

REGIONALA VÅRDPROGRAM/RIKTLINJER 2005

Tyreoidcancer



ONKOLOGISKT CENTRUM
VÄSTRA SJUKVÅRDSREGIONEN

REGIONALA VÅRDPROGRAM 2005

Tyreoidcancer

ONKOLOGISKT CENTRUM
VÄSTRA SJUKVÅRDSREGIONEN

Här finner ni aktuella vårdprogram, riktlinjer och rapporter:

Onkologiskt centrum
Västra sjukvårdsregionen
Sahlgrenska Universitetssjukhus
413 45 GÖTEBORG

Tfn 031 - 343 90 60
Fax 031 - 20 92 50
ISSN: 1652-4977 - 9
E-post mail@oc.gu.se
Hemsida www.oc.gu.se

© Onkologiskt centrum, Västra sjukvårdsregionen

Onkologiskt centrum
Göteborg 2004

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

VÅRDPROGRAMGRUPP/ARBETSGRUPP.....	2
INLEDNING	3
NYHETER OCH KOSTNADER.....	3
VÅRDKEDJAN	4
PRIMÄRVÅRD	4
LÄNSSJUKVÅRD.....	4
REGIONSJUKVÅRD.....	4
EPIDEMIOLOGI	5
PATOLOGI.....	8
STADIEINDELNING	12
SYNPUNKTER ANGÅENDE MEDULLÄR TYREOIDEACANCER.....	14
SYNPUNKTER ANGÅENDE ANAPLASTISK TYREOIDEACANCER.....	15
UTREDNING OCH ÅTGÄRD/DIAGNOSTISKA METODER	16
ULTRALJUDSUNDERSÖKNING	16
RADIOLOGISKA UNDERSÖKNINGSMETODER.....	16
NUKLEARMEDICINSKA UNDERSÖKNINGSMETODER.....	17
KLINISK KEMISKA LABORATORIEMETODER	18
FLÖDESSHEMA.....	19
KIRURGISK BEHANDLING.....	20
STRATEGI.....	20
OPERATIONSTEKNIK.....	20
PARATYREOIDEA	21
POSTOPERATIVA KOMPLIKATIONER	22
RADIOJODBEHANDLING.....	24
BEHANDLINGSREKOMMENDATIONER FÖR ¹³¹ I BEHANDLING VID HÖGT DIFFERENTIERAD TYREOIDEACANCER ..	27
UPPFÖLJNING.....	28
FLÖDESSHEMA UPPFÖLJNING.....	29
EXTERN STRÅLBEHANDLING.....	30
RECIDIVUTREDNING	31
REFERENSER.....	33
BILAGA 1 KVALITETSREGISTERBLANKETT - ANMÄLAN	38
BILAGA 2 KVALITETSREGISTERBLANKETT - PAD.....	39
BILAGA 3 KVALITETSREGISTERBLANKETT - UPPFÖLJNING	40
BILAGA 4 ORDLISTA ÖVER FÖRKORTNINGAR, TERMER OCH BEGREPP:	41

Vårdprogramgrupp/arbetsgrupp

Prof. Håkan Ahlman		Kirurgkliniken, SU/Sahlgrenska
Öl. Stefan Ander	<i>Ordförande</i>	Kirurgkliniken, NU-sjukvården NÄL
Öl. Gertrud Berg		Enheten för onkologi, SU/Sahlgrenska
Öl. Sture Carlsson		Kirurg- och ortopedkliniken, Kungälv's sjukhus
Öl. Carina Forsberg		Kirurgkliniken, Sjukhuset i Varberg
Öl. Gunilla Hedbäck		Kirurgkliniken, SÄS Borås lasarett
Öl. Svante Jansson		Kirurgkliniken, SU/Sahlgrenska
Öl. Lars Jönsson		Enheten för radiologi, SU/Sahlgrenska
Prof. Anders Lindahl		Klinisk kemi, SU/Sahlgrenska
Öl. Annika Michanek		Enheten för onkologi, SU/Sahlgrenska
Öl. Johan Mölne		Klinisk patologi och cytologi, SU/Sahlgrenska
Öl. Bengt Nilsson		Kirurgkliniken, SU/Sahlgrenska
Prof. Ola Nilsson		Klinisk patologi och cytologi, SU/Sahlgrenska
Öl. Anders Nissborg		Kirurgkliniken, SKAS Kärnsjukhuset
Öl. Nils-Olof Olsson		ÖNH-kliniken, SKAS, Kärnsjukhuset
Öl. Lars Rostgård-Christensen		Radiologen, NU-sjukvården NÄL
Öl. Madis Suurküla		Klinisk fysiologi, Nuklearmedicinska sektionen, SU/Sahlgrenska
Öl. Bo Wängberg		Kirurgkliniken, SU/Sahlgrenska
Statistiker Anna Genell		Onkologiskt centrum, Västra sjukvårdsregionen
Utv.ssk Ann-Sofi Isaksson		Onkologiskt centrum, Västra sjukvårdsregionen
Assistent Licky Östman		Onkologiskt centrum, Västra sjukvårdsregionen

Tack för värdefulla synpunkter:
Eva Forsell-Aronsson
Avd för Radiofysik
SU/Sahlgrenska

Inledning

Tyreoidcancer är den vanligaste maligna endokrina tumörformen. Incidensen är dock inte högre än 5/100 000 invånare och år vilket innebär att det i Västra sjukvårdsregionen uppträder 50-70 nya fall per år.

Detta vårdprogram anger riktlinjer för diagnostik, omhändertagande och vård av patienter som drabbats av tyreoidcancer.

Syftet med vårdprogrammet är att erbjuda alla patienter med tyreoidcancer inom Västra sjukvårdsregionen ett likartat och högkvalitativt omhändertagande.

Uppföljning av behandling sker via ett kvalitetsregister.

Nyheter och kostnader

I TNM-klassifikationen enligt Union Internationale Contre le Cancer (UICC) från 2002 har primärtumörens största diameter höjts från 1 till 2 cm för T1-tumörer.

Ett basalt krav har införts för att klassificera tumörens N-status korrekt: vid lymfkörtelutrymning skall bedömningen baseras på undersökning av minst sex lymfkörtlar i operationspreparatet.

I den preoperativa utredningen rekommenderas ultraljud som förstahandsmetod av de olika förekommande bildiagnostiska teknikerna. Tillgången till ultraljudsdiagnostik av tyreoida är dock högst varierande inom olika delar av Västra sjukvårdsregionen.

Preoperativ tyreoidescintigrafi rekommenderas ej då metoden anses ha begränsat diagnostiskt värde.

Vid den kirurgiska behandlingen av tyreoidcancer liksom vid annan tyreoida- och parathyroidkirurgi rekommenderas intraoperativ nervmonitorering. Metoden ger ett stöd i att identifiera och säkra funktionen av nervus recurrens, en kvalitetsförhöjande åtgärd för patienten. Investeringskostnaden torde väl uppvägas av nyttan.

Indikationen för radiojodbehandling har tydliggjorts och utvidgats. Vid högt differentierad tyreoidcancer har kriterier definierats som utgör indikation för kompletterande postoperativ ablationsbehandling med radiojod. Ett något större antal patienter kommer att genomgå postoperativ radiojodbehandling, dock utan föregående radiojodutredning, vilket tidigare genomfördes i många fall. Radiojodutredning utföres endast undantagsvis vid exempelvis recidiverande sjukdom. Enligt uppskattning kommer den totala kostnaden i detta sammanhang att vara väsentligen oförändrad.

Radiojodbehandling bör ske under TSH-stimulering. Tidigare uppnåddes det genom utsättande av all substitutionsbehandling som gav en endogen stimulering av TSH. För patientens del innebar det en period av hypothyroidism med många olägenheter som följd.

Nu rekommenderas, under oförändrad tyroxinbehandling, stimulering med exogent rekombinant TSH, Thyrogen® för att få maximalt upptag vid radiojodbehandlingen. Patientens allmänna hälsotillstånd påverkas i betydligt mindre utsträckning. Kostnaden för rekombinant TSH är för närvarande 8000 kr/patient och behandlingstillfälle. Sammantaget kan kostnadsökningen för regionen skattas till 300 000 kr/år. I ett samhällsekonomiskt perspektiv bedöms detta väl balanseras av kortare sjukskrivningstid.

Ett nytt kapitel i vårdprogrammet handlar om utredningsgången vid tecken på recidiv av tyreoidcancer. Här belyses utredning och behandling vid palpabelt recidiv och/eller vid stegring av S-Tyreoglobulin, vilket är en mycket sensitiv tumörmarkör.

Vårdkedjan

Primärvård

Patienten söker primärvården vanligtvis för en ”knöl” på halsen som kan inge misstanke om tyreoidesjukdom.

Efter adekvat anamnesgenomgång, bedömning av status och laboratorieprover (se kapitlet: Utredning och åtgärd/diagnostiska metoder) remitteras patienten till Länssjukvården.

Länssjukvård

Patientansvarig läkare (PAL) bör ha specialkompetens inom tyreoidakirurgi.

Baserat på remissdata bör målsättningen vara att misstänkta fall av tyreoidacancer utreds så att diagnostiken är klar inom 3-4 veckor.

Vid fall med oklar cytologi och/eller PAD som fordrar extern konsultation, rekommenderas remiss till endokrinpatolog på SU/Sahlgrenska för bedömning.

Patient med säkerställd cancerdiagnos opereras med högsta prioritet.

Patient med follikulär neoplas enligt cytologi bör opereras inom 2 månader eftersom cancer föreligger i ca 15% av fallen.

Patient med misstänkt eller säkerställd medullär tyreoidacancer och anaplastisk tyreoidacancer remitteras till Endokrinkirurgiska enheten SU/Sahlgrenska.

Uppföljning sker hos PAL inom specialistsjukvården.

För radiojodbehandling remitteras patienten till Onkologiska kliniken, Tyreoidaenheten SU/Sahlgrenska. Målsättningen är att postoperativ behandling bör ske inom 3 månader.

För radiojodutredning remitteras patienten till Klinisk fysiologi, Nuklearmedicinska sektionen SU/Sahlgrenska.

All analys av S-Tyreoglobulin och S-Tyreoglobulinantikroppar skall utföras vid Laboratoriet för Klinisk Kemi SU/Sahlgrenska.

www.sahlgrenska.se/klinkem

Regionsjukvård

Radiojodbehandling utförs vid Onkologiska kliniken, Tyreoidaenheten SU/Sahlgrenska.

Extern strålbehandling utförs vid Onkologiska kliniken SU/Sahlgrenska.

Radiojodutredning utförs vid Klinisk fysiologi, Nuklearmedicinska sektionen SU/Sahlgrenska.

Analys av S-Tyreoglobulin utförs vid Laboratoriet för Klinisk Kemi SU/Sahlgrenska.

Handläggning av medullär tyreoidacancer och anaplastisk tyreoidacancer är centraliserad till SU/Sahlgrenska.

Tyreoidacancerkonferens:

Gemensam klinisk konferens rörande handläggning av patienter med tyreoidacancer hålls vanligtvis varannan vecka på SU/Sahlgrenska.

Patientfall för diskussion kan anmälas på telefonnummer: 031-3426723.

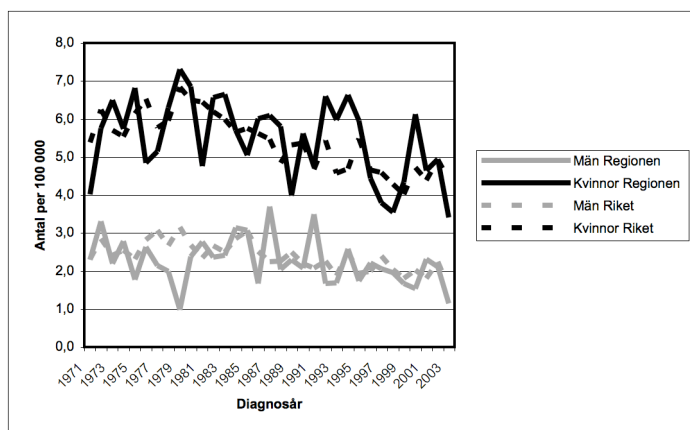
Vid en gemensam klinisk/morfologisk konferens demonstreras preoperativ tyreoidacytologi och postoperativ histologi från patienter med misstanke om tyreoidatumör.

Fall där eftergranskning önskas anmäls till Klinisk patologi/cytologi SU/Sahlgrenska, telefonnummer 031-342 19 96

Epidemiologi

I Sverige diagnostiseras årligen närmare 300 personer med tyreoidacancer (baserat på medelvärde för åren 1994-2003), varav ungefär två tredjedelar är kvinnor. Den åldersstandardiserade incidensen i Sverige är, framförallt för kvinnor, något lägre idag än för 20 år sedan vilket framgår av figur 1. Motsvarande utveckling ser man också för Västra sjukvårdsregionen (befolkningsmängd: 832547 män, 843135 kvinnor, 2003-12-31).

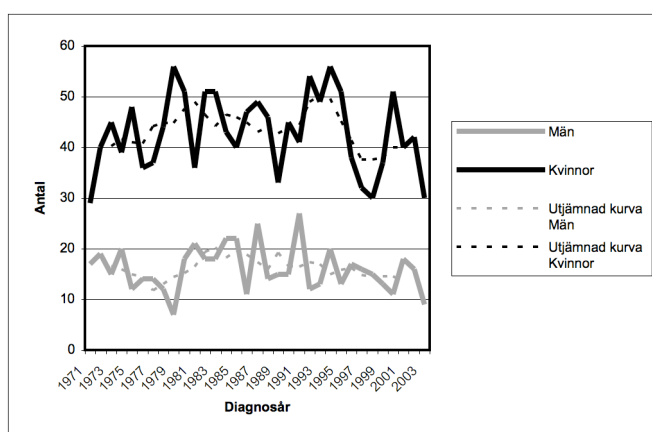
FIGUR 1



Åldersstandardiserad incidens av tyreoidacancer i Västra sjukvårdsregionen och i hela Sverige, för män respektive kvinnor, 1971-2003

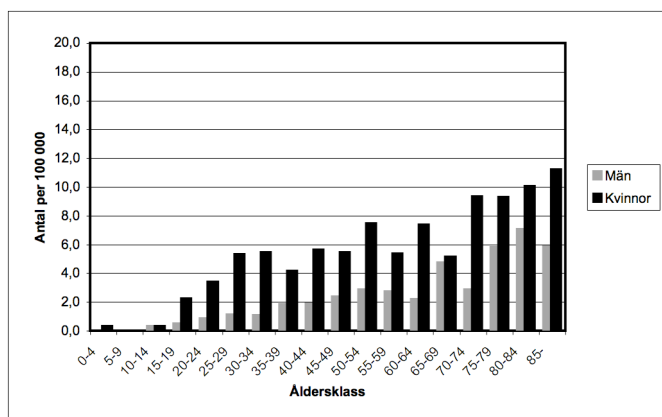
I västra sjukvårdsregionen insjuknade under perioden 1994-2003 ungefär 50-70 personer i tyreoidacancer varje år. Även här är den större andelen kvinnor. Figur 2 visar de observerade antalen under tiden 1971-2003 och för att eventuella trender lättare skall gå att urskilja har resp. köns kurva också utjämnats med hjälp av glidande medelvärden. Antal fall varierar mycket från år till år men det är svårt att urskilja någon bestående trend. I flera västländer inklusive USA har man däremot under senare år observerat en incidensökning av tyreoidacancer kring 3 %.

FIGUR 2



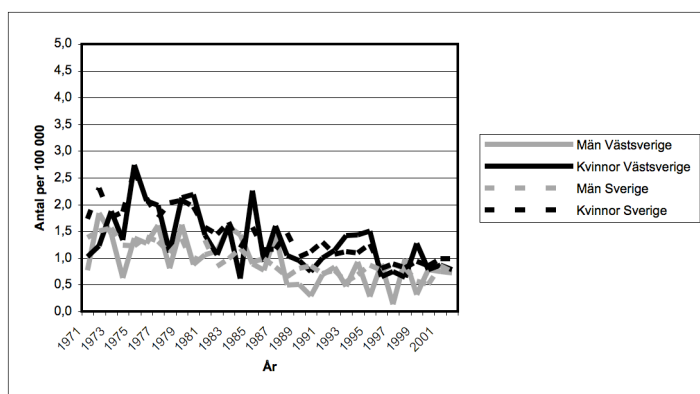
Observerade antal registrerade fall av tyreoidacancer hos män respektive kvinnor i Västra sjukvårdsregionen 1971-2003 tillsammans med motsvarande kurvor utjämnade med hjälp av 5-års glidande medelvärden

Tyreoidacancer är spridd över ett ganska brett spektrum av åldrar. I figur 3 framgår hur antal nya fall i Sverige fördelar sig mellan åldersgrupper hos män respektive kvinnor. Antalen är årsgenomsnitt för åren 1994-2003.

FIGUR 3

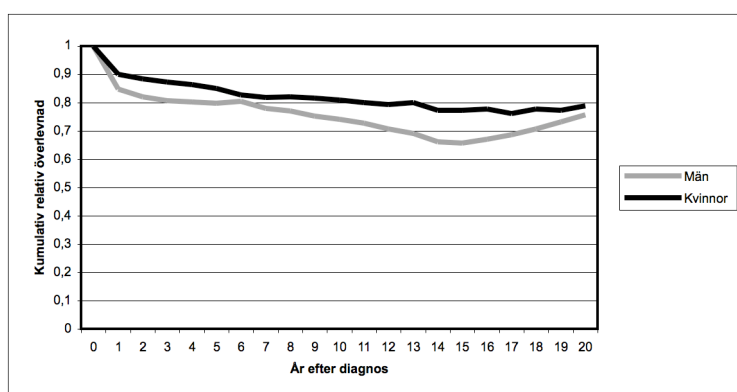
Åldersspecifik incidens av tyreoidacancer i Västra sjukvårdsregionen (medel 1994-2003)

Den åldersstandardiserade mortaliteten av tyreoidacancer har successivt minskat under perioden 1971-2002. Utvecklingen ser ungefär likadan ut i Västsverige (Västra Götaland och Halland) som i riket (figur 4). Årligt antal döda i tyreoidacancer är ungefär 15 i Västsverige, baserat på medelvärde för åren 1993-2002. Ungefär två tredjedelar är kvinnor. Antalet varierar mycket från år till år.

FIGUR 4

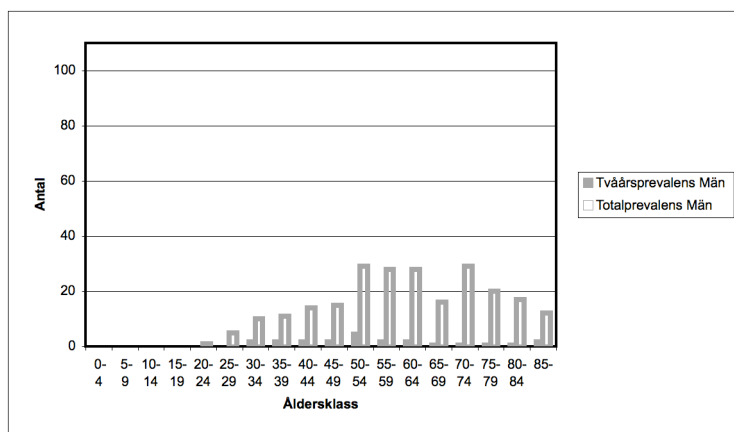
Åldersstandardiserad mortalitet av tyreoidacancer hos män respektive kvinnor i Västsverige tillsammans med motsvarande kurvor för Sverige, 1971-2002.

Av figur 5 framgår hur överlevnaden i tyreoidacancer ser ut under tjugo år efter diagnos. Här har den observerade överlevnaden justerats för normalbefolkningens dödlighet och figuren visar den relativa överlevnaden vilken fungerar som en skattning av den sjukdomsspecifika överlevnaden.

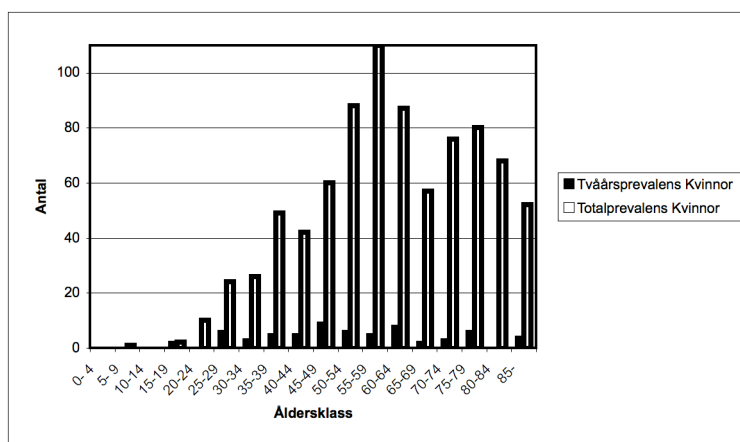
FIGUR 5

Relativ överlevnad hos patienter med diagnosen tyreoidacancer i Västra sjukvårdsregionen 1984-2003

Prevalens är ett mått på hur många personer som lever med en sjukdom. Dels har en tvåårsprevalens beräknats och därtill en totalprevalens. De två prevalenstalen är beräknade som antalet personer som 2003-12-31 levde i Västra sjukvårdsregionen med en tyreoidcancerdiagnos som de fick för högst två år sedan respektive "någonsin" (sedan cancerregistreringen startade 1958). Då fås att sammanlagda (båda könen och alla åldrar) tvåårsprevalensen för 2003-12-31 var 87 personer och att motsvarande totalprevalens för samma tidpunkt var 1067 personer. I figurerna 6 och 7 nedan framgår hur prevalensen fördelar sig mellan kön och åldersklasser.

FIGUR 6

Prevalens 2003-12-31 av tyreoidcancer i Västra sjukvårdsregionen, män

FIGUR 7

Prevalens 2003-12-31 av tyreoidcancer i Västra sjukvårdsregionen, kvinnor

Patologi

Sköldkörtelns normala histologi

Sköldkörteln består anatomiskt av en höger- och en vänsterlob förenade av isthmus. Från isthmus eller det övre mediala omfånget av endera sidoloben kan en lobus pyramidalis utgå. Sköldkörteln uppbyggs av ett stort antal folliklar, som begränsas av ett follikelepitel och utfylls av kolloid. Folliklarna utgör den funktionella enheten i sköldkörteln och ombesörjer syntes av sköldkörtelhormon. Insprängda i follikelepitelet ligger C-cellerna, som utgör mindre än 1 % av körtelparenkymet. Dessa celler svarar för produktionen av calcitonin. I en del sköldkörtlar påträffas små rester av ultimo-branchialkroppar ("solid cell nests"). Dessa celler har en förmåga att kunna differentieras till såväl follikelepitel som C-celler. Folliklarna omges av ett sparsamt men rikt vaskulariserat stroma som även innehåller nerver. I den normala sköldkörteln påträffas ingen lymfoid vävnad.

Klassificering av tyreoideacancer

Följande klassificering baserar sig på WHO: s klassifikation och klassificering i AFIP: s tumörfascikel över tyreoideatumörer.

<i>Maligna tumörer utgångna från follikelepitel:</i>	<i>SNOMED-koder</i>
Papillär cancer	82603
Folikulär cancer	83303
Lågt differentierad cancer	80203
Anaplastisk (odifferentierad) cancer	80203
 <i>Varianter av maligna tumörer utgångna från follikelepitel:</i>	
Onkocytär cancer (Hürthlecellscancer)	82903
Skivepiteldifferentierad cancer	80703
 <i>Tumörer utgångna från C-celler:</i>	
Medullär cancer	83453
Blandad medullär och follikulär cancer	83463

Ytterligare ett antal mycket ovanliga tumörer är beskrivna i tyreoidea, för information om dessa hänvisas till WHO och AFIP.

Malign tumördiagnos UNS ställd på klinisk us/rtg	80003
--	-------

Definitioner och histologiska karaktäristika för de vanligaste tyreoideacancerarna:

Papillär cancer

Malign epitelial tumör utgången från tyreoideas follikelepitel, där tumören visar områden med papillära strukturer och karaktäristiska kärnförändringar (kärnförstoring med "ground glass" kärnor, kärnfäror). Små tumörer (<10 mm) betecknas som "mikrocancer".

En variant av papillär cancer saknar tydliga papillära formationer och växer enbart i follikulära strukturer, men med karaktäristiska kärnförändringar. Varianter av papillär cancer med mera aggressivt växtmönster och sannolikt en sämre prognos är dels den diffust skleroserande varianten, dels "tall cell" – och "columnar cell" – varianterna.

Folikulär cancer

En malign tumör utgången ifrån tyreoides follikelepitel. Tumören växer i follikulära bildningar men kan även visa trabekulära formationer och solida partier. För att ställa cancerdiagnos krävs genomväxt av tumörkapseln och/eller tumörinväxt i extratumorala kärl. I de fall man endast har begränsad växt utanför tumörkapseln talar man om "minimalt invasiv" follikulär cancer.

Onkocytär cancer (Hürthlecellscancer)

Folikulär tyreoides cancer där en majoritet av tumörcellerna (>90 %) visar onkocytär differentiering med riklig, eosinofil cytoplasma.

Lågt differentierad cancer

Malign epitelial tumör utgången från follikelepitel där tumören karaktäriseras av solitt växtmönster och sparsam, eller avsaknad av, tyreoglobulinproduktion. En speciell variant av lågt differentierad cancer är insulinärt carcinom.

Anaplastisk cancer

Hög malign och odifferentierad tumör utgången från tyreoides follikelepitel. Tumören engagerar som regel hela tyreoides körteln och uppbyggs av starkt atypiska, stora tumörceller som saknar follikelstrukturer eller papillära förband och oftast växer i solida förband eller som enstaka celler. Växtmönstren kan vara spolcellig, med inslag av jätteceller eller skivepiteldifferentiering. Tumörcellerna bildar inget tyreoglobulin. Rester av differentierad tyreoides cancer kan ibland påvisas i tumören. Differentialdiagnostiskt kan det vara svårt att skilja tumören från sarkom och lymfom, varför immunhistokemisk karaktärisering som regel är nödvändig.

Medullär cancer

Malign epitelial tumör utgången från tyreoides C-celler. Tumören växer som regel i solida förband med spolformade eller polygonala tumörceller. Ibland ses amyloidinlagring vilket kan påvisas med alkalisk Kongofärgning och polariserat ljus. Immunhistokemiskt påvisas calcitonin i tumörceller. Vid hereditär medullär tyreoides cancer kan ofta multipla primärtumörer samt C-cellshyperplasi påvisas. I sporadiska fall påvisas som regel endast en primärtumör.

Övriga maligna tyreoides tumörer

Dessa tumörer är extremt sällsynta.

Finnålsaspirationscytologi (FNAC)

Cytologisk undersökning av tyreoides tumörer skall alltid ingå i utredningen av tyreoides resistenser.

Ultraljudsledd punktion kan underlätta provtagningen vid svårpalpabla resistenser i tyreoides samt vara värdefullt om tidigare cytologier varit inkonklusiva. Såväl cytologisk punktion av palpabla förändringar som ultraljudsledd punktion bör utföras av läkare med erfarenhet av metoden.

Vid recidiverande cystor kan ultraljudsledd punktion vara av värde för att rikta provtagningen mot ev. solida partier i cystbildningen.

Riktlinjer vid FNAC

1. Vid kliniskt normalfynd och vid diffus struma görs normalt två punktioner riktade mot vardera loben. Utstryken görs lämpligen på separata glas och sidoangivelse görs på glaset, alternativt numreras glaset enligt beskrivning på remissen. Särskild *cytologiremiss* skall användas.

2. Vid nodös struma görs normalt tre punktioner mot den största/knöligaste loben och två punktioner mot den andra loben.
3. Vid solitär tumörbildning görs två – tre punktioner riktade mot tumören och en – två punktioner mot den kontralaterala loben. Alternativt kan en punktion göras mot övrig (tumörfri) del av loben samt en punktion mot den kontralaterala loben.
4. Vid misstänkt lymfkörtelmetastasering görs minst två punktioner riktade mot tumörsuspekt körtel/körtelpaket.
5. Material erhållet från tumör (vid punktion) kan tas tillvara i PBS-rör alternativt NaCl-rör för immunocytochemisk diagnostik. Detta material skall transporteras till cytologlab. SU/Sahlgrenska för analys inom ett dygn.

Den cytologiska undersökningen kan resultera i någon av följande tumör-diagnoser:

Follikulär neoplas: Anger att punktatet kan härröra från follikulärt adenom alternativt follikulär cancer, då den cytologiska undersökningen ej säkert kan särskilja dessa tillstånd. Observera att differentialdiagnostiken mot en cellrik hyperplasi kan vara svår.

Papillär cancer kännetecknas av att follikelepitetet ligger i papillära strukturer.

Kärn/cytoplasmarelationen är förändrad. Kärnorna är hyperkromatiska och oftast kan pseudonukleoler ses. Den diagnostiska specificiteten är hög men cellbilden kan någon gång förväxlas med den vid ett hyaliniserande trabekulärt adenom.

Medullär cancer har en karaktäristisk cytologisk bild. Cellerna är polymorfa, dissocierade och oftast ses en granulering av cytoplasman. Den cytologiska diagnosen bör inkludera immunocytochemisk detektion av calcitonin i tumörcellerna. Denna undersökning kräver att aspirerat material också tas tillvara i ett rör innehållande PBS, varför man bör remittera patienten till cytolog för kompletterande undersökning om FNAC ingivit misstanke om medullär cancer.

Anaplastisk cancer kan oftast diagnostiseras via FNAC. Då denna tumörform idag förbehandlas med strålning och cytostatika före operation bör materialet eftergranskas av van cytolog. Vid osäkerhet/misstanke om diagnosen kan mellannålsbiopsi utföras. Immunocytochemisk undersökning är oftast värdefull vid bedömningen.

Övriga tumörer som kan diagnostiseras via FNAC är malignt lymfom och metastatisk tumörväxt. Här är immunocytochemi av stort värde.

Mellannålsbiopsi

Kan vara av stort värde vid inkonklusiv cytologisk undersökning eller vid misstanke om lymfom där en immunhistokemisk undersökning önskas. Observera att inte heller en mellannålsbiopsi kan särskilja mellan follikulärt adenom och follikulär cancer.

Grovnålsbiopsi och öppen biopsi

Undersökningarna ger ingen ytterliggare information jämfört med cytologi och/eller mellannålsbiopsi. Vidare finns en risk för tumörspridning och blödningar. Dessa undersökningar bör således ej utföras.

Peroperativ fryssnittsundersökning

Fryssnitt med frågeställning tyreoidacancer kan utföras men undersökningen är svårtolkad eftersom de flesta laboratorier utför få undersökningar och den diagnostiska säkerheten därför blir låg. Det är också vanskligt att bedöma en eventuell kapselgenomväxt vid follikulära tumörer. En noggrann preoperativ utredning gör att fryssnitt bör kunna undvikas.

Ljuskroskopisk undersökning av operationspreparat

Den histologiska undersökningen av tyreoidatumörer syftar till att klassificera och stadieindela dessa vilket är avgörande för prognosbedömning, uppföljning och eventuell ytterligare terapi. Operationspreparaten utgörs som regel av hemityreoidektomipreparat eller totala tyreoidektomipreparat med eller utan samtidig lymfkörtelutrymning. Operationsmaterial av typen enukleerad tumör är ett suboptimalt vävnadsmaterial för den diagnostiserande patologen. Det är ofta stora svårigheter att bedöma ett sådant preparat; särskilt vid follikulära tyreoidatumörer där relationen mellan tumör och omgivning är helt avgörande för en korrekt diagnos.

Histopatologisk undersökning

Den histopatologiska undersökningen av tyreoidatumörer skall ge svar på följande frågor, vilka har betydelse för stadieindelning och prognosbedömning.

1. Tumörens histopatologiska typ.
2. Tumörens storlek och relation till kapsel, kärl och omgivande vävnad.
3. Lymfkörtelstatus. Det är viktigt att alla lymfkörtlar bäddas och snittas. För att klassificera tumörens N-status skall bedömningen grundas på undersökning av minst sex lymfkörtlar.

Utskärnings och preparationsanvisningar

1. Orientera och väg preparatet.
2. Dela körteln i höger lob, vänster lob samt isthmus.
3. Mät respektive tyreoidalob i tre dimensioner.
4. Skiva hela loben/loberna och tag en skiva från övre delen, mellersta delen respektive nedre delen. Tumören bör mätas i 3 dimensioner. Tag flera skivor från tumören, framför allt om den ej är välavgränsad. Ange om kapselgenombrott kan ses eller ej.
5. Bädda alla lymfkörtlar med vidhängande fettväv. Snitta preparaten i 2-3 nivåer.

Immunhistokemisk undersökning av tyreoidatumörer:

Klassificering av tyreoidatumörer kräver som regel inte immunhistokemisk undersökning. I svårklassificerade fall kan dock undersökning med specifika antikroppar vara av stort värde.

För att påvisa ett ursprung från follikelepitel används antikroppar mot tyreoglobulin och för ursprung i C-celler används antikroppar mot calcitonin.

Vid lågt differentierad/anaplastisk tyreoidacancer eller vid differentialdiagnostiska problem samt för prognosbedömning används ofta en panel av antikroppar. Antikroppar som är användbara vid tyreoidatumörer är: tyreoglobulin, calcitonin, TTF-1, cytokeratin 19, HBME-1, galectin-3, p27 och Ki-67.

Stadieindelning

Det finns ett flertal olika metoder att klassificera och prognostisera tyreoideacancer. På senare tid har den s.k. TNM-klassifikationen visat sig vara det mest användbara och lämpligaste klassifikationssystemet. Observera att klassifikationssystemet tar hänsyn till patientens ålder då äldre patienter har en sämre prognos.

TNM-klassificering enligt UICC

TNM klassificering baserad på klinisk undersökning betecknas TNM eller cTNM.

TNM klassificering baserad på histopatologisk undersökning betecknas pTNM.

Tumörstorlek (T)

- pTX = primärtumör ej fastställd (undersökning ej utförd)
- pT0 = primärtumör ej identifierad (vid utförd undersökning)
- pT1 = tumör < 2 cm, inom tyreoidea
- pT2 = tumör 2-4 cm, inom tyreoidea
- pT3 = > 4 cm stor tumör *eller* tumör med minimal extratyreoidal växt (rak halsmuskel och mjukvävnad)
- pT4a = extratyreoidal tumörväxt subkutant, i larynx, trachea, esofagus eller n. recurrens
- pT4b = tumörinvasion av prevertebral fascia, mediastinala kärl eller carotisskidan

(m) – anger att multipla tumörer finns, primärtumörens maximala diameter skall mätas

För anaplastisk cancer gäller

- pT4a = intratyreoidal växt
- pT4b = extratyreoidal växt

Lymfkörtelstatus (N)

- pNX = lymfkörtelstatus okänt
- pN0 = inga lymfkörtelmetastaser påvisade
- pN1 = regionala lymfkörtelmetastaser, ej specificerat
- pN1a = metastas till pretracheala och/eller paratracheala körtlar
- pN1b = metastas till övriga cervikala och/eller till mediastinala (övre) körtlar

Metastasering (M)

- pMX = fjärrmetastasering ej fastställd (undersökning ej utförd)
- pM0 = fjärrmetastasering ej påvisad (vid utförd undersökning)
- pM1 = fjärrmetastaser

Stadiegrupperingar*1. Papillär eller follikulär cancer, < 45 år*

Stadium I	alla T	alla N	M0
Stadium II	alla T	alla N	M1

2. Papillär eller follikulär cancer > 45 år samt medullär cancer

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1a	M0
Stadium IVA	T4a	alla N	M0
	T1-T3	N1b	M0
Stadium IVB	T4b	alla N	M0
Stadium IVC	alla T	alla N	M1

3. Anaplastisk/odifferentierad cancer

Stadium IVA	T4a	alla N	M0
Stadium IVB	T4b	alla N	M0
Stadium IVC	alla T	alla N	M1

Synpunkter angående medullär tyreoidacancer

Medullär tyreoidacancer utgår från de parafollikulära s.k. C-cellerna i tyreoida. Dessa är av neuroektodermalt ursprung varför medullär tyreoidacancer är en neuroendokrin tumörsjukdom. Utmärkande för tumören är att den förekommer i en ärftlig form och dessutom bildar tumörcellerna calcitonin vilket kan användas som en biokemisk tumörmarkör.

Den medullära tyreoidacancern (MTC) utgör endast cirka 10% av all tyreoidacancer. Den förekommer ärftligt i cirka 25%. Ärftlig medullär tyreoidacancer ingår vanligen som ett delfenomen i multipel endokrin neoplasia typ II där den medullära tyreoidacancern är associerad med ökad risk för feokromocytom (i genomsnitt 50%) och hyperparatyroidism HPT (multipel endokrin neoplasia typ IIA). Mycket sällsynt kan den ingå i multipel endokrin neoplasia typ IIB-syndromet där patienten drabbas av MTC, feokromocytom och multipla mucosala neurom. Familjär medullär tyreoidacancer kan också förekomma utan MEN II-syndrom.

Genetik

Den genetiska avvikelsen vid hereditär medullär tyreoidacancer är kartlagd. Mutationen förändrar den s.k. RET-protoonkogenen på kromosom 10. Mutationen leder till en konstitutiv aktivering av en tyrosinkinasreceptor vilket medför en konstant tillväxtstimulering i cellen och utveckling av c-cells hyperplasi som senare kan övergå i en medullär tyreoidacancer. Ett flertal punktmutationsställen på RET-protoonkogenen finns beskrivna. De vanligaste är i exon 10 och 11 där över 90% av alla mutationer sitter. Genom mutationsanalys kan man idag screena unga individer (barn) och erbjuda profylaktiska operationer till kända genbärare. Gendiagnostiken har blivit ett mycket viktigt hjälpmedel i kartläggning av släkter med medullär tyreoidacancer. Alla patienter som opereras för medullär tyreoidacancer bör erbjudas genetisk analys på SU/S.

Diagnostik

Medullär tyreoidacancer kan diagnostiseras preoperativt med cytologi och/eller biokemisk analys av calcitonin i serum. Om basal calcitoninbestämning inte är konklusiv, utföres en ny analys efter pentagastrinstimulering.

Vid medullär tyreoidacancer kan även kromogranin A och carcinoembryonalt antigen (CEA) i serum vara förhöjt. Det är viktigt att biokemisk bestämning av katekolaminer och metoxikatekolaminer i urin utföres före operation av patienter med medullär tyreoidacancer p.g.a. risken för feokromocytom.

Postoperativt och vid uppföljning kan biokemisk analys av calcitonin i serum avgöra om patienten är radikalt opererad eller har kvarstående tumörsjukdom.

Behandling

Behandling av medullär tyreoidacancer är kirurgisk. Vid diagnostiserad medullär tyreoidacancer görs total tyreoidektomi och central samt uni- eller bilateral körtelutrymning av jugulära och submandibulära lymfkörtelstationer. Vid palpabel cancer beräknas över 90 % av patienterna ha lymfkörtelmetastaser. Inför reoperationer kan lokaliseringsstudier bli nödvändiga och här har i vissa fall somatostatinreceptorscintigrafi visat sig vara värdefullt liksom CT/MR och PET.

Prognosen vid medullär tyreoidacancer är sämre än för differentierad cancer och 5-10-årsöverlevnaden är i de flesta material endast cirka 50-70 %.

Centralisering

Pga. låg incidens och hereditär förekomst bör behandling av medullär tyreoidacancer i regionen centraliseras till SU/Sahlgrenska.

Patient med misstänkt eller säkerställd medullär tyreoidacancer remitteras till Endokrinkirurgiska enheten SU/Sahlgrenska.

Synpunkter angående anaplastisk tyreoidcancer

Anaplastisk tyreoidcancer har till skillnad från differentierad tyreoidcancer en mycket dålig prognos. Sannolikt utvecklas en storcellig anaplastisk tyreoidcancer från en tidigare högre differentierad cancer genom dedifferentiering. Tumören drabbar vanligen äldre patienter och har oftast ett mycket aggressivt växtsätt med infiltration av luftvägar, matstrupe, kärl och muskulatur. Patienten kan drabbas av avancerade lokala symptom med nutritionssvårigheter och svårigheter att behålla fri luftväg. Fjärrmetastasering till t.ex. lungor är vanligt. Endast enstaka patienter överlever 6-12 månader. Den anaplastiska canceren utgör cirka 5-10 % av all tyreoidcancer. Tumören har alltid stadium IV vid diagnos och möjligheten till kurativ behandling är mycket liten. Palliativa åtgärder i form av kirurgi är ofta tekniskt svårt p.g.a. det avancerade växtsättet.

Diagnos

Diagnosen skall ställas med cytologi som visar ett mycket lågt differentierat tumörpunktat som kan visa stora bisarra tumörceller alternativt mer sarkomliknande punktad.

Immuncytokemi kan utföras för att öka den diagnostiska säkerheten. Vid tveksamhet kan mellannålsbiopsi utföras

Kartläggning

Preoperativt bör tumörens utbredning och relation till omgivningen kartläggas med CT eller MR för att se relationen till carotis och jugularis och visa ev. tumörinväxt i trachea. Vidare skall utredning av eventuella lungmetastaser eller växt ner i mediastinum kartläggas preoperativt.

Behandlingsmodell

För närvarande tillämpas en kombinationsbehandling med neoadjuvant strålbehandling och kemoterapi samt kirurgi.

Behandlingen består av hyperfraktionerad radioterapi med 2 x 1.6 Gy per dag kombinerat med 20 mg Adriamycin intravenöst varje vecka preoperativt i 4 veckor. Inom 2 veckor efter avslutad strålbehandling och kemoterapi görs en total tyreoidectomi om möjligt eller åtminstone så stor tumörreduktion som möjligt. Postoperativt ges kemoterapi, 20 mg Adriamycin per vecka i 4 månader.

Centralisering

Pga. den låga incidensen och dåliga prognosen är behandlingen centraliserad till SU/Sahlgrenska där det multidisciplinära omhändertagandet kan erbjudas.

Patient med misstänkt eller säkerställd anaplastisk tyreoidcancer remitteras till Endokrinkirurgiska enheten SU/Sahlgrenska.

Utredning och åtgärd/diagnostiska metoder

Patienten har känt en knöl, med eller utan lokala besvär, eller förändringen har noterats *en passant* vid klinisk undersökning, eller CT och ultraljudsundersökning på annan indikation.

Anamnes, debut/tidsförlopp, röstförändring, lokala besvär (andningspåverkan, tryckkänsla, sväljningspåverkan), hereditet, tidigare strålbehandling mot halsregionen, medicinering.

Status, palpationsfynd, bi-/unilateral förändring, storlek (cm), konsistens, ev. fixering till omgivning, lymfkörtelstatus.

Blodprov, Tyreoideafunktionen är sällan påverkad vid tyreoideacancer men basal utredning med S-TSH och S-fritt T4 samt S-Ca bör ingå i utredningen (se sid. 18) .

Stämbandsundersökning göres vid heshet och/eller röstbesvär.

Cytologi är avgörande för operationsindikationen (se sid. 10-11).

Mellannålsbiopsi kan utföras i tveksamma fall.

Ultraljudsundersökning

Ultraljud bör vara den första bilddiagnostiska undersökningen vid tumörmisstanke.

Maligna tumörer kan ibland kännas igen genom: 1 hypoekogenitet, 2 avsaknad eller förtjockning av halo helt eller delvis, 3 oregelbunden avgränsning, 4 spridda mikroförläkningar.

Ultraljudsundersökningen ger tillförlitlig storleksbestämning av tyreoidea och tumören samt påvisar eventuell intrathoracal utbredning, dock inte graden av denna.

Dislokation av trachea visualiseras lätt men inte tracheal förträngning.

Förstorade eller patologiska lymfkörtlar kan lokaliseras och samtidigt kan ultraljudsledd FNAC utföras.

Ultraljudsledd punktion ger ökad säkerhet att cellprovet tas från den avsedda förändringen, särskilt om den är liten, svärpalpabel eller icke palpabel. Undersökaren bör ha stor erfarenhet av såväl ultraljudsundersökning av halsen som punktionsteknik.

Radiologiska undersökningsmetoder

Lungröntgen kan utföras vid misstanke om intratoracal komponent, lungmetastaser eller trachealpåverkan. För dessa frågeställningar är dock CT bättre.

MRT och/eller CT. Jodkontrast medför blockering av jodupptagningsförmågan, vilket kan fördröja fortsatt utredning/behandling. Jodkontrast får därför **inte** ges vid misstanke på högt differentierad tyreoideacancer, men kan användas vid anaplastisk eller medullär tyreoideacancer. Tumörtyper ska därför **alltid anges på remissen**. Dessa undersökningar ingår inte i standardutredning av tyreoideacancer, men är aktuella i oklara eller komplicerade fall. De ger en god bild av graden av, och nivå för, tracheal förträngning, samt visar relationer mellan tumör och omgivning, ev. inväxt i trachea, oesophagus och kärl.

Även lymfkörtelmetastaser påvisas väl med dessa undersökningar. Det finns inga säkra karaktäristika som kan skilja malign från benign tyreoidaexpansivitet om typiska malignitetstecken saknas, såsom t.ex. invasiv växt eller patologiska lymfkörtlar.

CT är bättre än MR om frågeställningen är lungmetastasförekomst.

MRT-kontrast innehåller inte jod utan gadolinium vilket ej påverkar jodupptagningsförmågan och kan därför användas även vid högt differentierad tyreoidacancer.

MR med kontrast kan ge en bättre bild med tydligare tumöravgränsning än CT, men för detta krävs att patienten kan ligga alldeles stilla, då små rörelser p.g.a. hosta och slembesvär liksom sväljningar försämrar bildkvaliteten vid MR påtagligt. Sedvanliga kontraindikationer mot MRT måste också beaktas.

Nuklearmedicinska undersökningsmetoder

1. Metoder som baseras på jodidpumpen (NIS)

I sköldkörteln oxideras jodiden och proteinbinds till tyreoglobulin i folliklarnas lumen, medan perteknetat endast tas upp i tyreocyterna via NIS (sodium iodine symporter) utan att proteinbindas. I de flesta rutinundersökningar används ^{99m}Tc -perteknetat, som avger gammastrålning och har kort halveringstid (6 timmar), vilket ger en god bildkvalitet och låg stråldos till körteln. Om både upptag och proteinbindning ska undersökas används jodisotoper. ^{131}I har 8 dygns halveringstid och avger förutom gammastrålning som möjliggör bildtagning och upptagsmätning även betastrålar för terapi. ^{123}I är en ren gammastrålar med kort halveringstid (13 timmar) och används därför vid diagnostik när man önskar en låg stråldos till vävnaden (vid undersökning av barn och för att minska risk för stuning). På grund av att tumörcellerna är mindre differentierade är upptaget av radionuklid lägre i tumörcellerna än i de normala tyreoidacellerna: scintigrammet visar ett kallt parti på platsen för tumören. Tyreoidascintigrafi ingår dock inte i standardutredningen vid misstanke om tyreoidacancer pga. att fynden är ospecifika.

2. Övriga metoder att visualisera sköldkörtelvävnad

a. F18-FDG-PET (18-fluoro-deoxy-glukos-positron-emissions-tomografi), ev. kombinerat med CT.

F18-FDG är en deoxyglukosmolekyl som är märkt med ^{18}F som utsänder positroner (positivt laddade elektroner) vid sönderfall och har kort halveringstid, 110 min. Med särskild PET-kamera kan områden med ökad glukosmetabolism påvisas och tumörförändringar, som inte är jodupptagande, kan visualiseras. Lokalisationen av dessa tydliggörs genom att kombinera med CT-undersökning samtidigt.

b. Somatostatinreceptorscintigrafi (SRS)

Vid medullär tyreoidacancer och Hürthlellscancer kan SRS vara av diagnostiskt värde då dessa tumörer i relativt hög frekvens kan uttrycka somatostatinreceptorer. Känsligheten är generellt lägre än vid FDG-PET, men studier har visat enstaka fall av FDG-negativa metastaser där SRS utfallit positivt.

c. ^{123}I -MIBG -scintigrafi.

Meta-jod-bensyl-guanidin (mIBG) är en noradrenalinanalog som i varierande frekvens tas upp av medullär tyreoidacancer. Känsligheten är inte så hög att metastaser kan uteslutas men positiva fynd är i hög grad specifika vid neuroendokrina tumörer.

Klinisk kemiska laboriemetoder

Analysarsenal:

Tyrotropin: S-TSH, *Tyroxin, fritt*: S-FrittT₄, *Metoxikatekolaminer*: tU-metoxikatekolaminer. *4-hydroxi-3-metoxymandelat*: tU-VMA, *Tyreoglobulin*: S-Tyreoglobulin, *anti-tyreoglobulin*: S-TgAb. *Calcium*: S-Ca, *Calcium, joniserat*: S-Ca, joniserat, *Calcitonin*: S-Calcitonin.

Basalutredning, se sid. 16.

Vid misstanke om medullär tyreoidacancer se sid. 14

Tyreoglobulin

Tyreoglobulin (Tg) är ett tyreoidaspecifikt glykoprotein bestående av två identiska subenheter. Syntesen sker i follikelcellerna och frisättning sker normalt till follikellumen men ett litet läckage till blodbanan förekommer. Nivåerna är låga och utan tydlig variation inom dygnet även om dag till dag-variation förekommer. Från tumörceller sker frisättning av Tg direkt till blodbanan i högre grad vilket gör den till en lämplig biokemisk markör.

Koncentrationsbestämning av tyreoglobulin (Tg) och antikroppar mot tyreoglobulin (TgAb) är tyngdpunkten vid uppföljningen av differentierad tyreoidacancer. (se sid. 29-30)

De väsentligaste faktorerna för bedömning av laboratoriesvaret är:

1. Eventuell närvaro av normal tyreoidavävnad.
2. Graden av TSH-stimulering.
3. Mätvärden av Tg påverkas om patienten har endogent TgAb (se nedan) varför analysen kombineras med bestämning av s.k. recovery dvs. genom separat mätning kontrolleras hur mycket av en given mängd Tg som kan detekteras. Recovery bör vara > 70% men är metodberoende. Samtidig bestämning av S-TgAb bör utföras vid första provtagnings-tillfället och bör även följas vid lågt recovery.

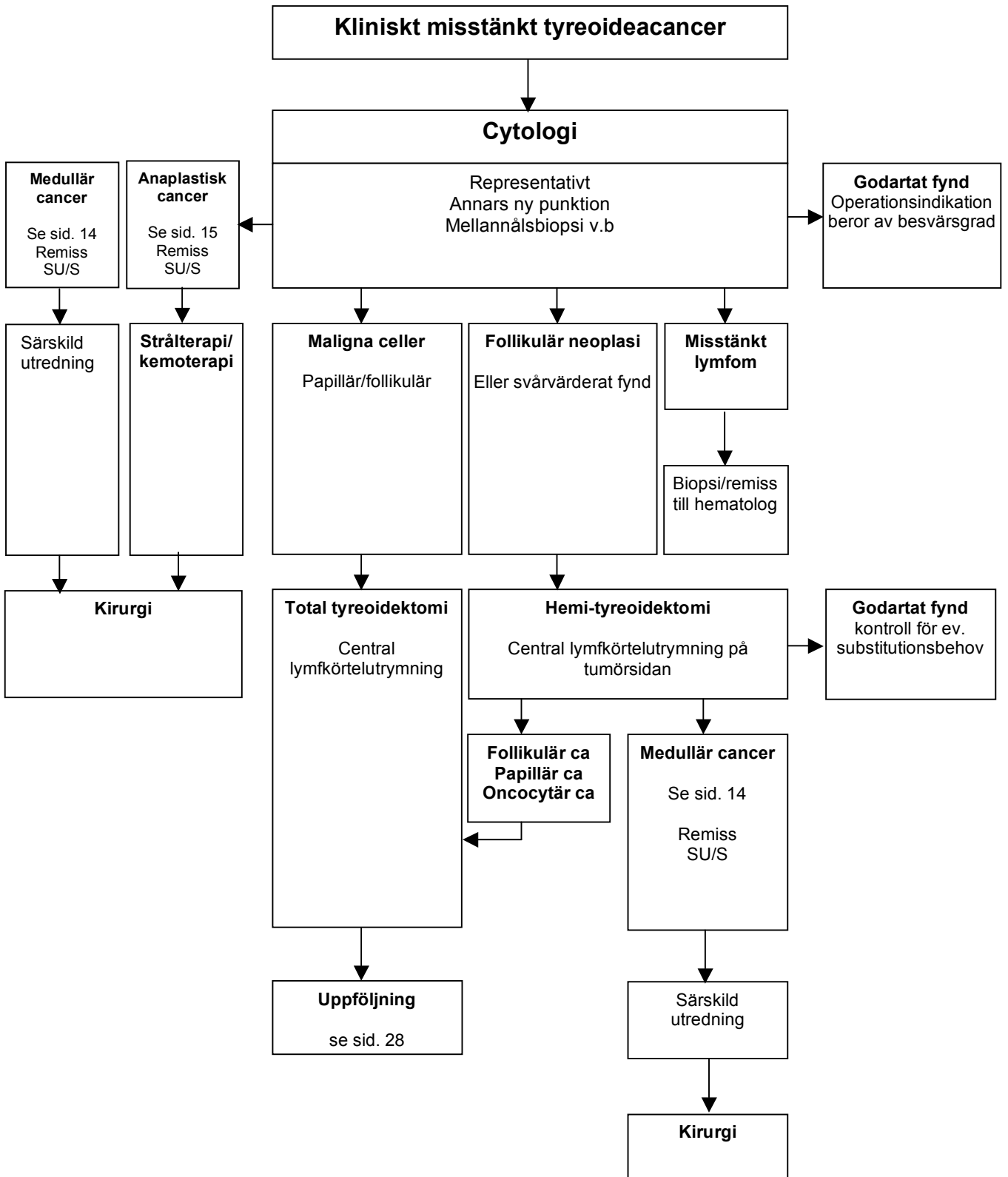
TSH stimulerar frisättning av Tg till blodbanan. Serumkoncentrationsbestämningen är därför känsligare vid högt S-TSH.

Vid uppföljning av patienter med tyreoidacancer är det viktigt att analyserna utföres enhetligt. Den nedre detektionsgränsen för S-Tg bör understiga 0,5 µg/L och ev. påverkan av antikroppar mot S-Tg bör påvisas. Känsligheten varierar beroende på patientens endogena antikroppar mot tyreoglobulin (S-TgAb), vilka förekommer i frekvensen 25 – 30 % hos patienter med tyreoidacancer. Antikropparna tenderar att ge falskt höga värden vid mätning av S-Tg med kompetitiv metod (klassisk radioimmunoassay) och falskt låga värden vid immunometrisk teknik (S.k. sandwichteknik vanligen förkortade IRMA, ELISA). För närvarande används vid SU/Sahlgrenska en immunofluorescensmetod (IRMA). Kontroll av S-TgAb bör göras vid lågt recovery.

Vid användandet av immunometrisk teknik kan om mycket höga S-Tg-nivåer föreligger s.k. high-dose-hook-fenomen uppträda med falskt låga värden som följd. För laboriet är det därför viktigt att nya fall anges på remissen och att spädningsserie görs vid förstagsanalys. Eftersom även små variationer i tyreoglobulinnivån är avgörande för uppföljningen av patienter med tyreoidacancer är det viktigt att laboriet informerar klinikern om metod och metodbyten som kan påverka analysresultatet.

www.sahlgrenska.se/klinkem

Flödesschema



Kirurgisk behandling

Behandling av tyreoidcancer innebär i första hand kirurgi. I många fall är kirurgi tillräcklig behandling men i vissa fall bör komplettering ske med radiojodbehandling. För behandling av anaplastisk och medullär tyreoidcancer, se sid. 14-15.

Strategi

Kliniskt detekterbar och verifierad tyreoidcancer behandlas med total tyreoidectomi. Följande argument talar för att total tyreoidectomi är att föredraga framför begränsade tyreoidectomi vid tyreoidcancer.

- a. Operationen eliminerar problemet med bilaterala/multifokala tumörer (10-30 % är makroskopiskt bilaterala och 60-80 % är mikroskopiskt bilaterala tumörer vid papillär tyreoidcancer).
- b. Förhindrar recidiv i andra loben vilket inträffar i cirka 7 % efter begränsad kirurgi och är förenad med högre mortalitet.
- c. Sänker den totala recidivrisken.
- d. Förbättrar sannolikt den totala överlevnaden.
- e. Möjliggör radiojodbehandling efter operation.
- f. Underlättar tolkning av mätvärden från biokemisk follow-up med bestämning av S-Tyreoglobulin.

Undantag från denna generella regel att rutinemässigt utföra total tyreoidectomi är occult solitär papillär tyreoidcancer (diameter <1 cm) utan tecken på invasivitet. De upptäcks ofta accidentellt vid t ex operation för nodös struma eller tyreotoxikos. Patienterna följs istället kliniskt och tyroxin ordineras (suppressionsdos) för hämning av TSH.

Bedömning av ev. kompletterande kirurgi görs individuellt vid konferens mellan kirurg och patolog när eftergranskning sker.

Operationsteknik

A.

Vid palpabel och preoperativt verifierad tyreoidcancer utföres total tyreoidectomi. Syftet med operationen är att avlägsna all tyreoidavvävnad från halsen. Vid total tyreoidectomi pga. säkerställd cancer bör man alltid utföra en central lymfkörtelutrymning (pre- och paratracheala lymfkörtlar).

En bloc avlägsnas de centrala lymfkörtlarna ned till tymustoppen eller vena brachiocephalica i främre mediastinum och även de paratracheala lymfkörtlarna utmed nervus recurrens och vid sidan om trachea. Det är viktigt att denna lymfkörtelutrymning görs fullständigt och i samband med den primära totala tyreoidectomin då man vid reoperation i denna region löper stor risk att skada nervus recurrens vilket medför sämre möjligheter att göra en komplett utrymning i en senare seans. Man skall vidare vid primäroperationen göra en bedömning av om det finns regionala lymfkörtelmetastaser längs vena jugularis och i fossa supraclavicularis samt submandibulära lymfkörtelstationer. Principen bör vara att undvika px från dessa stationer.

Exstirpation av enstaka förstörade lymfkörtlar ("node picking") bör också undvikas då det försvårar senare utrymningsoperation vid påvisad metastasering. Om det finns hållpunkter för metastassuspekta förändringar bör man genomföra en adekvat och komplett utrymning av engagerade stationer.

Vid preoperativ säkerställd metastasering eller intraoperativ misstanke om spridning till laterala halskompartiment skall en utrymning av laterala lymfkörtlar göras längs vena jugularis samt i vissa fall även "i bakre triangeln". Submandibulära körtelstationer bör då också exploreras. Vid den laterala utrymningen behöver inte s.k. "radical neck" utföras. Vanligtvis räcker det med "modifierad radical neckdissektion" där musculus sternocleido-mastoideus, nervus accessorius och vena jugularis sparas. Vid tumörinfiltration av vena jugularis kan denna dock utan komplikationer reseceras på ena sidan.

Vid spridning ned till mediastinala lymfkörtelstationer bör man överväga utrymning även av dessa via sternotomi.

Inväxt i muskulatur

Engagerad muskelvävnad receseras *en bloc*.

Inväxt i esofagus

Härvid kan esofagusresektion vara nödvändig och ibland även i kombination med ingrepp på larynx och trachea, se nedan. För att åstadkomma adekvat funktion och vävnadstäckning avseende esofagus kan muskellambå eller i sällsynta fall fritt jejunumtransplantat bli aktuellt.

Inväxt i trachea och larynx

Radikal kirurgi kan kräva resektion av trachea. End to end-anastomos kan vara möjlig om max 6 trachelaringar resecerats.

I de fall då man bedömer kurabilitet som icke möjlig, finns det olika palliativa åtgärder som kan övervägas: 1) Yag-laser 2) Stent 3) Brackyterapi. Detta utföres i samarbete med ÖNH-kirurg och onkolog.

B.

Då man har en oklar diagnos vid knöl i ena tyreoidealoben kan "två-seansoperation" förekomma. Man skall då göra en komplett lobektomi inkluderande lobus pyramidalis och ensidig central lymfkörtelutrymning vilket i princip är en halvsidig tyreoideacanceroperation. Detta i syfte att undvika att behöva gå in på operationssidan igen med ökad risk för recurrensskada etc.

Om histopatologisk undersökning visar cancer skall man i en andra seans (cirka 2-3 månader senare) avlägsna den andra sidans tyreoidealob med vidhängande pre- och paratracheala lymfkörtlar.

Om man vid första ingreppet har möjlighet till snabb svar av PAD kan en eventuell reoperation av kontralaterala loben inklusive centrala lymfkörtlar utföras inom 1 vecka.

Obs! Biopsi-operationer där man gör ensidiga excisioner i tyreoidea bör absolut undvikas.

Paratyreoidea

Paratyreoideakörtlarna skall om möjligt identifieras. Om de med försiktig dissektion kan behålla sin cirkulation kan de lämnas kvar på plats. I många fall innebär den radikala kirurgin att paratyreoidea (oftast de nedre körtlarna) ej kan lämnas kvar på plats.

I sådana fall, eller vid tveksamhet om viabiliteten, skall autotransplantation av paratyreoidea ske till en ficka i musculus sternocleidomastoideus. Detta är en säker metod att behålla paratyreoideafunktionen postoperativt. Paratyreoideavävnad som skall transplanteras kan verifieras med provexcision och fryssnittsdiagnostik.

Vid operationens slut bör kvarlämnade paratyreoideakörtlar inspekteras avseende tecken på ischemi. Operationspreparatet granskas så att accidentellt avlägsnad paratyreoideakörtel identifieras och autotransplanteras.

Postoperativa komplikationer

Blödning

Postoperativt observeras patienten för eventuell blödning vilket, om det inträffar, som regel sker inom några timmar och kan bli livshotande inom några få minuter. Ett expanderande hematom kräver omedelbar åtgärd då det kan leda till kompression av halsvenerna som leder till ökat intrakraniellt tryck med risk för inklämning av hjärnan. Operationsåret öppnas så att koagler och hematom kommer ut. Därefter kan intubering utföras och patienten reopereras.

Nervus recurrenskada

Vid varje operation i tyreoida finns risk för påverkan på stämbandsnerven. För att säkerställa identifieringen och funktionen av nervus recurrens rekommenderas användning av peroperativ nervmonitorering. De flesta recurrens pareser är av övergående natur och kan gå i regress ända upp till ett år efter operationen.

Ensidig pares

En ensidig pares innebär att patienten postoperativt får heshet, röstbesvär eller andningssvårigheter och en laryngoskopi av ÖNH-läkare konfirmerar diagnosen. I kombination med larynxödem kan luftvägen hotas även vid den ensidiga skada. Kortison har här god effekt. Logopedisk träning påbörjas så snart som möjligt vid röstpåverkan.

Dubbelsidig pares

Vid dubbelsidig recurrens pares står båda stämbanden i paramedianställning och akut andningshinder kan uppstå. Patienten måste då återintuberas och om paresen är bestående efter ytterligare något dygns observationstid bör temporär unilateral laterofixation övervägas och utföras av ÖNH-läkare. Det är att föredra om tracheotomi kan undvikas pga. infektionsrisken i ett nyligen opererat område.

Hypoparatyreoidism

Vid bilateral tyreoidaekirurgi finns alltid risk för postoperativ hypoparatyreoidism som vanligtvis är av övergående karaktär men kan i vissa fall bli permanent.

Om symtomgivande hypoparatyreoidism inträffar sker det som regel inom ett dygn.

Symtom på hypokalcemi är stickningar kring munnen samt i fingrar och fötter och krampkänsla i händerna.

Positivt Chvosteks tecken; ryckningar i mungipan vid perkussion över nervus facialis kan ses. Vid diskret calciumsänkning ($S\text{-Ca} > 2.0$) utan symtom behöver ingen behandling ges. Vid lägre värden kombinerat med symtom ges peroralt calcium inledningsvis 1g 2-4 gånger dagligen och ibland insättes också D-vitaminanalog. Vid mycket snabbt fall av calcium och uttalade känningar behandlas med Inj. Calcium-Sandoz 9 mg/ml, 10 ml intravenöst.

Patienter som utskrives med calcium och/eller D-vitaminanalog substitution skall initialt kontrolleras veckovis med provtagning av S-Ca och vid långdragen hypoparatyreoidism kontrolleras även parathormon (PTH).

Operatören ansvarar för behandlingen av postoperativ hypokalcemi. Utsättning av substitutionen kan ske med vägledning av kalcium- och PTH-koncentrationen i serum.

Vid kortvarigt behov av D-vitaminanalogbehandling rekommenderas Etalpa®. Vid kronisk D-vitaminanalogbehandling rekommenderas Dygratyl® som har längre halveringstid.

Vid permanent hypoparatyreoidism och kronisk medicinering med D-vitaminanalog krävs livslång och regelbundna kontroller av S-Ca, cirka 2-3 gånger per år och eventuell kontroll av U-calcium 1 gång per år. Patienten bör göras observant på eventuell hyperkalcemi (törst, polyuri, huvudvärk samt förstoppning) som kan inträffa i synnerhet under sommarhalvåret pga. ökad solexponering. Detta kräver kontroll av S-Ca och medicinjustering.

Utskrivning

Patienten observeras under minst ett dygn och kan utskrivas när patienten har normala calciumvärden och ingen blödningskomplikation inträffat. Pat insättes på tyroxinsubstitution och eventuell calcium- och D-vitaminbehandling fortsättes. Patienten erhåller en återbesökstid till ansvarig kirurg (PAL) inom 3-4 veckor för PAD-besked och beslut om eventuell kompletterande postoperativ radiojodbehandling.

Radiojodbehandling

Radiojodbehandling med ^{131}I ges dels postoperativt som ablationsbehandling (=utslagsdos) samt som behandling av kända metastaser.

Målsättningen för primärbehandling vid högt differentierad tyreoidcancer är att avlägsna såväl malign som benign tyreoidavvävnad (ablation). Ablation kan bestå av enbart kirurgisk behandling eller också en kombination av kirurgi och radiojodbehandling.

Vid postoperativ radiojodbehandling är syftet följande:

1. Att slå ut kvarvarande normal tyreoidavvävnad (ablation) för att sedan bättre kunna bedöma mätvärdena när man följer patienten med S-Tyreoglobulin (ostimulerat eller TSH-stimulerat).
2. Att minska recidivfrekvensen genom att slå ut mikroskopiska härdar av tyreoidcancer (adjuvant behandling).
3. Att med hjälp av gammakameraundersökning på terapidos upptäcka fjärrmetastaser, som sedan kan bli föremål för ytterligare behandling.

Målsättningen med radiojodbehandling av fjärrmetastaser är främst palliativ men även bestående remission kan uppnås i vissa fall.

Mekanismen bakom radiojodbehandling

Normala tyreocyter tar upp jodid via NIS (sodium iodine symporter) och därefter proteinbinds jod till tyreoglobulin som lagras i follikellumen. Hos en eutyroid person återfinns man ca 22% av en testdos radioaktivt jod i sköldkörteln efter 24 timmar och strålkällan (^{131}I) befinner sig sedan i follikellumen. Upptaget i tyreoidcancer varierar beroende på differentieringsgrad. Man räknar med att upptaget i tyreoidcancer kan vara ca 100 gånger lägre än i en normal tyreoida. Halveringstiden är också kortare pga. bristande proteinbindning och bristande formering av folliklar. Follikulär cancer har högre upptag än papillär cancer. Observera att endast cirka 5 % av onkocytär cancer (Hürthlecellscancer) är jodupptagande.

Optimering av radiojodbehandling

För att radiojodbehandling skall ha bäst effekt bör behandling ges så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet så att ytterligare dedifferentiering av cellerna undviks. Det är viktigt att så mycket av normal tyreoidavvävnad som möjligt har avlägsnats kirurgiskt för att undvika konkurrens om upptaget. Upptaget blir bättre om patienten en vecka före behandling undviker intag av såväl jod som goitrogener. Iatrogen jodblockering med jodkontrast bör givetvis undvikas då det kan blockera upptaget under flera månader. "Stunning" innebär att en testdos ^{131}I reducerar efterföljande ^{131}I -upptag i cellerna vid terapi. Risken för detta minskas genom att göra eventuell radiojodutredning med ^{123}I . Slutligen är det viktigt med maximal TSH-stimulering, endogent eller exogent för att få bästa möjliga upptag. Erfarenheterna av att använda exogen stimulering med rekombinant TSH-stimulering har varit goda och används allt mer som förstahandsalternativ. Man får ge något högre aktivitetsmängder för att uppnå jämförbar dos till målorgan men retinerad stråldos till övriga kroppen blir lägre vilket är positivt ur strålskyddssynpunkt.

TSH-stimulering

Endogen stimulering:

Patienten får trijodtyronin, Liotyronin® (20 µg x 3-4) istället för tyroxin i 4 veckor varefter detta sätts ut och patienten är helt utan tyreoidhormon i 2 veckor.

Exogen stimulering:

Patienten har kvar sin tyroxindos oförändrad. Humant rekombinant TSH, Thyrogen®, ges im 0,9 mg dagligen i två dagar före radiojodutredning eller radiojodbehandling.

Dosberäkning

Vid ablation önskar man erhålla ca 300 Gy i tyreoidresten. Det motsvarar en aktivitetsmängd på 1000-4000 MBq ¹³¹I, vid små rester och ordinär halveringstid. Vid behandling av metastaser vet man att positiv effekt uppnås om man når en dos över 80 Gy. Man ger därför så stor aktivitetsmängd som möjligt vilket praktiskt rör sig om ca 8000 MBq. Begränsande faktor är benmärgsdos som bör ligga under 2 Gy. Även dosen till lunga är begränsande. Vid upprepade behandlingar föreligger ingen maximal gräns för given aktivitet men förekomst av leukopeni eller trombocytopeni är vägledande. Stråldos till ovarierna har beräknats till 0,038 mGy/MBq och till testiklar 0,023 mGy/MBq.

Jodisotoper och enheter för strålning

¹³¹I är främst en betastrålarare med en räckvidd på ca 0.5 mm, vilket gör den lämplig för terapi när den tagits upp i målorganet. Vid sönderfallet utsänds även fotoner (gammastrålning), vilket utnyttjas vid bildtagning och upptagsmätning och bidrar till cirka 10% av stråldosen till tyreoida. Fysikalisk halveringstid är 8 dygn.

I-123 är främst en gammastrålarare vilket gör att den är lämpad för bildtagning samtidigt som den ger ringa lokal stråldos. Fysikalisk halveringstid är 13 timmar.

Gray (Gy) är enheten för absorberad dos (stråldos)

1 Gy = 1 joule/kg vävnad

1Gy = 100 rad

Becquerel (Bq) är enheten för radioaktivitet

1mCi = 37 MBq

Behandlingen

Patienten dricker en vattenlösning med ¹³¹I och får sedan vistas i strålskyddat rum tills tillräcklig radioaktivitet har utsöndrats och klingat av. Vid en ablationsbehandling kan det röra sig om 2-3 dygn, vid metastasbehandling något längre.

Bildtagning efter terapi

Tre till åtta dagar efter radiojodbehandlingen genomföres bildtagning med gammakamera på Nuklearmedicinska avdelningen. Man undersöker hals, thorax och buk. I utvalda fall kan undersökningen kompletteras med tomografi och CT-undersökning för att säkrare kunna bedöma det anatomiska läget av ett jodupptag.

Nackdel med radiojodbehandling

Inducerad hypotyroidism är svår för vissa individer att tolerera i samband med endogen TSH-stimulering. Dessutom kan det ur teoretisk synpunkt vara olämpligt att stimulera växt av eventuell kvarvarande tumör med TSH under en längre tid.

Möjligheten att använda rekombinant TSH har gjort att patienter kan genomgå radiojodbehandling och förbli eutyreoida. Detta medför kortare behov av sjukskrivning samt kortare vistelse i strålskyddat rum.

Radioaktivt jod kan ackumuleras i spottkörtlar vilket kan ge muntorrhet vid upprepade behandlingar. Detta försöker man undvika genom att ge patienten salivstimulerande tabletter Stisal eller tuggummi 24 h efter radiojodbehandling.

Patienten får en stråldos som kan ge upphov till oro. Man har dock inte kunnat se någon nedsatt fertilitet hos kvinnor som fått ablationsbehandling och ej heller någon indikation på fosterskada som skulle kunna vara orsakat av strålning. Man kan få en övergående nedsatt funktion i germinalceller och både kvinnor och män rekommenderas att vänta med konception ett halvår efter ablation med radioaktivt jod.

Vid terapi av metastaser kan man ibland komma upp i stora ackumulerade doser med helt andra risker. Kvinnor som har spridd sjukdom där upprepade behandlingar kan bli aktuellt bör avrådas graviditet.

Behandlingsrekommendationer för ¹³¹I behandling vid högt differentierad tyreoideacancer

Postoperativt klassificeras patienterna med hänsyn till ålder, pTNM och övriga prognostiska faktorer vilket styr behovet av radiojodbehandling:

A.

Högt differentierad tyreoideacancer innefattande papillär tyreoidea cancer av vanlig typ samt follikulär tyreoideacancer av minimal invasiv typ:

Ålder under 16 år

Individuell bedömning

Ålder mellan 16 och 44 år

Lågrisk: T1-2, N0 eller N1a, M0 hos patienter där operationen anses radikal och ablativ.

Ingen radiojodutredning eller -behandling

Övriga

Radiojodbehandling

Ålder över 44 år

Lågrisk: T1, N0 eller N1a, M0 hos patienter där operationen anses radikal och ablativ

Ingen radiojodutredning eller -behandling

Övriga

Radiojodbehandling

Alla åldrar

Oklart N status (NX)
eller
Multifokal papillär cancer

Individuell bedömning

B.

Högt differentierad tyreoideacancer med mer histopatologiskt aggressivt växtsätt:

Follikulär cancer ("widely invasive")

Papillär cancer

"Tall cell/ Columnar cell"

Diffust skleroserande

Radiojodbehandling

C.

Oncocytär cancer (Hürthlecellscancer)

Individuell bedömning

Målsättningen är att radiojodbehandlingen sker inom tre månader postoperativt som led i primärbehandlingen.

För lågriskgruppen gäller att om man vid uppföljning efter tre månader har förhöjt ostimulerat S-Tg som indikation på bristande ablativ kirurgi kan ablationsbehandling ges då.

Uppföljning

Patienten kommer som regel på ett polikliniskt besök inom 4 veckor postoperativt för kontroll av tyroxindos. PAD meddelas och inspektion sker av operationsområdet. Vid kvarstående heshet och/eller röstbesvär utföres stämbandskontroll. Patient som ej är klassificerad som lågrisk genomgår ablationsbehandling med ^{131}I enligt rekommendationerna sid. 28. Radiojodbehandling skall dessutom övervägas hos patienter med T1-T2 tumörer, där N-status inte kan bedömas (pga. alltför få undersökta lymfkörtlar). Patienten skall inställas på tyroxin i suppressionsdos vilket som regel innebär 100-200 μg dagligen (normalt T4 men TSH < lägre normalgränsen). I lågriskgruppen där patienten inte har någon fungerande kvarvarande tyreoidavävnad, skall patienten följas med bestämning av tyreoglobulin och tyreoglobulinantikroppar i serum. Prov T4, TSH, totalcalcium och tyreoglobulin och antikroppar bör tas cirka 3, 6, 12 månader postoperativt och sedan följas i samband med årliga kliniska kontroller. Vid stigande koncentrationer av tyreoglobulin och tyreoglobulinantikroppar, bör metastasutredning utföras (enligt flödesschema). För recidivutredning se separat kapitel sid. 32.

Patienter som erhållit radiojodbehandling och som inte uppvisar några tecken på kvarvarande sjukdom kontrolleras efter 6 respektive 12 månader på samma sätt som lågriskpatienter. De som har ett patologiskt radiojodupptag tydande på kvarvarande sjukdom skall värderas för ny kirurgi eller förnyad radiojodterapi.

Regional registrering

Regional registrering sker via Onkologiskt centrum. Anmälan nyupptäckt tyreoidacancer (Bilaga 1) insändes efter slutförd kirurgisk behandling (en-seans eller två-seans förfarande). PAD tyreoidacancer (Bilaga 2) skickas av ansvarig patolog direkt till Onkologiskt centrum. Uppföljningsblanketten (bilaga 3) insändes första gången ett år efter slutförd kirurgisk behandling och därefter årligen i samband med varje kontroll. Av registreringen framgår behandling, histopatologisk klassificering, komplikationer, kompletterande behandling, recidiv eller persisterande sjukdom samt död i tyreoidacancer eller annan orsak.

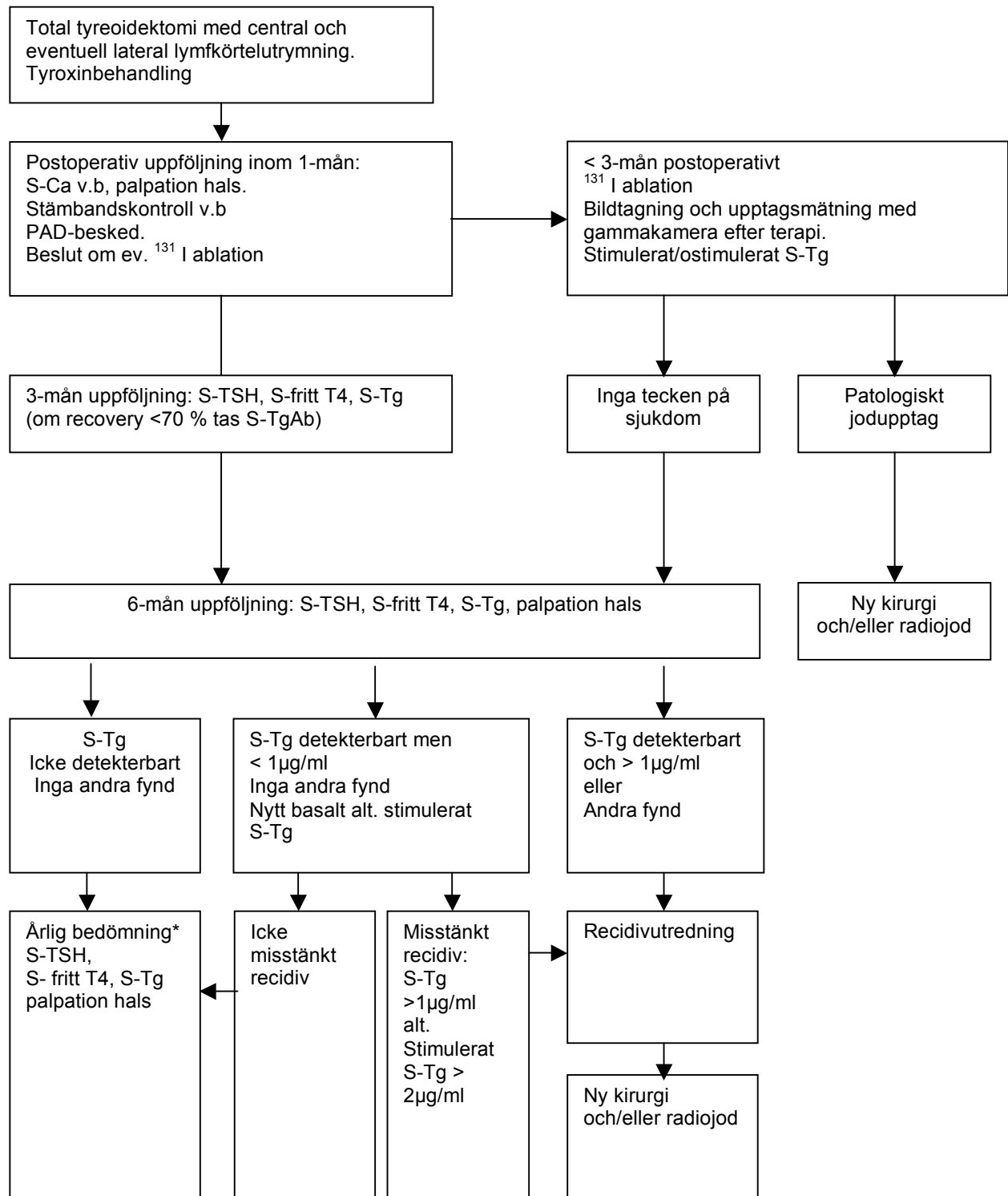
Rutinmässigt skall patienter opererade för tyreoidacancer genomgå livslång kontroll p.g.a. risken att utveckla recidiv.

Kontrollintervallet individualiseras efter riskgrupp. Patienter i lågriskgrupp med occult cancer kan remitteras ut till primärvården tidigt. Övriga patienter skall kontrolleras hos specialist en gång per år. När risk för recidiv bedöms liten kan kontrollintervallet förlängas till en gång vartannat år. Om patienter remitteras ut till primärvården skall öppenvårdsspecialisten informeras om vikten av att hålla TSH-nivån suppresserad, samt följa tyreoglobulin enligt ovan.

Uppföljningskriterier:

- Överlevnad med eller utan cancer
- Död i tyreoidacancer eller annan sjukdom
- Kliniskt status vid registreringstillfället innefattande recidiv Ja/Nej
- Aktuella mätvärden för S-Tyreoglobulin, S-Tyreoglobulinantikroppar och S-TSH
- Komplikationer i form av recurrensares och behandlingskrävande hypokalcemi
- Sammanfattande bedömning

Flödesschema uppföljning



* Uppföljningsblanketten (bilaga 3) insändes första gången ett år efter slutförd primärkirurgi och därefter årligen i samband med varje kontroll.

Extern strålbehandling

Värdet av adjuvant extern strålbehandling vid differentierad tyreoideacancer är ej säkerställt. Extern strålbehandling mot halsen innebär en betydande morbiditet och vi har därför valt att inte ge extern strålbehandling rutinmässigt.

Indikation för extern strålbehandling är fall där man har aggressiv växt i t.ex. brosk eller makroskopisk kvarvarande tumör som ej går att avlägsna kirurgiskt eller med ¹³¹I. Behandling ges efter individuell dosplanering vanligtvis under 6-7 veckor.

Extern strålbehandling kan även bli aktuell som palliation mot smärta vid icke jodupptagande skelettmetastaser. För ställningstagande till extern strålbehandling skrives remiss till Onkologiska kliniken SU/Sahlgrenska.

Recidivutredning

Recidiv efter primärbehandling för differentierad tyreoidacancer kan förväntas inträffa hos 10-20 % av patienterna beroende på initialt prognostiskt status. Syftet med follow up-undersökningar efter primär terapi är att upptäcka recidiverande sjukdom, antingen i form av lokoregionalt recidiv eller fjärrmetastaser. Eftersom recidiv kan uppträda mycket lång tid efter primärbehandling (10-20 år) bör livslång follow up erbjudas. Vanligast är lokoregionalt recidiv på halsen där lymfkörtelmetastaser är vanligast och kan förekomma i upp till 15-20%. Fjärrmetastaser framför allt i lungor och skelett förekommer i upp till 10% av fallen med differentierad tyreoidacancer.

Recidiv diagnostiseras huvudsakligen genom förhöjt tyreoglobulin och/eller nytillkommen palpabel lokoregional resistens.

Förhöjt tyreoglobulin

Tyreoglobulin är en mycket sensitiv tumörmarkör och efter komplett ablation förväntas tyreoglobulinet vara omätbart efter ca tre månader. Hos patienter med nytillkommen tyreoglobulinstegegring efter initialt omätbara värden ska en recidivutredning initieras. Denna recidivutredning innefattar noggrann palpation av lokoregionala lymfkörtelstationer.

Vid ett palpabelt recidiv bör detta verifieras med finnålscytologi och om möjligt exstirperas kirurgiskt. Om det inte är tillgängligt för kirurgisk excision bör patienten remitteras för radiojodutredning alternativt radiojodbehandling.

Om inget palpabelt recidiv kan påvisas utförs ultraljudsundersökning av halsen. Om denna undersökning inte påvisar tecken på recidiverande sjukdom sänds patienten till radiojodutredning för att om möjligt detektera radiojodupptagande recidiv.

Hos patienter med förhöjt tyreoglobulin och negativ radiojodutredning rekommenderas följande handläggande:

1. Utvärdera om det finns faktorer som gjort att radiojodutredningen blivit negativ (bristfällig TSH-stimulering? Jodkontaminering t ex jodexponering med amiodaron, högt jodintag eller tillförsel av jodkontrast).
2. Icke kontrastförstärkt CT eller MR av hals och thorax och eventuellt skelettscintigrafi.
3. Hos patienter med snabbt stigande tyreoglobulinvärden kan radiojodbehandling övervägas även om radiojodutredning och ovanstående utredning är negativ. Det förekommer då att jodupptagande metastaser kan diagnostiseras på postterapiscintigrafi 3-7 dagar efter terapidos med radiojod.
4. Om ovanstående utredningar är negativa och ytterligare radiojodbehandling ej är aktuell kan man genomföra kontrastförstärkt CT av lungor.
5. Om ovanstående utredningar är negativa kan man överväga 18-FDG-PET som har en mycket hög känslighet för att detektera metastaser av tyreoidacancer. Kostnaden för denna undersökning är emellertid hög.

Hürthlecellscancer - denna variant av follikulär tyreoidacancer uttrycker ofta somatostatinreceptorer varför oktreotidscintigrafi bör utföras för att detektera ev. recidiverande sjukdom.

Fall med minimalt förhöjt tyreoglobulin.

Hos högriskpatienter med endast marginellt förhöjt tyreoglobulin kan en expektansperiod övervägas med kontroll efter sex månader. Hos sådana patienter kan tyreoglobulinförhöjningen vara ospecifik och någon detekterbar sjukdom ej påvisas.

Skärpt övervakning är dock att rekommendera och noggrann observans av tyreoglobulinvärdena. Om fortsatt progress handlägges detta enligt ovan.

Palpabelt recidiv

Vid palpabelt recidiv på halsen rekommenderas ultraljudskartläggning som förstahandsmetod för att avgöra recidivets belägenhet samt kartläggning om även icke palpabla recidiv föreligger. Verifikation med finnåls cytologi kan rekommenderas antingen via direktpunktion eller via ultraljudsledd punktion. Vid ett kliniskt uppenbart recidiv behöver finnåls cytologi inte utföras utan kirurgisk exstirpation är då att rekommendera.

Det kan förtjäna att påpekas att hos patienter med metastaserande sjukdom, diagnostiserad genom förhöjd tyreoglobulinnivå, är det endast 2/3 av fallen som tar upp radioaktivt jod. I övriga fall får annan behandling övervägas. Vid lokaliserad tumör är kirurgisk excision rekommendabel alternativt kan försök med systemterapi eller extern strålning övervägas om metastaserna är symtomgivande och/eller progredierar snabbt.

Referenser

Inledning

Nijhuis TF, van Weperen W, Klerk J MH. Costs associated with the withdrawal of thyroid hormone suppression therapy during the follow-up treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Tijdschr Nucl Geneesk* 1999;(3): 98-100.

Patologi

De Lellis Ra, Lloyd RU, Heitz PU, Bug L (eds). WHO Classification of Tumors: Pathology and genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press: Lyon 2004.

Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA (eds). Tumors of the thyroid gland, 3rd ed. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC. 1992.

Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors 6th ed Wiley, John al Sous: Hoboken. 2002.

Utredning och åtgärd/diagnostiska metoder.

Ultraljudsundersökning och Radiologiska undersökningsmetoder

Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fineneedle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998; 8: 283-289.

Clark KJ, Cronan JJ, Scola FH. Colour Doppler sonography: anatomic and physiologic assessment of the thyroid. *Journal of Clinical Ultrasound* 1995; 23: 215-223.

Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 15-21.

H. Ric Harnsberger: Handbook of Head and Neck Imaging; Mosby 1995.

H. Ric Harnsberger: Diagnostic Imaging, Head and Neck; Amirsys 2004.

Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fineneedle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 989-995.

Harvey JN, Parker D, De P, Shrimali RK, Otter MO. Sonographically Guided Core Biopsy in the Assessment of Thyroid Nodules. *Journal of Clinical Ultrasound* 2003; 33: 57-62.

Hatada T, Okada K, Ishii H, Ichii S, Utsunomiya J. Evaluation of ultrasound-guided needle aspiration biopsy for thyroid nodules. *American Journal of Surgery* 1998; 175: 133-136.

Hegedüs L, Karstrup S. Ultrasonography in the evaluation of cold thyroid nodules. *European Journal of Endocrinology* 1998; 138: 30-31.

Hegedüs L. Nonisotopic techniques of thyroid imaging. In: Braverman LE, Utiger RD (eds.) Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th rev.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 432-440.

Khurana KK, Richards VI, Chopra PS, Izquierdo R, Rubens D, Mesonero C. The role of ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy in the management of nonpalpable and palpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 511-515.

Lin JD, Huang BY, Weng HF, Jeng LB, Hsueh C. Thyroid ultrasonography with needle aspiration cytology for the diagnosis of thyroid cancer. *Journal of Clinical Ultrasound* 1997; 25: 111-118.

Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Annals of Internal Medicine* 2000; 133: 696-700.

Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 1941-1946.

Peter M. Som, Hugh D. Curtin: *Head and Neck Imaging*, Fourth edition; Mosby 2003.

Sabel MS, Haque D, Velasco JM, Staren E.DU. Use of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. *American Journal of Surgery* 1998; 64: 738-741.

Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M, Blumenfeld W, Perlmutter S. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* 2000; 10: 235-241.

Nuklearmedicinska åtgärder

Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K, Dietlein M, Bohuslavizki KH, Matheja P, Lange H, Bredow J, Korber C, Grunwald F. Fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med*. 2001 Nov; 28 (11): 1671-6

Forsell-Aronsson EB, et al. ¹¹¹In-DTPA-D-Phe-octreotide binding and somatostatin receptor subtypes in thyroid tumors. *J Nucl Med*. 2000 Apr; 41(4):636-42.

James H., M.D. Thrall, Harvey A., M.D. Ziessman: *In Nuclear Medicine: The Requisites* 2nd ed. Philadelphia, Pa: Mosby, 2000. Isbn: 0.323.00537.3. Sid 363-380 Thyroid Imaging and function studies

Khan N, et al. Review of Fluorine-18-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) in the Follow-Up of Medullary and Anaplastic Thyroid Carcinomas. *Cancer Control*. 2005 Oct; 12(4): 254-60.

Wang W, et al. [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (¹³¹I) whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jul; 84(7): 2291-302.

Sarlis NJ. In-111 DTPA-octreotide scintigraphy for disease detection in metastatic thyroid cancer: comparison with F-18 FDG positron emission tomography and extensive conventional radiographic imaging. *Clin Nucl Med.* 2003 Mar; 28(3): 208-17.

Kaltsas G, et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb; 86(2): 895-902.

Klinisk kemiska laboratorieanalyser

Laurells, *Klinisk kemi i praktisk medicin 8:e upplagan*. Redaktör Peter Nilsson-Ehle. Förlag: Studentlitteratur.

Svante Jansson, Göran Lindstedt Vårdprogram för tyreoidcancer: klinisk-kemiska analyser vid tumör utgående från follikelceller. *Klinisk kemi i Norden* 1998; 4:127-132.

www.sahlgrenska.se/klinkem

Kirurgisk behandling

Ander S, Johansson K, Smeds S. In situ preservation of the parathyroid glands during operations on the thyroid. *Eur J Surg* 1997; 163: 33-37.

Ander S, Blomqvist L, Mölne J, Johansson K, Smeds S. Growth and function of human parathyroid tissue transplanted to athymic mice. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 640-647.

Brooks, JR, Starnes HF, et al. "Surgical therapy for thyroid carcinoma: a review of 1249 solitary thyroid nodules." *Surgery* 1988; 104(6): 940-946.

Clark OH., Duh Q-Y. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia, Pennsylvania: W B Saunders Company, 1997.

Dackiw AP, Zeiger M. Extent of surgery for differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am.* 2004 Jun; 84(3): 817-32. Review.

Delbridge LW. Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. *ANZ. Surg.* 2003; 73: 761-768.

Ejnell H, Tisell LE. "Acute temporary laterofixation for treatment of bilateral vocal cord paralysis after surgery for advanced thyroid carcinoma," *World J Surg* 1993; 17(2): 277-281.

Gauger P, Reeve T, Wilkinson M, Delbridge L. Routine parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy: the influence of technique. *Eur J Surg* 2000; 166: 605-609.

Gimm O, Brauckhoff M, Thanh PN, Sekulla C, Dralle H. An update on thyroid surgery. *Eur J Nucl. Med Mol Imaging.* 2002; 29 Suppl 2: S447-52. Review.

Harness JK, Thompson NW, et al. "Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents." *World J Surg* 1992; 16(4): 547-553; discussion 553-554.

Lenquist S, Cahlin C, Smeds S. The superior laryngeal nerve in thyroid surgery. 1987; 102:6: 999-1008.

Mazzaferr Ti, E. L. "An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma." *Thyroid* 1999; 9(5): 421-427.

Prinz RA, Rossi HL, Kim AW. Difficult problems in thyroid surgery. *Curr Probl Surg*. 2002 Jan; 39 (1): 5-91. Review.

Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg*. 2000; 24 (8): 971-5. Review.

Stephenson BM, Wheeler MH, et al. "The role of total thyroidectomy in the management of differentiated thyroid cancer." *Curr Opin Gen Surg* 1994; 53-59. Review.

Talpos GB. "Tracheal and laryngeal resections for differentiated thyroid cancer." *Am Surg* 1999; 65(8): 754-9; discussion 759-760.

Tan MP, Agarwal G, Reeve TS, Barraclough BH, Delbridge LW. Impact of timing on completion thyroidectomy for thyroid cancer. *Br. J. Surg*. 2002, 89, 802-804.

Thomusch O, Sekulla C, Dralle H. Thyroid surgery with intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve: a prospective study in Germany with 7617 patients. *Br J Surg* 2000; 87:1276-1277.

Tisell LE. "Role of lymphadenectomy in the treatment of differentiated thyroid carcinomas." *Br J Surg* 1998; 85(8): 1025-1026.

Tisell LE, Nilsson B, et al. "Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection." *World J Surg* 1996; 20(7): 854-859.

Udelsman R, Lakatos E, et al. "Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma" *World J Surg* 1996; 20(1): 88-93.

Zedenius J, Wadstrom C, Delbridge L. Routine autotransplantation of at least one parathyroid gland during total thyroidectomy may reduce permanent hypoparathyroidism to zero. *Aust N Z J Surg* 1999; 69: 794-797.

Radiojodbehandling

Schlumberger M, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *European J Endocrinology* 2004; 150 105-112.

Schlumberger M, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *European J of Endocrinology* 2004; 151: 539-548.

Pellegriti G, et al. Clinical behaviour and outcome of papillary cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 199 cases (med editorial av Pearce and Braverman) *Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89 (8): 3713-3720.

Sawka, et al. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive Iodine Remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. (Med editorials av både Mazzaferr och Haugen) *Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89 (8): 3668-3676.

Bal et al Radioiodine Dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical Trial in 509 patients. *Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89(4) 1666-1673.

Kebebew E, Clark OH. Differentiated Thyroid Cancer: "Complete" Rational Approach. *World Surg* 2000; 24: 942-951

Klein M, et al. Radioiodine therapy for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: (Suppl 2): 479-485.

Schlumberger M, Pacini F. THYROID TUMORS. Second ed. Editions Nucleon Paris 2003.

OBS nya brittiska guidelines:

<http://www.british-thyroid-association.org/guidelines.htm>

Strålbehandling

Wilson PC, Millart BM, Brierley JD. The Management of advanced thyroid cancer. Overview. *Clinical oncology* 2004; 16: 561-568.

Harmer C, Bidmead M, Shepherd S, Sharpe A, Vini L. Radiotherapy planning techniques for thyroid cancer. *The British Journal of Radiology* 1998; 71:1069-1075.

ANMÄLAN NYUPPTÄCKT TYREOIDEACANCER

Personnr

Namn

Blanketten efter 1:a återbesöket till:

Onkologiskt centrum
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 GÖTEBORG

Anmälände

Läkare..... Sjukhus/klinik

Anamnes: Tidigare strålbehandling 1 Ja 0 NejRemiss ankom (alternativt datum då patienten beställt tid)1:a besök kirurgen

STATUS PREOPERATIVT

Datum

Tumörstatus

- T**
- 1 TX (ej palpabel)
2 T0
3 T1 (≤ 2 cm)
4 T2 (2-4 cm)
5 T3 (> 4 cm)
6 T4 (växt utanför kapsel)

- N**
- 1 NX (kan ej bedömas)
2 N0 (ej palpabel)
3 N1 (regionala met)

- M**
- 1 M0 (saknas)
2 M1 (finns)
3 MX (kan ej bedömas)

Tumörstorlek baserad på 1 Klinisk us 2 Ultraljud 3 CT 4 MR
Lokalisation 1 Hö lob 2 Vä lob 3 Isthmus 4 Bilateralt 5 Annan lokal

PREOP UNDERSÖKNINGAR

Cytologi 0 Nej 1 Ej neoplasi 2 Neoplasi, ej säkert cancer 3 CancerMellannålsbiopsi 0 Nej 1 Ja

Datum för cytologi/biopsi

Ultraljud 0 Nej 1 JaMR 0 Nej 1 JaCT 0 Nej 1 JaScintigrafi 0 Nej 1 Ja

Cytologavdelning:

Cytologi/biopsinr:

Tumörtyp:

KIRURGI Primärt opererad 1 Ja 2 Nej, inoperabel 3 Nej, annan orsak

Datum för primär kirurgi Kompletterande kirurgi 1 Ja 0 Nej

Typ av tyreoideakirurgi

Datum för kompletterande kirurgi

1 Unilat. resektion 2 Hemityreoidektomi 3 Isthmusresektion 4 Bilat. resektion
5 Total tyreoidektomi 6 Annat ingrepp

Körtelutrymning

0 Nej 1 Ja 1 Central hö 1 Lateralt hö 1 Lateralt vä 1 Mediastinal
2 Central vä

Radikal kirurgi (enl operatör) 1 Ja 0 Nej

POST OP KOMPLIKATIONER (inom 30 dagar efter op)

Postop blödning 0 Nej 1 Ja (som krävt reoperation)Recurrenspares 0 Nej 1 Unilateralt 2 BilateraltInfektion 0 Nej 1 Ja (som krävt antibiotika eller dränage)

BEHANDLINGSPLAN

Radiojodutredning 1 Ja 0 NejRadiojodbehandling 1 Ja 0 NejExtern strålbehandling 1 Ja 0 NejCytostatika 1 Ja 0 Nej

PAD
TYREOIDEACANCER

Personnr

Namn

Blanketten insändes till:

Onkologiskt centrum
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 GÖTEBORG

Remitterande sjukhus/klinik

PAD

PAD Datum

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

PAD nr:

Patolog

Patologavdelning

Maximal tumördiameter mm

Tidigare PAD finns Växt i extratumoral kår Nej JaTidigare Cytologi finns Växt i resektionsytan Nej JaMultipla tumörhårdar Nej Ja**pT**

- 1 T1 (<2 cm, inom tyreoidea)
 2 T2 (2-4 cm, inom tyreoidea)
 3 T3 (>4 cm, eller tumör med minimal extratyreoidal växt)
 5 T4a (extratyreoidal tumörväxt subcutant, i larynx, trachea, esofagus eller n. recurrens)
 6 T4b (tumörinvasion av pervertebral fascia, mediastinala kår eller carotis skidan)

Tumörtyp (SNOMED)

- 1 Papillår cancer (82603)
 2 Follikulår cancer (83303)
 3 Oncocytår cancer (82903)
 4 Lågt differentierad cancer (80103)
 5 Anaplastisk cancer (80213)
 6 Medullår cancer (85103)
 7 Annan typ Ange SNOMED:
 8 Malign tumör UNS (80003)

Antal undersökta lymfkårklar:

Antal lymfkårklmetastaser:

pN

- 1 N0 (inga metastaser)
 2 N1 (metastaser)
 3 N1a (metastas till pretracheala och paratracheala kårklar)
 4 N1b (metastas till övriga cervikala och till övre mediastinala kårklar)

UPPFÖLJNING TYREOIDEACANCER

Personnr

Namn

Blanketten insändes årligen till:

Onkologiskt centrum
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 GÖTEBORG

AKTUELL UPPFÖLJNING

Datum

--	--	--	--	--	--	--	--

Läkare

Sjukhus/klinik

TUMÖRSTATUS

Tumörstatus

- 1 Tumörfri efter kirurgi (negativa tumörmarkörer)
 2 Haft recidiv men nu tumörfri (negativa tumörmarkörer)
 3 Ej tumörfri
 4 Svårbedömt (t.ex. suspekta värden på tumörmarkörer)
 5 Adekvat undersökning saknas

POSTOP. RECIDIV

Lokalt recidiv

0 Nej 1 Ja

Datum (år, mån, dag)

--	--	--	--	--	--	--	--

Lymfkörtel recidiv

0 Nej 1 Ja

--	--	--	--	--	--	--	--

Fjärrmetastaser

0 Nej 1 Ja

--	--	--	--	--	--	--	--

FÖRNYAD BEHANDLING

Operation

0 Nej 1 Ja

Datum (år, mån, dag)

--	--	--	--	--	--	--	--

Cytostatika

0 Nej 1 Ja

--	--	--	--	--	--	--	--

Radiojodbehandling

0 Nej 1 Ja

--	--	--	--	--	--	--	--

Extern strålbehandling

0 Nej 1 Ja

--	--	--	--	--	--	--	--

GENOMFÖRD PRIMÄRBEHANDLING (ifylles endast under första året)

Slutförd kir. behandling

0 Nej 1 Ja

Datum (år, mån, dag)

--	--	--	--	--	--	--	--

Radiojodutredning

0 Nej 1 Ja

--	--	--	--	--	--	--	--

Radiojodbehandling

0 Nej 1 Ja

--	--	--	--	--	--	--	--

Extern strålbehandling

0 Nej 1 Ja

--	--	--	--	--	--	--	--

Cytostatika

0 Nej 1 Ja

--	--	--	--	--	--	--	--

BEHANDLINGSKOMPLIKATIONER AV PRIMÄRBEH (ifylles endast under första året)

Persisterande hypokalcemi

0 Nej 1 Ja (behandlingskrävande)

Persisterande recurrenspares

0 Nej 1 Unilateralt 2 Bilateralt

Subjektiva röstproblem

0 Nej 1 Ja

Övriga komplikationer

0 Nej 1 Ja,

UPPGIFTER VID DÖDSFALL

Dödsdatum

--	--	--	--	--	--	--	--

Obduktion

0 Nej 1 Ja

Dödsorsak

- 1 Av tyreoideacancer
 2 Annan orsak, men med kvarvarande tyreoideacancer
 3 Annan orsak, och utan kvarvarande tyreoideacancer

Bilaga 4

Ordlista över förkortningar, termer och begrepp:

Ablation – avlägsnande

Anaplastisk – anaplasi = cellers ombildning till mindre differentierad karaktär t.ex. i tumörer där både cellernas utseende och relation till omgivande vävnader förändras

Bi-/unilateral – Dubbel-/ensidigt

Calcitonin – Hormon som bildas i tyreoideas parafolikulära celler (C-cellerna) och deltar i calcium- och fosformetabolism

CEA – carcinoembryonalt antigen, protein som tjänstgör som användbar markör vid medullär tyreoideacancer

CT – Computed Tomography = **DT** (se nedan)

Cytokeratin 19 – protein vars förekomst påvisad med immunohistokemi talar för papillärcancer

Dislokation – förskjutning till fel läge

DT – datortomografiröntgen

Ektomi – operativt bortskärande av organ

ELISA – Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay – känslig och kraftfull metod, som bygger på tillgång till bra antikroppar mot det som ska analyseras

En bloc – som helhet, i sin helhet

En passant – i förbifarten

FNAC – FinNålsAspirationsCytologi

Galectin-3 – **kolhydratbindande** protein med affinitet till beta-galaktosider; användbar markör för tyreoideacancer, även preop. vid cytologi

Ground glass – matt glas

Halo – ringformat fenomen

HBME-1 – Monoklonal mesoteliomantikropp användbar vid diagnos av tyreoideatumörer utgångna från follikelceller

High-Dose Hook-fenomen – Höga halter av antigen i ett prov, som ska analyseras med en immunoanalysmetod, påverkar antigen-antikroppsbindningen och resulterar i falskt låga antigenvärden

Histopatologi – De sjukliga vävnadsrubbingarnas histologi (vävnadslära)

Hyperfraktionerad – uppdelad(t) i många fraktioner (portioner)

Hypoparatyroidism – sjukligt nedsatt funktion i paratyreoideakörtlarnas hormonproduktion

Incidens – Antalet fall som uppträder i en befolkning under en viss tid (ofta 1 år)

IRMA – ImmunoRadioMetric Assay – ImmunoRadiometrisk Analys – känslig och specifik analysmetod

Ki-67 – antigen användbart som proliferationsmarkör talande för tumör

Kromogranin A – glykoprotein lokaliserat i sekretoriska granula och är en känslig markör för neuroendokrina tumörer

Medullär – som hör till märgen

mIBG - ¹³¹I-mIBG-scintigrafi = Meta-jod-bensyl-guanidin-scintigrafi

MRT – magnetisk resonanstomografi

Neoplasi – nybildning av vävnader

NIS – Natrium Iodide Symporter – Natriumjodidpumpen. *Symport* = struktur som transporterar två komponenter samtidigt tvärs över en cellmembran i samma riktning, en komponent med, den andra mot en koncentrationsgradient

Onkocytär – Onkocyt: stor epitelial cell med extremt acidofil och granulär cytoplasma innehållande stort antal mitokondrier; dylika celler kan genomgå neoplastisk (malign) omvandling (oncocytär cancer)

p27 – Cyclinberoende kinasinhibitor; negativ regulator av cellcykeln och en potentiell tumörsuppressorgen

Palpabelt – noterbart vid undersökning med fingrarna

Parathormon (PTH) – hormon som bildas i paratyreoideakörtlarna (bisköldkörtlarna)

PBS – Phosphate Buffered Saline = fosfatbuffrad saltlösning

PET – PositronEmissionsTomografi – avbildning med hjälp av radioaktivt medel som utstrålar positroner ex. ¹⁸FDG-PET (18-fluoro-deoxy-glukos-positron-emissions-tomografi)

Prevalens – Antalet personer som vid en viss tidpunkt har en viss sjukdom.

Radiojod – radioaktiv jod

Rekombinant – det nya ämne (ex. TSH) som är resultat av genetisk rekombination

Rekombinant DNA-teknik: Gammalt namn för teknikerna att klippa och klistra med DNA-molekyler och föra in de genkonstruktioner man därmed åstadkommit i nya celler, till exempel bakterier. **Hybrid-DNA-teknik:** Annat ord för rekombinant DNA-teknik.

Reseceras – bortskäres (latin: resecare = bortskärande)

RET-protoonkogenen – **RET-(REarranged during Transfection)**– genen klonades första gången 1985. Mutationer i RET-genen associeras med multipel endokrin neoplasia (MEN) typ 2A och 2B, medullär tyreoideacancer och Hirschsprungs sjukdom. Den är ofta muterad i fall med strålinducerad papillär tyreoideacancer

S-Ca – Calcium i serum – totalt dvs. lösligt och proteinbundet tillsammans

S-Ca, joniserat – Calcium i serum, joniserat – dvs. enbart lösligt

Scintigrafi – avbildning av organ eller organsystem med hjälp av radioaktiva ämnen. Ex. är: PET-, SRS- och mIBG-scintigrafi (se dessa)

S-frittT4 – fritt T4=tyroxin (sköldkörtelhormon) i serum

SNOMED - Systemized **NO**menclature of MEDicine

SRS – Somatostatin**R**eceptors**S**cintigrafi

S-TgAb – Thyroglobulin Anti**B**odies = Tyreoglobulinantikroppar i serum

S-TSH – S-Tyrotropin =TyreoidStimulerande Hormon i serum

S-Tyreoglobulin – **Tyreoglobulin** i serum – Tyreoglobulin (TG) är ett stort globulärt dimerglykoprotein som består av två identiska disulfidkopplade subenheter. Det spelar en nyckelroll i biosyntesen av tyreoideahormonerna T3 och T4.

TNM-klassifikation - beskrivning av preoperativt tumörstatus beträffande primärtumör (T), lymfkörtelspridning (N-”nodus”) och metastaser (M)

TTF-1 – Tyreoidea**T**ranscriptions**F**aktor-1; (kärnprotein)

Tyreoglobulin – **protein** som bildas i tyreoideas follikelceller

UICC - Union Internationale Contre le Cancer=International Union Against Cancer

ÖNH-läkare – Öron-Näsa-Hals-läkare