer fra larynx, pharynx og oesophagus. De fleste af disse tumorer vil være af planocellulær type (79). Hæmatogene metastaser til thyroidea er hyppigst fra

lunge, mamma og nyre (80). Ved klinisk eller billeddiagnostisk mistanke om metastase kan foretages FNA der dog ikke altid kan give diagnosen. Derfor kan der være behov for histologisk materiale (grovnåls- eller kirurgisk biopsi) til diagnostik og markørundersøgelser.

Uklassificerbare tumorer

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

Udskæring og beskrivelse

Ved modtagelsen af et ufikseret resektat er det vigtigt at vurdere om thyroideakapslen er intakt, inden der lægges fikseringssnit. Områder, hvor der er mistanke om gennemvækst, kan tushmarkeres. Ved beskrivelsen af tumor angives, som minimum, største diameter, lokalisation, relation til det omgivende væv, forekomst af nekrose og multifokal vækst. Hele resektatet opskæres i 3-4 mm tynde, parallelle skiver. Der udtages væv fra områder, som kan give de oplysninger, der er nødvendige for at udfylde patologiskemaet fra DATHYRCA.

Udtagne snit:

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

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

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

- Tumorklassifikation (WHO, 2017)(36) med angivelse af undertype, evt. grad
- Lokalisation: Hø/ve lap, isthmus, lobus pyramidalis
- Tumorstørrelse
- Tumors relation til omgivende thyroideavæv
- Tumors relation til thyroideakapslen, herunder evt. extrathyroidal udbredning
- Resektionsrandsforhold

- Antal tumorfoci og deres størrelse
- Nekrose (vurderet mikroskopisk ved oversigtsforstørrelse)
- Kar- og/eller nerveinvasion såvel indenfor som udenfor thyroidea
- Antal lymfeknuder
- Antal lymfeknudemetastaser
- Diameteren af den største metastase
- Ekstranodal vækst

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

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

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

TNM

TNM-klassifikationen for thyroideacancer blev sidst ændret ved UICC's revision i 2017 (8. udgave) (81).

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

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

Desuden indgår alle data, som er indsamlet de første fire måneder efter kirurgisk behandling i den initiale N og M status. Definitionerne for cTNM og pTNM er de samme.

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

Som noget nyt for den 8. version af TNM-klassifikationen er patologen afhængig af information fra kirurgen for at kunne give en korrekt pT-status. Patologen skal således bibringes viden om makroskopisk indvækst i prætrakealmuskulatur, subkutant væv, larynx, trachea, øsofagus, n. recurrens, prævertebrale fascie, mediastinale kar og/eller omskedning af/indvækst i carotis, hvis sådanne fund er gjort.
Informationen kan påføres rekvisitionen til patologerne.

Nedenfor er anført den originale tekst fra UICC TNM-klassifikationen 8. version suppleret med hjælpetekst i kursiv.

T – Primary Tumour*

- TX Primary tumour cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumour
- T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension, limited to the thyroid
  - T1a Tumour 1 cm or less in greatest dimension, limited to the thyroid
  - T1b Tumour more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid
- T2 Tumour more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension, limited to the thyroid *(IMPORTANT: T2 also includes cases with minor extension (only visible by microscopy) through thyroid capsule.*
- T3 Tumour more than 4 cm in greatest dimension, limited to the thyroid or with gross extrathyroidal extension *(macroscopically visible)* invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, or omohyoid muscles)
  - T3a Tumour more than 4 cm in greatest dimension, limited to the thyroid
  - T3b Tumour of any size with gross extrathyroidal extension invading strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, or omohyoid muscles).
- T4a Tumour extends beyond the thyroid capsule and invades any of the following: subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, oesophagus, recurrent laryngeal nerve
- T4b Tumour invades prevertebral fascia, mediastinal vessels, or encases carotid artery *(Surgeons must state in requisition to pathologist the anatomic structures with gross tumour invasion!)*

* Including papillary, follicular, poorly differentiated, Hürthle cell and anaplastic carcinomas.

N – Regional Lymph Nodes

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Regional lymph node metastasis
  - N1a Metastasis in Level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes) or upper/superior mediastinum
  - N1b Metastasis in other unilateral, bilateral or contralateral cervical (Levels I, II III, IV, or V) or retropharyngeal

M – Distant Metastasis

- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

pTNM Pathological Classification

The pT and pN categories correspond to the T and N categories.

pN0 Histological examination of a selective neck dissection specimen will ordinarily include 6 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0.

Diagnostisk proces ved begrundet klinisk mistanke om thyroideacancer

Den primære udredning af patienter med knude i gl. thyroidea foregår som regel på de medicinsk endokrinologiske afdelinger og i tiltagende omfang også ved praktiserende speciallæger i ØNH-sygdomme. Retningslinjer for udredning er baseret på evidensbaserede internationale retningslinjer (82, 83) og ligger på hjemmesiden for Dansk Endokrinologisk Selskab.

Ved begrundet mistanke om thyroideacancer udredes patienten i kræftpakkeforløb som anført i Pakkeforløb for Hoved-halskræft, der kan findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside - Pakkeforløb for hoved-halskræft.

Begrundet mistanke inkluderer følgende situationer:

- Klinisk begrundet mistanke om cancer (f.eks. forstørrede lymfeknuder, hård tumor, hæshed).
- Cytologi som viser malignitet eller mistanke om sådan.
- Cytologi som viser "follikulær neoplasi – uvist om benign eller malign".
- FDG-opladende proces i thyroidea ved PET/CT-skanning

Udredning i kræftpakkeforløb

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

- UL af gl. thyroidea og øvrige hals
- Opmåling af primærtumor (3 dimensioner)
- FNA (hvis ikke udført)
- Blodprøver (S-TSH, S-ioniseret kalcium, S-Tg og S-TgAb)
- Ved mistanke om medullær thyroideacancer suppleres med S-calcitonin (S-Ctn), S-Carcino-Embryonalt Antigen (S-CEA) og P-metanefriner.

For billeddiagnostik se Figur 1: Anbefalede billeddiagnostik i forbindelse med initiale udredning og kirurgiske behandling.

Information om videre forløb i MDT eller ved ordinær konsultation i kræftpakke.

Billeddiagnostik ved udredning

Det præoperative billeddiagnostiske undersøgelsesprogram for patienter med thyroideacancer eller begrundet

mistanke herom er forskelligt afhængigt af, hvornår sygdommen opdages. Følgende kliniske situationer forekommer ofte:

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

Ultralydsscanning (UL) af gl. thyroidea og halsens lymfeknuder eventuelt kombineret med UL-vejledt FNA er en god præoperativ undersøgelse (84-87), som anbefales til alle patienter, der skal thyroideaopereres for eller på mistanke om malign lidelse(88) (⊕⊕⊕⊕;↑↑). Lymfeknudemetastaser underestimeres i en vis grad ved rutine UL i forbindelse med udredning af en knude i gl. thyroidea (89), hvorfor gentagelse af UL med fokus på halsens lymfeknuder bør fortages før kompletterende kirurgi (⊕⊕⊕;↑). Lymfeknudemetastaser i level VI er vanskelige at visualisere ved UL. Den diagnostiske sikkerhed kan præoperativt øges ved påvisning af thyroglobulin i finnålsaspirat (FNA) fra mulige lymfeknudemetastaser (90, 91) (⊕⊕⊕;↑↑).

Øget information ved mistanke om lymfeknudemetastaser både i level VI og lateralt på halsen, indvækst i tilgrænsende organsystemer og intrathorakal udbredning kan opnås ved at supplere med CT-scanning (84, 92-95) (⊕⊕⊕⊕;↑↑). CT er bedst til vurdering af de intrathorakale forhold og MR er god til halsen (96). Anvendelse af kontrast øger den diagnostiske værdi og forbedrer dermed forudsætningerne for optimal kirurgisk planlægning (97). Jod fra IV kontrast er sædvanligvis ude af kroppen efter 4-8 uger hos de fleste patienter (98, 99) (⊕⊕⊕;↑). Forsinkelsen i opstart af RJOD-behandling, forårsaget af kontrast ved velindiceret CT-skanning, vurderes at være af mindre betydning i forhold til de kirurgiske fordele, der opnås ved optimal anatomisk skanning (98).

Et dansk studie baseret på den nationale DATHYRCA-database viste, at der ikke blev påvist fjernmetastaser blandt 250 konsekutive patienter med tilfældigt påviste mikrokarcinomer (5). Gruppen blev fulgt i median 7,6 år og i denne periode blev ingen fjernmetastaser påvist (100). Studiet viser, at risikoen for fjernmetastaser blandt patienter med tilfældigt påviste mikrokarcinomer er ekstremt lille, hvorfor tværsektionel billeddiagnostik ikke findes indiceret for denne gruppe. Også blandt de ikke-tilfældigt påviste mikrokarcinomer blev forekomsten af fjernmetastaser fundet lav (3%), hvorimod forekomsten af cervikale lymfeknudemetastaser var 56%. Ofte blev de ikke-tilfældigt påviste mikrokarcinomer diagnosticeret på grund af en cervikal metastase (75%) og det vurderes, på denne baggrund, at risikoen for fjernmetastaser uden samtidige lymfeknudemetastaser er lav. Dette afspejles i de valgte anbefalinger for billeddiagnostik (se side 23).

Ved kendt medullær thyroideacancer bør der præoperativt udføres CT eller MR af hals og mediastinum, evt. helkrops F-DOPA PET/CT (⊕⊕⊕⊕;↑↑).

Det skal anføres at 18F-FDG PET/CT ikke anbefales som screeningsmetode ved knuder i thyroidea da manglende eller lav FDG-metabolisme ikke udelukker thyroideacancer og da fokal høj metabolisme kan ses ved andre tilstande end thyroideacancer(101-104) (⊕⊕⊕;↓↓). Et dansk studie fra 2018 ligger i tråd med

dette og viser at undersøgelse med FDG-PET/CT til patienter med FNA-påvist follikulær neoplasi eller atypi ikke forbedrer prædiktionen af thyroideacancer (105).

Den anbefalede billeddiagnostik som led i initiale udredning fremgår af nedenstående figur.

Mistanke om mulig thyroideacancer uden metastaser (herunder FNA med follikulær neoplasi eller malignitetssuspekte celler)	• UL af hals
Mistanke om thyroideacancer med metastaser, udbredning til mediastinum og/eller indvækst i halsens ekstrathyroidale bløddele, hvor tværsektionel billeddiagnostik forventes at kunne påvirke den kirurgiske behandling	• UL af hals og • Diagnostisk CT af hals og thorax (både lunger og mediastinum) med kontrast
Påvist papillært eller follikulært thyroideakarcinom tilhørende Lavrisiko A	• UL af hals
Øvrige påviste papillære og follikulære thyroideakarcinomer	• UL af hals og • Diagnostisk CT af lunger uden kontrast
Påvist lavt differentieret komponent, uanset procentdel	• UL af hals og • Diagnostisk CT af hals og thorax (både lunger og mediastinum) uden kontrast
Påvist anaplastisk cancer	• UL af hals og • Diagnostisk CT af hals og thorax (både lunger og mediastinum) med kontrast eller • Diagnostisk 18F-FDG PET/CT med kontrast
Påvist medullært karcinom	• UL af hals og • Diagnostisk CT af hals og thorax (både lunger og mediastinum) med kontrast eller • Diagnostisk F-DOPA PET/CT med kontrast

Figur 1: Anbefalede billeddiagnostik i forbindelse med initiale udredning og kirurgiske behandling.

Fokal metabolisk hyperaktivitet i gl. thyroidea ved 18F-FDG PET/CT

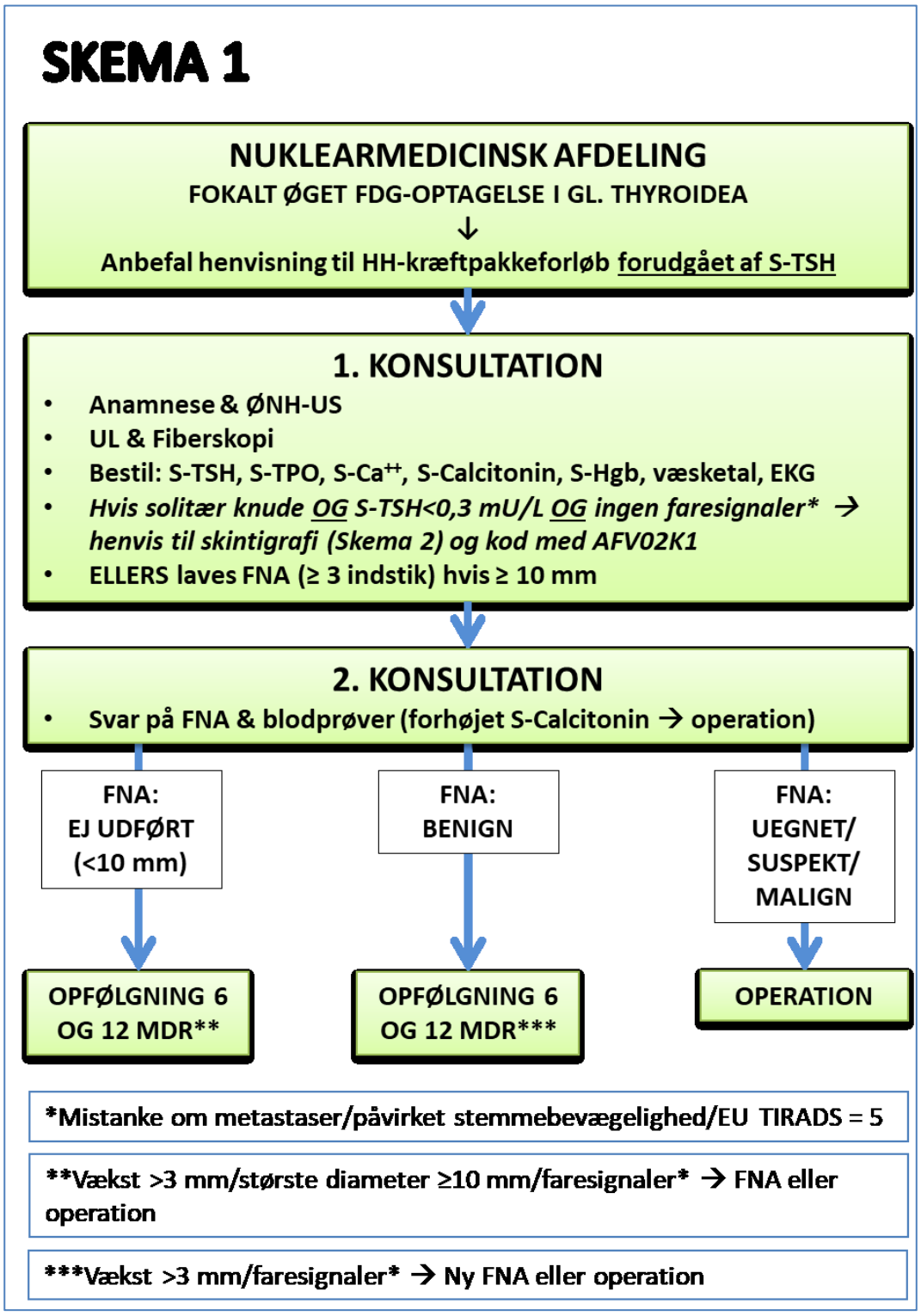
En stigende anvendelse af 18F-FDG PET/CT medfører tilfældig påvisning af aktivitet i gl. thyroidea. I henhold til systematisk oversigt (106) påvises diffust øget FDG- optagelse hos 2,1% og fokal hypermetabolisme hos 1,6% af patienterne, som er skannet af anden årsag. Blandt sidstnævnte er risikoen for cancer 35%. I et dansk studie fra 2019 fandtes malignitet i 24% af de fokale hypermetaboliske områder (107).
Grundet betragtelig øget kræftrisiko er der indikation for udredning med UL, FNA og eventuelt thyroidea skintigrafi (⊕⊕⊕;↑↑). Patienten skal tilbydes indgang i pakkeforløb for hoved- og hals-kræft. Det samlede udredningsprogram skal planlægges hensigtsmæssigt, idet der tages hensyn til patientens tilstand og prognose i øvrigt. Den initiale udredning kan varetages af enten endokrinologisk eller ØNH-kirurgisk afdeling, afhængigt af regionale forhold. Det skal dog være tydeligt, hvem der har ansvaret for forløbet (Pakkeforløb for hoved-halskræft). I forbindelse med høring i videnskabelige selskaber blev det fra flere sider anbefalet, at der i den aktuelle nationale retningslinje skulle tilføjes en algoritme for udredning. Arbejdsgruppen har derfor haft flere modeller til høring blandt repræsentanter fra de udredende videnskabelige selskaber. Der har været stor diskussion omkring anvendelsen af thyroideaskintigrafi, som led i en sådan udredning. Diskussionen er endt med, at thyroideaskintigrafi indgår for patienter fokal metabolisk hyperaktivitet i en solitær knude, hvor TSH<0,3 mU/L og ingen faresignaler på kræft i øvrigt. Da der ikke er lavet forskning på værdien af forskellige udredningsalgoritmer for den metabolisk hyperaktive knude i thyroidea, kan der ikke sættes evidensniveau på denne algoritme. Bemærk at algoritmen er i to dele.

Arbejdsgruppen har diskuteret hvordan man optimalt følger patienter med fokal metabolisk hyperaktivitet i en solitær knude < 10 mm. Der foreligger ikke evidens på området, men det foreslås at principperne anvendt ved "active surveillance" for papillære mikrokarcinomer tilnærmes (108). Således bør patienten tilbydes follow-up efter 6 og 12 måneder, og tilbydes FNA eller diagnostisk afklarende hemithyroidektomi i tilfælde at vækst over 3 mm eller vækst således, at den største diameter ved kontrollen er 10 mm eller mere. Lokale forhold afgør om follow-up foregår i ØNH eller endokrinologisk regi.

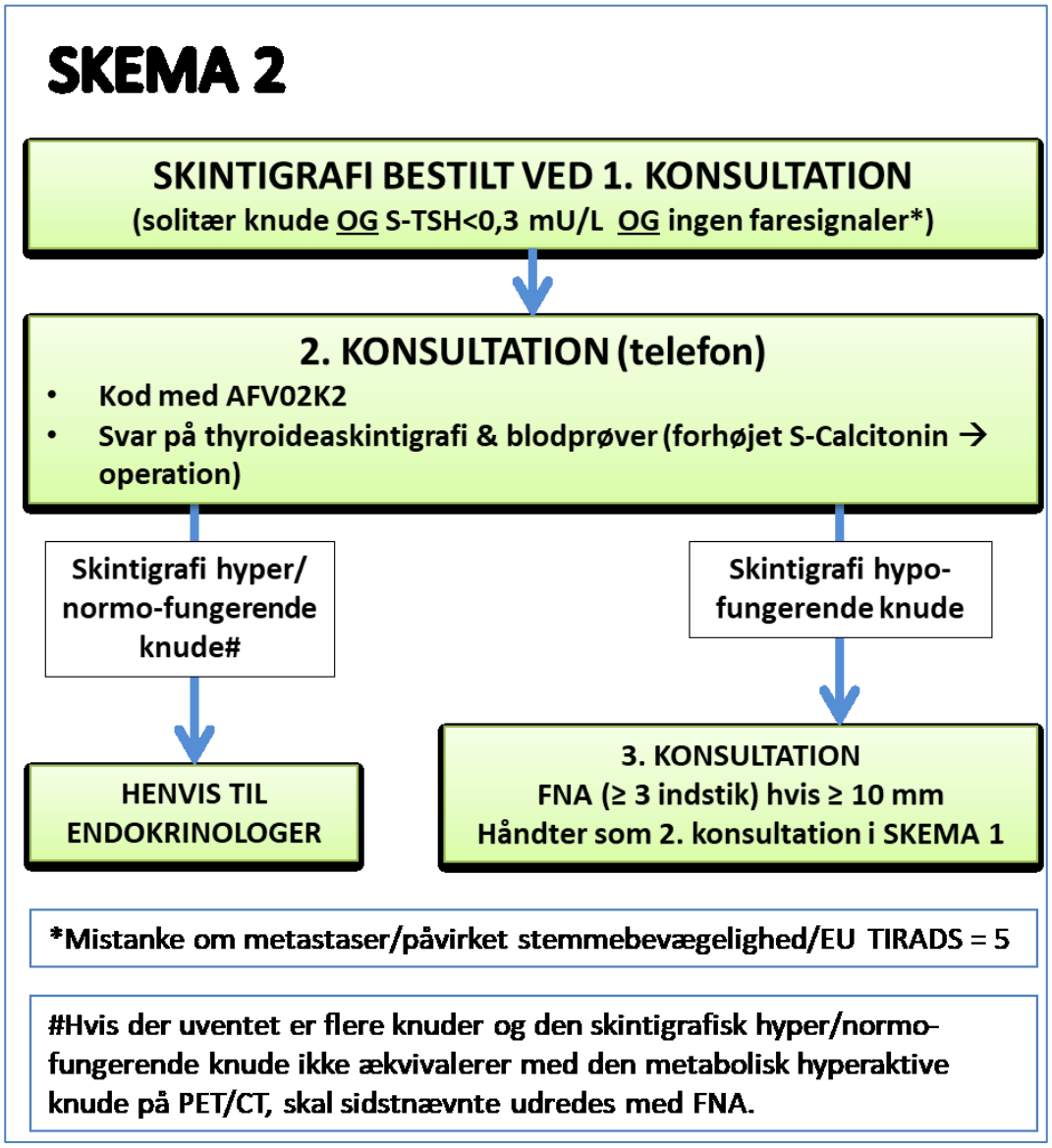
Også metabolisk hyperaktive knuder med benign FNA tilbydes kontrolundersøgelse efter 6 og 12 måneder. Dette skal ses i lyset af den store andel maligne knuder blandt de metabolisk hyperaktive fund og det forhold, at den initiale FNA kan være falsk negativ, specielt ved mindre knuder.

Algoritmen er vist nedenfor.

Algoritme for udredning



Figur 1: Første del af algoritme for fokal metabolisk hyperaktivitet i gl. thyroidea ved PET/CT



Figur 2: Anden del af algoritme for fokal metabolisk hyperaktivitet i gl. thyroidea ved PET/CT

Papillær, follikulær og lavt differentieret thyroideacancer

Kirurgi

Kirurgi er den initiale behandling af patienter med differentieret thyroideakarcinom (88) (⊕⊕⊕⊕;↑↑). Dette gælder også ved lavt differentieret karcinom. Hovedprincippet i den kirurgiske behandling af T-position er total thyroidektomi (bilateral hemithyroidektomi + istmus og eventuel lobus pyramidalis), som postoperativt giver mulighed for en effektiv radiojodbehandling. Hemithyroidektomi (hemithyroidektomi + istmus + eventuel lobus pyramidalis) kan dog være en tilstrækkelig kirurgisk behandling af T-positionen hos patienter med lav risiko for recidiv. I tidligere versioner af denne vejledning har der været anvendt forskellige grænser for den størrelse af primærtumor, hvor total thyroidektomi anbefales. Dette afspejler den generelle trend mod deeskalering af behandling, der er foregået på verdensplan. For nuværende synes der at være evidens der støtter at unifokale tumorer ≤4 cm kan behandles alene med hemithyroidektomi (109-112). (⊕⊕⊕;↑↑)

Udvalget bygger anbefalingen på to forhold. Dels er DATHYRCA data angående effekten af tidligere justeringer er blevet gennemgået, og der kunne ikke påvises signifikant påvirket outcome af disse. Dels foreligger der flere studier på amerikanske SEER-data, som ikke synes at påvise at kompletterende indgreb er forbundet med overlevelsesgevinst for lokaliserede differentierede unifokale cancere under 4 cm.

I nogle situationer påvises lavrisiko differentieret karcinom i den centrale del af isthmus gl. thyroidea. Dette kan forekomme tilfældigt efter formodet benign kirurgi eller efter forudgående cytologisk verifikation. Et nyligt systematisk review giver ingen klar evidens for omfanget af kirurgi i denne situation (113). Det er udvalgets holdning, at lavrisiko differentieret karcinom lokaliseret centralt i isthmus gl. thyroidea kan behandles sufficient med histologisk radikal bred isthmusektomi og at patienten herefter betragtes som færdigbehandlet (⊕⊕⊕;↑).

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

Inden for de seneste år er det vist, at en undergruppe af tumorer, der tidligere blev betragtet og behandlet som papillært thyroideakarcinom, faktisk har et meget fredeligt forløb. Det drejer sig om den non-invasive follikulære neoplasi med papillære karakteristika, på engelsk kaldet ” Non invasive follicular neoplasm with papillary like features” (NIFTP) (114). Diagnosen kan først stilles ved histologisk undersøgelse af operationspræparatet og indtil videre er der kun påvist få tilfælde i Danmark (60). Hvis ikke der ved præ-kirurgisk billeddannelse, herunder UL af halsen, er fundet tegn til metastaser, er behandling med hemithyroidektomi tilstrækkelig (115) (⊕⊕⊕;↑).

Kirurgi i relation til nærliggende strukturer på halsen

Gll. parathyroideae
Både ved hemithyroidektomi og total thyroidektomi søger man at bevare så mange gll. parathyroideae som muligt. Vitaliteten og dermed formentlig funktionen sikres ved god karforsyning bedømt på kirtlens farve (116). Tumorvækst gennem thyroideakapslen samt lymfeknudemetastaser i level VI kan gøre det vanskeligt at bevare karforsyningen til en gl. parathyroidea, og kirtlen bliver meget mørkebrun. I sådanne tilfælde er patienten tjent med at få autotransplanteret den fjernede kirtel udskåret i små stykker af 1 x 1 x 1mm og placeret i multiple muskellommer i f.eks. m. sternocleidomastoideus (116) (⊕⊕⊕⊕;↑↑). Da en gl. parathyroidea kan forveksles med en karcinommetastase, kan det være nødvendigt med frysemikroskopisk undersøgelse før autotransplantation (⊕⊕⊕;↑↑).

Nervus laryngeus recurrens og nervus laryngeus superior
N. recurrens bør visualiseres (116) og bevares med intakt perineurium for at mindske risikoen for påvirkning af funktionen**.** I tilfælde af infiltrativ tumorvækst omkring en i øvrigt velfungerende n. laryngeus recurrens er der international enighed om at forsøge at bevare nervens kontinuitet og funktion ved udelukkende at skrælle tumorvævet af. Prognosen er lige så god hos disse patienter efter postoperativ radiojodbehandling som hos patienter, hvor nerven ofres. Hvis nerven er paralytisk præoperativt pga. tumorindvækst, bør der foretages radikal operation med resektion af nerven. Brug af nervemonitor anbefales (⊕⊕;↑↑).

N. laryngeus superior, ramus externus kan hos 15 – 20 procent af patienterne have et inferiort forløb bag om den øverste del af lobulus, før den løber ind i m. cricothyroideus, og kan derved læderes ved dissektion langs med m. cricothyroideus og i forbindelse med aflukning af øvre karstilk (116). Postoperativ påvirkning af nerven er ikke særlig velundersøgt i litteraturen og skyldes først og fremmest vanskelighederne ved at påvise en nerveskade. Hyppigheden varierer fra 0,3 til 20 procent (116). Patienterne bemærker postoperativt, at de ikke er i stand til at synge i deres vanlige høje register.

Kirurgi ved indvækst i larynx/trachea/oesophagus

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

Laryngo-tracheal indvækst forekommer med varierende prævalens i litteraturen (cirka syv procent) (117). Hvis alt makroskopisk tumorvæv kan skrælles sikkert af trachea, er dette ofte tilstrækkeligt. I tilfælde af indvækst i brusken og/eller intraluminal gennemvækst bør der foretages radikal resektion af tumorvævet (118). Behovet for rekonstruktion af nævnte organsystemer afhænger af operationens omfang (116). Ofte kan man anvende lokale muskellapper eller klavikelperiost stilket på m. sternocleidomasteoideus til at rekonstruere defekten, og ofte er det nødvendigt med en aflastende men temporær trakeotomi. Ved større resektioner af trachea kan end-to-end anastomosering komme på tale. Laryngektomi forekommer sjældent, men kan være indiceret i udvalgte tilfælde. Indvækst i oesophagus er oftest begrænset til lamina serosa og lamina muscularis og defekten kan efter fjernelse af det makroskopiske tumorvæv ofte sutureres primært i et lag. Ved større resektion som ikke primært kan lukkes, kan der blive tale om rekonstruktion med frit jejunum transplantat.

Indvækst i a. carotis forekommer sjældent, men resektion kan i visse tilfælde løses ved karkirurgisk rekonstruktion med protese.

Kirurgiske risikogrupper

Resultaterne af en række retrospektive studier har dannet baggrund for påvisning af prognostiske indikatorer/faktorer for patienter med differentierede og lavt differentierede karcinomer (30-32, 34, 116, 119, 120). Den neden for angivne risikostratificering er baseret på de meget grundigt underbyggede guidelines fra ATA (88) og egne DATHYRCA-studier (3, 5). I forhold til tidligere danske nationale retningslinjer fra 2005, 2010 og 2015 er der i 2022 revisionen lavet underinddeling af lavrisikogruppen og der er generelt sket en forskydning af flere patienter til de nye lavrisikogrupper, hvorved behandlingsintensiteten er reduceret. Risikogrupperne er fortsat inden for rammerne af ATA-guidelines (88). De kirurgiske risikogrupper fremgår af nedenstående figur.

LAV RISIKO A (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor ≤1 cm (mikrokarcinom) • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	• **Hemithyroidektomi** • **Eksploration/dissektion level 6 ved initiale indgreb** • **Ingen behov for yderligere behandling**
LAV RISIKO B (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >1 cm og ≤4 cm eller multifokal tumor med højest 3 foci og samlet diameter ≤2 cm • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	
INTERMEDIÆR RISIKO (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >4 cm eller multifokal tumor med mere end 3 foci eller samlet diameter >2 cm • Ingen eller kun metastaser i level VI • Ingen eller kun minor** gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	• **Total thyroidektomi** • **Eksploration/dissektion level 6 ved initiale indgreb** • **Ved klinisk eller billeddiagnostisk mistanke om lymfeknudemetastaser gøres systematisk dissektion af involverede levels + det tilstødende frie level, dog ikke level 1** • **Startes postoperativt med LT4 (Eltroxin®/Euthyrox®/Medithyrox®), hvis der ikke er fjernmetastaser. Ellers T3 (Liothyronin®/Thybon®).** • **Kalkmedicinering ved behov** • **Henvises til onkologisk vurdering med henblik på ablation/radiojodbehandling**
HØJ RISIKO (BLOT ET PUNKT OPFYLDT): • Fjernmetastaser • Metastaser lateralt på halsen • Gross** gennemvækst af thyroideakapslen • Lavt differentieret karcinom¤ • Aggressiv histologi* • Mikro- eller makroskopisk ikke-radikal kirurgi	
# EU TIRADS > 3 betragtes som suspekt * Aggressiv histologi: Tall cell variant; columnar cell variant; hubnail variant; diffuse sclerosing variant; udbredt invasivt (widely invasive) follikulært karcinom; onkocytært (Hürthle cell) karcinom; ¤ Behandles som lavt differentieret karcinom uanset størrelse/procentdel af lavt differentieret område. ** Minor gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan påvises ved mikroskopi, men kan ikke ses makroskopisk. Gross gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan ses makroskopisk.	

Figur 3: Risikogrupper og kirurgi for differentierede og lavt differentierede thyroideakarcinomer

Det skal specifikt anføres, at denne vejledning anbefaler, at et papillært eller follikulært thyroideakarcinom med et lavt differentieret område, uanset hvor mange procent, bliver håndteret som et regelret lavt differentieret karcinom. Dette er i overensstemmelse med resultater fra Volante et al. der viste, at der er signifikant forringet prognose for karcinom med lavt differentieret komponent uanset procentdelens størrelse (121). Endvidere var der ingen forskel i overlevelsen mellem patienter med lille procentdel af lavt differentieret karcinom og dem der havde >75 procent (121).

Kirurgi og graviditet

Der er nogen usikkerhed omkring kirurgisk intervention hos gravide med mistanke om- eller påvist DTC. Hvis der er påvist papillær cancer uden tegn til metastaser tilrådes opfølgning med UL og hvis der er betydelig vækst før 24-26 gestationsuge kan operation under graviditet overvejes (88) (⊕⊕;↑). Ellers kan operation udskydes til efter fødslen. Hos gravide kvinder med FNA-mistanke om- eller påvist papillær cancer anbefales TSH-suppression med LT4-præparat til TSH-niveau mellem 0,1-1,0 mU/L(88) (⊕⊕;↑). Dette bør styres af endokrinolog (√;↑↑).

Opstart af LT4 umiddelbart efter kirurgi

Umiddelbart efter afsluttet kirurgisk behandling, hvor mere end hemithyroidektomi de facto er foretaget (total/subtotal thyroidektomi) startes patienten med LT4 (Eltroxin®/Euthyrox®/Medithyrox®) i en dosering på 1,7 µg/kg per dag. Generelt anbefales at tabletter skal indtages som en daglig dosis på tom mave 1/2 time før et måltid. LT4 bør indtages med et glas vand og ikke sammen med anden medicin. Man kan med fordel anbefale medicinindtagelse ved sengetid inden natten, som hos de fleste patienter giver bedre absorption og mere stabile hormonværdier. Ugedosis kan udregnes ved at gange med 7, hvorefter hele tabletter kan fordeles over ugen. Justering af LT4 med henblik på optimal TSH-koncentration foretages i opfølgningsforløbet, dog tidligst 6 uger efter start af behandling. Hemithyroidektomerede patienter substitueres kun ved hypothyroidisme, og da til en TSH på 0,3-2,0 mU/L. For ældre patienter kan 1,7 µg/kg per dag være i overkanten og man kan her vælge at reducere dosis til 1,5 µg/kg per dag.

Hos patienter med kendt primært dissemineret sygdom anbefales udtrapning af stofskiftemedicin før jodbehandling som udgangspunkt fremfor stimulation med rhTSH. I disse tilfælde kan man med fordel opstarte behandling med T3-holdigt præparat (Liothyronin®/Thybon®). Der anbefales fast dosis på 20 µg to gange dagligt. I tvivlstilfælde kan konfereres med onkolog.

Kirurgisk behandling af N-position

Alle typer af thyroideacancer kan metastasere. Regionale lymfeknudemetastaser ses hyppigst hos patienter med papillært- (50%) og medullært karcinom (60%), men også de follikulære og anaplastiske karcinomer kan metastasere til halsens lymfeknuder i henholdsvis 20 og 35% af tilfældene (33).

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

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

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

Lateral halsdissektion (level II – V) udføres ved præoperativ klinisk, cytologisk eller billeddiagnostisk påvisning af metastasesuspekte lymfeknuder, men også ved peroperativ mistanke (⊕⊕⊕;↑↑). Anvendelse af den beskrevne fremgangsmåde giver en optimal stadieinddeling og sikrer den mest effektive behandling af lymfeknuderne. Level VI er billeddiagnostisk svært tilgængeligt, og senere kirurgi i området er forbundet med øget risiko for komplikationer. Den anførte strategi kan muligvis reducere recidivraten og dermed øge overlevelsen (122).

Follikulært karcinom
Hos alle patienter eksploreres i level VI. Dog går man ikke ind på tidligere opereret side for at gøre eksploration (se nedenfor). Som minimum gøres frysemikroskopi på fundne lymfeknuder. Findes der metastaser, gøres halsdissektion af level VI. Lateral halsdissektion (level II – V) udføres kun ved præoperativ klinisk, cytologisk eller billeddiagnostisk påvisning af metastasesuspekte lymfeknuder, men også ved peroperativ mistanke.

Karcinom som tilfældigt fund i forbindelse med hemithyroidektomi

Selv med optimal præoperativ udredning kan man ikke undgå af og til at få diagnosen karcinom i forbindelse med en hemithyroidektomi af en formodet benign knude i gl. thyroidea. Medmindre der er billeddiagnostisk mistanke om metastaser, anbefales det generelt, af hensyn til risiko for komplikationer, at man ikke går ind i level VI på den primært opererede side. Medullært karcinom giver dog anledning til specielle overvejelser, se side 68. Ved den kompletterende operation udføres som oftest kontralateral hemithyroidektomi og kontralateral eksploration af level VI (⊕⊕;↑↑).

Suspekt FNA

Hvis malignitet ikke kan udelukkes på et ellers velegnet finnålsaspirat, rubriceres prøven som ”suspekt”. En væsentlig del af disse udgøres af follikulære neoplasier, idet indvækst i kar og/eller gennemvækst af tumorkapslen ikke kan bedømmes ved en nåleprøve. Håndtering af patienter med en suspekt FNA kan være vanskelig, idet man ikke på forhånd ved, om det drejer sig om en benign eller malign sygdom. Det anbefales, at man altid udfører hemithyroidektomi, og at man altid eksplorerer ipsilaterale level VI på patienter med suspekt FNA. Nogle centre anvender molekylærgenetiske metoder i et forsøg på at differentiere imellem benign og malign follikulær neoplasi (123). Imidlertid er metoden ikke så udviklet, at man kan bruge den til planlægning af operativt omfang ligesom det heller ikke er afklaret hvorvidt de benigne follikulære neoplasier vil fortsætte deres vækst og måske transformere malignt.

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

Risikoen for malignitet blandt syddanske patienter med suspekt FNA er fundet til 22% (124). Patienter med suspekt FNA skal udredes i pakkeforløb til endelig diagnose foreligger. Se også hjemmesiden for Dansk Endokrinologisk Selskab.

Papillære mikrokarcinomer

Et papillært mikrokarcinom er ≤ 10 mm. Mikrofoci af papillær thyroideacancer afslører sig ofte som tilfældige fund i præparater, hvor indikationen for thyroideakirurgi har været benign. Selv om mikrokarcinom generelt betragtes som en "fredelig" tumor, kan den undertiden optræde med metastaser. I disse tilfælde debuterer sygdommen som regel med lymfeknudemetastaser. Papillære mikrokarcinomer med lymfeknudemetastaser er oftere forbundet med multifokale primære tumorer end de non-metastatiske (125). Tidligere undersøgelse har vist øget recidivrisiko ved multifokalt mikrokarcinom (126), men et nyere dansk studie kan ikke bekræfte dette (5). De meget få patienter med papillært mikrokarcinom, som dør af deres sygdom, har alle haft metastaser (127). Papillære mikrokarcinomer er belyst i flere nyere danske arbejder udgået fra DATHYRCA (3, 5, 45).

Patienter med mikrokarcinom skal henvises til hoved-hals-onkologisk center med henblik på klinisk undersøgelse, UL og registrering til den nationale thyroideacancer database - DATHYRCA. Er mikrokarcinomet fjernet i sundt væv og overskrider den sammenlagte største diameter for maksimalt tre foci ikke 20 mm er hemithyroidektomi tilstrækkelig behandling (⊕⊕⊕;↑↑). Er der tale om mere end tre mikrokarcinomer eller en sammenlagt største diameter på mere end 20 mm, bør der foretages total thyroidektomi, og patienten skal håndteres efter vanlige retningslinjer for differentieret thyroideacancer (⊕⊕⊕;↑↑). Patienter med metastaser bør behandles og følges i henhold til retningslinjerne for denne patientgruppe (⊕⊕⊕⊕;↑↑).

Behandling med I131 (TxRAI)

Rationale, praksis og indikationer

Efter total- eller subtotal thyroidektomi og eventuelt lymfeknudekirurgi kan behandling med I^{131} (TxRAI, radiojodbehandling) foretages med henblik på at mindske risikoen for recidiv og dermed at øge overlevelsen. Således er der tre mål med TxRAI (128):

1) Fjernelse af normalt rest-thyroideavæv (*ablation*) for at øge sensitivitet og specificitet af S-Tg og eventuelt jodskintigrafi ved opfølgning (⊕⊕⊕⊕;↑↑).
2) Behandling af eventuelle mikroskopiske tumorrester (*adjuverende behandling*) (⊕⊕⊕⊕;↑↑).
3) Behandling af ikke-operabel makroskopisk sygdom samt metastaser (*behandling af kendt sygdom*) (88, 129) (⊕⊕⊕⊕;↑↑).

Virkningsmekanismen bag TxRAI er at I^{131} (en gamma- og beta-emitterende jodisotop) optages i normale og maligne thyroideaceller via Natrium Iodide Symportere (NIS) på samme måde som almindeligt ikke-radioaktivt jod, der indgår i dannelsen af stofskiftehormonerne. Ekspressionen af NIS opreguleres af et højt TSH-niveau, hvorfor TxRAI foretages under TSH-stimulation (130). Betastrålingen har en meget kort rækkevidde (mm) og energien afsættes derfor langt overvejende lokalt i det NIS-bærende væv.

Den indgivne mængde I^{131} benævnes *aktivitetsmængde* og angives i enheden Bq. *Dosis* anvendes om den stråledosis et organ/region absorberer og angives i Gy (Gray) (131).

Oftest er målet med behandlingen en ukendt blanding mellem 1) ablation og 2) adjuverende behandling. Den anbefalede aktivitetsmængde for ablation hos patienter i intermediær risiko er 1,1 GBq (30 µCi). Den optimale aktivitetsmængde i andre tilfælde er formodentlig højere, men fortsat uafklaret. I Danmark gives sædvanligvis en fast aktivitetsmængde på 3,7 GBq (100 µCi) - og maksimalt 7,4 GBq.

Praktisk udførelse af TxRAI

Alle patienter uden kendte fjernmetastaser startes efter det operative indgreb med LT4 (Eltroxin®/Euthyrox®/Medithyrox®) (dosering se nedenfor). I henhold til BEK nr. 584 af 28/04/2015: "Bekendtgørelse om maksimale ventetider ved behandling af kræft og visse tilstande ved iskæmiske hjertesygdomme" skal patienten senest 28 kalenderdage efter henvisning til onkologisk afdeling tilbydes adjuverende TxRAI. Undtagelserne fra denne regel er patienter, hvor TSH-stimulation skal opnås gennem "withdrawal", eller patienter der har fået foretaget CT-scanning med jodholdig kontrast. Behandling med eller indgift af jodholdige præparater kan på grund af høje mængder af frit jod nedsætte optagelsen af I^{131} i benigne og maligne thyroideaceller. Der må således tilstræbes ikke at indgive jodholdige kontrastmidler inden for 1-2 måneder før en TxRAI - eller jodskintigrafi (98, 132). Dette gælder for både diagnostisk helkrops jodskintigrafi (DxWBS) og for skintigrafi udført efter terapeutisk dosis (TxWBS). Hvis ikke dette overholdes er der risiko for manglende effekt af den givne behandling.

Forberedelse

Graviditet og amning er i henhold til gældende lovgivning absolutte kontraindikationer for indgift af I^{131} (Bekendtgørelse 84 om ioniserende stråling og strålebeskyttelse. 02.02.2018).

Graviditetstest skal udføres umiddelbart før behandling af kvinder i fødedygtig alder, med mindre graviditet med sikkerhed kan udelukkes. Efter TxRAI må en kvinde tidligst blive gravid og en mand tidligst gøre en kvinde gravid 6 måneder senere (se også TxRAI og graviditet).

Betydningen af jodfattig diæt op til behandling er ikke belyst i randomiserede studier. I de europæiske og amerikanske guidelines anbefales jodfattig kost i 1-2 (10 dage) uger op til behandlingstidspunktet (88, 129, 133)(⊕⊕;↑↑), hvilket den danske arbejdsgruppe anbefaler at følge. Der foreligger heller ikke data på, hvor længe den jodfattige diæt skal overholdes efter behandling med radioaktivt jod, men da tidspunkt for maksimal jodoptagelse efter indgift er 24-48 timer, er en pragmatisk anbefaling minimum 48 timer. Herefter kan patienten igen indtage almindelig kost.

Mængden (kemisk) af frit jod, der gives ved en TxRAI er ganske minimal - på niveau med mængden i et glas mælk eller derunder- og der er hverken allergologisk, empirisk eller i litteraturen holdepunkter for at jodallergi kontraindicerer radiojodbehandling.

Umiddelbart inden behandling og under TSH-stimulation foretages måling af TSH, Tg og Tg-antistoffer (TgAb).

Fastlæggelse af aktivitetsmængde hos børn bør være restriktiv og individuel og tage hensyn til børns større stråleføIsomhed og længere restlevetid sammenlignet med voksne (109). Se også afsnittet "Behandling af differentieret thyroideacancer hos børn under 15 år" side 63.

Af strålehygiejniske hensyn skal TxRAI foregå under indlæggelse, og patienten skal være isoleret i henhold til Sundhedsstyrelsens regler for strålebeskyttelse ved radiojodbehandling (Bekendtgørelse 670 om brug af radioaktive stoffer samt Bekendtgørelse 669 om anvendelse af åbne radioaktive kilder på sygehuse 01.07.2019)

De strålehygiejniske konsekvenser af eventuel inkontinensproblematik og anden komorbiditet der nødvendiggør assistance til personlig pleje, skal overvejes.

I tilfælde af behov for akut operation eller anden behandling i isolationsperioden samt ved dødsfald kontaktes den behandlingsansvarlige læge, som i samarbejde med den strålehygiejnisk ansvarlige medicinsk-fysisk ekspert (fysiker/læge jf. lokale aftaler og retningslinjer) kan give rådgivning samt vurdering af restaktivitet i patienten jf. gældende lovgivning. På tilsvarende vis kan denne kontaktes ved potentiel radioaktiv kontaminering af stue eller personale fra patientens urin eller opkast eller lignende.

TSH-stimulation

Prospektive randomiserede studier har fundet rhTSH og "withdrawal" lige effektive ved ablation (134-137).

Der foreligger ikke prospektive, randomiserede studier, som sammenligner effekten af rhTSH og "withdrawal" ved radiojodbehandling af locoregional eller fjernmetastaserende sygdom (138).

Da forekomsten og graden af bivirkninger er mindre ved rhTSH sammenlignet med TSH stigning efter "withdrawal", er rhTSH især vigtig til patienter, som ikke kan forventes at opnå tilstrækkelig TSH stigning under endogen stimulation (sygdom i hypotalamus/hypofyse, funktionelt aktive metastaser eller normalt restthyroideavæv) eller hvor svær co-morbiditet kan forværres af hypothyroidisme (tidligere apopleksi/TCI, svær hjerte- eller nyresygdom, svær depression/psykose) (139).

For at sikre tilstrækkelig høj jodoptagelse i såvel restthyroideavæv som eventuelle metastaser skal S-TSH på behandlingstidspunktet være > 30 mU/L. Dette kan opnås ved intramuskulær rhTSH (Thyrogen®) injektion 0,9 mg/dag på to konsekutive dage (dag -1 og -2 før indtagelse af jod-kapsel) (131, 133, 139) og da metoden reducerer den hypothyroide periode anbefales den som standard til følgende patientgrupper:

1) Patienter uden fjernmetastaser (M0)
2) Patienter med fjernmetastaser (M1) som:
   a) Ikke kan forventes at opnå tilstrækkelig TSH-stigning under endogen stimulation (sygdom i hypotalamus/hypofyse, funktionelt aktive metastaser eller normalt restthyroideavæv)
   b) Hvor svær comorbiditet kan forværres af hypothyroidisme (tidligere apopleksi/TCI, svær hjerte- eller nyresygdom, svær depression/psykose) (139)

For patienter med kendte fjernmetastaser (M1) og uden de i punkt 2a og 2b anførte forhold, sikres et TSH > 30 U/l med "withdrawal". Patienten pauserer fra sin substitutionsbehandling med LT4-præparat (halveringstid: 7

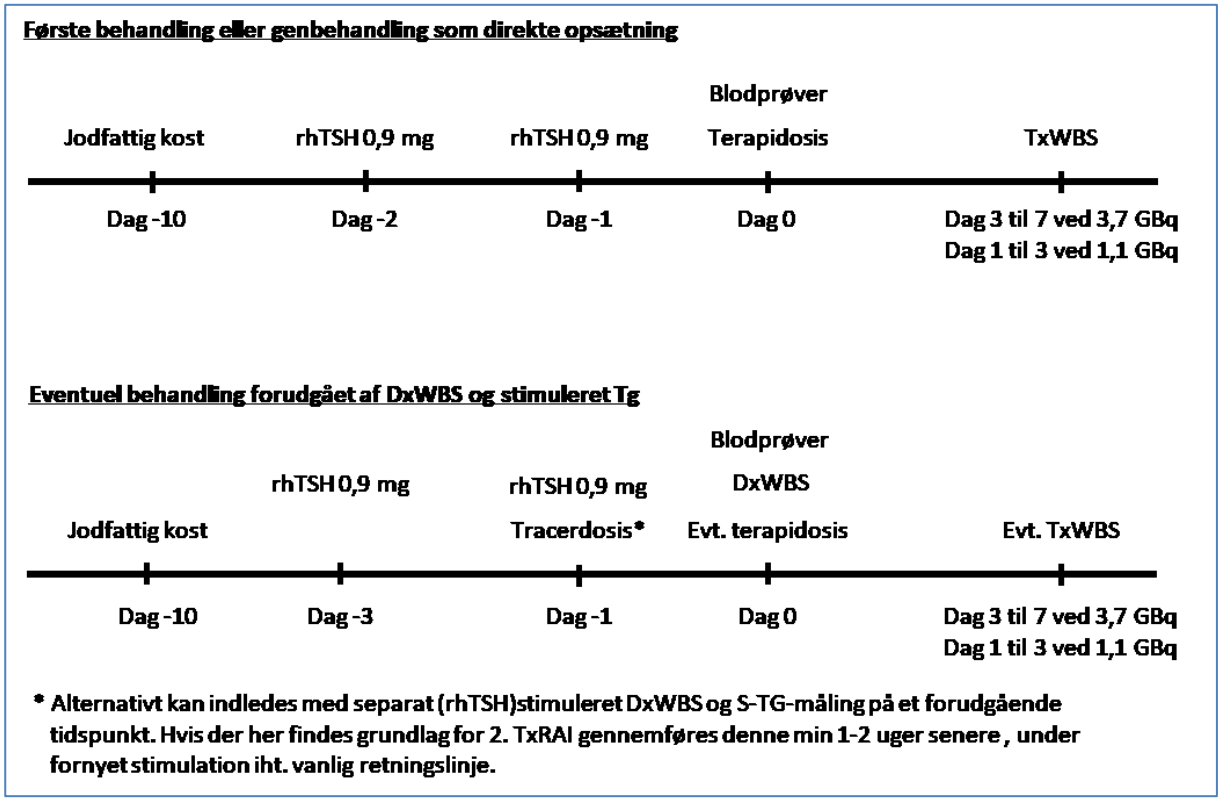
døgn) 6 uger før datoen for TxRAI (140). Her skiftes til LT3-præparat (Liothyronin®/Thybon® - halveringstid: 1 døgn) 20 mikrogram x 2 dagligt. LT3-præparat seponeres 10 dage før datoen for TxRAI.

Der udtages blodprøve til TSH-måling inden TxRAI, men det er ikke et krav, at svaret foreligger inden behandlingen.

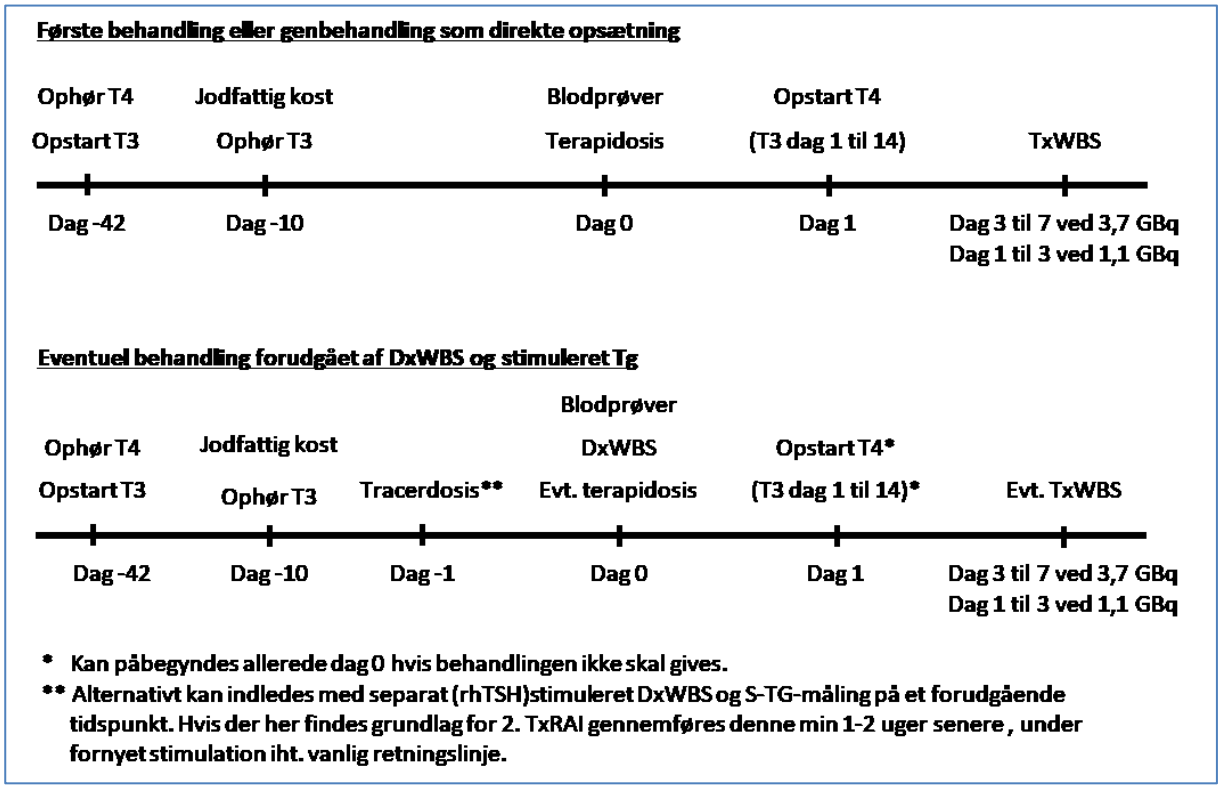
Algoritmen for TSH-stimulation med rhTSH fremgår af Figur 4 og algoritmen for TSH-stimulation med ”withdrawal” fremgår af figur 6.

Figur 5

Figur 4: Algoritme for TSH-stimulation med rhTSH.



Figur 5: Algoritme for TSH-stimulation med "withdrawal".



Aktivitetsmængde I-131 til TxRAI

To randomiserede multicenterstudier med hhv. 438 og 726 patienter med T1-T3 og T1-T2 tumorer, hvor hovedformålet med TxRAI var ablation, viste at 1,1 GBq I^{131} er lige så effektiv som højere aktivitetsmængder og forbundet med færre bivirkninger (137, 141).

Opfølgningsdata (median hhv. 6 og 5 år) fra de to studier er nyligt publiceret og har ligeledes vist at risikoen for persisterende sygdom/recidiv er den samme ved lav dosering (1,1 GBq) som ved høj dosering (3,7 GBq) (142, 143). Resultater fra to randomiserede kontrollerede studier (ESTIMBABL2 (NCT01837745) og IoN (NCT01398085), begge med ikke-RAI-behandlingsarm, afventes, idet nogle lav- og intermediær risiko patienter formodes at være sufficient behandlede helt uden ablation/adjuverende TxRAI. Indtil resultaterne af disse studier kendes forbliver de danske anbefalinger uændrede fra tidligere Nationale Retningslinje (2015).

Den optimale aktivitetsmængde ved efterfølgende TxRAI af locoregional eller fjernmetastaserende sygdom er ikke undersøgt i prospektive randomiserede studier. Fastlæggelse af aktivitetsmængde til den enkelte patient kan baseres på faste differentierede mængder (3,7-7,4 GBq) eller knoglemarvs- (blod)/læsionsbaseret dosimetri (88, 129, 133). Der findes ikke på nuværende tidspunkt kliniske data, som sammenligner metoderne i forhold til behandlingsrespons og outcome, og der kan ikke gives evidensbaserede anbefalinger i forhold til valg af metode. Dog anbefales dosimetriske metoder anvendt ved nyre- eller knoglemarvsinsufficiens samt ved spinale metastaser i tidligere eller planlagt bestrålet område, da stråleskader er additive (133). Dosis kan reduceres i tilfælde af nyreinsufficiens og/eller pt. kan dialyseres inden udskrivelse. Hvis pt. er dialysepatient, anbefales det at drøfte pt. med den strålehygiejne ansvarlige fysiker, idet udskillelse af ikke-bundet I-131 primært sker via urinen, og i tilfælde af nyreinsufficiens kan der ske en betydelig recirkulation af I-131 og dermed forøget stråledosis til de indre organer. Hos patienter med nyreinsufficiens bør dialyse udføres inden for 24 timer efter indgift af behandling (129). Standard aktivitetsmængde ved TxRAI i Danmark er 3,7 GBq. Efter individuel vurdering kan dosis reduceres hos ptt med forventet høj optagelse i udbredte lungemetastaser eller ved store tumormasser på halsen eller tumorer tæt på medulla.

TxRAI fortsættes almindeligvis til behandlingsmålet er nået. En undtagelse kunne være ved fortsat aktivitetsoptagelse i en persisterende ductus thyreoglossus trods flere TxRAI som eneste fund (dvs. ingen andre jodoptagende foci på skintigrafi og umålelig S-Tg), idet denne kan være ”jodresistent”, og i øvrigt er cancer i ductus thyreoglossus meget sjælden (kasuistisk). Jodoptagende ductus thyreoglossus kan visualiseres i op til halvdelen af thyroidektomerede, kan kun meget sjældent ses på CT (144) og kan i nogle tilfælde være jod-resistent (145).

Ved høj akkumuleret aktivitetsmængde stiger sandsynligheden for at sygdommen bliver jod-refraktær, og faktorer som respons/responsvarighed) på tidl. behandling og individuel (forskellig fra kumuleret) aktivitetsmængde, bivirkninger og patientens egen mening mht. cost-benefit ratio må påvirke beslutningen om yderligere behandling. Der opereres derfor i dag ikke, som tidligere, med en øvre grænse for maksimal kumuleret aktivitetsmængde, men den tidligere arbitrære grænse på 22 GBq, vurderes at være et godt niveau for ekstra opmærksomhed (128).

Patienter, der ikke som forventet opnår behandlingsmålene kan eventuelt drøftes på MDT.

Mulige bivirkninger ved TxRAI

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

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

Akutte bivirkninger omfatter herudover kvalme og opkastning, forbigående forstyrrelser i smags- og lugtesans, ømhed af spytkirtler samt xerostomi (146). I et nyligt prospektivt studie observeredes dog ingen bivirkninger ved TxRAI med 1,1 GBq under rhTSH stimulation (146).

Kvalme og opkastning forekommer inden for 2-8 timer efter indgift og aftager inden for 24-72 timer (133), og kan forebygges/behandles med orale antiemetiske præparater.

Med stigende kumuleret aktivitetsmængde øges risikoen for udvikling af sene bivirkninger, herunder kronisk xerostomi og sekundær malignitet (129, 147, 148). Da såvel akut som kronisk xerostomi indebærer øget risiko for udvikling af caries, tilrådes tandeftersyn efter radiojodbehandling med henblik på kontrol og profylaktiske tiltag.

I sjældne tilfælde kan udvikles kronisk knoglemarvssuppression. Ved kumulerede aktivitetsmængder < 37 GBq er risikoen dog lille hvis patienten har normal marv- og nyrefunktion (133, 148, 149). Såfremt patienten har reduceret marvfunktion, tilrådes dosimetri med henblik på bestemmelse af marvdosis (< 2 Gy kumuleret) (133).

Det mandlige germinale epitel er mere strålefølsomt end kvindens oocytter. De relativt få og små studier af gonadal påvirkning af radiojodbehandling indikerer gonadal dysfunktion i op til måneder efter en enkelt behandling. Risikoen for persisterende gonadal dysfunktion og dermed nedsat mandlig fertilitet stiger med gentagne behandlinger/kumulerede høje doser (150, 151). Sæddeponering bør derfor overvejes hos mænd i fertil alder, hvor behandling med høje doser/gentagne radiojodbehandlinger er sandsynligt (88, 129, 133, 151). Se også afsnittet Anbefalinger og budskaber side 42.

Hos patienter med udbredte diffuse lungemetastaser er der risiko for udvikling af stråleinduceret lungefibrose (129).

Under behandling anbefales god hydrering (2,5 – 3 liter væske i døgnet hos voksne med normal nyrefunktion) kombineret med hyppig blæretømning for at reducere stråledosis til blære og spytkirtler (133).

TxRAI – fertilitet, reproduktion og graviditet

Eftersom thyroideacancer ofte rammer yngre voksne er spørgsmål omkring reproduktion og fertilitet ofte af stor betydning. Der foreligger relativt beskeden evidens på området, som er behæftet med en række metodemæssige udfordringer. For eksempel er det vanskeligt at afgøre om nedsat fødselsrate skyldes selve jodbehandlingen eller det at få stillet en malign diagnose med efterfølgende behandling heraf. En gennemgang af litteraturen omkring graviditet efter radiojodbehandling for thyroideacancer resulterede i de i tabel 1 anførte

publikationer. Baseret på disse er arbejdsgruppen fået frem til de nedenfor anførte konklusioner og anbefalinger.

Tabel 1: Grundliggende litteratur vedrørende radiojodbehandling og graviditet.

Antal patienter, køn	Studie type	RAI dosis	Metode	Konklusioner på baggrund af signifikante resultater	Forfatter, år
Kvinder					
18.850, kvinder	Retrospektivt	N/A	Fertilitet	Nedsat fødselsratio efter RAI hos kvinder med DTC mellem 35-39 år gamle i forhold til kvinder der ikke fik RAI (11.5 vs. 16.3 fødsler / 1000 kvinde-år) Længere median tid efter DTC- diagnose til fødsel hos kvinder efter RAI (34.5 vs. 26.1 mdr.)	Wu et al, 2015(152)
3023, kvinder	Systematisk review	30-1099 mCi	Systematisk review	Transient amenorrhe i 8-27% ptt. i 1 år efter RAI Ingen korrelation med nedsat fertilitet, spontant eller provokeret abort, dødfødsel, neonatal mortalitet eller misdannelser hos nyfødte	Sawka et al, 2008(153)
24, kvinder Median alder - 34 år gamle	Prospektivt	30-150 mCi Median 53 mCi	Anti-Müllerian hormon (AMH) måling	AMH 32% lavere end baseline 1 år efter RAI hos 82% ptt. AMH-nadir 3 mdr. efter RAI (49% lavere) AMH-fald korrelerer med alderen men ikke med RAI dosis Fertilitet ikke undersøgt	Yaish et al, 2018(154)

45, kvinder	Cross-sectional studie		Anti-Müllerian hormon (AMH) og FSH-måling	Ingen forskel mellem RAI behandlet kvinder og kontrol gruppe i AMH og FSH-niveau Ingen indflydelse af RAI på fertilitet	Acibucu et al, 2016(155)
111459 Kvinder Gennemsnitlig alder 39.8	Kohorte studie Retrospektivt	Thyroidektomi vs. Thyroidektomi + RAI	Outcome af graviditet	Ingen forskel i forekomsten af aborter, præmatur fødsel eller misdannelser hos børnene mellem thyroidektomerede og thyroidektomerede + RAI. Subgruppe analyse påviste øget antal af misdannelser hos børn undfanget 0-5 mdr. efter RAI Øget antal aborter i tidsrummet 0-5 mdr. efter RAI.	Kim et al, 2019(156)
483 graviditeter, kvinder	Spørgeskema	185-8.066 MBq kumulativ dosis	Outcome af graviditet	Ingen evidens for øget risiko for spontan abort, dødfødsel, neonatal mortalitet eller misdannelser hos nyfødte børn af kvinder behandlet med RAI	Garsi et al, 2008(157)
Mænd					
93, mænd	Retrospektivt	3-47.3 GBq (inkl. dissem. DTC)	Fertilitet	Ingen nedsat fertilitet Ingen medfødte misdannelser hos nyfødte børn	Hyer et al, 2002(158)
242, mænd	Systematisk review	30-1335 mCi	Systematisk review	FSH, LH og inhibin B kan stige indenfor 2–6 mdr. efter RAI. Normaliseres normalt efter 18 mdr., hvis der er givet under 5,5 GBq. Op til 6 mdr. efter RAI kan der ses nedsat sædkoncentration	Sawka et al, 2008(153)

				og bevægelighed af sædcellerne. 1 af 8 har vedvarende oligospermi efter 1 år. Ved flere RAI eller kumulativ dosis > 13 GBq kan der ses vedvarende forhøjet FSH. Der er ikke påvist øget infertilitet, antal spontane aborter eller misdannelser hos børn.	
103, mænd	Longitudinal studie med cross-sectional analyse	30-1335 mCi	FSH og testosteron måling Sædanalyse	Ingen forskel i testosteron niveau Kumulativ RAI dosis-relateret stigning i FSH (statistisk metode ikke specificeret)	Pacini et al, 1994(159)
87, mænd	Longitudinal studie	110-999 mCi	FSH, LH og testosteron måling Sædanalyse	Dosis-relateret stigning i FSH og lavere sædkoncentration 1 år efter RAI i 35% mænd efter RAI Ingen forskel i testosteron og LH-niveau	Esfahani et al, 2004(160)
74, mænd	Longitudinal studie	100-750 mCi	FSH, LH og testosteron måling	Forhøjet FSH hos 54.5% mænd og LH hos 22.7% mænd 18 mdr. efter RAI ved dosis > 351 mCi (13 GBq) Ingen forskel i testosteron niveau	Rosario et al, 2006(161)

Anbefalinger og budskaber

- Kvinder > 35 år gamle, som ønsker at blive gravide efter RAI, bør oplyses om, at fertiliteten kan blive nedsat efter RAI
- Der er retrospektivt observeret en længere tid til graviditet efter RAI, men dette er formentlig udløst af lægelige anbefalinger om at afvente med graviditeten og ikke er effekten af RAI

- Omkring 8-27% af kvinder kan udvikle stigning i FSH, LH og oligomenorrhea 1-10 mdr. efter RAI med normalisering af hormonel status og menstruationen 1 år efter RAI
- Fald i AMH kan observeres op til 1 år efter RAI men uden sammenhæng med fertilitet
- Ingen evidens for forhøjet spontanabort, dødfødsel, neonatal mortalitet eller misdannelser hos nyfødte børn af kvinder behandlet med RAI < kumulativ dosis 500 mCi (18.5 GBq)
- Kvinder bør undgå graviditet indtil 6 mdr. efter RAI
- Mænd bør undgå at gøre kvinder gravide indtil 6 mdr. efter RAI (sædcellens levetid)
- Mænd bør tilbydes sæddeponering når der planlægges flere RAI, kumulativ dosis overstiger 13 GBq eller graviditet ønskes indenfor 18 mdr. efter RAI

Jodskintigrafi efter TxRAI (TxWBS)

I tilslutning til hver enkelt TxRAI udføres der altid TxWBS, idet den givne høje aktivitetsmængde af I^{131}, foruden den terapeutiske effekt, giver optimalt skintigrafisk grundlag for at vurdere omfanget af jodoptagende restsygdom. Resultatet af TxWBS anvendes til støtte for den primære postoperative risikovurdering og som "baseline" for responsevaluering af tilhørende TxRAI ved sammenligning med efterfølgende DxWBS og/eller TxWBS.

Ved TxRAI med 1.1 GBq I^{131} udføres TxWBS efter 1-3 dage. Ved højere aktivitetsmængde anbefales TxWBS efter 3-7 dage. Da sygdomsspredning/recidiv hyppigst forekommer locoregionalt i hals/thorax regionen bør planar skintigrafi af denne region suppleres med, eller erstattes af, SPECT/CT (lavdosis), da dette øger sensitivitet og specificitet (129, 162-164). I tilfælde af uafklarede foci på SPECT/CT må yderligere afklaring med UL, FDG-PET, CT eller MR overvejes (162).

Diagnostisk jodskintigrafi (DxWBS)

Diagnostisk jodskintigrafi (DxWBS), er betegnelsen for en jodskintigrafi, der ikke udføres på basis af den radioaktive jodbehandling (TxRAI), men på en separat, væsentlig lavere, aktivitetsmængde I^{131} eller I^{123}. Disse jodisotoper er sidestillede alternativer til denne skintigrafiske brug. I^{123} har den bedste følsomhed til billeddannelse, men er relativt dyr og logistisk sværere at håndtere og har kortere halveringstid (14 timer). Af den grund udføres DxWBS i DK almindeligvis med I^{131} (typisk 100-200 MBq). Det mest optimale tidspunkt for skintigrafi (størst T/R-ratio) er > 72 timer, dog skannes almindeligvis dagen efter (praktisk kompromis). Den kortere halveringstid for I^{123} medfører, at DxWBS baseret på denne isotop bør udføres 24 timer og max 48 timer efter jodindtagelsen. DxWBS omfatter planar helkropsscanning samt eventuelt SPECT/CT - som ved TxWBS.

Formålet med DxWBS er (som for TxWBS) at evaluere om der fortsat er restthyroideavæv på halsen (om ablationen er lykkedes), hvilket er ét af behandlingsmålene, jf. nedenstående dynamiske risikovurdering. Sensitiviteten er for lav til sikkert at påvise restsygdom, hvorfor DxWBS ikke skal anvendes ved påvist restsygdom. DxWBS er "diagnostisk", når 1) patienten har ikke modtaget jodholdig kontrast eller amiodarone indenfor 1-2 mdr. op til skintigrafien og 2) patienten har tilstrækkeligt høj TSH-værdi (>30 mU/l).

Anvendelsen af DxWBS er ikke endeligt kortlagt. En retrospektiv undersøgelse af værdien af DxWBS er planlagt. Indtil resultatet heraf foreligger, forbliver anbefalingen for anvendelsen af DxWBS uændret.

Da DxWBS skal udføres under samme betingelser som ved TxRAI, altså under TSH-stimulation, planlægges DxWBS og TxRAI sædvanligvis i én og samme seance. Hvis der findes indikation for TxRAI skal den gennemføres < 48 timer (alternativ > 7 dage) efter DxWBS, så stunning-effekten minimeres (165).

Indikationer for TxRAI efter afsluttet kirurgisk behandling

På basis af de kliniske fund og de histopatologiske undersøgelser, foretages en **primær postoperativ risikovurdering**, der stratificerer den enkelte patient til én af nedenstående risikogrupper. Ud fra dette besluttes, om der skal gives TxRAI og med hvilken I^{131} aktivitetsmængde:

LAV RISIKO A (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor ≤1 cm (mikrokarcinom) • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	• **Hemithyroidektomi** • **Eksploration/dissektion level 6 ved initiale indgreb** • **Ingen behov for yderligere behandling**
LAV RISIKO B (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >1 cm og ≤4 cm eller multifokal tumor med højest 3 foci og samlet diameter ≤2 cm • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	
INTERMEDIÆR RISIKO (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >4 cm eller multifokal tumor med mere end 3 foci eller samlet diameter >2 cm • Ingen eller kun metastaser i level VI • Ingen eller kun minor** gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	• **1,1 GBq** • ***Behandlingsmål:*** • ***Ustimuleret S-Tg < 0,5 µg/L¤¤***

HØJ RISIKO (BLOT ET PUNKT OPFYLDT):
• Fjernmetastaser
• Metastaser lateralt på halsen
• Gross** gennemvækst af thyroideakapslen
• Lavt differentieret karcinom¤
• Aggressiv histologi*
• Mikro- eller makroskopisk ikke-radikal kirurgi
	• **3,7 GBq**
	
	• ***Behandlingsmål (alt opfyldt):***
	  • ***Stimuleret S-Tg < 1 µg/L¤¤***
	  • ***Negativ skintigrafi***

# EU TIRADS > 3 betragtes som suspekt * Aggressiv histologi: Tall cell variant; columnar cell variant; hubnail variant; diffuse sclerosing variant; udbredt invasivt (widely invasive) follikulært karcinom; onkocytært (Hürthle cell) karcinom; ¤ Behandles som lavt differentieret karcinom uanset størrelse/procentdel af lavt differentieret område. ** Minor gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan påvises ved mikroskopi, men kan ikke ses makroskopisk. Gross gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan ses makroskopisk. ¤¤ Af hensyn til eventuel interferens måles S-Tg altid sammen med S-TgAb. Se også henvisning nedenfor.	

Figur 6: Radiojodbehandling og behandlingsmål for differentierede og lavt differentierede thyroideakarcinomer

Responsevaluering efter TxRAI

4-6 måneder efter den første radiojodbehandling af patienter i højrisikogruppe foretages responsevaluering med henblik på om de opstillede behandlingsmål er nået. Responsevalueringen omfatter klinisk undersøgelse, UL, måling af stimuleret S-Tg og S-TgAb.

DxWBS anvendes almindeligvis kun til at estimere behovet for 2. TxRAI hos højrisiko patienter, hvor 1. TxWBS (kun) viste restthyroideavæv på halsen (hvor ét af behandlingsmålene er en negativ skintigrafi, jf. Figur 6) og bør *ikke* anvendes ved påvist restsygdom (locoregional eller fjernemetastaser). Almindeligvis anvendes DxWBS kun én gang på denne indikation (dvs. kun til vurdering af, om der er behov for 2. TxRAI).

Hos patienter med intermediær risiko (patientgruppe, der a priori har en lav risiko for restsygdom) kan responsevalueringen efter første TxRAI alene baseres på måling af ustimuleret S-Tg og UL. Dette forudsætter fravær af S-TgAb. Ved kendt dissemineret sygdom kan UL af halsen eventuelt udelades, med mindre kirurgisk behandling af halsen vil forbedre muligheden for optagelse af I^{131} i de fjernmetastatiske foci.

Der gives TxRAI cirka hver 6. måned indtil de opstillede behandlingsmål er nået eller indtil der er tegn på jodresistens (se side 61). Ved behandling ud over 4. serie kan det overvejes at øge intervallerne mellem behandlingerne til 9-12 måneder. Der skal altid foretages en løbende helhedsvurdering af, om fordelene ved TxRAI står mål med ulemperne (128).

Ved påvisning af strukturel restsygdom på halsen skal patienten vurderes med henblik på muligheden for kirurgisk behandling. For håndtering af patienter med antistoffer henvises til nedenstående afsnit side 47.

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

Behandlingsmål (alt opfyldt):

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

Evalueringsmetode og konsekvenser:

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

- Ved opnåelse af behandlingsmål og fravær af TgAb overgår patienten til klinisk opfølgning
- Ved ustimuleret S-Tg > 0,5 µg/L eller positiv S-TgAb overgår patienten til responsevaluering som for højrisikogruppe efter yderligere 3-6 måneder
- Ved påvisning af strukturel restsygdom på halsen foretages vurdering med henblik på kirurgisk behandling

Højrisikogruppe (primær jodbehandling med 3,7 GBq)

Behandlingsmål (alt opfyldt):

- Ingen påviselig sygdom ved klinisk undersøgelse og UL

- Stimuleret S-Tg < 1,0 µg/L
- DxWBS negativ

Evalueringsmetode og konsekvenser:

Cirka 6 måneder efter 1. TxRAI med 3,7 GBq foretages klinisk undersøgelse og UL af halsen samt stimuleret S-Tg og S-TgAb. Hvis 1. TxWBS alene har vist restthyroideavæv - udføres tillige DxWBS.

- Ved positiv DxWBS gives 2.TxRAI med 3,7 GBq efterfulgt af TxWBS.
- Ved negativ DxWBS følges nedenstående algoritme:
  - Ved stimuleret S-Tg >2,0 µg/L gives endnu en TxRAI med 3,7 GBq efterfulgt af TxWBS
  - Ved stimuleret S-Tg <2,0 µg/L og/eller TgAb positiv kontrolleres blodprøver 3-4 måneder senere
    - Ved stigende værdier (S-Tg ustimuleret eller S-TgAb) tilbydes yderligere en TxRAI med 3,7 GBq efterfulgt af TxWBS.
    - Ved stabile værdier eller fald i værdierne overgang til klinisk opfølgning
- Ved påvisning af strukturel restsygdom foretages vurdering med henblik på kirurgisk behandling
- Ved opnåede behandlingsmål overgår patienten til klinisk opfølgning

Ved målelig S-Tg og fravær af patologisk jodoptagelse på en TxWBS kan de diagnostiske procedurer med fordel suppleres med FDG PET/CT mhp. at identificere ikke-jodoptagende restsygdom, der kunne være tilgængelig for anden behandling end jodbehandling. Sensitiviteten af FDG PET/CT korrelerer med S-Tg niveauet og især med S-Tg fordoblingstiden (166-169). Ved S-Tg under 10 µg/L kan stimulation med rhTSH overvejes forud for FDG PET/CT for at øge den metaboliske aktivitet i eventuelt resttumorvæv (170).

Thyroglobulin antistoffer (TgAb)

TgAb udgør i flere henseender en udfordring i håndteringen af patienter med thyroideacancer. Tilstedeværende TgAb kan interferere med målingen af S-Tg og medføre falsk negativ måling eller en S-Tg koncentration lavere end ellers. Dette må haves in mente i forbindelse med både responsevaluering efter jodbehandling og opfølgning efter afsluttet behandling. Ved tilstedeværende TgAb kan det generelt anbefales at kompensere for den reducerede mulighed for biokemisk monitorering ved at supplere med billeddiagnostik. En algoritme modificeret efter Verburg et al. (171) er præsenteret i appendiks Figur 17.

TgAb forekommer hos 10-15% af normalbefolkningen, specielt efter jodtilsætning til saltet i Danmark (172, 173) og hyppigheden er 20-25% hos patienter med thyroideacancer (174). I de fleste tilfælde vil TgAb gradvist forsvinde, når der er opnået fuldstændig ablation og komplet respons. Persisterende antistoffer (herunder især stigende antistofkoncentration) eller nytilkomne antistoffer kan skyldes underliggende recidiv eller persisterende sygdom og bør give anledning til udredning. Antistoffer med faldende værdi over tid taler alt andet lige for at patienten er sygdomsfri. Tilstedeværende TgAb i forbindelse med responsevaluering giver ikke automatisk indikation for yderligere radiojodbehandling og patientens grundlæggende prognose samt udviklingen af antistofkoncentrationen over tid må indgå i vurderingen af behovet for radiojodbehandling (jævnfør behandlingsalgoritme i appendiks side **Fejl! Bogmærke er ikke defineret.**).

Betydningen af TgAb er dybtgående beskrevet i appendiks om thyroglobulin side **Fejl! Bogmærke er ikke defineret.**, som også indeholder en algoritme for håndteringen af DTC-patienter med TgAb.

Behandling af patienter med metastaserende DTC

Tilrettelæggelse af behandlingen af disse patienter beror på tværfaglige beslutninger taget ved MDT.

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

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

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

Opfølgning

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

Anvendelse af UL af halsen ved opfølgning af patienter med thyroideacancer er blevet behandlet i et oversigtsarbejde fra European Thyroid Association (ETA) (175). I dette arbejde konkluderes det at UL er den mest følsomme undersøgelse til opsporing af lokoregionale recidiver og der angives evidensbaserede retningslinjer for anvendelsen. I disse retningslinjer ligger vi tæt op ad anbefalinger fra både ATA og ETA.

Formålene med opfølgning er:

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

En opfølgningskonsultation på onkologisk center omfatter:

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

  - S-Tg-ustimuleret
  - S-TgAb
  - S-TSH
  - S-ioniseret calcium ved hypoparathyroidisme
- Registrering af kontroldata til DATHYRCA

LAV RISIKO A (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor ≤1 cm (mikrokarcinom) • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	**Klinisk kontrol med UL efter 12 og 24 måneder.**
LAV RISIKO B (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >1 cm og ≤4 cm eller multifokal tumor med højest 3 foci og samlet diameter ≤2 cm • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	**Klinisk kontrol efter 6 og 12 måneder og herefter en gang om året til 5 år – altid med UL.**
INTERMEDIÆR RISIKO (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >4 cm eller multifokal tumor med mere end 3 foci eller samlet diameter >2 cm • Ingen eller kun metastaser i level VI • Ingen eller kun minor** gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	• **Behandlingsmål nået med en enkelt radiojodbehandling:** • ***Klinisk kontrol og måling af ustimuleret S-Tg¤¤ efter 6 og 12 måneder og herefter en gang om året til 5 år. UL efter 6 og 12 måneder samt afsluttende kontrol.***
HØJ RISIKO (BLOT ET PUNKT OPFYLDT): • Fjernmetastaser • Metastaser lateralt på halsen • Gross** gennemvækst af thyroideakapslen • Lavt differentieret karcinom¤ • Aggressiv histologi* • Mikro- eller makroskopisk ikke-radikal kirurgi	• **Behandlingsmål nået efter flere radiojodbehandlinger:** • ***Klinisk kontrol og måling af ustimuleret S-Tg¤¤ hvert halve år til 2 år og herefter en gang om året til 5 år. UL efter 6, 12, 18 og 24 måneder samt afsluttende kontrol.*** • **Behandlingsmål ikke nået trods behandling:** • ***Livslang opfølgning med intervaller og billeddiagnostik afpasset til sygdommens udbredning og adfærd.***

EU TIRADS > 3 betragtes som suspekt
* Aggressiv histologi: Tall cell variant; columnar cell variant; hubnail variant; diffuse sclerosing variant; udbredt invasivt (widely invasive) follikulært karcinom; onkocytært (Hürthle cell) karcinom;
¤ Behandles som lavt differentieret karcinom uanset størrelse/procentdel af lavt differentieret område.
** Minor gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan påvises ved mikroskopi, men kan ikke ses makroskopisk. Gross gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan ses makroskopisk.
¤¤ Af hensyn til eventuel interferens måles S-Tg altid sammen med S-TgAb. Så husk også S-TgAb!

Figur 7: Opfølgning af differentierede og lavt differentierede thyroideakarcinomer

Opfølgningen af DTC-patienter tilrettelægges ud fra en dynamisk risikovurdering - med stratificering af recidivrisiko (Figur 7: Opfølgning af differentierede og lavt differentierede thyroideakarcinomer).

Strategien for opfølgningen planlægges 4-6 måneder efter afsluttet primærbehandling (kirurgi/TxRAI/eventuel strålebehandling) på baggrund af viden fra den operative beskrivelse, patologirapporten i kombination med klinisk undersøgelse, biokemi, UL og eventuelt DxWBS/TxWBS. For patienter med ukomplicerede forløb kan man efter konkret vurdering erstatte ambulant follow-up med telefonkonsultation.

Mistanke om resttumor/recidiv under opfølgning

Kriterier for at der kan rejses mistanke om recidiv:

- Klinisk mistanke
  - Synlig eller palpabel tumor på hals
  - Suspicio ved UL
- Biokemisk mistanke
  - Ustimuleret Tg > 2 µg/L efter tidligere umålelig værdi
  - Stigende ustimuleret Tg - minimum 2 målinger med 3-6 måneders interval
  - Stigende TgAb

Udredningsforslag, der skal tilpasses individuelt:

- UL af halsen, for at afklare om der er tale om et locoregionalt recidiv. Samtidig vurdering af operabilitet.
- FDG-PET/CT
- MR
- TxRAI med efterfølgende TxWBS

FDG-PET/CT har vist betydelig højere sensitivitet end TxWBS (97% vs. 22%) og indeholder desuden prognostisk information (176, 177). ^{124}I-PET/CT er kun tilgængelig i meget begrænset omfang og dets rolle er fortsat ikke afklaret. DxWBS har vist sig uegnet til påvisning af recidiv (178).

Substitutions-/Suppressionsbehandling

Eksperimentelle data viser, at proliferationen af de follikulære epitelceller i thyroidea er TSH-afhængig, og at recidivforekomst og cancerrelateret dødelighed kan reduceres ved suppression af TSH (179-181). TSH reguleres i et feedbacksystem (hypofyse-thyroidea-aksen), og et højt niveau af thyroideahormon hæmmer således sekretionen af TSH.

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

Hos patienter med papillære og follikulære karcinomer har behandlingen med thyroideahormon (levothyroxin; LT4) således to formål, nemlig at substituere den normale koncentration af T3 og T4, men også at supprimere produktionen af TSH. LT4, som delvis omdannes til T3 i kroppen, har en meget længere halveringstid end LT3 (7 dage vs. få timer) og er farmakologisk derfor mere hensigtsmæssigt at benytte. Til gengæld vil ophør med LT3 behandling medføre en forholdsvis hurtig TSH-stigning, hvilket er en fordel ifm. radiojodbehandling. Derved belastes patienten med en relativ kort hypothyroid periode, ift. en behandling som omfatter LT4.

Mål for TSH:

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

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

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

I forbindelse med TSH-suppressionsbehandling er det vigtigt at holde sig for øje, at man sigter mod de opsatte mål, men uden at patienten får toksiske symptomer. I en lang række situationer kan det være rimeligt at gå på kompromis med suppressionsmålet for TSH. Figur 9 giver forslag til, hvorledes målet for TSH kan modificeres ved tilstedeværelse af faktorer, der øger risikoen for komplikationer til suppressionsbehandling. Hos patienter med længerevarende TSH-suppression øges risikoen for hjertesygdom (hjerteinsufficiens og AFLI)(182-184) og osteoporose(185). Man bør supplere med undersøgelser til vurdering af denne toksicitet (ekko-kardiografi, EKG, DEXA-scanning).

Suppressionsdosis

LT4 bør foretrækkes. LT3 er kun indiceret forud for TxRAI, hvis denne gives iht et "withdrawal regime" (se afsnit om TxRAI). Hvis TxRAI gives med rhTSH-stimulation, kan LT4 fortsætte i uændret dosis uden pausering.
Voksne:

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

Børn:

- LT3-præparat (Liothyronin®/Thybon®) 1 µg/kg/dag fordelt på 2-3 doser
- LT4-præparat (Eltroxin®/Euthyrox®/Medithyrox®) gives i én dosis afhængigt af alderen. Der tages udgangspunkt i doser som anført under "Substitutionsdosis" nedenfor. Dosis titreres herefter hver 4.-6. uge, indtil den ønskede TSH-koncentration er nået.

Hvis TxRAI gives iht et "withdrawal regime", kan LT4 påbegyndes 24 timer efter indgift af TxRAI. Se Figur 8 for behandlingsmål. Kontrol af s-TSH efter 6 uger (2 uger ved LT3), og efter hver dosisjustering.

Hvis patienten får thyrotoksiske symptomer, reduceres dosis til lavest mulige TSH-koncentration, hvorpå patienten er symptomfri.

LAV RISIKO A (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor ≤1 cm (mikrokarcinom) • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	**Kun substitution ved hypothyroidisme og da TSH mellem 0,3 og 2**
LAV RISIKO B (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >1 cm og ≤4 cm eller multifokal tumor med højest 3 foci og samlet diameter ≤2 cm • Ingen gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen metastaser • Ingen suspekte noduli i kontralaterale lap# • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	
INTERMEDIÆR RISIKO (ALLE KRITERIER OPFYLDT): • Unifokal tumor >4 cm eller multifokal tumor med mere end 3 foci eller samlet diameter >2 cm • Ingen eller kun metastaser i level VI • Ingen eller kun minor** gennemvækst af thyroideakapslen • Ingen aggressiv histologi* • Mikroskopisk radikal kirurgi	• **Behandlingsmål nået med en enkelt radiojodbehandling:** • ***TSH<0,1 under pågående behandling, herefter mellem 0,3 og 2 mU/L**** • **Behandlingsmål nået efter flere radiojodbehandlinger:** • ***TSH<0,1 under pågående behandling og de efterfølgende 2 år, herefter mellem 0,3 og 2 mU/L**** • **Behandlingsmål ikke nået trods behandling:** • ***TSH<0,1 mU/L livslangt****
HØJ RISIKO (BLOT ET PUNKT OPFYLDT): • Fjernmetastaser • Metastaser lateralt på halsen • Gross** gennemvækst af thyroideakapslen • Lavt differentieret karcinom¤ • Aggressiv histologi* • Mikro- eller makroskopisk ikke-radikal kirurgi	

EU TIRADS > 3 betragtes som suspekt
* Aggressiv histologi: Tall cell variant; columnar cell variant; hubnail variant; diffuse sclerosing variant; udbredt invasivt (widely invasive) follikulært karcinom; onkocytært (Hürthle cell) karcinom;
¤ Behandles som lavt differentieret karcinom uanset størrelse/procentdel af lavt differentieret område.
** Minor gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan påvises ved mikroskopi, men kan ikke ses makroskopisk. Gross gennemvækst af thyroideakapslen (ETE) kan ses makroskopisk.
*** OBS korrektion for andre faktorer – se henvisning til tabel nedenfor.

Figur 8: Substitutions- og suppressionsbehandling i forhold til risikostratificering af differentierede og lavt differentierede thyroideakarcinomer

Substitutionsdosis

LT4 bør foretrækkes.
Voksne:

- LT4-præparat (Eltroxin®/Euthyrox®/Medithyrox®) gives i én daglig dosis på 1,7 µg/kg/dag.

Børn:

- LT4-præparat (Eltroxin®/Euthyrox®/Medithyrox®) gives i én dosis afhængigt af alderen:
    - børn i alderen 0-5 år gives 4-6 µg/kg/dag
    - børn i alderen 6-10 år gives 3-4 µg/kg/dag
    - børn i alderen 11-15 år 2-3 µg/kg/dag

Kontrol af S-TSH efter 6 uger (2 uger ved LT3), og efter hver dosisjustering. Se Figur 8 for behandlingsmål.

LT4 terapi

Generelt anbefales at tabletter skal indtages på tom mave 1/2 time før et måltid. Man kan med fordel anbefale medicinindtagelse ved sengetid inden natten, som hos de fleste patienter giver bedre absorption og mere stabile hormonværdier. Doseringsæske kan med fordel anbefales, og en evt. glemt dosis af LT4 kan grundet en lang halveringstid tages dagen efter.

Kalktabletter, samt anden mineralholdig medicin, antacida, laxantia og ernæringsprodukter skal adskilles tidsmæssigt med 3 timer ift. thyroideahormon-præparaterne. Det samme gælder for grapefrugtjuice og meget stærk kaffe.

Hvis usædvanligt høje LT4 doser er nødvendige for at opnå TSH-suppression (>300 ug/dag), undersøges compliance, (tjek FMK- online for indkøbte tabletter) og hvis denne skønnes i orden bør der undersøges for mulig Helicobacter Pylori gastritis (186) og hypochlorhydri, samt kost , gastroenterologisk sygdom, cøliaki og anden medicin.

Nogle patienter vil på grund af uspecifikke og persisterende symptomer (typisk træthed og kognitive forstyrrelser) efterspørge behandling med T3-holdige præparater. Sådanne patienter bør henvises til endokrinolog.

Ved skift fra ét LT4 præparat til et andet og ved dosisændringer skal TSH evaluering foretages efter ca. 6 uger. Nedenfor er anført tilfælde, hvor der er behov for tilpasning af dosis af LT4 (187):

Nedsat intestinal absorption af LT4

- Malabsorption (fx cøliaki), korttarmssyndrom
- Fiberrig føde, kaffe, grapefrugtjuice
- Farmaka: galdesyre absorptionshæmmende stoffer (kolestyramin, colestipol), aluminiumhydroksid, sucralfat, ferrosulfat, calcium, fosfathæmmere

Øget metabolisme af LT4

- Fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin

Øget behov for LT4

- Graviditet
- Stimulation ved fertilitetsbehandling
- Start af østrogenbehandling, inklusive orale antikonceptiva
- Vægtøgning
- Tab af bindingsproteiner (fx ved nefrotisk syndrom)

Nedsat behov for LT4

- Ophør af ovenstående
- Androgener
- Vægttab

Risikofaktorer for komplikationer til TSH-suppression	Sygdomssituation					
	Kun hemi-thyroidektomer-et og ikke givet jodbehandling	Behandlings-mål opnået efter en radiojod-behandling	Behandlings-mål opnået efter mere end en radiojod-behandling	Inkomplet biokemisk respons med stabil TG eller persisterende strukturel sygdom med meget indolent forløb*	Behandlings-mål ikke opnået (TG >1 eller persi-sterende strukturel sygdom)	Primære behandling pågående
Ingen	Kun LT4 ved hypothyreose, da TSH 0,3-2	TSH 0,3-2	TSH < 0,1 i to år herefter 0,3-2	TSH < 0,1	TSH < 0,1	TSH < 0,1
Postmenopausal kvinde	Kun LT4 ved hypothyreose, da TSH 0,3-2	TSH 0,3-2	TSH < 0,1 i to år herefter 0,3-2	TSH ~ 0,3	TSH < 0,1	TSH < 0,1
Tackykardi	Kun LT4 ved hypothyreose, da TSH 0,3-2	TSH 0,3-2	TSH < 0,1 i to år herefter 0,3-2	TSH ~ 0,3	TSH < 0,1	TSH < 0,1
Osteopeni	Kun LT4 ved hypothyreose, da TSH 0,3-2	TSH 0,3-2	TSH < 0,1 i to år herefter 0,3-2	TSH ~ 0,3	TSH < 0,1	TSH < 0,1
Alder > 60	Kun LT4 ved hypothyreose, da TSH 0,3-2	TSH 0,3-2	TSH < 0,1 i to år herefter 0,3-2	TSH ~ 0,3	TSH < 0,1	TSH < 0,1
Osteoporose	Kun LT4 ved hypothyreose, da TSH 0,3-2	TSH 0,3-2	TSH ~0,3 i to år herefter 0,3-2	TSH 0,3-2	TSH < 0,1	TSH < 0,1**
Alder > 80	Kun LT4 ved hypothyreose, da TSH 0,3-2	TSH 0,3-2	TSH ~0,3 i to år herefter 0,3-2	TSH 0,3-2	TSH ~ 0,3	TSH ~ 0,3**
AFLI	Kun LT4 ved hypothyreose, da TSH 0,3-2	TSH 0,3-2	TSH 0,3-2	TSH 0,3-2	TSH ~ 0,3	TSH ~ 0,3**

*Reduktion af graden af TSH-suppression bør foregå under tæt sygdomsmonitorering.
**Ved patienter med gode apriori prognostika kan man efter konkret vurdering vælge en mindre omfattende grad af TSH-suppression.

Hvis suppressionsmålet ikke kan nås uden væsentlige toksiske symptomer stiles efter den lavest mulige TSH-koncentration, der ikke giver væsentlige gener.

Figur 9: Forslag til modifikation af TSH-mål for langtids- thyroidea hormonbehandling ved tilstedeværende risikofaktorer for komplikationer til TSH-suppression. Modificeret fra 2015 ATA Guidelines; Thyroid, Volume 26, Number 1, 2016.

Hypokalcæmi / Hypoparathyroidisme

Se desuden: http://www.endocrinology.dk/index.php/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/6-hypoparathyreoidisme

Total thyroidektomi for thyroideacancer medfører hypoparathyroidisme/hypokalcæmi hos 5-15% af patienterne. I et dansk materiale publiceret i 2015 er der beskrevet permanent hypokalcæmi hos 17,4% efter

total thyroidektomi (188). Symptomerne omfatter primært paræstesier og muskelkramper. Dynamiske ændringer i calciumniveauet har stor betydning. Således sker der en vis adaptation til en hypokalcæmisk tilstand, hvor patienten kan være symptomfri ved længerevarende stabil hypokalcæmi.

Behandling

Symptomgivende hypoparathyroidisme behandles med en kombination af calciumholdigt præparat og aktiveret vitamin D. Målene med behandlingen er:

1. Lav-normal p-Ca^{2+} (evt. let hypokalcæmi)
2. Fravær af hypokalcæmi/hyperkalcæmi-relaterede symptomer
3. Normal serum fosfat
4. Normalt p-magnesium (udelukkelse af funktionel hypoparathyroidisme)
5. Ingen nyrepåvirkning
6. Ingen D-vitaminmangel

Behandling startes hos alle med symptomgivende hypokalcæmi eller p-Ca^{2+} under 1,0 mmol/L. Det er vigtigt at forklare patienterne, at der kan komme udsving i deres kalkniveau og informere dem om symptomer på hypo- og hyperkalcæmi.

NB: patienten bør henvises til endokrinologisk vurdering i tilfælde af:

- Persisterende hypokalcæmi trods behandling med 1200 mg calcium dagligt
- Behandling med aktiveret Vitamin D (alfacalcidol/Etalpha)

<u>Calcium</u>

Der behandles som udgangspunkt med tablet calciumcarbonat (fx Unikalk). Ved achlorhydri, betydelige problemer med forstoppelse eller samtidig behandling med PPI kan anvendes calciumcitrat.

Der startes typisk med tablet calciumcarbonat 400 mg x 2-3 dagligt. Brusetablet Calcium Sandoz 500 mg kan anvendes til p.n. behandling af akutte paræstesier, da præparatet har en hurtigere virkning end calciumcarbonat. Calcium Sandoz er tilskudsberettiget medicin (ansøgning til Lægemiddelstyrelsen), mens øvrige kalk-præparater opfattes som kosttilskud, hvortil ikke kan opnås tilskud.

Ved samtidig behandling med aktiveret vitamin D anvendes kalktabletter *uden* D-vitamin (fx Unikalk basic).

<u>Vitamin D</u>

Hvis der ikke opnås et tilfredsstillende niveau af serum-calcium-ion med 1600 mg/dg eller mere af calcium-carbonat, suppleres med aktiveret vitamin D. Det kan overvejes at henvise denne type patienter til endokrinologisk vurdering og opfølgning.

Der startes med kapsel alfacalcidol (Etalpha®) 1 ug/dagligt. Steady state opnås efter ca. 3 døgn. Oftest øges med 0,5 mikrogram med 1-2 ugers intervaller, indtil der opnås et tilfredsstillende (dvs. lav-normalt) niveau af serum-calcium-ion. Dosisøgning af alfacalcidol vil ofte give mulighed for reduktion af kalktilskuddet og derved mindske risikoen for hypercalciuri. Det anbefales at holde kalktilskuddet på en stabil dosis (fx 800-1200 mg/dag) og titrere patienten i niveau ved at justere alfacalcidol-dosis. Hvis behandlingen med aktiveret vitamin D er permanent, ansøges Lægemiddelstyrelsen om enkelttilskud.

OBS: Eksisterende parathyroideavæv kan restituere sig, selv mange måneder efter operationen. Det anbefales derfor at måle PTH 1-3 gange de første 6 mdr. efter operationen, derefter én gang årligt. Hvis der er målbart serum PTH hos en hypokalcæmisk patient vil der være en potentiel mulighed for fuld restitution af parathyroideafunktionen, og derved undgår patienten livslang kalkregulerende behandling. Udtrapningsforsøg bør ske i endokrinologisk regi.

Ekstern strålebehandling

Kurativ strålebehandling

Ved papillære og follikulære thyroideakarcinomer er postoperativ strålebehandling sjældent indiceret, idet adjuverende behandling med I^{131} sædvanligvis er meget effektiv. Der er ikke i litteraturen enighed om indikationer, omfang af target og dosis, men det er fastslået, at ekstern strålebehandling er effektivt til at opnå lokal kontrol (189-193). Da det ofte drejer sig om yngre patienter med en lang forventet restlevetid, er det på grund risikoen for senfølger (herunder sekundær malignitet) vigtigt kun at give ekstern strålebehandling på ret snævre indikationer.

Lavt differentieret karcinom har en mere usikker jodoptagelse og en væsentligt dårligere prognose end de veldifferentierede former. Tærsklen for anvendelse af postoperativ strålebehandling bør derfor være lavere ved denne sygdom (se nedenfor).

Det skal anføres, at strålebehandling skal supplere og ikke erstatte kirurgi. Alt tumorvæv, der kan fjernes kirurgisk uden uacceptabel risiko for alvorlige komplikationer, bør fjernes kirurgisk.

Ved planlagt kombination af I^{131} og ekstern strålebehandling, bør man starte med I^{131}, idet der ved den efterfølgende scanning på terapidosis kan fremkomme oplysninger, der er væsentlige i forhold til indikationen for strålebehandling og i forbindelse med targetdefinitionen. Ydermere vil planlægningsscanninger kunne gennemføres med jodholdig kontrast. Som følge af den svage evidens på området, bør beslutningen om postoperativ strålebehandling ofte ske efter en betydelig grad af patientinddragelse.

Der gives ikke systemisk adjuverende behandling ved strålebehandling af differentieret eller lavt differentieret karcinom. Strålebehandlingens udførelse følger DAHANCAs generelle retningslinjer for bestråling i hoved-halsområdet.

Indikationer.

- Makroskopisk ikke radikalt opererede primærtumorer (R2 resektion), herunder tumorer, hvor der har været indvækst i omkringliggende organer (oesophagus, trachea og prætrakeale muskulatur), samt i udvalgte tilfælde hvor der er lymfeknudemetastaser med omfattende perinodal vækst og deraf følgende usikkerhed om den makroskopiske radikalitet
- Patienter med dårlig eller ingen jodoptagelse på halsen og kendt restsygdom på halsen
- Efter konkret vurdering ved R1 resektion for lavt differentieret karcinom, herunder ved lymfeknuder med perinodal vækst. Kan endvidere overvejes ved omfattende lymfeknudemetastasering fra lavt differentieret karcinom.
- Efter konkret vurdering ved gentagne locoregionale recidiver af jodrefraktær sygdom (herunder også

efter radikal kirurgi)

Targetdefinition og fraktionering

Når den primære indikation for stråler er manglende radikalitet
Ved manglende makroskopisk radikalitet (eller manglende mikroskopisk radikalitet ved lavt differentieret karcinom) anbefales det som udgangspunkt at target begrænses til det eller de områder, hvor der har været manglende radikalitet og at der ikke gives elektiv strålebehandling. Dog kan der efter konkret vurdering gives elektiv strålebehandling, såfremt der sideløbende med den makroskopiske manglende radikalitet har været udbredt lymfeknudeinvolvering. I givet fald bør det elektive volumen modificeres så det kun involverer områder, hvor recidivrisikoen skønnes højest, og dér hvor eventuel genbehandling vil være teknisk vanskelig.

CTV1 defineres som det præoperative GTV-T (og evt. GTV-N) for hvilket der har været manglende radikalitet, med tillæg af 5 mm margin. Større margin kan anvendes ved dårligt defineret tumorvæv eller hvis definitionen af det præoperative GTV er forbundet med usikkerhed. Eventuelt tilbageværende makroskopisk tumorvæv inkluderes i CTV1 efter samme princip. CTV1 behandles til 66 Gy på 33 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge.

CTV2 defineres som CTV1 med tillæg af yderligere 5 mm. margin. CTV2 kan udvides, så det medtager området, hvor den ikke-sygdomsinvolverede del af gl. thyreoidea har været beliggende. CTV2 behandles til 60 Gy på 33 fraktioner.

Jf. ovenstående anbefales elektiv strålebehandling ikke rutinemæssigt i denne situation.

Når indikationen er udbredt sygdom med usikker eller manglende jodoptagelse
CTV1 defineres som det præoperative GTV-T (og evt. GTV-N) for hvilket der har været manglende radikalitet med tillæg af 5 mm margin. Større margin kan anvendes ved dårligt defineret tumorvæv eller hvis definitionen af det præoperative GTV er forbundet med usikkerhed. Eventuelt tilbageværende makroskopisk tumorvæv inkluderes i CTV1 efter samme princip. CTV1 behandles til 66 Gy på 33 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge.

CTV2 defineres som CTV1 med tillæg af yderligere 5 mm. margin. CTV2 medtager endvidere GTV-T (og evt. GTV-N) for radikalt fjernede tumorområder med ca. 10 mm margin. CTV2 kan udvides så det medtager området, hvor den ikke-sygdomsinvolverede del af gl. thyreoidea har været beliggende. CTV2 behandles til 60 Gy på 33 fraktioner.

CTV3 omfatter som udgangspunkt nedre del af level II, level III, IV og VI bilateralt samt mediastinum. Omfanget af elektiv mediastinal bestråling er kontroversielt (194) og har været genstand for diskussion i arbejdsgruppen. Det foreslås at CTV3 omfatter mediastinum ned til aortabuen hos patienter uden kendt sygdomsinvolvering i mediastinum, mens det kan forlænges ned til carina hos patienter med mediastinal sygdomsinvolvering. Den mediale del af de periklaviculære områder (svarende til ca. den mediale 1/3 af klaviklen) kan medtages med henblik på at forbinde de elektive volumina på halsen med mediastinum superius. Level V bør medtages ved sygdomsinvolvering af halsens laterale regioner. Ved tilstedeværende sygdom udenfor de nævnte områder bør CTV3 udvides, så det medtager lymfeknuderegioner ca. 2 cm over og under det tilstedeværende tumorvæv. CTV3 behandles til 50 Gy på 33 fraktioner.

Modifikation ved kraftig jodoptagelse tæt på kritiske normalvæv
I de tilfælde hvor jodbehandlingen vurderes at give et betydeligt strålingsbidrag til kritiske normalvævsstrukturer kan det overvejes at reducere dosisbidraget hertil om nødvendigt ved at reducere dosis til en del af target. Dette kan f.eks. være tilfældet for medulla eller for laryngeale strukturer. Fysiker med nuklearmedicinsk ekspertise bør involveres i estimeringen af dosisbidrag fra jodbehandlingen.

Partikelterapi (protonbehandling)

Idet der ofte er tale om yngre patienter med lang forventet restlevetid, bør muligheden for at give partikelterapi overvejes med henblik på at minimere risikoen for sekundær malignitet og anden alvorlig sentoksicitet. Efter konkret vurdering kan der konfereres med Dansk Center for Partikleterapi (DCPT) i Aarhus ligesom udarbejdelse af komparative (foton og proton) stråleplaner kan overvejes.

Palliativ strålebehandling

Ved dissemineret sygdom eller inoperabel sygdom hos patienter i dårlig almentilstand kan palliativ strålebehandling være indiceret. Dosis og fraktionering kan vælges efter lokal praksis og afhængigt af hvad der ønskes opnået med behandlingen. Ved dissemineret veldifferentieret jodrefraktær sygdom vil det ofte være muligt at udskyde tidspunktet for systemisk behandling, ved at give pallierende strålebehandling mod enkeltlæsioner, der truer med at give et klinisk problem. I givet fald må det overvejes at give pallierende strålebehandling i et relativt højt dosisniveau med henblik på at sikre lægevarende kontrol hvad angår disse læsioner.

Radiojodrefraktær DTC

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

- En eller flere målelige læsioner der ikke optager I^{131} på TxWBS efter indgift af 3,7 GBq
- En eller flere målelige læsioner med progression indenfor 12 måneder efter ≥ 3,7 GBq I^{131}, trods optagelse på scanning efter dosis
- En eller flere målelige læsioner, med kumulativ dosis I^{131} > 22,2 GBq og sidste dosis I^{131} < 6 måneder siden (det valgte cut off på 22,2 GBq må betragtes som arbitrært mhp. klassifikation af jod-refraktær sygdom (128))

Lokal behandling af metastaserende sygdom

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

Systemisk antineoplastisk behandling

Hos patienter hvor lokalbehandling ikke er indiceret bør foretages vurdering med henblik på systemisk antineoplastisk behandling. Systemisk antineoplastisk behandling er sjældent indiceret hos asymptomatiske

patienter med lavt volumen af metastatisk sygdom med langsom progression. Dette vurderes klinisk, billeddiagnostisk, og biokemisk (S-Tg).

Targeteret behandling med tyrosin-kinase hæmmere (TKI)

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

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

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

Tre medikamenter har vist at kunne forlænge PFS:

- Lenvatinib(195) er FDA og EMA godkendt til behandling til jodrefraktær DTC
- Sorafenib (196) er FDA og EMA godkendt til behandling til jodrefraktær DTC
- Vandetanib (197)

Det årlige antal nye patienter i Danmark, som bør vurderes mhp. systemisk antineoplastisk behandling, er ca. 10-12. Dette faktum har betydet, at man i Danmark har valgt at centralisere systemisk antineoplastisk behandling af denne patientgruppe til ét center; Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.

Forskningsbaseret behandling

Hos den gruppe af patienter der har en RET-mutation (meget sjældent ved DTC) har EMA i 2020 godkendt en behandling der retter sig mod denne mutation. Behandling med Selpertacinib er stadig forskningsbaseret i Danmark, idet medikamentet er under aktuel vurdering i Medicinrådet.

Hos patienter med stort behandlingsønske og god almen tilstand kan man undersøge mulighederne for yderligere behandling vejledt af gensekventering.

Cytotoxisk kemoterapi

Enkeltstof- og kombinationskemoterapi med cytotoksiske medikamenter giver lave respons-rater, og er kun meget sjældent indiceret.

Anden systemisk behandling

Der er begrænset erfaring med anvendelse af bisfosfonater og rank-ligand hæmmere til behandling af patienter med knoglemetastaserende DTC. Behandling med disse medikamenter bør overvejes hos patienter med udbredt knoglemetastasering (198).

Behandling af differentieret thyroideacancer hos børn under 15 år

Modsat de fleste andre kræftsygdomme forekommer thyroideacancer over et bredt aldersspænd. Således findes knap 2% af tilfældene blandt personer under 20 år (199). Thyroideacancer er henholdsvis den 8. og 2. hyppigste cancerform hos drenge og piger mellem 15 og 19 år og ses helt ned i den tidlige skolealder (200, 201). Der er en betydelig overvægt af piger blandt de ældre børn (5:1) mens dette ikke ses blandt de små børn (200, 201). Papillære tumorer udgør 90% af thyroideacancer hos børn. Follikulære tumorer udgør størstedelen af resten. Medullær cancer er meget sjælden. De mere dedifferentierede former ses stort set ikke (202).

Thyroideacancer hos børn (især de præpubertære) adskiller sig i flere henseender fra sygdommen hos voksne (202). Idet benigne noduli i skjoldbruskkirtlen er sjældne hos børn er a priori sandsynligheden for malignitet ved knuder i kirtlen væsentligt højere hos børn (ca. 25% mod 5-10% ved voksne (202, 203). Ydermere har papillære karcinomer ofte et mere aggressivt vækstmønster hos børn, således at der er væsentligt større tendens til multifokalitet (ofte med involvering af begge lapper), ekstrakapsulær vækst, lymfeknudemetastaser og fjernmetastaser (primært lunge) (202). Retrospektive opgørelser tyder på at risikoen for recidiv og persisterende sygdom trods behandling er større hos børn end hos voksne (202). Det er dog uvist om noget af denne forskel skyldes en tendens til mindre omfattende kirurgi og sjældnere anvendelse af jodbehandling hos børn (202). Trods dette synes sygdommen hos børn at have et mere indolent forløb end hos voksne med væsentligt lavere sygdomsspecifik dødelighed (202). Ikke sjældent har børn med persisterende dissemineret sygdom langvarig stabil sygdom uden aktiv behandling (202). Slutteligt ses der ofte langsomt indsættende langvarigt respons efter jodbehandling, således at der kan ses roligt faldende Tg adskillige år efter ophør med jodbehandling (203). Disse forskelle i sygdomsbiologi har muligvis sammenhæng med forskelle i tumorgenetikken, hvor der ses flere genetiske re-arrangementer men færre punktmutationer i tumorvævet hos børn end hos voksne (202). De follikulære karcinomer hos børn er generelt mindre aggressive end de papillære. Således er follikulære tumorer ofte unifokale uden kapselgennemvækst og uden lymfeknudeinvolvering(202). Som ved voksne ses fjernmetastaser hos en mindre del af patienterne med follikulær sygdom (typisk i lunger eller knogler) (202). Særligt ved follikulært karcinom af minimal invasiv type er prognosen rigtigt god (202). Meget sene recidiver ses ikke helt sjældent efter behandling af thyroideacancer hos børn (202).

Den vigtigste disponerende faktor er strålebehandling mod halsen i de tidlige barneår. Derudover disponerer visse genetiske syndromer til thyroideacancer hos børn (APC-associeret polypose, Carney complex, DICER1 syndrom, PTEN hamartom tumor syndrom, Werner syndrom, Beckwith–Wiedemann syndrom, familiær paragangliom-syndrom, Li–Fraumeni Syndrom, McCune–Albright syndrom, og Peutz–Jeghers syndrom for papillære karcinomer og PTEN mutationer for follikulære karcinomer) (202).

De her anførte anbefalinger er primært møntet på børn under 15 år, mens de større teenagere uden videre kan behandles som voksne. Anbefalingerne er i vidtgående omfang baseret på ATA's guidelines for behandling af thyroideacancer hos børn (202), men tilpasset danske behandlingstraditioner. Det skal anføres, at der er tale om et område med relativt beskeden evidens domineret af (ofte små) retrospektive serier (202). I hovedtræk følger anbefalingerne DATHYRCAs retningslinjer for voksne, dog således at opmærksomheden henledes mod den anderledes sygdomsbiologi hos børn. Særligt omkring jodbehandling og suppressionsmål for TSH gives der mulighed for, at man kan afvige fra principperne for behandling af voksne. Som følge af den begrænsede evidens på området og de særlige problemstillinger der gør sig gældende ved behandling af

børn, bør overordnede behandlingsbeslutninger forudgås af vidtgående inddragelse af patienten og dennes forældre.

Anbefalinger

Initiale udredning

Den primære udredning anbefales at følge samme principper som ved voksne. I tolkningen af de billediagnostiske og cytologiske fund må den højere a priori risiko for malignitet dog haves in mente.

Kirurgisk behandling

ATA's børne-guideline anbefaler total thyroidektomi til 'flertallet af børn' med papillær thyroideacancer, mens follikulær sygdom i tidligt stadie kan håndteres med hemithyroidektomi alene (202). Ligeledes anbefales profylaktisk level VI dissektion ved papillær cancer med åbenlys ekstrathyroidal tumorudbredning (202). Omfanget af anbefalet kirurgi har været genstand for diskussion i arbejdsgruppen. På baggrund af ønsket om ikke at udsætte børn med papillære tumorer i tidligt stadie for unødige komplikationer til den kirurgiske behandling, anbefaler arbejdsgruppen som udgangspunkt at følge retningslinjerne for voksne, hvor indikationen for kontralateral hemithyroidektomi beror på det patologiske TNM-stadie samt de billediagnostiske fund hvad angår den kontralaterale lap og halsens lymfeknuder. Ligeledes anbefales det, at der primært eksploreres i level VI og kun udføres regelret dissektion ved suspicio. I vurderingen af de kliniske og billeddiagnostiske fund må den øgede risiko for mere udbredt locoregional sygdom hos børn med papillær cancer dog haves i erindring. Dette gælder også ved den efterfølgende follow-up af børn, som kun er hemithyroidektomeret.

Indikation for radiojodbehandling

Som udgangspunkt kan børn gives jodbehandling på samme indikationer som voksne. Der er dog forhold, der kan tale for en mere restriktiv anvendelse af postoperativ jodbehandling hos børn. Dette kan være tilfældet ved yngre børn hvor isolation og overholdelse af strålehygiejniske forholdsregler kan være traumatiserende eller vanskeligt gennemførlig. Ydermere bør det strålehygiejniske tillægges en større vægt ved børn. Et stort studie af 30.000 personer (204) fandt en overrisiko for cancer (RR 1,16, $p<0,05$) blandt dem, der havde fået jodbehandling i varierende alder. I dette studie var den relative risiko størst for patienter, som fik jodbehandling i en tidlig alder. Langtids-opfølgning af 215 patienter, der blev behandlet for papillær thyroideacancer som børn (hvoraf en del også fik ekstern strålebehandling eller brackyterapi), viste en meget lav risiko på 2% for at dø af thyroideacancer, men fandt en betydelig overdødelighed senere i livet (205). 68% af dødsfaldene skyldtes udvikling af en anden kræftsygdom. Noget af overdødeligheden kan formodentligt skyldes en genetisk prædisposition til cancer. Risikoen for udvikling af sekundær cancer synes at være afhængig af den kumulerede jod-aktivitet (202). Det har vist sig at vanskeligt at fastslå en kumuleret aktivitet, under hvilken der ikke er risiko for sekundær cancer (202). Fordelene ved jodbehandling til børn med manifest restsygdom synes veldokumenterede mens nytten af ablationsbehandling hos børn uden kendt restsygdom er mere usikker (202).

På baggrund af ovennævnte finder arbejdsgruppen det rimeligt at lave en mere individualiseret vurdering af indikationen for postoperativ radiojodbehandling af børn og eventuelt afstå fra jodbehandling hos patienter,

hvor indikationen ikke er den tungeste. Dette kunne være for sygdom med begrænset locoregional udbredning, der er radikalt fjernet. ATA foreslår at man kan foretage stimuleret Tg-måling og DxWBS og lade dette indgå i beslutningen (202). ATA's forslag til beslutningsalgoritme er skitseret i Figur 10.

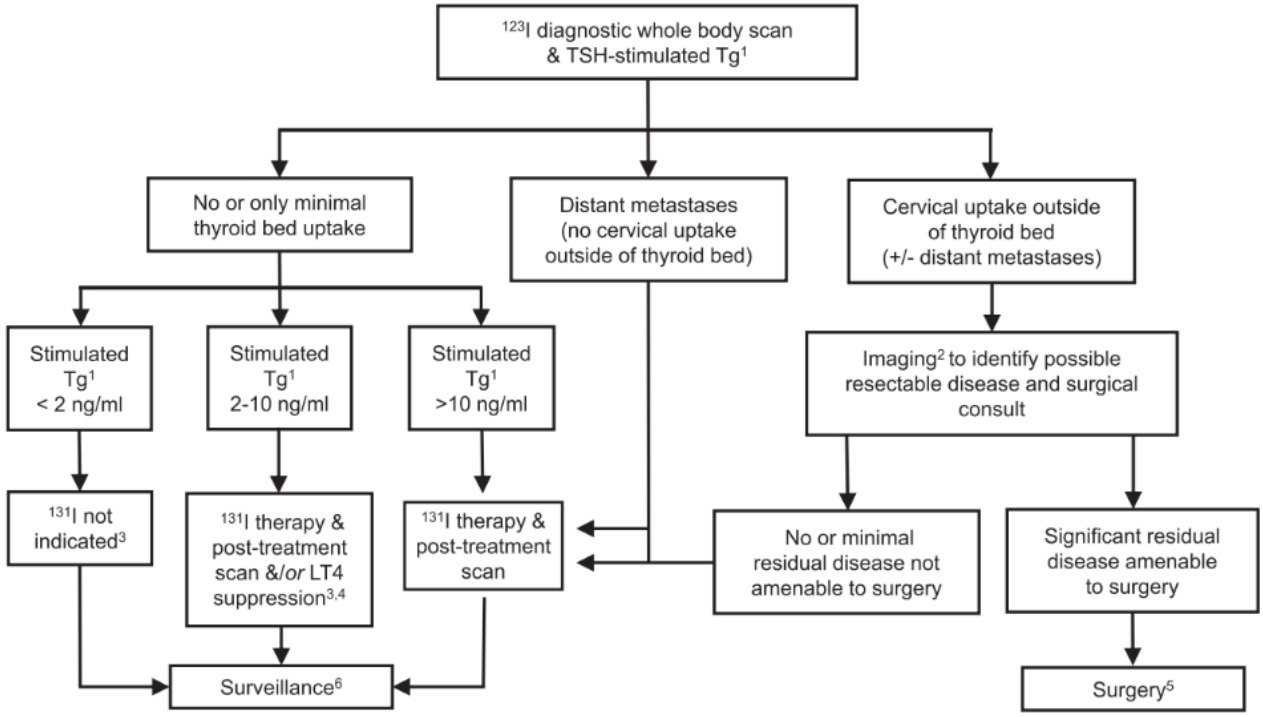


FIG. 2. Initial postoperative staging for American Thyroid Association pediatric intermediate- and high-risk pediatric thyroid carcinoma. [1]Assumes a negative TgAb (see Section D2) and a TSH >30 mIU/L; in TgAb-positive patients, consideration can be given (except in patients with T4 tumors or clinical M1 disease) to deferred evaluation to allow time for TgAb clearance (''delayed'' staging). [2]Imaging includes neck ultrasonography ± SPECT/CT at the time of the diagnostic thyroid scan. [3]Consider ^{131}I in patients with thyroid bed uptake and T4 tumors or known residual microscopic cervical disease. [4]While there are no prospective studies in patients ≤18 years of age, the use of ^{131}I remnant ablation may not decrease the risk for persistent or recurrent disease. Consider surveillance rather than ^{131}I with further therapy determined by surveillance data. [5]Repeat postoperative staging 3–6 months after surgery. [6]See Table 6 and Figures 3 and 4.

Figur 10: ATA's forslag til vurdering af indikationen for postoperativ radiojodbehandling baseret på dynamisk risiko-stratifikation (Thyroid. 2015 Jul;25(7):716-59).

Interval mellem jodbehandlinger

Som anført responderer dissemineret thyroideacancer hos børn ofte langsomt på jodbehandling (203). Dette kan tale for at strække intervallet mellem behandlingerne til f.eks. 12-18 måneder mod sædvanligvis 6 måneder. Herved får den enkelte dosis længere tid til at have sin virkning og i bedste fald vil det kræve færre behandlinger at opnå den ønskede effekt. I den mellemliggende periode foreslås det at ustimuleret Tg måles med 3 måneders interval, så eventuel begyndende progression kan opdages.

Valg af aktivitet ved radiojodbehandling

Der er ikke nogen etableret standardaktivitet ved jodbehandling af børn (202). Der er ikke gennemført systematiske studier der sammenligner forskellige aktiviteter hvad angår behandlingseffekt eller bivirkninger.

Forskellige algoritmer til fastsættelsen af aktiviteten har været foreslået. Således har man til behandling af kendt residualsygdom foreslået aktiviteter på 37–56 MBq/kg (1,0–1 1.0–1,5 mCi/kg) baseret på patientvægten. En simpel pragmatisk løsning er at beregne aktiviteten som patientvægten divideret med 70, ganget med den aktivitet man ville bruge til voksne i samme situation. Hos patienter med udbredte lungemetastaser kan DxWBS overvejes før jodbehandling med henblik på, om den anvendte aktivitet skal reduceres af hensyn til risikoen for pneumonitis/lungefibrose.

Stimulation før jodbehandling

Recombinant TSH (Thyrogen) er registreret til brug hos voksne før stimuleret Tg-måling, jodscanning og jodbehandling hos patienter uden kendt dissemineret sygdom. Præparatet er således ikke registreret til brug hos børn. Der findes dog data der viser at den sædvanlige dosis på 2 x 0.9 mg. im er sikker at anvende og giver den ønskede høje TSH-koncentration (206) [9-11]. Arbejdsgruppen finder det derfor rimeligt at anvende rhTSH i de situationer hvor hypothyreose skønnes at have negativ indflydelse på barnets evne til at gennemføre jodbehandlingen. Ved dissemineret sygdom må det dog stærkt overvejes at foretage udtrapning i stedet. ATAs guidelines anfører at børn ofte vil opnå et tilstrækkeligt højt TSH efter 2 ugers pause med T4-holdigt parparat (uden anvendelse af T3) [12].

Suppression af TSH

Der foreligger ingen studier, der belyser fordele og ulemper ved suppression af TSH ved behandling af thyroideacancer hos børn [5]. Ligeledes er evidensen relativt sparsom for voksne. Studier af børn med Graves´ thyrotoksikose (hvor koncentrationen af perifere thyroideahormoner ofte er væsentligt højere end ved suppressionsbehandling) har vist risiko for accelereret vækst, forceret knoglealder, tidligere indsættende pubertet, nedsat mineralindhold i knogler og nedsat intellektuel præstationsevne [13,14]. Det er uvist i hvilket omfang lignende gør sig gældende ved suppressionsbehandling [5].

På baggrund af ovenstående anbefaler ATAs guidelines, at børn kun suppressionsbehandles, indtil det er fastslået, at de er i komplet remission. Arbejdsgruppen foreslår derfor, at man efter konkret skøn kan vælge at afstå fra suppressionsbehandling i 2 år efter seneste jodbehandling hos børn som er givet mere end en jodbehandling.

Follow-up

Børn foreslås umiddelbart fulgt efter samme program som for voksne. Opfølgningen kan dog med fordel varetages i onko-pædiatrisk regi, således at patienten og dennes familier får adgang til de forskellige støttetilbud, der findes her. Ydermere giver dette mulighed for at stofskiftereguleringen kan varetages af pædiater med endokrinologisk ekspertise. På baggrund af den øgede risiko for sene recidiver, kan det overvejes at forlænge follow-up udover de sædvanlige 5 år.

Fertilitet og reproduktion

Testiklerne hos præpubertære drenge synes at være mindre strålefølsommen end hos de postpubertære [15]. ATAs guidelines anbefaler sæddeponering for postpubertære drenge / mænd, der behandles med kumuleret aktivitet over 14.8 GBq [5,16]. Studier af voksne kvinder tydet på, at det især er kvinder som er tæt på menopausen, som risikerer af få påvirket fertiliteten efter jodbehandling (se afsnittet herom i retningslinjerne

for behandling af voksne). Ovariepræservation vil derfor sædvanligvis ikke være påkrævet ved radiojodbehandling af piger. Som hos voksne bør kvinder ikke blive gravide de første 6 måneder efter jodbehandling og mænd bør ikke gøre kvinder gravide de første 6 måneder efter jodbehandling.

Genetisk rådgivning og eventuel udredning

Idet en række genetiske syndromer kan disponere til thyroideacancer hos børn [5], bør henvisning til genetisk rådgivning / udredning overvejes. Vurdering af indikationen herfor kan med fordel ske i samarbejde med pædiater.

Second opinion

Eftersom thyroideacancer hos børn er relativt sjældent forekommende, kan det ikke forventes, at det enkelte center opnår nogen større erfaringsmasse. Tærsklen for at konferere med de øvrige danske centre eller med udenlandsk børnecancerhospital bør derfor være lav, særligt i vanskelige tilfælde såsom børn med dissemineret sygdom.

Medullær thyroideacancer (MTC)

I Danmark diagnosticeres ca. 12 nye tilfælde af medullær thyroideacancer (MTC) om året og incidensen har været relativt konstant. Det antages, at ca. 25 procent af disse er af arvelig type, som led i multipel endokrin neoplasi type 2 (MEN 2) (207). For de sporadiske tilfælde spiller RET- og RAS-mutationer en væsentlig rolle (208).

MEN 2 og arvelig MTC

MEN 2 er et autosomal dominant arveligt cancersyndrom, som skyldes mutationer i *RET*-protoonkogenet. Alle patienter med nykonstateret MTC, C-celle hyperplasi eller andre kliniske tegn på MEN 2 bør genetisk testes for MEN 2 med henblik på opsporing af eventuelle arveligt disponerede familiemedlemmer samt forekomsten af andre MEN 2-relaterede manifestationer såsom fæokromocytom (MEN2A og 2B) og primær hyperparathyroidisme (MEN 2A) (209, 210) (⊕⊕⊕⊕;↑↑).

Hvis ingen behandling institueres, vil næsten alle MEN 2-patienter udvikle thyroideacancer af medullær type (24). Udvikling til uhelbredelig cancer kan imidlertid forhindres, hvis kirurgisk behandling udføres på rette tidspunkt. Derfor er det vigtigt at påvise den genetiske mutation så tidligt som muligt. For børn med kendt mutation er operationstidspunktet en balance mellem risikoen for komplikationer og operation inden spredning udenfor thyroidea. Jo mindre børnene er, jo større er risikoen for komplikationer. Figur 11: RET-varianter ift. fænotype, MTC-risiko, manifestationer og anbefalet alder for profylaktisk thyroidektomi hos børn og voksne. Modificeret efter Wells et al. (23).**Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.** Patienter i højeste ATA-risiko bør have foretaget profylaktisk total thyroidektomi så tidligt som muligt og helst indenfor det første leveår (24) (⊕⊕⊕;↑↑). Patienter i høj ATA-risiko bør opereres ved 5-års alderen eller tidligere baseret på fund af forhøjede S-Ctn værdier (24) (⊕⊕⊕⊕;↑↑). Børn med moderat ATA-risiko bør først opereres ved forhøjet S-Ctn eller i barndommen, hvis forældrene ikke ønsker langvarig overvågning, som kan vare år til årtier (24) ((⊕⊕⊕;↑↑).

Omend man aldrig med sikkerhed kan sige, at alle genetiske varianter er kendt, er den genetiske viden nu kommet så langt, at en genetisk screening med tæt ved 100% sikkerhed kan skelne mellem arvelige og sporadiske former af MTC (211-215).

Hvis der hos en patient med MTC påvises mutation i *RET*-protoonkogenet, skal førstegradsslægtninge indkaldes til information og rådgivning. Dette foregår typisk ved hospitalets genetiske eller medicinsk endokrinologiske afdeling, som sørger for opsporing og henvisning til den kirurgiske behandling. Alle førstegradsslægtninge vil blive tilbudt DNA-analyse af *RET*-protoonkogenet og hvis der påvises mutation, skal vedkommende evalueres for operativ behandling jf. ATA-risiko gruppe og S-Ctn niveau. Den videre udredning og behandling skal tilpasses i det nødvendige omfang (se nedenfor).

I familier med kendt arvelig medullær thyroideacancer er prænatal diagnostik et relevant dilemma. Risikoen for nedarvning af det genvarianten er 50%. Prænatal diagnostik i form af placentabiopsi kan gøres i 10. fosteruge og et svar inden 12 uge bør tilstræbes. Præimplantationsdiagnostik er et alternativ til den invasive prænatale diagnostik mhp. at sikre et raskt barn. Behandlingen findes på Rigshospitalet og Aalborg Universitetshospital og er taget i brug for danske MEN 2 patienter (216, 217).

RET-variant	Fæno-type	MTC-risiko*	PHEO#	PHPT#	Kutan lichen amyloi-dose	Hirschsprungs sygdom	Neuro-mer	Profylaktisk thyroidektomi
G533C	MEN2A	Moderat	+	-	Nej	Nej	Nej	Ved forhøjet S-Ctn eller i barndommen, hvis forældrene ikke ønsker en langvarig overvågning, som kan vare år til årtier.
C609F/G/R/S/Y	MEN2A	Moderat	+/++	+	Nej	Ja	Nej	
C611F/G/S/Y/W	MEN2A	Moderat	+/++	+	Nej	Ja	Nej	
C618F/R/S	MEN2A	Moderat	+/++	+	Nej	Ja	Nej	
C620F/R/S	MEN2A	Moderat	+/++	+	Nej	Ja	Nej	
C630R/Y	MEN2A	Moderat	+/++	+	Nej	Nej	Nej	
D631Y	MEN2A	Moderat	+++	-	Nej	Nej	Nej	
K666E	MEN2A	Moderat	+	-	Nej	Nej	Nej	
E768D	MEN2A	Moderat	-	-	Nej	Nej	Nej	
L790F	MEN2A	Moderat	+	-	Nej	Nej	Nej	
V804L/M	MEN2A	Moderat	+	+	Nej	Nej	Nej	
S891A	MEN2A	Moderat	+	+	Nej	Nej	Nej	
R912P	MEN2A	Moderat	-	-	Nej	Nej	Nej	
C634F/G/R/S/W/Y	MEN2A	Høj	+++	++	Ja	Nej	Nej	Ved 5. Leveår eller før baseret på S-Ctn
A883F	MEN2B	Høj	+++	-	Nej	Nej	Ja	
M918T	MEN2B	Højest	+++	-	Nej	Nej	Ja	Inden for 1. leveår

*Forkortelser i tabel: RET, REarranged during Transfection; MTC, medullær thyroideacancer; PHEO, fæokromocytom; PHPT, primær hyperparathyroidisme. *Risiko for aggressiv MTC. #Incidens af PHEO henholdsvis PHPT: + = ca. 10%; ++ = ca. 25%; +++ = ca. 50%*

Figur 11: RET-varianter ift. fænotype, MTC-risiko, manifestationer og anbefalet alder for profylaktisk thyroidektomi hos børn og voksne. Modificeret efter Wells et al. (23).

Behandlingen skal planlægges grundigt og i god tid. Arbejdsgruppen mener, at den relevante rådgivning skal varetages af klinisk genetiker/endokrinolog, og at beslutningen om prænatal diagnostik må afgøres i den enkelte situation.

Tabel 5 viser *RET*-varianter ift. fænotype, MTC-risiko, manifestationer og anbefalet alder for profylaktisk thyroidektomi hos børn og voksne (DES NBV for MEN) (24). Screening med måling af S-Ctn anbefales påbegyndt hurtigst muligt efter at personen har fået påvist den disponerende genvariant.

Centrene på Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital har speciel interesse for patienter med arvelig MTC, og patienter bør henvises til et af disse steder med henblik på familierådgivning, behandling og opfølgning.

Billeddiagnostisk udredning

I de nyeste ATA guidelines for MTC fra 2015 (24) anbefales ikke anvendelsen af FDG-PET/CT og DOPA-PET/CT. Dette sker på baggrund af studie med 55 patienter med mistanke om recidiv efter initial behandling (dvs. ikke primærdiagnostik). I studiet sammenlignes UL af halsen, CT af thorax og MR af leveren med knogleskintigrafi og FDG-PET. F-DOPA PET (og somatostatinreceptor PET) er ikke en af en del af de undersøgelser, patienterne gennemgår i dette studie, og påstanden om at F-DOPA er mindre sensitiv er ikke dokumenteret. Studiet viste imidlertid at FDG/PET-CT var dårligere end UL og de øvrige modaliteter med hensyn til detektion af såvel regionale som fjerne metastaser (218). European Association of Nuclear Medicine (EANM) kan ikke godkende anbefalingen fra ATA guidelines, idet evidensen findes for ringe(219). Gruppen bag referenceprogrammet er enig i, at der på det foreliggende ikke er evidens for at forkaste FDG-PET/CT og DOPA-PET/CT og mener, at der er en plads for disse modaliteter ved MTC.

F-DOPA

DOPA er en stor, neutral aminosyre med to hydroxylgrupper i hhv. 3. og 4. position på en fenolring. Den kan mærkes med 18F i 6. position med dannelse af 18F-DOPA.
L-DOPA er precursor for dopamin, adrenalin og noradrenalin. F-DOPA indgår i den samme metaboliske pathway som endogen L-DOPA. Den inkorporeres i cellernes cytoplasma via aminosyretransporteren L-type amino acid transporter 1 (LAT) og decarboxyleres til fluorodopamin af aminosyre decarboxylase (AADC). LAT og AADC er opregulerede i MTC. Fluorodopamin opbevares herefter i intracellulære vesikler i neuroendokrine tumorceller, som er deriverede fra neuroektodermen (fæokromocytom og paragangliom), men MTC mangler denne evne til opbevaring, hvilket muligvis forklarer den relativt tidlige udvaskning af tracer (se senere vedrørende PET-skanning og delay time).
Carbidopa nedsætter den perifere decarboxylering og dermed den renale clearence af DOPA og kan bruges til at optimere tumoroptagelsen og dermed target-to-background ratio.
Litteraturen om **DOPA** PET til primær udredning er også sparsom; der er et prospektivt kohorte studie fra 2018 af 50 patienter med histologisk verificeret MTC, som er skannet præoperativt mhp staging(220). Mediane Ctn var 202 pg/ml. Primærtumor var pT1a hos 17 patienter, pT1b hos 15 patienter og pT3 hos 9 patienter. F-DOPA PET/CT var sandt positiv hos 43/50 patienter (86%) med tumorstørrelse 20,0 +/- 16,4 mm og falsk negativ hos 7/50 med tumorstørrelse på 7,7 +/- 8,1 mm. 3/7 havde bilaterale tumorer. 21/50 patienter havde lymfeknudemetastaser (postoperativ histologi). F-DOPA PET/CT var sandt positiv hos 12/21 patienter (57%).

Opdelt på regioner var F-DOPA sandt positiv hos 5/18 patienter med N1a-sygdom (15,0 mm +/- 5,8 mm) og falsk negativ hos 13/18 patienter (4,4 +/- 2,7 mm). Sensitiviteten var 28%, specificiteten 100%. For N1b-sygdom var 12/16 sandt positive (11,1 +/- 12,1 mm) og 4 falsk negative (5,6 +/- 5,1 mm). Hos 3/50 patienter fandt DOPA PET/CT sandt positiv metastasering til lymfeknuder i mediastinum superius og hos 3/50 patienter fandt DOPA PET/CT fjernmetastasering til lunger, lever og knogler med sensitivitet og specificitet på 100%. De falsk negative fund kan delvist forklares af tumor/metastasernes ringe størrelse. Tumorbyrde repræsenteret ved Ctn levels spiller en rolle for sensitiviteten af DOPA PET. I Brammens studie havde patienterne med lymfeknuder i øvre mediastinum og fjernmetastaser Ctn level over 500 pg/ml(220).
I et ældre studie af 26 patienter er 2 patienter skannet præoperativt og begge havde høj DOPA-optagelse i primærtumor, men ingen metastatisk sygdom (221).

FDG PET

Litteraturen om FDG PET til primær udredning er sparsom. De nyeste studier er publiceret i 2010 og sensitiviteten på patientniveau er 47-62% (222).

SST-R PET/CT

MTC udtrykker somatostatin-receptorer (SST-R). Udtrykket er heterogent og korreleret med tumorens differentiering. Litteraturen om SST-R PET er også sparsom(223). Det nyeste studie(224), som er fra 2018, viser at detektionsraten af SST-R PET er suboptimal for lymfeknude-, lunge og levermetastasering sammenlignet med konventionel udredning med UL og CT, men bedre end disse og knogleskintigrafi til visualisering af knoglemetastaser.

Anbefaling:

Patienter med store tumorer, Ctn level over 500 pg/ml/højt Ctn niveau eller anden mistanke om fjernmetastasering kan udredes med DOPA PET/CT præoperativt mhp diagnosticering af metastaser i mediastinum og fjernmetastaser inden planlægning af det operative indgreb. Gevinsten i forhold til konventionel CT eller MR med kontrast er usikker.

Kirurgisk behandling

I næsten al international litteratur er der enighed om den kirurgiske behandling af det medullære thyroideakarcinom bør være total thyroidektomi for både arvelige og sporadiske typer (210, 225) (⊕⊕⊕⊕;↑↑). Det skal dog nævnes, at de japanske guidelines fra 2020 anbefaler, at der kun udføres hemithyroidektomi ved sporadiske medullære thyroideakarcinomer begrænset til den ene lap (226).

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

metanefriner (DES NBV) (⊕⊕⊕⊕;↑↑). Undersøgelse for mutation i *RET*-proto-onkogenet kan foregå efter endelig histologisk diagnose af medullært thyroideakarcinom. Lymfeknudekirurgi

Lymfeknudekirurgi

Hvad angår lymfeknudemetastaser kræver de medullære karcinomer speciel opmærksomhed. Hos 10% af de patienter, der har en primær tumor ≤ 1 cm påvises regionale metastaser og for større tumorer er der i nogle materialer påvist lymfeknudemetastaser helt op til 90% af tilfældene (122). Metastaserne kan være meget små. Der anbefales følgende behandlingsstrategi:

Bilateral halsdissektion level VI (227) og VII (anteriore-superiore mediastinum) hos alle (⊕⊕⊕;↑↑). Dette kan i de fleste tilfælde udføres via den cervikale adgang. Ved metastaser kaudalt for v. brachiocephalica kan sternotomi komme på tale.

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

Hvis man præoperativt har en målt S-Ctn kan man lade sig vejlede af følgende(228):

- S-Ctn < 30 pg/ml: Ingen halsdissektion
- S-Ctn 30-50 pg/ml: Ipsilateral central og ipsilateral lateral halsdissektion
- S-Ctn 50-200 pg/ml: Bilateral central og ipsilateral lateral halsdissektion
- S-Ctn >200 pg/ml: Bilateral central og bilateral lateral halsdissektion

Ved profylaktisk thyroidektomi (MEN2) uden patologisk forhøjet S-Ctn er der ikke indikation for dissektion af lymfeknuder. Hvis indgrebet udføres på baggrund af stigning i S-Ctn bør dissektion af level VI udføres.

MTC som tilfældigt fund i forbindelse med hemithyroidektomi

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

- For sekundær ipsilateral level VI dissektion taler: Ikke radikal operation af T-site ved første indgreb og operation mindre end 10 dage efter det første indgreb(√;↑). Endvidere er det også mere fristende at udføre dissektion af ipsilaterale level VI, hvis man er kommet godt igennem den kontralaterale operation med bevarede gll. parathyroideae og en velfungerende nerve.

- Imod sekundær ipsilateral level VI dissektion taler: Radikal operation af T-site ved første indgreb og operation > 10 dage efter det første indgreb(√;↑). Manglende sikkerhed for fungerende gll. parathyroideae/n. recurrens på kontralaterale side.

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

Ekstern strålebehandling af medullært karcinom

Indikationen for strålebehandling ved medullært thyroideakarcinom er videre end ved de jodoptagende thyroideacancere (193) (227, 229-231).

Da der ofte er tale om unge patienter med en lang forventet restlevetid, er det på grund af risikoen for senfølger (herunder sekundær malignitet) vigtigt nøje at opveje mulige fordele og ulemper ved strålebehandling. Som følge af den relativt svage evidens på området, bør beslutningen om postoperativ strålebehandling ofte ske efter en betydelig grad af patientinddragelse. Ved ældre og skrøbelige patienter må det haves in mente at medullær thyroideacancer ofte arter sig relativt indolent. Ved disse patienter kan watchful waiting med mulighed for (palliativ) strålebehandling ved manifest recidiv være et godt alternativ. Generelt bør overvejelser om ekstern strålebehandling forudgås af grundig udredning for fjernmetastaser (f.eks. F-DOPA PET/CT).

Det skal anføres at strålebehandling skal supplere og ikke erstatte kirurgi. Alt tumorvæv der kan fjernes kirurgisk uden uacceptabel risiko for alvorlige komplikationer bør fjernes kirurgisk.

Det skal endvidere anføres at forhøjet eller stigende calcitonin uden billeddiagnostisk påviselig strukturel sygdom på halsen ikke giver indikation for at give locoregional behandling 'i blinde'.

Der gives ikke systemisk adjuverende behandling ved strålebehandling af medullært karcinom. Strålebehandlingens udførelse følger DAHANCAs generelle retningslinjer for strålebestråling i hoved-halsområdet.

Indikationer for ekstern strålebehandling ses i Figur 12.

Targetdefinition og fraktionering

Når den primære indikation for stråler er manglende radikalitet

Ved manglende radikalitet, anbefales det som udgangspunkt at target begrænses til det eller de områder, hvor der har været manglende radikalitet og at der ikke gives elektiv strålebehandling. Dog kan der efter konkret vurdering gives elektiv strålebehandling, såfremt der sideløbende med den makroskopiske manglende radikalitet har været lymfeknudeinvolvering. I givet fald kan det elektive volumen modificeres så det kun involverer områder, hvor recidivrisikoen skønnes højest, og der hvor eventuel genbehandling vil være teknisk vanskelig.

CTV1 defineres som det præoperative GTV-t (og evt. GTV-n) for hvilket der har været manglende radikalitet med tillæg af 5 mm margin. Større margin kan anvendes ved dårligt defineret tumorvæv eller hvis definitionen

af det præoperative GTV er forbundet med usikkerhed. Eventuelt tilbageværende makroskopisk tumorvæv inkluderes i CTV1 efter samme princip. CTV1 behandles til 66 Gy. på 33 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge.

CTV2 defineres som CTV1 med tillæg af yderligere 5 mm. Margin. CTV 2 kan udvides, så det medtager området, hvor den ikke-sygdomsinvolverede del af gl. thyroidea har været beliggende. CTV2 behandles til 60 Gy på 33 fraktioner.

Jf. ovenstående anbefales elektiv strålebehandling ikke rutinemæssigt i denne situation.

Når indikationen primært er udbredt locoregional sygdom
CTV1 defineres som det præoperative GTV-T (og evt. GTV-N) for hvilket der har været manglende radikalitet med tillæg af 5 mm margin. Større margin kan anvendes ved dårligt defineret tumorvæv eller hvis definitionen af det præoperative GTV er forbundet med usikkerhed. Eventuelt tilbageværende makroskopisk tumorvæv inkluderes i CTV1 efter samme princip. CTV1 behandles til 66 Gy på 33 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge. CTV1 kan udelades ved radikalt indgreb.

CTV2 defineres som CTV1 med tillæg af yderligere 5 mm margin. CTV2 medtager endvidere GTV-T (og evt GTV-N) for radikalt fjernede tumorområder med ca. 10 mm margin. CTV 2 kan udvides så det medtager området, hvor den ikke-sygdomsinvolverede del af gl. thyreoidea har været beliggende. CTV2 behandles til 60 Gy på 33 fraktioner.

CTV3 omfatter som udgangspunkt nedre del af level II, level III, IV og VI bilateralt samt mediastinum. Omfanget af elektiv mediastinal bestråling er kontroversielt (194) og har været genstand for diskussion i arbejdsgruppen. Det foreslås at CTV3 omfatter mediastinum ned til aortabuen hos patienter uden kendt sygdomsinvolvering i mediastinum, mens det kan forlænges ned til carina hos patienter med mediastinal sygdomsinvolvering. Den mediale del af de periklaviculære områder (svarende til ca. den mediale 1/3 af klaviklen) kan medtages med henblik på at forbinde de elektive volumina på halsen med mediastinum superior. Level V bør medtages ved sygdomsinvolvering af halsens laterale regioner. Ved tilstedeværende sygdom udenfor de nævnte områder bør CTV3 udvides, så det medtager lymfeknuderegioner ca. 2 cm over og under det tilstedeværende tumorvæv. CTV3 behandles til 50 Gy på 33 fraktioner.

Partikelterapi (protonbehandling)

Idet der ofte er tale om yngre patienter med lang forventet restlevetid, bør muligheden for at give partikelterapi overvejes med henblik på at minimere risikoen for sekundær malignitet og anden alvorlig sentoksicitet. Efter konkret vurdering kan der konfereres med Dansk Center for Partikelterapi (DCPT) i Aarhus ligesom udarbejdelse af komparative (foton og proton) stråleplaner kan overvejes.

Palliativ strålebehandling

Ved dissemineret sygdom eller inoperabel sygdom hos patienter i dårlig almentilstand kan palliativ strålebehandling være indiceret. Dosis og fraktionering kan vælges efter lokal praksis og afhængigt af hvad der ønskes opnået med behandlingen. Ved dissemineret medullær sygdom vil det ofte være muligt at udskyde tidspunktet for systemisk behandling, ved at give pallierende strålebehandling mod enkeltlæsioner, der truer

med at give et klinisk problem. I givet fald må det overvejes at give pallierende strålebehandling i et relativt højt dosisniveau med henblik på at sikre lægevarende kontrol hvad angår disse læsioner.

Kirurgisk behandling T-site	• Total thyroidektomi af alle
Kirurgisk behandling N-site	• Bilateral halsdissektion level VI+VII hos alle undtagen ved profylaktisk thyroidektomi uden forhøjet S-Ctn • Ved præ- eller peroperativ mistanke om lymfeknudemetastaser i level II – V fjernes disse og sendes til frysemikroskopi • Ved påviste metastaser gøres halsdissektion i tilstrækkeligt omfang, dog altid level III og IV • Ved metastaser i midtlinjen udføres dissektionen bilateralt
Adjuverende strålebehandling	• Bør gives ved R2 resektion • Bør overvejes ved R1 resektion, herunder ved lymfeknuder med perinodal vækst • Bør overvejes ved omfattende bløddelsinvolvering på halsen eller omfattende lymfeknudemetastasering (herunder også ved radikal kirurgi) • Kan efter konkret vurdering gives ved gentagne locoregionale recidiver (herunder også efter radikal kirurgi)

Figur 12: Behandling af medullær thyroideacancer

Opfølgning

Billeddiagnostik

Postoperativt anbefales det ikke (ATA 2015) at lave billeddiagnostik ud over UL af halsen hos patienter med Ctn < 150 pg/ml (24).

Hos patienter med biokemisk (Ctn ≥ 150) eller klinisk mistanke om restsygdom/recidiv efter behandling for MTC bør tilbydes UL af halsen og F-DOPA PET/CT med henblik på afklaring. Baggrunden for valg af billeddiagnostik beskrives nedenfor.
Konventionel billeddiagnostik er ofte (falsk) negativ hvilket har øget interessen/behovet for at anvende funktionel billeddannelse. Formålet er at visualisere sygdommen før de morfologiske forandringer indtræder (fx. i små lymfeknuder) både lokalt og ved spredt sygdom. Funktionel billeddannelse er desuden fordelagtig, når postoperative morfologiske forandringer vanskeliggør anden diagnostik. Flere radiofarmaka har været anvendt til at visualisere f.eks. hormontransportere, ekspression af receptorer og forskellige former for cellulær metabolisme herunder DMSA, MIBG, anti-CEA antistoffer, somatostatin-receptorer, FDG (fluorodeoxyglucose) og DOPA (232). FDG og særligt DOPA har vist sig at være de mest favorable tracere. Flere studier har siden 2001 undersøgt og sammenlignet sensitiviteten af FDOPA med morfologisk billeddiagnostik og har fundet at FDOPA PET har den bedste performance (belyst nedenfor).

F-DOPA PET

Der er mere litteratur om postoperativ opfølgning end primær staging med F-DOPA PET herunder en metaanalyse fra 2012 (233) og en fra 2018 (234). Metaanalysen fra 2012, der inkluderer 8 studier publiceret fra 2001-2012 med i alt 146 patienter har opgjort detection-rate på *patientniveau* baseret på 139 patienter og på *læsionsniveau* baseret på 124 patienter til hhv. 66% (47-83%) og 71% (67-75%) (pooled data). Opdelt i grupper på baggrund af Ctn niveau var detection rate på *patientniveau* 39% og 73%, når Ctn var hhv. under og over 150 ng/l og 86% når Ctn var over 1000 ng/l. Opdelt i grupper på baggrund af CEA under eller over 5 ng/ml var detection rate hhv. 48% og 64%. Opdelt på calcitonin fordoblingstid var detection rate hhv. 50 og 86% ved fordoblingstid hhv. over og under 24 måneder i en subgruppe, og 56% hhv. 85% i en anden subgruppe opdelt på baggrund af fordoblingstid på mere eller mindre end 12 måneder. Detection rate på *patientniveau* (pooled data) var ikke afhængig af, om der var brugt PET eller PET/CT og var ikke afhængig af præmedicinering med carbidopa (233).
Metaanalysen fra 2018 (234) omhandler også andre former for thyroideacancer end MTC, og kun to studier undersøger F DOPA PET/CT.
Efter 2012 er der publiceret enkelte studier (235-238). Det nyeste studie af Terroir 2019 er prospektivt og inkluderer 36 patienter med forhøjet Ctn (median 760 ng/ml) og ukendt fokus. Detection rate på *patientniveau* var 64%, hvilet var højere end ultralyd, knogleskintigrafi og MR samt CT og FDG-PET/CT, hvor sidstnævnte havde sensitiviteter på hhv. 40%, 48% og 40%. Sensitiviteten af DOPA PET var i dette studie 90% ved Ctn>150 ng/ml og 33% ved Ctn<150ng/ml. Studiet påpeger vigtigheden af at undersøge disse patienter, da de patienter, som viste sig ikke af have fjernmetastaser, kunne behandles kirurgisk med kurativt sigte. Niveauet af CEA havde også betydning: Ved CEA hhv. under og over 10 pg/ml var sensitiviteten 50% og 92%. Der var ikke korrelation til Ctn fordoblingstid i dette studie. Den læsionsbaserede detection rate var 84% for F-DOPA: 100% i thyroidealejet, 97% i halsens lymfeknuder, 100% i mediastinale lymfeknuder, knogler, lunger og "andet" og 0% i leveren, hvor MR havde en sensitivitet på 100%. De øvrige modaliteter havde fraset leveren lavere detection rate end F-DOPA PET.
Romero-Lluch et al. (235) fandt tilsvarende korrelation mellem Ctn-niveau og detektionsrate i et studie af 18 patienter med resttumor/recidiv. Her var sensitiviteten ved Ctn>150 ng/ml respektive Ctn < 150 ng/ml 90.9% og 28.6%.
Sesti A et al. 2014 (236) undersøgte 29 patienter henvist som led i postoperativ follow-up og fandt en sensitivitet af F-DOPA PET på 79.4% ved Ctn>150 ng/ml og en sensitivitet på 51,6% ved Ctn<150 ng/ml. F-DOPA blev sammenlignet med konventionel billeddiagnostik og studiet konkluderede at cut-off værdien ikke er anvendelig og at F-DOPA PET er den bedste helkropsundersøgelse. Archier et al. 2016 (237) kunne i et retropsektivt studie af 86 patienter heller ikke bekræfte værdien af det forslåede cut-off. Sensitiviteten af F-DOPA var for hele gruppen 75.6% (patient based).

Ændring af behandling som følge af F-DOPA PET
Fem studier har undersøgt "change in management" som følge af F-DOPA PET og har fundet ændring hos 8/36 (237), 8/12 (235), 16/28, 8/18 (239) og 7/26 (221).

FDG PET/CT

En metaanalyse fra 2012 (240) inkluderede 24 studier med 538 patienter og fandt en detection rate på 59% (patientbaseret analyse). Detection rate steg med stigende Ctn og CEA fordoblingstid med en detection rate på 86%, når Ctn fordoblingstiden var under 24 måneder, hvilket er foreneligt med at FDG er velegnet ved aggressive tumorer. FDG PET kan også identificere patienter med dårlig overlevelse (241).

PET/CT med somatostatinanalog (SSA)

Evidensen for brug af somatostatinreceptor PET/CT til MTC er sparsom og mindre end for F-DOPA og FDG. Sensitiviteten af SSA varierer fra 25% til 100%, med høj specificitet(222). På patientniveau er sensitiviteten 63,5% (stigende med stigende Ctn-niveau)(242). Der er publiceret et studie, der sammenligner somatostatinreceptor PET med F-DOPA PET og FDG PET(239). Somatostatinreceptor PET havde den dårligste performance, men kan spille en rolle, hvis radionuklidbehandling med 177Lu eller 90Y mærket somatostatinanalog overvejes(243).

Anbefaling af billeddiagnostik ved biokemisk mistanke om recidiv

Førstevalg bør være DOPA. FDG kan bruges til de aggressive tumorer mhp fjernmetastasering, hvis disse har mistet aviditeten for F-DOPA (flip-flop fænomen). Somatostatinreceptor PET kan overvejes mhp behandlingsmulighed med 177Lu eller 90Y mærket somatostatinanalog.

Ikke arvelig medullær thyroideacancer

Både den normale og den maligne C-celle producerer calcitonin, som i Danmark typisk bestemmes med et immunochemiluminometric assay. S-Ctn kan derfor bruges såvel ved den primære diagnostik af medullære thyroideakarcinomer som i follow-up af behandlede patienter. S-Ctn anvendes ikke rutinemæssigt i den primære diagnostiske proces, som beskrevet i retningslinjer fra Dansk Endokrinologisk Selskab (DES NBV).

Efter formodet radikal kirurgi vil hele 80% af de patienter, som inden operationen havde palpabel tumor, have et patologisk forhøjet S-Ctn niveau. Det samme gælder for 50% af de patienter, som præoperativt havde ikke-palpable forandringer (210). Undersøgelse af S-Ctn foregår på flere laboratorier i Danmark og indførelsen af mere følsomme metoder har ændret de ellers velkendte normalværdier. Ved anvendelse af passende omregningsfaktorer kan gamle og nye værdier i et vist omfang sammenlignes:

pmol/l x 3,418 x (1/1000) → µg/l

ng/l x (1/1000) → µg/l

Første postoperative kontrol

Tre måneder postoperativt skal der foretages opfølgende kontrol som omfatter:

- Anamnese
- Palpation af hals

- Laryngoskopi
- Blodprøver (gerne taget før konsultationen)
    - S-Ctn
    - S-CEA
    - S-TSH
    - S-ioniseret calcium
- UL af hals
- Registrering til DATHYRCA

Den målte S-Ctn er udgangsværdien for det kommende opfølgningsforløb. Konsekvensen af 3-månedersværdien er:

- Værdier under øvre normalgrænse er tilfredsstillende og tyder på radikal operation (24).
- Værdier over øvre normalgrænse bør føre til, at en ny S-Ctn værdi tages 2 mdr. senere. Hvis denne er stigende, udredes med supplerende billeddiagnostik:
    - UL af hals.
    - F-DOPA PET/CT
    - MR af leveren

Man skal være opmærksom på, at S-Ctn kan fluktuere betragteligt, og at den bør tages fastende hver gang, for bedst muligt at kunne sammenligne værdier mellem målinger.

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

Den videre opfølgning sker 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 og 60 måneder efter afsluttet behandling. Herefter afsluttes kontrolforløbet. For patienter med ukomplicerede forløb kan man efter konkret vurdering erstatte ambulant follow-up med telefonkonsultation.

Efterfølgende postoperative kontroller

De følgende kontroller er som ovenfor:

- Anamnese
- Palpation af hals
- Laryngoskopi (ved mistanke om recurrensparese)
- Blodprøver (gerne taget før konsultationen)
    - S-Ctn
    - S-CEA
    - S-TSH

  - S-ioniseret calcium ved hypokalcæmi
- UL af hals
- Registrering i DATHYRCA

Arvelig medullær thyroideacancer

Med hensyn til genetisk udredning og familierådgivning se afsnittet MEN 2 og arvelig MTC.

Patienter med arvelig medullær thyroideacancer følges principielt ligesom de ikke arvelige tilfælde.

Standardopfølgningen af medullær thyroideacancer ses i Figur 13.

Ikke arvelig medullær thyroideacancer	• **Kontrol 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 og 60 måneder efter afsluttet behandling** • **S-Ctn, S-CEA, S-TSH ved alle kontroller** • **S-Ioniseret kalk ved hypokalcæmi** • **UL af hals** • **Registrering i DATHYRCA**
Arvelig medullær thyroideacancer	• **Kontrol 3, 6, 12, 18, 24 måneder efter afsluttet behandling og herefter en gang årligt livslangt** • **S-Ctn, S-CEA, S-TSH og S-Ioniseret kalk ved alle kontroller** • **BT måles ved alle kontroller** • **P-metanefriner måles en gang årligt** • **S-PTH måles en gang årligt ved MEN2A** • **UL udføres ved kontroller til og med 5 år** • **MR-skanning (alternativt CT) af binyrer foretages hvert 3. år hos voksne (>17 år)** • **Registrering i DATHYRCA**

Figur 13: Standardopfølgning af medullær thyroideacancer

Recidiv og persisterende sygdom

Der er ikke noget reelt alternativ til kirurgisk behandling ved MTC, men desværre er der ved denne form en stor del af patienterne, der efter det primære indgreb har persisterende sygdom eller får recidiv. Dette gælder specielt for patienter, der har lymfeknudemetastaser. Selv ved beskeden metastasering vil højst 1/3 få normaliserede calcitonin-værdier efter operation med lymfeknudedissektion (244). Resultaterne efter recidivkirurgi er ikke gode. Kun 6-15% opnår normalisering af S-Ctn(245-247). En betydelig andel af patienterne med lokaliseret recidiv har samtidig fjernrecidiv. Kan dette ikke påvises, er der efter reoperation opnået biokemisk normalisering hos godt 1/3 (246), altså et resultat, der er sammenligneligt med resultaterne efter primær operation. De bedste resultater synes opnået efter systematisk og omfattende dissektion af såvel centrale, laterale og mediastinale lymfeknuder (”four compartment lymphadenectomy”) (248).

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

Behandling af patienter med metastaserende medullær thyroideacancer

Der skønnes at være en incidens af patienter med metastaserende medullær thyroideacancer på 8-10 per år i Danmark. Vurdering og behandling af disse er centraliseret på Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.

Patienter under follow-up efter operation for medullær thyroideacancer har risiko for udvikling af fjernmetastaser, såfremt deres S-calcitonin niveau er > 150 pg/ml og med en risiko > 50 % for S-calcitonin niveauer, der ligger på 5000 pg/ml eller derover. Patienter med calcitonin > 20.000 pg/ml vil næsten alle have fjernmetastaser. Fordoblingstiden af S-calcitonin kan måles over længere perioder med minimum 3 sæt værdier. Patienter med en fordoblingstid > 2 år har ingen overdødelighed i forhold til raske personer. Patienter med en fordoblingstid < 1 år har derimod en meget dårlig prognose (249) (250).

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

Systemisk behandling

Patienter med symptomgivende, metastaserende sygdom bør tilbydes vurdering med henblik at iværksætte systemisk behandling.
Medicinrådet har den 30.september 2021 offentliggjort anbefaling af selpercatinib til patienter med RET-muteret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen. ”*Medicinrådet finder det sandsynliggjort, at selpercatinib er en mere effektiv og sikker behandling end cabozantinib. De tilgængelige data er lovende, men usikre. Derfor anbefaler Medicinrådet, at der i klinikken indsamles effekt- og bivirkningsdata for patienter, som behandles med selpercatinib. Medicinrådet vil senest om 3 år tage stilling til, om anbefalingen stadig skal gælde*”.

Vandetanib og Cabozantinib er begge på baggrund af randomiserede kliniske studier godkendt ved EMA til behandling af metastaserende MTC.
Systemisk behandling varetages i henhold til den gældende specialeplan på Onkologisk Afdeling i Odense.

Forskningsbaseret behandling

Hos patienter med stort behandlingsønske og god almen tilstand kan man undersøge mulighederne for yderligere behandling vejledt af gensekventering.

Diagnose og behandling af patienter med metastaser på specifikke sites

Hjernemetastaser

Incidensen af hjernemetastaser ved MTC ligger omkring 1-5 %. Hos patienter med oligometastatisk sygdom bør både kirurgi og stereotaktisk strålebehandling overvejes. Billeddiagnostisk udredning af CNS bør foretages hos alle patienter med neurologiske udfald og patienter, hvor man overvejer systemisk antineoplastisk behandling (24).

Knoglemetastaser

Patienter kan få smertegivende knoglemetastaser påvist enten ved funktionel eller anatomisk billeddiagnostisk udredning. Lokale behandlingsmuligheder vil omfatte ekstern strålebehandling, cement injektion i metastaser, termal ablation (radiofrekvent ablation eller cryoablation), operativ intervention og stabilisering af et metastatisk område. Der er begrænset erfaring med anvendelse af bisfosfonater og rank-ligandhæmmere til behandling af patienter med knoglemetastaserende MTC. Behandling med disse medikamenter bør overvejes hos patienter med udbredt knoglemetastasering (24).

Lunge- og mediastinale metastaser

Det kan være nødvendigt med lokal behandling af lunge- eller mediastinale metastaser, der komprimerer luftvejene eller giver anledning til blødning. Her kan anvendes kirurgi, ekstern strålebehandling eller radiofrekvent ablation (24).

Levermetastaser

45 % af alle patienter med metastatisk MTC udvikler levermetastasering. Oligometastatisk sygdom i leveren kan man overveje at resecere kirurgisk. Radiofrekvent ablation eller kryo-ablation kan overvejes til patienter med mindre metastaser, som ikke er oligometastatiske (24).

Symptomer, evaluering og behandling af patienter med hormonelt aktive metastaser

Patienter med stærkt forhøjet calcitonin-niveau har ofte diare som følge af denne hormonproduktion. Derudover kan patienter med metastatisk MTC i sjældne tilfælde have forhøjet corticotropin releasing hormone (CRH) eller adrenocorticotropt hormon (ACTH) (24).

Diare

Diare ses ofte hos patienter med metastatisk sygdom, herunder levermetastaser. Diareen er hypersekretorisk, men kan også være sekundær til øget gastrointestinal motilitet eller en kombination af disse. Symptomet giver en svær påvirkning af livskvaliteten samt ernæringsproblemer. Behandling med motilitetshæmmende medikamenter tilrådes (loperamid, kodein). Behandling med somatostatinanaloger har ikke i de få mindre

studier, der er gennemført, vist overbevisende effekt. Patienter med disse symptomer bør tilbydes systemisk antineoplastisk behandling efter vurdering (24).

Ektopisk Cushing syndrom

Som anført kan patienter med metastaserende MTC udvikle Cushings syndrom som følge af ektopisk hormonproduktion enten af CRH eller ACTH. Udviklingen af syndromet som følge af den metastaserende sygdom indikerer en dårlig prognose og patienterne bør tilbydes systemisk antineoplastisk behandling pga. den stærkt forringede livskvalitet, som dette syndrom medfører(24).

Anaplastisk thyroideacancer

Indledning

Nedenstående rekommandationer er primært baseret på ATA's guidelines fra 2012, men tilpasset danske traditioner, herunder DAHANCAs generelle retningslinjer for strålebehandling i hoved-halsregionen og arbejdsgruppens ønske om at den danske vejledning skal være operationel og praktisk anvendelig i den kliniske hverdag. Generelt er evidensniveauet for anbefalingerne omkring anaplastisk thyroideacancer lavt. Der er, på grund af sygdommens sjældenhed og alvorlige prognose, ikke udført mange højkvalitetsstudier. Arbejdsgruppen bag ATA's guidelines gennemgik f.eks. mere end 2000 artikler, hvoraf der ikke fandtes en eneste fase 3 undersøgelse. Anaplastisk thyroideacancer i Danmark er beskrevet i artikel fra 2018 (251).

Anaplastisk thyroideacancer har en meget alvorlig prognose. Gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet er i Danmark 74 år (range: 30-94 år) og overlevelsen efter 1 og 5 år er henholdsvis 21 og 11 procent (251). Alle anaplastiske tumorer klassificeres som UICC-stadium IV. Stadium IVA hvis tumor er lokaliseret til thyroidea; Stadium IVB hvis tumor er udbredt uden for thyroidealejet og Stadium IVC hvis der er fjernmetastaser. Kun cirka 10 % er i stadium IVA og cirka 50 % i stadium IVC. Sygdommen metastaserer primært til lunger. Man antager at anaplastisk thyroideacancer kan være udviklet fra differentierede thyroideakarcinomer, idet man i tumorvævet ofte finder komponenter af follikulær- eller papillær thyroideacancer – ikke sjældent i form af den såkaldte Tall cell variant. Anaplastisk thyroideacancer vokser aggressivt lokalt og kompromitterer ofte luftveje og spiserør. Hurtig diagnose og primær behandling med henblik på lokal kontrol og sikring af luftveje, er de vigtigste elementer i håndteringen af denne tumor.

På baggrund af sygdommens alvorlige prognose og patienters ofte høje alder bør tilrettelæggelse af den overordnede behandlingsstrategi ske under behørig hensyntagen til patientens almentilstand og co-morbiditet samt efter en betydende grad af patientinddragelse.

Udredning

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

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

Billeddiagnostikken skal foretages uden unødig forsinkelse så stadium og operabilitet bliver hurtigt afklaret. Som minimum bør udføres UL af hals og FDG-PET/CT og MR af hals er gode at supplere med. Jodholdigt kontrast kan anvendes – se også afsnittet om billeddiagnostik ved DTC på side **Fejl! Bogmærke er ikke defineret.**.

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

Kirurgi

Patienter med lokaliseret sygdom bør forsøges opereret hvis kirurgen skønner at der er chancer for at opnå R0/R1 resektion uden betydelig morbiditet. Operationen bør være total thyroidektomi, gerne med halsdissektion af involverede levels. Debulking anbefales ikke. Sikring af luftveje med trakeotomi er kun indiceret ved kliniske symptomer på luftvejsobstruktion. Ved patienter i god almentilstand med inoperabel sygdom, kan man vælge at give primær (kemo-)radioterapi (se nedenfor) med efterfølgende responsevaluering 4- 6 uger efter afsluttet strålebehandling med mulighed for kirurgi såfremt sygdommen er blevet operabel.

Der findes en lille gruppe patienter med tilfældigt opdaget intraglandulær anaplastisk komponent uden metastaser. Disse synes at have en mere gunstig prognose og kan behandles med total thyroidektomi og halsdissektion alene (252, 253).

Ekstern stråleterapi

Indikationer for ekstern strålebehandling

Inoperabel sygdom hos patienter i god almentilstand uden fjernmetastaser kan behandles med primær (kemo) radioterapi. Generelt bør patienter tilbydes postoperativ strålebehandling uanset radikaliteten af det primære indgreb. Jf. ovenstående, kan dette dog udelades efter konkret skøn hos patienter med tilfældigt fund af lille anaplastisk komponent i tumor som er radikalt fjernet.

Targetdefinition og fraktionering

Behandlingen af anaplastisk thyroideacancer sker i henhold til DAHANCAs generelle retningslinjer for udførelse af strålebehandling af hoved-halscancer.

Primær kurativ strålebehandling

Ved primær radioterapi defineres CTV1 som GTV-T og GTV-N (ved N+ sygdom) med tillæg af 5 mm margin. Større margin kan anvendes ved dårligt defineret tumorvæv. CTV1 behandles til 66 Gy på 33 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge.

CTV2 defineres som CTV1 med tillæg af yderligere 5 mm margin og behandles til 60 Gy på 33 fraktioner. Eventuelle ikke tumorinvolverede områder af gl. thyroidea kan inkluderes i CTV2.

CTV3 omfatter som udgangspunkt nedre del af level II, level III, IV, V og VI bilateralt samt mediastinum ned til carina-niveau. Den mediale del af de periklaviculære områder (svarende til ca. den mediale 1/3 af klaviklen) kan medtages med henblik på at forbinde de elektive volumina på halsen med mediastinum superior. Ved

tilstedeværende sygdom udenfor de nævnte områder bør CTV3 udvides så det medtager lymfeknuderegioner ca. 2 cm. over og under det tilstedeværende tumorvæv. Ved sygdom der ikke medinvolverer halsens laterale lymfeknude regioner kan man vælge at udelade bestråling af level V med henblik på at mindske behandlingens toksicitet. CTV3 behandles til 50 Gy på 33 fraktioner.

Postoperativ strålebehandling

Ved postoperativ strålebehandling defineres CTV1 som det præoperative GTV-T og GTV-N (ved N+ sygdom) med tillæg af 5 mm margin. Større margin kan anvendes ved dårligt defineret tumorvæv eller hvis definitionen af det præoperative GTV er forbundet med usikkerhed. Eventuelt tilbageværende makroskopisk tumorvæv inkluderes i CTV1 efter samme princip. CTV1 behandles til 66 Gy på 33 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge. Såfremt det med stor sikkerhed kan fastslås at alt eller en del af det fjernede tumorvæv er radikalt fjernet, kan man efter konkret skøn vælge kun at inkludere disse områder i CTV2 med en margin på 10 mm.

CTV2 defineres som CTV1 med tillæg af yderligere 5 mm margin og behandles til 60 Gy på 33 fraktioner. Eventuelle ikke tumorinvolverede områder af gl. thyroidea kan inkluderes i CTV2.

CTV3 defineres i øvrigt som anført under primær strålebehandling og behandles til henholdsvis 60 Gy på 33 fraktioner og 50 Gy på 33 fraktioner.

Konkomitant kemoterapi

Patienter i god almentilstand med (biologisk) alder under ca. 70 bør tilbydes konkomitant kemoterapi i forbindelse med kurativ strålebehandling uanset om denne gives som primær behandling eller postoperativt. Dog kan dette udelades i de sjældne tilfælde, hvor der kun behandles til 60 Gy som følge af radikal kirurgi. Forskellige regimer er beskrevet i litteraturen. Her kan nævnes doxorubicin (20 mg/m^2/w) eller paclitaxel (60 mg/m^2/w). Ved dissemineret anaplastisk thyroideacancer har en række små studier vist relativt høje responsrater ved behandling med paclitaxel (254-256). Enkelte små studier har vist opløftende resultater ved anvendelse af konkomitant ugentlig taxan (257). Arbejdsgruppen anbefaler derfor ugentlig paclitaxel 60 mg/m^2 som førstevalg. Alternativt kan ugentlig doxorubicin 20 mg /m^2 anvendes f.eks. ved kontraindikationer mod taxan (såsom perifer neuropati eller udvikling af allergi mod paclitaxel).

Timing af radiojod og øvrig postoperativ behandling ved blandingstumor med veldifferentieret komponent

Ikke helt sjældent ses blandingstumorer, hvor den anaplastiske komponent forekommer sammen med mere veldifferentieret tumorvæv eller lavt differentieret karcinom. I disse tilfælde kan supplerende radiojodbehandling være indiceret. Såfremt jodbehandlingen kan gives uden at forsinke den øvrige postoperative behandling (og der ikke er givet jodholdig kontrast som led i den primære udredning), kan man vælge at give postoperativ jodbehandling først. I modsat fald anbefales det først at give jodbehandling efter, den øvrige postoperative behandling er fuldført og eventuelt først efter, det er konstateret, at der er opnået kontrol over den anaplastiske komponent.

Partikelterapi (protonbestråling)

Idet der ved anaplastisk thyroideacancer ofte er behov for opstart af strålebehandling med mindst mulig forsinkelse, vil det sædvanligvis ikke være relevant at overveje partikelterapi, idet dette ofte vil forlænge tiden der går med behandlingsplanlægning. Ydermere er der ofte tale om ældre patienter, hvor risikoen for sekundær malignitet udgør en mindre bekymring.

Palliativ strålebehandling

Ved dissemineret sygdom eller inoperabel sygdom hos patienter i dårlig almentilstand kan palliativ strålebehandling være indiceret. Dosis og fraktionering kan vælges efter lokal praksis og afhængigt af, hvad der ønskes opnået med behandlingen.

Responsevaluering og follow-up efter kurativ behandling

Det foreslås at der ca. 2 måneder efter kurativt intenderet behandling af anaplastisk thyroideacancer foretages responsevaluering omfattende MR-scanning af halsen og CT-scanning af thorax og øvre abdomen, alternativt CT af hals, thorax og øvre abdomen eller helkrops FDG PET-CT. Såfremt der planlægges jodbehandling for en veldifferentieret sygdomskomponent med efterfølgende SPECT-CT på terapidosis kan evalueringen indskrænkes til MR af halsen (så jodholdig kontrast undgås). Hos patienter som er givet primær (kemo-) radioterapi, kan man vælge fremskyndet responsevaluering 4-6 uger efter afsluttet behandling mhp. operabilitetsvurdering.

Tidligere har behandlingsmulighederne ved recidiverende sygdom været yderst begrænsede. Der er dog de seneste år opstået forskellige nye behandlingsmuligheder (se nedenfor). På baggrund af dette kan det give mening at indtage en mere proaktiv holdning, hvad angår opsporing af eventuelt recidiv. Arbejdsgruppen foreslår derfor at patienter som er kommet i komplet remission efter behandling af anaplastisk thyroideacancer tilbydes CT-scanning af hals, thorax og øvre abdomen eller helkrops FDG PET/CT hver 3. måned det første år efter afsluttet behandling og hvert halve år det efterfølgende år. Herefter klinisk kontrol en gang årligt til i alt 5 år.

Idet anaplastisk thyroideacancer sædvanligvis ikke producerer thyroglobulin, er der ikke indikation for måling af dette som led i follow-up jo mindre der har været blandingstumor med differentieret eller lavt differentieret karcinom. Der skal efter behandling blot stiles efter TSH i normalområdet.

Systemisk antineoplastisk behandling ved inkurabel sygdom

Mulighederne for systemisk antineoplastisk behandling af thyroideacancer har tidligere været yderst begrænsede. Responsraten på kemoterapi er lav og patienterne er ofte ikke i en almentilstand der muliggør kombinationskemoterapi.

Tyrosinkinasehæmmeren Lenvatinib er registreret til behandling af differentieret jodrefraktær thyroideacancer (195). Et senere gennemført open label fase II studie undersøgte effekten af Lenvatinib på patienter med forskellige typer af inkurabel thyroideacancer og inkluderede 17 patienter med anaplastisk thyroideacancer (258). Blandt disse 17 patienter opnåede 24% partielt respons og 71% stabil sygdom. 47% havde længerevarende stabil sygdom. Den mediane overlevelse (overall survival) var 10.8 måneder.

På baggrund af ovenstående anbefales Lenvatinib som 1. linje behandling. Behandlingen er i Danmark centraliseret på Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.

Forskningsbaseret behandling

Hos patienter med stort behandlingsønske og god almen tilstand kan man undersøge mulighederne for yderligere behandling vejledt af gensekventering. Sygdommens aggressive natur taget i betragtning, kan dette med fordel iværksættes inden patienten progredierer på 1. linje-behandlingen.

Kemoterapi

Effekten af kemoterapi til anaplastisk thyroideacancer er generelt ikke overbevisende. Behandlingen vi ofte være forbundet med betydelig toksicitet. De mest anvendte stoffer har været doxorubicin, carboplatin og paclitaxel. Nogle almindeligt anvendte enkeltstof-regimer er: paclitaxel 135-200 mg/m^2 hver 3 uge eller doxorubicin 60-75 mg/m^2 hver 3 uge. Et almindeligt anvendt 2 – stof regime er paclitaxel 175 mg /m^2 og carboplatin AUC5 hver 3 uge. Set i lyset af ovenstående nytilkomne behandlingsmuligheder, bør kemoterapi kun gives til nøje udvalgte patienter.

Stadium IVA (sygdom lokaliseret til gl. thyroidea)	• **Total thyroidektomi. Postoperativ (kemo-) radioterapi. Sidstnævnte kan dog udelades efter konkret vurdering i tilfælde af et tilfældigt fundet mindre anaplastisk komponent.**
Stadium IVB (sygdom uden for gl. thyroidea uden fjernmetastaser)	• **Om muligt total thyroidektomi suppleret med dissektion af involverede lymfeknuderegioner. Postoperativ (kemo-) radioterapi. Alternativt primær (kemo-) radioterapi med mulighed for sekundær kirurgi.**
Stadium IVC (fjernmetastaser)	• **Pallierende strålebehandling. Pallierende systemisk behandling med Lenvatinib. Evt. Systemisk behandling vejledt af gensekventering. Palliativ kemoterapi i udvalgte tilfælde.**

Figur 14: Behandling af anaplastisk thyroideacancer.

Opfølgning

Der vil ofte være behov for en stor grad af individuel tilpasning. Forslag til opfølgningsstrategi fremgår af Figur 15.

Kurativ behandlingsintension	• Billeddiagnostisk responsevaluering efter 2-3 måneder. • Herefter klinisk kontrol suppleret med billeddiagnostik hver 3. måned det første år og hvert 6. måned det efterfølgende år. • Herefter klinisk kontrol hvert år til i alt 5 år.
Palliativ behandlingsintension	• Klinisk og billeddiagnostisk sygdomsmonitorering tilpasset sygdomssituationen

Figur 15: Opfølgning af anaplastisk thyroideacancer.

Registrering til DATHYRCA-Database

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

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

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

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

4. Referencer

1. Eriksen J, Jovanovic A, Johansen J, Overgaard J. Årsrapport 2019 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA. RKKP - DAHANCA; 2019.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA. 2006;295(18):2164-7.
3. Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, Overgaard J, Pedersen HB, Frisch T, et al. Papillary thyroid carcinoma in Denmark 1996-2008: an investigation of changes in incidence. Cancer Epidemiol. 2013;37(1):e1-6.
4. Blomberg M, Feldt-Rasmussen U, Andersen KK, Kjaer SK. Thyroid cancer in Denmark 1943-2008, before and after iodine supplementation. Int J Cancer. 2012;131(10):2360-6.
5. Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, Overgaard J, Trolle W, Pedersen HB, et al. Papillary thyroid microcarcinoma in Denmark 1996-2008: a national study of epidemiology and clinical significance. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2013;23(9):1159-64.
6. Ain KB. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment, and therapy. EndocrinolMetabClinNorth Am. 1995;24(4):711-60.
7. Vu-Phan D, Koenig RJ. Genetics and epigenetics of sporadic thyroid cancer. Mol Cell Endocrinol. 2014;386(1-2):55-66.
8. Cohen Y, Xing M, Mambo E, Guo Z, Wu G, Trink B, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2003;95(8):625-7.
9. Fernandez IJ, Piccin O, Sciascia S, Cavicchi O, Repaci A, Vicennati V, et al. Clinical significance of BRAF mutation in thyroid papillary cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;148(6):919-25.
10. Schneider AB, Recant W, Pinsky SM, Ryo UY, Bekerman C, Shore FE. Radiation-induced thyroid carcinoma. Clinical course and results of therapy in 296 patients. AnnInternMed. 1986;105(3):405-12.
11. Demidchick EP, Kazakov VS, Astakhova LN. Thyroid cancer in children after the Chernobyl accident: Clinical and epidemiological evaluation of 251 cases in the Republic of Belarus. Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and future. Amsterdam: Elsevier; 1994 1994.
12. Bell B, Mazzaferri EL. Familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of the literature. DigDisSci. 1993;38(1):185-90.
13. Antonini P, Venuat AM, Caillou B, Berger R, Schlumberger M, Bernheim A, et al. Cytogenetic studies on 19 papillary thyroid carcinomas. Genes ChromosomesCancer. 1992;5(3):206-11.
14. Herrmann MA, Hay ID, Bartelt-DH J, Ritland SR, Dahl RJ, Grant CS, et al. Cytogenetic and molecular genetic studies of follicular and papillary thyroid cancers. JClinInvest. 1991;88(5):1596-604.
15. Franceschi S, Talamini R, Fassina A, Bidoli E. Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. Tumori. 1990;76(4):331-8.
16. Sozzi G, Bongarzone I, Miozzo M, Borrello MG, Blutti MG, Pilotti S, et al. A t(10;17) translocation creates the RET/PTC2 chimeric transforming sequence in papillary thyroid carcinoma. Genes ChromosomesCancer. 1994;9(4):244-50.
17. Williams ED. The epidemiology of thyroid cancer. AnnRadiolParis. 1977;20(8):722-4.
18. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer OJ, Saravia DE, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. Acta EndocrinolCopenh. 1985;108(1):55-60.
19. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. EndocrinolMetabClinNorth Am. 1995;24(4):761-801.
20. Pilotti S, Collini P, Mariani L, Placucci M, Bongarzone I, Vigneri P, et al. Insular carcinoma: a distinct de novo entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. AmJSurgPathol. 1997;21(12):1466-73.

21. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. AmJSurgPathol. 2007;31(8):1256-64.
22. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, Madsen M, Stochholm K, Poulsen PL, et al. Incidence and prevalence of multiple endocrine neoplasia 2B in Denmark: a nationwide study. Endocr Relat Cancer. 2017.
23. Mirian C, Gronhoj C, Jensen DH, Jakobsen KK, Karnov K, Jensen JS, et al. Trends in thyroid cancer: Retrospective analysis of incidence and survival in Denmark 1980-2014. Cancer Epidemiol. 2018;55:81-7.
24. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2015.
25. Hedinger C. Histological typing of thyroid tumours. Second edition ed. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer Verlag; 1988 1988.
26. Demeter JG, De JS, Lawrence AM, Paloyan E. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. Surgery. 1991;110(6):956-61.
27. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. Cancer. 1990;66(2):321-30.
28. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, Stochholm K, Poulsen PL, Rasmussen AK, et al. Survival and Long-Term Biochemical Cure in Medullary Thyroid Carcinoma in Denmark 1997-2014: A Nationwide Study. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2019;29(3):368-77.
29. Godballe C, Asschenfeldt P, Jorgensen KE, Bastholt L, Clausen PP, Hansen TP, et al. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinomas: p53 expression is a significant indicator of prognosis. Laryngoscope. 1998;108(2):243-9.
30. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van GH, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. EurJCancer. 1979;15(8):1033-41.
31. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery. 1988;104(6):947-53.
32. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery. 1987;102(6):1088-95.
33. Godballe C. Thyroid carcinoma: Clinical aspects and prognostic factors in a Danish series: Faculty of Health Sciences, Odense University, Denmark; 1998.
34. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. JClinEndocrinolMetab. 1990;71(2):414-24.
35. Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, Overgaard J, Pedersen HB, Hahn CH, et al. Papillary Thyroid Carcinoma in Denmark, 1996-2008: Outcome and Evaluation of Established Prognostic Scoring Systems in a Prospective National Cohort. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2014.
36. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4 ed: IARC: Lyon; 2017.
37. Livolsi VA. Surgical pathology of the thyroid. Major problems in pathology. Philadelphia: WB Saunders Co; 1990.
38. Evans HL. Follicular neoplasms of the thyroid. A study of 44 cases followed for a minimum of 10 years, with emphasis on differential diagnosis. Cancer. 1984;54(3):535-40.
39. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. SeminDiagnPathol. 1985;2(2):101-22.

40. Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. AmJSurgPathol. 1986;10(4):246-55.
41. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma". AmJSurgPathol. 1984;8(9):655-68.
42. Harach HR, Bergholm U. Medullary (C cell) carcinoma of the thyroid with features of follicular oxyphilic cell tumours. Histopathology. 1988;13(6):645-56.
43. Civantos F, Albores SJ, Nadji M, Morales AR. Clear cell variant of thyroid carcinoma. AmJSurgPathol. 1984;8(3):187-92.
44. Schroder S, Bocker W. Clear-cell carcinomas of thyroid gland: a clinicopathological study of 13 cases. Histopathology. 1986;10(1):75-89.
45. Londero SC, Godballe C, Krogdahl A, Bastholt L, Specht L, Sorensen CH, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: is the immunohistochemical expression of cyclin D1 or galectin-3 in primary tumour an indicator of metastatic disease? Acta Oncol. 2008;47(3):451-7.
46. Hubert-JP J, Kiernan PD, Beahrs OH, McConahey WM, Woolner LB. Occult papillary carcinoma of the thyroid. ArchSurg. 1980;115(4):394-8.
47. Strate SM, Lee EL, Childers JH. Occult papillary carcinoma of the thyroid with distant metastases. Cancer. 1984;54(6):1093-100.
48. Schroder S, Bocker W, Dralle H, Kortmann KB, Stern C. The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid. A morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma. Cancer. 1984;54(1):90-3.
49. Chem KT, Rosai J. Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. AmJSurgPathol. 1977;1(2):123-30.
50. Rosai J, Zampi G, Carcangiu ML. Papillary carcinoma of the thyroid. A discussion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant. AmJSurgPathol. 1983;7(8):809-17.
51. Albores SJ, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. HumPathol. 1991;22(12):1195-205.
52. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases [see comments]. AmJSurgPathol. 1989;13(12):1041-9.
53. Schroder S, Bay V, Dumke K, Kremens B, Muller GH, Bocker W, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. S-100 protein immunocytochemistry and prognosis [see comments]. Virchows ArchAPatholAnatHistopathol. 1990;416(4):367-71.
54. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. AmJSurgPathol. 1988;12(1):22-7.
55. Fonseca E, Sobrinho SM. Diagnostic problems in differentiated carcinomas of the thyroid. PatholResPract. 1995;191(4):318-31.
56. Ostrowski ML, Merino MJ. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a reassessment and immunohistochemical study with comparison to the usual type of papillary carcinoma of the thyroid. AmJSurgPathol. 1996;20(8):964-74.
57. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Hum Pathol. 2007;38(2):212-9.
58. Evans HL. Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. AmJClinPathol. 1986;85(1):77-80.
59. Sobrinho SM, Nesland JM, Johannessen JV. Columnar-cell carcinoma. Another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. AmJClinPathol. 1988;89(2):264-7.
60. Reinke RH, Larsen SR, Mathiesen JS, Godballe C, Londero SC. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features is Rare: A Population Based Study of Incidence. Head Neck Pathol. 2020;14(1):144-9.

61. DeLellies RA, Lloyd RV, Heitz PU. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs - WHO classification of tumours. Third ed: IARC; 2004 2004.
62. Bussolati G, Papotti M, Pagani A. Diagnostic problems in medullary carcinoma of the thyroid. PatholResPract. 1995;191(4):332-44.
63. Bergholm U, Adami HO, Auer G, Bergstrom R, Backdahl M, Grimelius L, et al. Histopathologic characteristics and nuclear DNA content as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma. A nationwide study in Sweden. The Swedish MTC Study Group. Cancer. 1989;64(1):135-42.
64. Hazard JB. The C cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A review. AmJPathol. 1977;88(1):213-50.
65. Schroder S, Bocker W, Baisch H, Burk CG, Arps H, Meiners I, et al. Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content. Cancer. 1988;61(4):806-16.
66. Beerman H, Rigaud C, Bogomoletz WV, Hollander H, Veldhuizen RW. Melanin production in black medullary thyroid carcinoma (MTC). Histopathology. 1990;16(3):227-33.
67. Eusebi V, Damiani S, Riva C, Lloyd RV, Capella C. Calcitonin free oat-cell carcinoma of the thyroid gland. Virchows ArchAPatholAnatHistopathol. 1990;417(3):267-71.
68. Landon G, Ordonez NG. Clear cell variant of medullary carcinoma of the thyroid. HumPathol. 1985;16(8):844-7.
69. Ljungberg O, Bondeson L, Bondeson AG. Differentiated thyroid carcinoma, intermediate type: a new tumor entity with features of follicular and parafollicular cell carcinoma. HumPathol. 1984;15(3):218-28.
70. Livolsi VA. Mixed thyroid carcinoma: a real entity? LabInvest. 1987;57(3):237-9.
71. Franssila KO, Harach HR, Wasenius VM. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. Histopathology. 1984;8(5):847-60.
72. Katoh R, Sugai T, Ono S, Takayama K, Tomichi N, Kurihara H, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland. Cancer. 1990;65(9):2020-7.
73. Wenig BM, Adair CF, Heffess CS. Primary mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland: a report of six cases and a review of the literature of a follicular epithelial-derived tumor [see comments]. HumPathol. 1995;26(10):1099-108.
74. Simpson WJ, Carruthers J. Squamous cell carcinoma of the thyroid gland. AmJSurg. 1988;156(1):44-6.
75. Korovin GS, Kuriloff DB, Cho HT, Sobol SM. Squamous cell carcinoma of the thyroid: a diagnostic dilemma. AnnOtolRhinolLaryngol. 1989;98(1 Pt 1):59-65.
76. Zahradka W, Spiesecke B. [Primary squamous cell cancer of the thyroid]
Primares Plattenepithelkarzinom der Schilddruse. ZGesamte InnMed. 1989;44(18):562-3.
77. Williams ED. Malignant lymphoma of the thyroid. ClinEndocrinolMetab. 1981;10(2):379-89.
78. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. NEnglJMed. 1985;312(10):601-4.
79. Harrison DF. Thyroid gland in the management of laryngopharyngeal cancer. ArchOtolaryngol. 1973;97(4):301-2.
80. Matias-Guiu X, LaGuette J, Puras-Gil AM, Rosai J. Metastatic neuroendocrine tumors to the thyroid gland mimicking medullary carcinoma: a pathologic and immunohistochemical study of six cases. AmJSurgPathol. 1997;21(7):754-62.
81. Control TUfIC. The Union for International Cancer Control, TNM Classification of Malignant Tumours, Eighth Edition [Internet]. 2017 [cited 2017 July 17]. Eight:[Available from: http://www.uicc.org.
82. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med. 2004;351(17):1764-71.
83. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev. 2003;24(1):102-32.
84. King AD, Ahuja AT, To EW, Tse GM, Metreweli C. Staging papillary carcinoma of the thyroid: magnetic resonance imaging vs ultrasound of the neck. Clin Radiol. 2000;55(3):222-6.

85. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. Arch Surg. 2006;141(5):489-94; discussion 94-6.
86. Gonzalez HE, Cruz F, O'Brien A, Goni I, Leon A, Claure R, et al. Impact of preoperative ultrasonographic staging of the neck in papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;133(12):1258-62.
87. Paschke R, Hegedus L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. Nature reviews Endocrinology. 2011;7(6):354-61.
88. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2009;19(11):1167-214.
89. de Cos Escuin JS, Menna DM, Gonzalez MA, Quirantes JZ, Vicente CD, Calvo MC. [Silent brain metastasis in the initial staging of lung cancer: evaluation by computed tomography and magnetic resonance imaging]. Archivos de bronconeumologia. 2007;43(7):386-91.
90. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(4):1364-9.
91. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(11):4278-81.
92. Watkinson JC, Franklyn JA, Olliff JF. Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2006;16(2):187-94.
93. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. World J Surg. 2008;32(7):1552-8.
94. Kabala JE. Computed tomography and magnetic resonance imaging in diseases of the thyroid and parathyroid. Eur J Radiol. 2008;66(3):480-92.
95. Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2008;18(4):411-8.
96. Kaplan SL, Mandel SJ, Muller R, Baloch ZW, Thaler ER, Loevner LA. The role of MR imaging in detecting nodal disease in thyroidectomy patients with rising thyroglobulin levels. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30(3):608-12.
97. Haugen BRM, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2015.
98. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2012;22(9):926-30.
99. Sohn SY, Choi JY, Jang HW, Kim HJ, Jin SM, Kim SW, et al. Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2013;23(6):741-7.

100. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, Stochholm K, Poulsen PL, Rasmussen AK, et al. Completeness of RET testing in patients with medullary thyroid carcinoma in Denmark 1997-2013: a nationwide study. Clin Epidemiol. 2019;11:93-9.
101. Are C, Hsu JF, Schoder H, Shah JP, Larson SM, Shaha AR. FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation? Ann Surg Oncol. 2007;14(1):239-47.
102. Kim TY, Kim WB, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK. 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. Laryngoscope. 2005;115(6):1074-8.
103. de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, Mudde AH, Bleeker-Rovers CP, Corstens FH, et al. 18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. J Nucl Med. 2006;47(5):770-5.
104. Hales NW, Krempl GA, Medina JE. Is there a role for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in cytologically indeterminate thyroid nodules? Am J Otolaryngol. 2008;29(2):113-8.
105. Nguyen TT, Lange NGE, Nielsen AL, Thomassen A, Dossing H, Godballe C, et al. PET/CT and prediction of thyroid cancer in patients with follicular neoplasm or atypia. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275(8):2109-17.
106. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedus L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2012;22(9):918-25.
107. Abdel-Halim CN, Rosenberg T, Bjorndal K, Madsen AR, Jakobsen J, Dossing H, et al. Risk of Malignancy in FDG-Avid Thyroid Incidentalomas on PET/CT: A Prospective Study. World J Surg. 2019;43(10):2454-8.
108. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. Eur J Surg Oncol. 2018;44(3):307-15.
109. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. Head Neck. 2011;33(5):645-9.
110. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;136(11):1055-61.
111. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol. 2005;12(1):81-9.
112. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. Ann Surg. 2014;260(4):601-5; discussion 5-7.
113. Vasileiadis I, Boutzios G, Karalaki M, Misiakos E, Karatzas T. Papillary thyroid carcinoma of the isthmus: Total thyroidectomy or isthmusectomy? Am J Surg. 2018;216(1):135-9.
114. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. JAMA Oncol. 2016;2(8):1023-9.
115. Rosario PW, Mourao GF. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a review for clinicians. Endocr Relat Cancer. 2019;26(5):R259-R66.
116. Randolph GW. Surgery of the thyroid and parathyroid glands: Sunders, Elsvier; 2003 2003.
117. Batsakis JG. Laryngeal involvement by thyroid disease. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1987;96(6):718-9.
118. Shin DH, Mark EJ, Suen HC, Grillo HC. Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: a clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. Hum Pathol. 1993;24(8):866-70.

119. 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(6):1050-7.
120. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. Cancer. 1993;72(9):2680-5.
121. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. Cancer. 2004;100(5):950-7.
122. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Paris: Éditions Nucléon; 2003 2003.
123. Eszlinger M, Hegedus L, Paschke R. Ruling in or ruling out thyroid malignancy by molecular diagnostics of thyroid nodules. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2014;28(4):545-57.
124. Egset AV, Holm C, Larsen SR, Nielsen SH, Bach J, Helweg-Larsen JP, et al. Risk of malignancy in fine-needle aspiration biopsy in patients with thyroid nodules. Dan Med J. 2017;64(2).
125. Sampson RJ, Oka H, Key CR, Buncher CR, Iijima S. Metastases from occult thyroid carcinoma. An autopsy study from Hiroshima and Nagasaki, Japan. Cancer. 1970;25(4):803-11.
126. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno BG, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience [see comments]. Cancer. 1998;83(3):553-9.
127. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Mochizuki Y, Nakayama I. Prognosis of minute carcinoma of thyroid. Follow-up study of 49 patients. Acta PatholJpn. 1986;36(10):1469-75.
128. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of (131)I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2019;29(4):461-70.
129. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(10):1941-59.
130. Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. Pharmacol Ther. 2012;135(3):355-70.
131. Wartofsky L, Van Nostrand D. Radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer. Endocrine. 2012;42(3):506-13.
132. Rodriguez JD, Kirk D, Benefield T, Maygarden SJ, Pou K, Kim LT, et al. Outcome of radioiodine therapy in thyroid cancer patients with recent contrasted computed tomography. Nuclear medicine communications. 2020;41(3):228-34.
133. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with 131I 3.0. J Nucl Med. 2012;53(10):1633-51.
134. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2006;154(6):787-803.
135. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2009;160(3):431-6.
136. Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, Martorella AJ, Larson SM, Grewal RK, et al. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. J Nucl Med. 2008;49(5):764-70.
137. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med. 2012;366(18):1663-73.

138. Giovanella L, Duntas LH. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: pros and cons. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2019;181(4):R133-R45.
139. Maffioli L, Florimonte L, Fugazzola L, Banti E, Bagnasco M, Dottorini ME, et al. The widened use of exogenous stimulation with recombinant human TSH to treat metastatic thyroid carcinoma in Italy. The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine. 2012;56(5):476-84.
140. Piccardo A, Puntoni M, Ferrarazzo G, Foppiani L, Bottoni G, Altrinetti V, et al. Could short thyroid hormone withdrawal be an effective strategy for radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer patients? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(7):1218-23.
141. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med. 2012;366(18):1674-85.
142. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(1):44-51.
143. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(8):618-26.
144. Lee SW, Lee J, Lee HJ, Seo JH, Kang SM, Bae JH, et al. Enhanced scintigraphic visualization of thyroglossal duct remnant during hypothyroidism after total thyroidectomy: prevalence and clinical implication in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2007;17(4):341-6.
145. Lee M, Lee YK, Jeon TJ, Chang HS, Kim BW, Lee YS, et al. Frequent visualization of thyroglossal duct remnant on post-ablation 131I-SPECT/CT and its clinical implications. Clin Radiol. 2015;70(6):638-43.
146. Rosario PW, Furtado Mde S, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Value of diagnostic radioiodine whole-body scanning after initial therapy in patients with differentiated thyroid cancer at intermediate and high risk for recurrence. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2012;22(11):1165-9.
147. Lang BH, Wong IO, Wong KP, Cowling BJ, Wan KY. Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. Surgery. 2012;151(6):844-50.
148. Schroeder T, Kuendgen A, Kayser S, Kroger N, Braulke F, Platzbecker U, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine. Haematologica. 2012;97(2):206-12.
149. Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. ClinEndocrinolMetab. 1980;9(2):383-404.
150. Ceccarelli C, Canale D, Vitti P. Radioactive iodine (131I) effects on male fertility. Curr Opin Urol. 2008;18(6):598-601.
151. Sawka AM, Lea J, Alshehri B, Straus S, Tsang RW, Brierley JD, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. Clinical endocrinology. 2008;68(4):610-7.
152. Wu JX, Young S, Ro K, Li N, Leung AM, Chiu HK, et al. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2015;25(1):133-8.
153. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. Clinical endocrinology. 2008;69(3):479-90.

154. Yaish I, Azem F, Gutfeld O, Silman Z, Serebro M, Sharon O, et al. A Single Radioactive Iodine Treatment Has a Deleterious Effect on Ovarian Reserve in Women with Thyroid Cancer: Results of a Prospective Pilot Study. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2018;28(4):522-7.
155. Acibucu F, Acibucu DO, Akkar OB, Dokmetas HS. Evaluation of Ovarian Reserve with AMH Level in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer Receiving Radioactive Iodine Ablation Treatment. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2016;124(10):593-6.
156. Kim HO, Lee K, Lee SM, Seo GH. Association Between Pregnancy Outcomes and Radioactive Iodine Treatment After Thyroidectomy Among Women With Thyroid Cancer. JAMA Intern Med. 2019.
157. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbe M, Ceccarelli C, et al. Therapeutic administration of 131I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. J Nucl Med. 2008;49(5):845-52.
158. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. ClinEndocrinol(Oxf). 2002;56(6):755-8.
159. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. JNuclMed. 1994;35(9):1418-22.
160. Esfahani AF, Eftekhari M, Zenooz N, Saghari M. Gonadal function in patients with differentiated thyroid cancer treated with (131)I. Hell J Nucl Med. 2004;7(1):52-5.
161. Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Borges MA, Guimaraes VC, et al. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2006;16(7):667-70.
162. Barwick TD, Dhawan RT, Lewington V. Role of SPECT/CT in differentiated thyroid cancer. Nuclear medicine communications. 2012;33(8):787-98.
163. Menges M, Uder M, Kuwert T, Schmidt D. 131I SPECT/CT in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Clin Nucl Med. 2012;37(6):555-60.
164. Zilioli V, Peli A, Panarotto MB, Magri G, Alkraisheh A, Wiefels C, et al. Differentiated thyroid carcinoma: Incremental diagnostic value of (131)I SPECT/CT over planar whole body scan after radioiodine therapy. Endocrine. 2017;56(3):551-9.
165. Yin Y, Mao Q, Chen S, Li N, Li X, Li Y. A Clinical Trial of Optimal Time Interval Between Ablation and Diagnostic Activity When a Pretherapy RAI Scanning Is Performed on Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. Medicine. 2015;94(31):e1308.
166. Lee JW, Lee SM, Lee DH, Kim YJ. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT concurrent with 131I therapy in intermediate-to-high-risk patients with differentiated thyroid cancer: dual-center experience with 286 patients. J Nucl Med. 2013;54(8):1230-6.
167. Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(6):874-80.
168. Giovanella L, Ceriani L, De Palma D, Suriano S, Castellani M, Verburg FA. Relationship between serum thyroglobulin and 18FDG-PET/CT in 131I-negative differentiated thyroid carcinomas. Head Neck. 2012;34(5):626-31.
169. Ozkan E, Soydal C, Araz M, Aras G, Ibis E. The additive clinical value of 18F-FDG PET/CT in defining the recurrence of disease in patients with differentiated thyroid cancer who have isolated increased antithyroglobulin antibody levels. Clin Nucl Med. 2012;37(8):755-8.
170. McLeod DSA, Zhang L, Durante C, Cooper DS. Contemporary Debates in Adult Papillary Thyroid Cancer Management. Endocr Rev. 2019;40(6):1481-99.
171. Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2013;23(10):1211-25.

172. Pedersen IB, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. Clinical endocrinology. 2003;58(1):36-42.
173. Bliddal S, Boas M, Hilsted L, Friis-Hansen L, Juul A, Larsen T, et al. Increase in thyroglobulin antibody and thyroid peroxidase antibody levels, but not preterm birth-rate, in pregnant Danish women upon iodine fortification. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2017;176(5):603-12.
174. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. JClinEndocrinolMetab. 1998;83(4):1121-7.
175. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. European thyroid journal. 2013;2(3):147-59.
176. Leboulleux S, El Bez I, Borget I, Elleuch M, Deandreis D, Al Ghuzlan A, et al. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2012;22(8):832-8.
177. Ranade R, Kand P, Basu S. Value of 18F-FDG PET negativity and Tg suppressibility as markers of prognosis in patients with elevated Tg and 131I-negative differentiated thyroid carcinoma (TENIS syndrome). Nuclear medicine communications. 2015;36(10):1014-20.
178. Kist JW, de Keizer B, van der Vlies M, Brouwers AH, Huysmans DA, van der Zant FM, et al. 124I PET/CT to Predict the Outcome of Blind 131I Treatment in Patients with Biochemical Recurrence of Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Diagnostic Cohort Study (THYROPET). J Nucl Med. 2016;57(5):701-7.
179. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(4):1447-63.
180. Clark OH. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. World JSurg. 1981;5(1):39-47.
181. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 1998;8(9):737-44.
182. Brandt F, Almind D, Christensen K, Green A, Brix TH, Hegedus L. Excess mortality in hyperthyroidism: the influence of preexisting comorbidity and genetic confounding: a danish nationwide register-based cohort study of twins and singletons. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(11):4123-9.
183. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(7):2372-82.
184. Laulund AS, Nybo M, Brix TH, Abrahamsen B, Jorgensen HL, Hegedus L. Duration of thyroid dysfunction correlates with all-cause mortality. the OPENTHYRO Register Cohort. PLoS One. 2014;9(10):e110437.
185. Abrahamsen B, Jorgensen HL, Laulund AS, Nybo M, Brix TH, Hegedus L. Low Serum Thyrotropin Level and Duration of Suppression as a Predictor of Major Osteoporotic Fractures-The OPENTHYRO Register Cohort. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2014;29(9):2040-50.
186. Fiorini G, Zullo A, Castelli V, Lo Re G, Holton J, Vaira D. Role of Helicobacter pylori infection in the thyroid diseases. J Gastrointestin Liver Dis. 2013;22(3):261-3.

187. Kouloulias V, Tolia M, Tsoukalas N, Papaloucas C, Pistevou-Gombaki K, Zygogianni A, et al. Is there any potential clinical impact of serum phosphorus and magnesium in patients with lung cancer at first diagnosis? A multi-institutional study. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(1):77-81.
188. Jensen PV, Jelstrup SM, Homoe P. Long-term outcomes after total thyroidectomy. Dan Med J. 2015;62(11):A5156.
189. Harmer CL. External beam radiotherapy for thyroid cancer. AnnRadiolParis. 1977;20(8):791-800.
190. Sheline GE, Galante M, Lindsay S. Radiation therapy in the control of persistent thyroid cancer. AmJRoentgenolRadiumTherNuclMed. 1966;97(4):923-30.
191. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. Cancer. 1985;55(9 Suppl):2062-71.
192. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Muller SP, Stuben G, Sauerwein W, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). Cancer. 1996;77(1):172-80.
193. Mangoni M, Gobitti C, Autorino R, Cerizza L, Furlan C, Mazzarotto R, et al. External beam radiotherapy in thyroid carcinoma: clinical review and recommendations of the AIRO "Radioterapia Metabolica" Group. Tumori. 2017;103(2):114-23.
194. Brierley JD. Update on external beam radiation therapy in thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(8):2289-95.
195. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015;372(7):621-30.
196. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. (0).
197. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2012;13(9):897-905.
198. Tolia M, Zygogianni A, Kouvaris JR, Meristoudis C, Margari N, Karakitsos P, et al. The key role of bisphosphonates in the supportive care of cancer patients. Anticancer Res. 2014;34(1):23-37.
199. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse S, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010 2013 [Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/.
200. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. J Surg Res. 2009;156(1):167-72.
201. Wu XC, Chen VW, Steele B, Roffers S, Klotz JB, Correa CN, et al. Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992-1997. J Adolesc Health. 2003;32(6):405-15.
202. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2015;25(7):716-59.
203. Biko J, Reiners C, Kreissl MC, Verburg FA, Demidchik Y, Drozd V. Favourable course of disease after incomplete remission on (131)I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38(4):651-5.
204. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. JClinEndocrinolMetab. 2008;93(2):504-15.
205. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. World J Surg. 2010;34(6):1192-202.
206. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. Endocr Relat Cancer. 2005;12(4):773-803.

207. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, Stochholm K, Poulsen PL, Rasmussen AK, et al. Incidence and prevalence of sporadic and hereditary MTC in Denmark 1960-2014: a nationwide study. Endocr Connect. 2018;7(6):829-39.
208. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. Nature reviews Endocrinology. 2016;12(4):192-202.
209. Andersen PH, Kroustrup JP, Feldt-Rasmussen UF, Hangaard J, Brixen K. Multipel endokrin neoplasi. København; 2002 2002.
210. American Thyroid Association Guidelines Task F, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2009;19(6):565-612.
211. Eng C, Smith DP, Mulligan LM, Nagai MA, Healey CS, Ponder MA, et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. HumMolGenet. 1994;3(2):237-41.
212. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. HumMolGenet. 1993;2(7):851-6.
213. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma [see comments]. Nature. 1994;367(6461):375-6.
214. Lips CJ, Landsvater RM, Hoppener JW, Geerdink RA, Blijham G, van VJ, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A [see comments]. NEnglJMed. 1994;331(13):828-35.
215. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. JClinEndocrinolMetab. 2001;86(12):5658-71.
216. Ingerslev HJ, Degn B, Hnida C, Diemer T, Petersen MB, Olesen TN, et al. [Preimplantation genetic diagnosis]. Ugeskr Laeger. 2018;180(14).
217. Wurgler Hansen A, Sonderberg Roos LK, Lossl K, Godballe C, Mathiesen JS. Preimplantation Genetic Testing of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:572151.
218. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Auperin A, Dromain C, Chami L, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(11):4185-90.
219. Treglia G, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. The 2015 Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the "evidence-based" refusal to endorse them by EANM due to the "not evidence-based" marginalization of the role of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(8):1486-90.
220. Brammen L, Niederle MB, Riss P, Scheuba C, Selberherr A, Karanikas G, et al. Medullary Thyroid Carcinoma: Do Ultrasonography and F-DOPA-PET-CT Influence the Initial Surgical Strategy? Ann Surg Oncol. 2018;25(13):3919-27.
221. Beheshti M, Pocher S, Vali R, Waldenberger P, Broinger G, Nader M, et al. The value of 18F-DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with 18F-FDG PET-CT. Eur Radiol. 2009;19(6):1425-34.
222. Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, Mihailovic J, Verburg FA, Luster M. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47(1):61-77.
223. Treglia G, Giovanella L. (18)F-Fluoride ((18)F-NaF) PET/CT in medullary thyroid carcinoma: far from evidence, far from guidelines! Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47(3):527-8.
224. Castroneves LA, Coura Filho G, de Freitas RMC, Salles R, Moyses RA, Lopez RVM, et al. Comparison of 68Ga PET/CT to Other Imaging Studies in Medullary Thyroid Cancer: Superiority in Detecting Bone Metastases. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(9):3250-9.
225. Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. Thyroid. 1995;5(5):407-24.

226. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. Endocr J. 2020;67(7):669-717.
227. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2009;19(6):565-612.
228. Machens A, Dralle H. Surgical Treatment of Medullary Thyroid Cancer. Recent Results Cancer Res. 2015;204:187-205.
229. Fersht N, Vini L, A'Hern R, Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2001;11(12):1161-8.
230. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. Thyroid. 1996;6(4):305-10.
231. Nguyen TD, Chassard JL, Lagarde P, Cutuli B, Le Fur R, Reme-Saumon M, et al. Results of postoperative radiation therapy in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective study by the French Federation of Cancer Institutes--the Radiotherapy Cooperative Group. RadiotherOncol. 1992;23(1):1-5.
232. Treglia G, Rufini V, Salvatori M, Giordano A, Giovanella L. PET Imaging in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma. International journal of molecular imaging. 2012;2012:324686.
233. Treglia G, Cocciolillo F, Di Nardo F, Poscia A, de Waure C, Giordano A, et al. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: a meta-analysis. Acad Radiol. 2012;19(10):1290-9.
234. Schutz F, Lautenschlager C, Lorenz K, Haerting J. Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. European thyroid journal. 2018;7(1):13-20.
235. Romero-Lluch AR, Cuenca-Cuenca JI, Guerrero-Vazquez R, Martinez-Ortega AJ, Tirado-Hospital JL, Borrego-Dorado I, et al. Diagnostic utility of PET/CT with (18)F-DOPA and (18)F-FDG in persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma: the importance of calcitonin and carcinoembryonic antigen cutoff. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(12):2004-13.
236. Sesti A, Mayerhoefer M, Weber M, Anner P, Wadsak W, Dudczak R, et al. Relevance of calcitonin cut-off in the follow-up of medullary thyroid carcinoma for conventional imaging and 18-fluorine-fluorodihydroxyphenylalanine PET. Anticancer Res. 2014;34(11):6647-54.
237. Archier A, Heimburger C, Guerin C, Morange I, Palazzo FF, Henry JF, et al. (18)F-DOPA PET/CT in the diagnosis and localization of persistent medullary thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(6):1027-33.
238. Terroir M, Caramella C, Borget I, Bidault S, Dromain C, El Farsaoui K, et al. F-18-Dopa Positron Emission Tomography/Computed Tomography Is More Sensitive Than Whole-Body Magnetic Resonance Imaging for the Localization of Persistent/Recurrent Disease of Medullary Thyroid Cancer Patients. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2019;29(10):1457-64.
239. Treglia G, Castaldi P, Villani MF, Perotti G, de Waure C, Filice A, et al. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39(4):569-80.
240. Treglia G, Villani MF, Giordano A, Rufini V. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a meta-analysis. Endocrine. 2012;42(3):535-45.
241. Verbeek HH, Plukker JT, Koopmans KP, de Groot JW, Hofstra RM, Muller Kobold AC, et al. Clinical relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. J Nucl Med. 2012;53(12):1863-71.

242. Trimboli P, Crescenzi A, Saggiorato E, Treglia G, Giovanella L. Novel acquisitions in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. Minerva Endocrinol. 2017;42(3):238-47.
243. Salavati A, Puranik A, Kulkarni HR, Budiawan H, Baum RP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) of Medullary and Nonmedullary Thyroid Cancer Using Radiolabeled Somatostatin Analogues. Semin Nucl Med. 2016;46(3):215-24.
244. Gimm O, Ukkat J, Dralle H. Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. World JSurg. 1998;22(6):562-7.
245. Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clark OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. ArchSurg. 2000;135(8):895-901.
246. Moley JF, Dilley WG, Debenedetti MK. Improved results of cervical reoperation for medullary thyroid carcinoma. AnnSurg. 1997;225(6):734-40.
247. Rowland KJ, Jin LX, Moley JF. Biochemical cure after reoperations for medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2015;22(1):96-102.
248. Gimm O, Dralle H. Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumor stage-oriented approach justified? Surgery. 1997;122(6):1124-30.
249. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF, Group GTES. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):6077-84.
250. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Auperin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2008;158(2):239-46.
251. Hvilsom GB, Londero SC, Hahn CH, Schytte S, Pedersen HB, Christiansen P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma in Denmark 1996-2012: A national prospective study of 219 patients. Cancer Epidemiol. 2018;53:65-71.
252. Sugino K, Ito K, Mimura T, Nagahama M, Fukunari N, Kubo A, et al. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. Surgery. 2002;131(3):245-8.
253. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2012;22(11):1104-39.
254. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2000;10(7):587-94.
255. Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M, Uruno T, Miya A, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2010;20(1):7-14.
256. Bhatia A, Rao A, Ang KK, Garden AS, Morrison WH, Rosenthal DI, et al. Anaplastic thyroid cancer: Clinical outcomes with conformal radiotherapy. Head Neck. 2010;32(7):829-36.
257. Eckhardt S, Hoffmann S, Damanakis AI, Di Fazio P, Pfestroff A, Luster M, et al. Individualized multimodal treatment strategy for anaplastic thyroid carcinoma-Case report of long-term remission and review of literature. Int J Surg Case Rep. 2016;25:174-8.
258. Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, Chayahara N, Nakano K, Inagaki L, et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. Front Oncol. 2017;7:25.
259. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. BMC health services research. 2004;4(1):38.
260. Swiglo BA, Murad MH, Schunemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the

grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(3):666-73.
261. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(3):1107-11.
262. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(8):3668-73.
263. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(10):5566-75.
264. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P, et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 1st Part: Assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity. Ann Biol Clin (Paris). 1996;54(10-11):337-42.
265. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P, et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 2nd Part: Physicochemical characterization and certification. Ann Biol Clin (Paris). 1996;54(10-11):343-8.
266. Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, et al. Thyroglobulin autoantibodies as surrogate biomarkers in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. Curr Med Chem. 2014;21(32):3687-92.

5. Metode

Arbejdsgruppen har været stærkt inspireret af guidelines fra American Thyroid Association – ATA (http://www.thyroid.org/), som den 2. maj 2014 blev præsenteret i en foreløbig revideret version af Prof. Martin Schlumberger ved et møde i Odense. Arbejdsgruppen besluttede at lægge sig tæt op ad ATA-guidelines og støtte sig til den evidensvurdering, som er foretaget i dette regi (24, 97). I vurderingen af retningslinjen bør det haves for øje at de fleste europæiske lande inkl. Danmark har lavere jodindtagelse end den amerikanske befolkning, hvilket påvirker mange af de evidens baserede rekommandationer.

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

Litteraturen i ATA-guidelines er evalueret i henhold til Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system (GRADE) (259, 260). Den danske oversættelse fra Sundhedsstyrelsen (www.sst.dk) er præsenteret i tabel I. Evidens niveauet, markeret med symbolet "⊕", er i videst muligt omfang overført fra ATA-guidelines og ellers fra vurdering af anden litteratur. Arbejdsgruppens anbefalinger, markeret ved "↑", angiver styrken af den danske arbejdsgruppes anbefalinger, der i de fleste tilfælde afspejler ATA-gruppens.

Figur 16: Oversigt over anvendt graduering af evidens - GRADE

EVIDENS OG ANBEFALING **Evidensens kvalitet – de fire niveauer**	Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: www.gradeworkinggroup.org **Høj (⊕⊕⊕⊕)** Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt. **Moderat (⊕⊕⊕)** Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes. **Lav (⊕⊕)** Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt. **Meget lav (⊕)** Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Anbefalingens styrke	**Stærk anbefaling for ↑↑** Arbejdsgruppen giver en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne. **Svag/betinget anbefaling for ↑** Arbejdsgruppen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. **Svag/betinget anbefaling imod ↓** Arbejdsgruppen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre. **Stærk anbefaling imod ↓↓** Arbejdsgruppen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nytteløs. **God praksis √** God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

Retningslinjen har været i høring i Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Thyroidea Selskab, Dansk Selskab for Otolaryngologi – Hoved & Halskirurgi, Dansk Selskab for Hoved- og Halskirurgi, Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, Dansk Patologiselskab, Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Radiologisk Selskab. På baggrund af tilbagemeldinger er der sket mindre justeringer i teksten og indføjelse af et afsnit om udredning af PET/CT-påvist fokal metabolisk hyperaktivitet i gl. thyroidea.

Retningslinjen er slutteligt drøftet og accepteret i DMCG for hovedhalskræft – DAHANCA den 10. februar 2022 og efterfølgende godkendt i RKKP.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Retningslinjen monitoreres med de kvalitetsfaktorer, der er aftalt i den Danske Hoved-Hals Cancer Gruppe (DAHANCA) og RKKP. Der er en række understøttende faktorer i DATHYRCA-delen af DAHANCA-Databasen, som også kan indgå ved behov.

Plan for audit og feedback

Der monitoreres på ovenstående kvalitetsindikatorer årligt med udgivelse af årsrapport fra DAHANCA. Data er tilgængelige for de behandlende afdelinger.

Der foretages løbende evaluering af retningslinjens indhold med justeringer ved behov. Dette skal indgå som fast punkt på dagsordenen på årligt møde i DATHYRCA-Gruppen. Ændringsforslag kan fremsendes til DAHANCA-Sekretariatet (dahanca@oncology.dk), som videreformidler informationen til formanden for DATHYRCA.

Retningslinjen er i sin nuværende udgave på dansk. Der overvejes oversættelse til engelsk i forbindelse med senere revision.

7. Bilag

Bilag 1 – Thyroglobulin (Tg)

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

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

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

Den første måling af S-Tg under levothyroxin behandling efter kirurgi anbefales først efter 6 måneder pga. af kontinuerlig gradvis destruktion af restvævet med frigørelse af Tg efter I-131 ablation og Tg's halveringstid (⊕⊕⊕;↑↑). Denne måling er ofte god prognostisk, selvom S-Tg fortsat kan være målelig op til 1 år efter behandlingen (174, 261, 262).

Derefter rekommanderes måling af S-Tg under TSH stimulation (for at reducere antallet af falsk negative udfald), enten ved at seponere levothyroxin forinden eller ved stimulation med recombinant humant TSH (rhTSH). Ved negativ helkropsskintigrafi og umåleligt S-Tg under TSH stimulation kan patienten overgå til langtidskontrol med måling af ustimuleret S-Tg og UL af halsen (263) (⊕⊕⊕;↑↑).

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

- Ablativ procedure (total vs. partiel thyroidektomi)
- Substitutionsterapi med LT4 (Eltroxin®/Euthyrox®/Medithyrox®) eller LT3 (Liothyronin®/Thybon®)
- Graden af substitutions/suppressionsbehandling (compliance, serum TSH)
- Tid efter behandling (operation, radiojod, genoptagelse af substitutions-behandling)
- Tilstedeværelse af TgAb (selv i små mængder) i serumprøven
- Metode til måling af S-Tg

- Metode til måling eller vurdering af tilstedeværelse af TgAb

Der anvendes i Danmark kun immunometriske metoder (IMA)(sandwich teknik med brug af to forskellige monoklonale antistoffer). Detektionsgrænsen opgivet af kit-firmaerne varierer mellem 0,2 og 0,8 µg/L. Kun de med lavest detektionsgrænse er tilstrækkeligt følsomme. Det lokale laboratorium bør undersøge den funktionelle sensitivitet, som bør være < 2 µg/L. Det anbefales at der anvendes et assay som er standardiseret med International Reference Preparation CRM 457 from EU Community Bureau of Reference (264, 265). Interassay variationen bør ikke overstige 17% målt over hele koncentrationsområdet over en periode på 6 – 12 måneder (typisk kontrolinterval for patienterne i langtidskontrol). Det anbefales at der over tid anvendes det samme laboratorium med samme analysemetode hos den enkelte patient (⊕⊕⊕;↑↑).

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

Koncentrationen af S-TgAb er tidligere anført som mulig surrogatmarkør, idet persisterende TgAb indicerer tilbageværende sygdom (www.nacb.org)(180). Antistof værdi korrelerer ikke til tumorbyrde, men ændringer i TgAb kan anvendes som en upræcis surrogatmarkør, hvor en klar stigning i TgAb udgør en risiko for recidiv af såvel benign som malignt thyroideavæv (266) (⊕⊕⊕;↑↑).

Et mål for tilstedeværelse af TgAb bør derfor udføres i relation til måling af S-Tg (⊕⊕⊕⊕;↑↑). Der foreligger dog aktuelt ikke en entydigt god metode til måling af TgAb. Et studie af Spencer et al. 2005 (263) sammenlignede 16 metoder til bestemmelse af TgAb (12 direkte og 4 Tg recovery tests). Alle TgAb metoder havde suboptimal sensitivitet. Direkte TgAb måling fandtes mere pålidelig end recovery-test, men TgAb status var kun konkordant i 65% af sera. Hos kun 4 af 42 patienter, som ved mindst en metode havde målelige TgAb, blev der konstateret tilstedeværelse af antistoffer målt med alle 12 direkte metoder (181). TgAb metoder bør være tilstrækkeligt følsomme og standardiseret over for International Reference Preparation MRC 65/93.

Der forestår således aktuelt et problem, idet mindst 20% af danske thyroideacancer patienter har målelige TgAb (alt efter hvilken metode der anvendes), hvor det samtidigt er usikkert om denne antistof-måling er udtryk for at der rent faktisk er forhøjet Tg. Aktuelt anbefales det, at man i opfølgningen er opmærksom på problemet og at tilstedeværelse af TgAb flere år efter ablation kan tages til indtægt for persisterende cancersygdom. Ifølge de Europæiske guidelines (134) bør disse monitoreres med periodisk diagnostisk I-131 (hvis muligt I-123 eller I- 124) TBS og UL af halsen (⊕⊕⊕;↑↑).

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

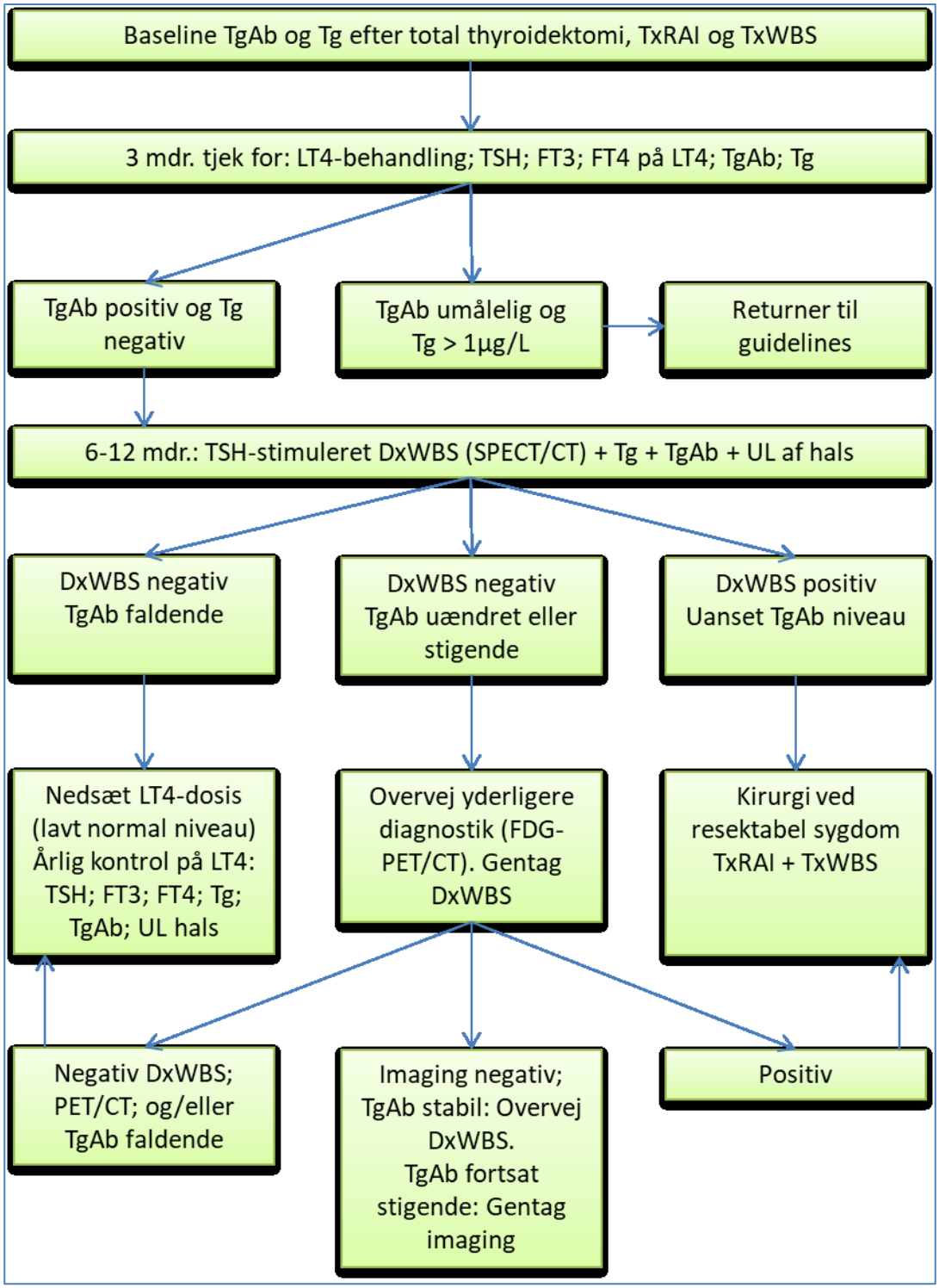
Konvertering fra TgAb positiv til TgAb negativ kan tages til indtægt for remission.

Ved ekstremt høje S-Tg koncentrationer kan i IMA metoder opstå et såkaldt 'hook' fænomen, dvs. koncentrationen måles fejlagtigt som meget lav eller umålelig. I situationer med mistanke om spredning eller

andre holdepunkter herfor og lavt S-Tg uden tilstedeværende TgAb bør prøven analyseres i fortyndinger af 1:100, 1:1.000 og 1:10.000 (aftales med det lokale laboratorium).

Flowchart til opfølgning ved tilstedeværelse af TgAb ses i Figur 17 (171).

Figur 17: Flowdiagram ved tilstedeværelse af thyroglobulin antistoffer (TgAb) modificeret efter Verbug et al.(171)



Bilag 2 - Anvendte forkortelser og betegnelser

Ablation	Fjernelse af resterende normalt thyroideavæv
AFLI	Atrieflimren
Aktivitetsmængde	Den indgivne mængde radioaktiv jod, enhed Bq (= Becquerel)
Antiemetisk	Mod kvalme
ATA	American Thyroid Association
Bq	Becquerel (1 Ci = 37 GBq = 37 · 109 Bq)
CTV	Clinical Target Volume – efter kirurgi – term ved beskrivelse af strålebehandling
Dosis	Den stråledosis et organ/region absorberer Enhed = Gy (=Gray)
DTC	Differentieret thyroideacancer (papillære og follikulære thyroideakarcinomer)
DxWBS	Helkropsskanning efter indgift af radioaktiv jod I diagnostisk dosis
FNA	Finnålsaspiration
GBq	Gigabequerel (1 Ci = 37 GBq = 37 · 109 Bq)
GTV	”Gross tumor volume” – term ved beskrivelse af strålebehandling
Gy	Gray – enhed for stråledosis
I-131	Radioaktiv isotop af jod som anvendes til terapi
IMRT	Intensitetsmoduleret radioterapi
LT3	L-trijod-thyronin, stofskiftehormon, typisk som tablet (Liothyronin®/Thybon®)
LT4	Levo-thyroxin, stofskiftehormon, typisk som tablet (Eltroxin®/Euthyrox®/Medithyrox®)
MTC	Medullær thyroideacancer
NIS	Natrium Iodid Symporter
PET	Positron emissions tomografi
PHEO	Fæokromocytom
PHPT	Primær hyperparathyroidisme

RET	Rearranged during Transfection
RFA	Radiofrekvensablation
rhTSH	Rekombinant humant thyroideastimulerende hormon
SPECT	Single-photon emission computed tomography
S-CEA	S-carcinoembryonalt antigen
S-Ctn	S-calcitonin
S-Tg	Serum thyroglobulin
S-TgAb	S-thyroglobulin-antistof
Stunning	Et begreb der i denne sammenhæng omfatter forbigående nedsat evne til optagelse af radiojod, typisk efter indtagelse af mindre dosis jod til diagnostisk jod-skanning
TSH	Thyroideastimulerende hormon
TxRAI	Behandling med radioaktivt jod, radiojodbehandling
TxWBS	Helkropsskanning efter indgift af radioaktiv jod I terapeutisk dosis
mU/L	Milliunits per liter
Withdrawal	Pausering med stofskiftemedicin for at opnå stigning i det genuine TSH-niveau
Xereostomi	Mundtørhed

8. Om denne kliniske retningslinje

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

Guidelines blev revideret i 2010 og blev omdøbt til " Kliniske retningslinjer for behandling af thyroideacancer i Danmark". I forbindelse med denne revision blev det besluttet, at retningslinjer for udredning af "knuden i gl. thyroidea" skulle varetages af Dansk Thyroideaselskab, der siden har overført opgaven til Dansk Endokrinologisk Selskab (DES NBV).

I 2015 blev endnu en revision af de nationale retningslinjer foretaget. Her var der fokus på tilnærmelse af de amerikanske thyroideacancer guidelines, som også sidenhen har været et pejlemærke for de danske.

Der er nu gået seks år siden sidste revision og tiden er inde til en ny. En arbejdsgruppe under DATHYRCA/DAHANCA påtog sig opgaven og har i løbet af 2021/2022 udarbejdet dette sæt retningslinjer. Fokus har været på deeskalering af behandlingen til differentierede thyroideakarcinomer. Endvidere har der efter ønske fra mange parter været fokus på national anbefaling til udredning af fokal metabolisk PET-aktivitet i gl. thyroidea. Der er foretaget en generel gennemarbejdning af eksisterende afsnit med tilføjelse af ny viden og tilsvarende justering af anbefalinger. Opbygningen med oversigtstabeller er bevaret og erstatter et "klassisk" resume.

Deltagere i arbejdsgruppen for 2022-revision

Medlemmer af arbejdsgruppe

NUKLEARMEDICIN OG IMAGING		
Helle Hendel*	Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin	Herlev
Peter Grupe	Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin	Odense
Peter Iversen	Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin	Aarhus
Charlotte Elberling Almasi	Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin	Aalborg
Lisbeth Høgedal	Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin	Odense
	Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin	
	Radiologi	
PATOLOGI		
Katalin Kiss*	Patologi	Rigshospitalet
Stine Rosenkilde Larsen	Patologi	Odense
Stine Horskær Madsen	Patologi	Aarhus
KIRURGI		
Stefano Londero*	HH-Kirurgi	Århus
Christoffer Holst Hahn	HH-Kirurgi	Rigshospitalet
Mikkel Kaltoft	HH-Kirurgi	Rigshospitalet
Henrik Baymler Pedersen	HH-Kirurgi	Aalborg
Sten Schytte	HH-Kirurgi	Aalborg
Jes Slot Mathiesen	HH-Kirurgi	Odense
ONKOLOGI		
Nicolaj Andreassen*	Onkologi	Aarhus
Jens Bentzen	Onkologi	Herlev
Lars Bastholt	Onkologi	Odense
Maria Andersen	Onkologi	Aalborg
Weronika Maria Szejniuk	Onkologi	Aalborg
Jørgen Johansen	Onkologi	Odense
Ruta Zukauskaite	Onkologi	Odense
Anni Linnet Nielsen	Onkologi	Herlev
Lise Højberg	Onkologi	Odense
ENDOKRINOLOGI		
Steen Bonnema*	Endokrinologi	Odense
Birte Nygaard	Endokrinologi	Herlev
Ulla Feldt-Rasmussen	Endokrinologi	Rigshospitalet
Eva Vang Ebbehøj	Endokrinologi	Aarhus
FORMAND FOR ARBEJDSGRUPPE		
Christian Godballe	HH-Kirurgi	Odense

* Tovholder for arbejdsgruppe