Region Stockholm

6

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för Sköldkörtelcancer från RCC i samverkan

VKN 2021-0071

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-03-24

VKN 2021-0071

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för Sköldkörtelcancer från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för Sköldkörtelcancer. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till Regionala cancercentrum i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande på Nationellt vårdprogram för Sköldkörtelcancer.

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund

Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda av regionerna. Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närståendeföreträdare som ska bidra till att

vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela vårdkedjan, dels de experter som behövs för att representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden. Gruppen ska också säkerställa att den nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.

De nationella vårdprogrammen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter. De nationella arbetsgrupperna ser över vårdprogrammen årligen och beslutar huruvida detta behöver revideras. Nya och reviderade vårdprogram har fyra fasta remisstider årligen med respektive två månaders remisstid.

Vårdprogrammens rekommendationer baseras på medicinsk evidens snarare än regionernas tillgängliga resurser. Eftersom behoven åligger varje region att prioritera och resurssätta ska regionerna inkomma med synpunkter på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet, till exempel om det finns ekonomiska möjligheter att erbjuda den vård som vårdprogrammet rekommenderar. Regionerna kan besluta om regionala tillämpningar av de nationella vårdprogrammen som anger eventuella avvikelser från rekommendationerna.

Aktuell sjukdomsgrupp

Tyreoideacancer är den vanligaste cancerformen i endokrina körtlar. Cirka 150 fall årligen diagnostiseras i region Stockholm. Två av tre är kvinnor. Incidensen har ökat markant senaste 10-15 åren men utan ökad tumörrelaterad dödlighet. Orsaken till denna ökning är inte klarlagd men en stor andel, cirka 80%, utgörs av små och tidiga former av papillär tyreoideacancer som har mycket god prognos. Övriga tumörtyper är follikulär-, anaplastisk- respektive medullär tyreoideacancer. Beroende på tumörtyp och stadie varierar behandlingen från kirurgi (vanligast), extern strålbehandling till radiojod, cytostatika, hormoner och antikroppsterapi. Prognosen är generellt mycket god med över 90 % 5-årsöverlevnad, förutom hos anaplastisk tyreoideacancer som ligger på ca 30%.

Överväganden
Generellt

Den övergripande och generella bedömningen är att den nationella konsekvensbeskrivningen till vissa delar utgör ett otillräckligt underlag för en regional analys. Det reviderade vårdprogrammet använder endast evidensgradering i kapitlet med behandlingsöversikter. Anledningen är att det inom ämnet tyreoideacancer finns få randomiserade studier, majoriteten är kohortstudier. Därav är rekommendationerna i regel av låg evidensgrad.

Vårdprogrammet rekommenderar ett nytt värderingsinstrument vid ultraljud vilket potentiellt leder till färre cytologiska undersökningar, eventuellt också färre diagnostiska ingrepp. Blodprovskontroller ska ersätta ultraljud i vissa fall vilket resulterar i ett reducerat behov av ultraljudsundersökningar och besök i sjukvården. De molekylärgenetiska analyser som rekommenderas vid avancerad sjukdom (cirka 15 patienter per år i region Stockholm) är sedan tidigare klinisk praxis på Karolinska universitetssjukhuset.

Det kan finnas ett värde i att nya terapier som kan bli aktuella tas med i vårdprogrammet mot bakgrund av den snabba utvecklingen av nya läkemedel, framför allt inom målriktad terapi. Det är samtidigt viktigt att skapa realistiska förväntningar hos patienter och profession till exempel genom en skrivning om godkännandeprocessen. Dessa terapier är vanligtvis mycket dyra och ett konceptuellt helt nytt sätt att behandla tumörer, inte sällan med stor osäkerhet kring effekt och vilka patienter som är aktuella för denna terapi. En tydlig skrivning om att kostsamma behandlingar och läkemedel på licens och/eller med svag evidens bör ha strikta kriterier till vem och av vem dessa ska ordineras tills de är etablerade, detta gäller särskilt läkemedel inte blir föremål för förmånsbeslut eller nationell samverkan. Förslagsvis skulle man kunna överväga att potentiellt nya terapier beskrivs i ett eget kapitel som då också lättare skulle kunna uppdateras och förankras när vederbörliga evidens och/eller rekommendationer är vid handen.

Läkemedel

Vårdprogrammet rekommenderar föredömlig strikta urvalskriterier för behandling med tyrosinkinashämmare och var sådan terapi bör ordineras. Två tyrosinkinashämmare med stark vetenskaplig evidens är idag godkända, sorafenib och lenvatinib. För Region Stockholm gäller den generella bedömningen att de ekonomiska konsekvenserna och/eller en beskrivning av förväntad effekt ännu saknas för följande läkemedelsrekommendationer:

Selpercatinib är godkänt i USA och EU. Läkemedlet har dock ännu inte tagits upp för utredning och förmånsbeslut hos Tandvårds- och Läkemedelsverket eller för nationell samverkan av rådet för Nya Terapier. Kostnaden för behandlingen är tillsvidare oklar. Med hänvisning till ovanstående generella synpunkt kring nya

terapier kanske detta läkemedel med fördel istället skulle beskrivas i ett separat kapitel om framtida potentiella behandlingar så det för profession och patienter tydligt framgår vilka förväntningar man kan ha i dagsläget.

Larotrektinib är ett registrerat läkemedel för tumörer som uttrycker NTRK-genfusionsproteiner. Tandvårds- och läkemedelsverket har efter utredning beslutat att *larotrektinib* från och med 1 november 2020 ingår i läkemedelsförmånerna för patienter som påbörjar sin behandling före 18 års ålder. Rådet för Nya Terapier rekommenderar att *larotrektinib* inte används till vuxna. Detta framgår inte med önskvärd tydlighet i vårdprogrammet.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska effekterna av nationellt vårdprogrammet för sköldkörtelcancer kan inte till alla delar tydligt bedömas. Konsekvensbeskrivningen saknar idag hälsoekonomiskt underlag eller rekommendation för läkemedlet *Selpercatinib*. Även om antalet patienter som kan bli aktuella för detta läkemedel är litet (ca 3-5 patienter i region Stockholm/år) skulle en i dagsläget påbörjad administration av dessa läkemedel innebära en utökad kostnad där relationen till dess effekt är oklar.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för administration hos vårdgivarna.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till

RCC i samverkan via RCC Väst nvp@rccvast.se

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-03-24

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för Sköldkörtelcancer

Den nationella vårdprogramgruppen för sköldkörtelcancer har reviderat det nationella vårdprogrammet. Vi emotser nu tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 2021-04-15**

Skicka svaret till RCC Väst nvp@rccvast.se

Då arbetssituationen i många fall troligen är ansträngd för er remissmottagare med anledning av covid-19-pandemin, så följer nedan en översikt de större förändringar som gjorts i vårdprogrammet och som är fokus för den här remissrundan.

- Fokala förändringar i tyreoidea bör värderas enligt EU-TIRADS

  EU-TIRADS medger riskstratifiering av fokala förändringar och kan användas för att selektera vilka förändringar som bör genomgå cytologi, se kapitel 11.5 *Ultraljud i preoperativ utredning av säkerställd tyreoideacancer.*

- Biokemisk kontroll är tillräcklig vid differentierad tyreoideacancer med utmärkt behandlingssvar.

  I enlighet med riktlinjer från ESMO behöver man inte längre göra årligt ultraljud hals, se behandlingsöversikter kapitel 2.1 *Behandlingsöversikter*

- Kapitlet om extern strålbehandling har reviderats.

  Det reviderade vårdprogrammet innebär inga egentliga förändringar men beskriver tydligare bakgrund, indikation samt hur behandling ska utföras, se kapitel 14.3 *Extern strålbehandling.*

- Nya läkemedel av typen tyrosinkinashämmare kommer att finnas tillgängligt.

  Ett flertal nya tyrosinkinashämmare är godkända av FDA för såväl differentierad tyreoideacancer som medullär och anaplastisk tyreoideacancer. Dessa förväntas bli godkända i Europa och Sverige under 2021, se kapitel *14.4 Systembehandling utöver radiojod.*

- Molekylärgenetiska analyser kan övervägas hos patienter med avancerad sjukdom.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Molekylärgenetiska analyser kan ha betydelse för kirurgisk och onkologisk behandling samt uppföljning, se kapitel 12.3 *Klassificering av tumören.*

- Genomgång av omvårdnadskapitel samt nytt kapitel inlagt om livskvalitet, se kapitel 21 och 22.

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

På vårdprogramgruppens vägnar,

Jakob Dahlberg
Ordförande, vårdprogramgruppen för Sköldkörtelcancer

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram sköldkörtelcancer

Datum: 210127_0205

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens Incidensen av sköldkörtelcancer har enligt cancerregistret ökat från ca 300 fall/år 2005 till ca 580 fall/år 2016. Möjligen kan man ana viss utplaning av incidensökningen. Internationellt har det sedan åtminstone 70-talet skett en kraftig ökning av sköldkörtelcancerincidens och vi ser nu att även Sverige och de övriga nordiska länderna följer denna utveckling. Orsaken anses av de flesta bero på ökad diagnostisk aktivitet, vilket lett till ökad detektion av kliniskt icke signifikant cancer. Det finns dock studier där man inte fullt ut kan förklara ökad incidens med ökad detektion av den reservoar av sköldkörtelcancer som finns i befolkningen.
Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning Majoriteten av alla patienter med diagnosticerad differentierad sköldkörtelcancer genomgår kirurgisk behandling. Ca 35% av patienterna har tumörstadium T1a vilka ofta diagnosticeras postoperativt efter att ha opererats på benign indikation. Dessa patienter kräver ingen ytterligare behandling eller uppföljning. Övriga patienter har i allmänhet mycket god prognos och erhåller adjuvant radiojod och följs med avseende på återfall i 2 – 10 år beroende på tumörstadium och tumörtyp. En mindre andel (ca 10%) av patienterna har mer avancerad sjukdom och/eller mer aggressiv tumörtyp. En del av dessa patienter dör inom 3-6 månader efter diagnos, medan en del lever en längre tid med kvarvarande sjukdom.
Huvudsakliga förändringar Det reviderade vårdprogrammet innehåller inga avgörande förändringar i behandling och uppföljning av majoriteten av patienter med sköldkörtelcancer. Preoperativ ultraljudsundersökning av sköldkörteln samt regionala lymfkörtelstationer har sedan tidigare ingått i basal utredning av ”knöl på halsen”. Nytt i denna version är införande av ett strukturerat rapporteringssystem för ultraljudsfynd av fokala förändringar i sköldkörteln, sk. EU-TIRADS. Ett nytt avsnitt om molekylärgenetiska analyser har tillkommit.
Förändringar av verksamhet och organisation Reviderat vårdprogram påverkar inte verksamhet och organisation.
Centralisering och decentralisering Reviderat vårdprogram påverkar inte nivåstrukturering nationellt.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Ökade kostnader

För enstaka patienter kan molekylärgenetisk diagnostik bli aktuellt, vilket redan idag utförs. Uppskattningsvis 50-70 fall/år.

I det reviderade vårdprogrammet kan man överväga behandling med nya tyrosinkinashämmare hos enstaka patienter med recidiverande avancerad sköldkörtelcancer, där varken kirurgi eller radiojod är möjligt. Dessa nya läkemedel är godkända av FDA men ännu inte i Europa. Ett godkännande förväntas komma under 2021. Det är därför svårt att bedöma hur stor kostnad dessa nya läkemedel kommer att stå för, men uppskattningsvis är det frågan om 20-30 patienter/år i Sverige.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Införande av EU-TIRADS har potential att minska antalet cytologiska undersökning och kanske t o m minska antalet onödiga diagnostiska operationer.

Vid uppföljning av patienter som bedöms ha mycket låg risk för återfall rekommenderas inte längre årlig ultraljudskontroll. Återfall värderas med hjälp av tumörmarkör i blod liksom tidigare. Man kan därmed i vissa fall ersätta fysiska besök med blodprov och brevsvar alternativt telefonkontakt.

Etiska aspekter

V g se avsnittet om ökade kostnader. När nya läkemedel godkänns är det viktigt att de tillhandahålls av alla regioner i landet för att uppnå jämlik vård.

Man kan överväga molekylärgenetisk analys för vissa oklara tumörer och även för vissa subtyper av tumörer där riktad behandling kan vara aktuellt. En del av dessa analyser finns inte tillgängliga i alla regioner. Det är viktigt att kliniker såväl som patologer i hela landet är medvetna om att dessa undersökningar finns och att man på t ex Karolinska Universitetssjukhuset tar emot från hela landet för analys.

Sköldkörtelcancer

Nationellt vårdprogram

2021-02-15 Version: Remissversion

REMISSVERSION

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **6**
Förkortningar **6**

Kapitel 2 ..... **7**
Sammanfattning **7**

2.1 Behandlingsöversikter 7
2.1.1 Papillär tyreoideacancer (PTC) 8
2.1.2 Follikulär och onkocytär tyreoideacancer (FTC) 9
2.1.3 Medullär tyreoideacancer (MTC) 10
2.1.4 Anaplastisk tyreoideacancer (ATC) 11
2.1.5 Lågt differentierad cancer 11
2.1.6 Övrigt 11
2.2 Klassifikation enligt pTNM 8th edition enligt AJCC och UICC (2017) 12
2.3 Nationellt kvalitetsregister 13
2.4 Illustrationer 13

Kapitel 3 ..... **14**
Inledning **14**

3.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 14
3.2 Förändringar jämfört med tidigare version 14
3.3 Standardiserat vårdförlopp 15
3.4 Lagstöd 15
3.5 Evidensgradering 16

Kapitel 4 ..... **17**
Mål med vårdprogrammet **17**

Kapitel 5 ..... **18**
Bakgrund och orsaker **18**

5.1 Riskfaktorer 19
5.2 Prognostiska variabler 19
5.3 Förnyad individualiserad riskvärdering 20
5.4 Ökad kardiovaskulär mortalitet relaterad till grad av TSH-suppression 20

Kapitel 6 ..... **21**
Primär prevention **21**

Kapitel 7 ..... **22**
Ärftlighet **22**

Kapitel 8 ..... **23**
Screening **23**

Kapitel 9 ..... **24**
Primärvårdens roll **24**

REMISSVERSION

Kapitel 10 ..... **25**
Symtom och tidig utredning **25**

10.1 Symtom och kliniska fynd 25

Kapitel 11 ..... **26**
Diagnostik **26**

11.1 Klinisk bedömning 26
11.2 Biokemisk undersökning 26
11.3 Tyreoglobulin och tyreoglobulinantikroppar 26
11.3.1 Calcitonin och carcinoembryonalt antigen (CEA) 27
11.4 Nålbiopsi 28
11.4.1 Bedömning 28
11.5 Ultraljud i preoperativ utredning av tyreoideacancer 29
11.5.1 Storlek som selektion för cytologi 29
11.6 Övrig bilddiagnostik 29
11.6.1 DT 29
11.6.2 MR 30
11.6.3 ^{123}I och ^{18}F-FDG-PET/DT 30
11.7 Stämbandskontroll 30
11.8 Utredning av lokalt avancerad tyreoideacancer 30
11.9 Prognostisk klassificering 30
11.10 Diagnosbesked 30
11.10.1 Inom primärvården 31
11.10.2 Inom specialistvården 31

Kapitel 12 ..... **32**
Kategorisering av tumören **32**

12.1 Patologins roll i den diagnosiska processen 32
12.2 Anvisningar för remissinformation och provtagarens hantering av provet 32
12.3 Klassificering av tumören 32
12.3.1 TNM-klassifikation 32
12.3.2 Papillär tyreoideacancer (PTC) 32
12.3.3 Follikulär tyreoideacancer (FTC) 33
12.3.4 Onkocytär tyreoideacancer/Hürthlecellcancer 34
12.3.5 Follikulära tumörer som ej räknas som cancer 34
12.3.6 Medullär tyreoideacancer (MTC) 35
12.3.7 Lågt differentierad tyreoideacancer 36
12.3.8 Anaplastisk tyreoideacancer (ATC) 36
12.3.9 Blandad medullär och follikulär cancer 36
12.3.10 Molekylärgenetiska tilläggsanalyser 37

Kapitel 13 ..... **38**
Multidisciplinär konferens **38**

Kapitel 14 ..... **39**
Papillär, follikulär och onkocytär tyreoideacancer **39**

14.1 Kirurgi 39
14.1.1 Konferens 39
14.1.2 Kirurgisk handläggningsnivå 39
14.1.3 Primär tyreoideaoperation 39
14.1.4 Central lymfkörtelutrymning (nivå VI) 40
14.1.5 Modifierad radikal halslymfkörtelutrymning (nivå II-V) 40
14.1.6 Kompletterande tyreoideaoperation 40
14.1.7 Kompletterande central lymfkörtelutrymning (nivå VI) 40
14.1.8 Kompletterande modifierad radikal halslymfkörtelutrymning (nivå II-V) 41
14.2 Radiojodbehandling (^{131}I-behandling) 41
14.2.1 Indikationer 41

REMISSVERSION

14.2.2 Kontraindikationer ... 42
14.2.3 Dosplanering ... 43
14.2.4 TSH-stimulering hos barn och ungdomar ... 43
14.2.5 Metastatisk sjukdom ... 43
14.2.6 Risker med ^{131}I ... 44
14.2.7 Utvärdering av behandlingseffekt efter given ^{131}I–behandling och uppföljning ... 44
14.3 Extern strålbehandling ... 45
14.3.1 Postoperativ extern lokoregional strålbehandling vid lokalt avancerad differentierad tyreoideacancer ... 45
14.3.2 Behandlingsdos/fraktionering/volymer ... 46
14.3.3 Strålbehandlingstekniker ... 47
14.3.4 Biverkningar vid extern strålbehandling ... 47
14.3.5 Riskorgan ... 47
14.3.6 Fjärrmetastaser ... 47
14.4 Systembehandling utöver radiojod ... 48
14.4.1 Cytostatikabehandling ... 48
14.4.2 Tyrosinkinashämmare ... 48
14.5 Hormonell suppressionsbehandling vid differentierad tyreoideacancer ... 50
14.5.1 Kardiovaskulära effekter vid fullständig suppressionsbehandling ... 51
14.5.2 Skeletteffekter vid fullständig suppressionsbehandling ... 51
14.5.3 Praktisk tillämpning ... 51
14.5.4 Rekommendationer efter 5 års tyroxinbehandling ... 52
14.6 Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt behandlingssvar av differentierad tyreoideacancer ... 53
14.6.1 Uppföljning utifrån individuellt behandlingssvar ... 53
14.6.2 Isolerat biokemiskt inkomplett behandlingssvar ... 54
14.6.3 Förnyad initial och senare riskvärdering ... 55
14.7 Åtgärder vid misstänkt eller påvisat återfall ... 57
14.7.1 Lungmetastaser ... 57
14.7.2 Lymfkörtelmetastaser ... 57
14.7.3 Skelettmetastaser ... 57
14.8 PTC och FTC hos den gravida patienten ... 58
14.8.1 Förekomst ... 58
14.8.2 Utredning ... 58
14.8.3 Kirurgisk behandling ... 58
14.8.4 Radiojodbehandling ... 58
14.8.5 Extern strålbehandling ... 59
14.8.6 Uppföljning ... 59
14.8.7 Graviditet hos nyligen radiojodbehandlad patient ... 59
14.9 PTC och FTC hos barn och unga vuxna ... 59
14.9.1 Förekomst ... 59
14.9.2 Riskgrupper ... 60
14.9.3 Utredning ... 60
14.9.4 Kirurgi ... 60
14.9.5 Radiojodbehandling ... 60
14.9.6 Extern strålbehandling ... 60
14.9.7 Uppföljning ... 60

Kapitel 15 ... 61
Medullär tyreoideacancer (MTC) ... 61

15.1 Diagnostik ... 61
15.1.1 FNAC ... 61
15.1.2 S-calcitonin ... 61
15.1.3 Provokationstester ... 61
15.1.4 Sporadisk cancer, preoperativ utredning ... 61
15.2 Ärftliga former och screeningdiagnostik ... 62
15.2.1 Feokromocytom vid MEN 2 ... 62
15.2.2 Primär hyperparatyreoidism vid MEN 2A ... 63
15.2.3 Naturalhistoria för MEN 2A ... 63
15.2.4 MEN 2B ... 63
15.2.5 Diagnostik och screening av MTC. Praktisk handläggning ... 63
15.2.6 Screening av barn ... 64
15.2.7 Preimplantationsdiagnostik vid MEN 2 ... 64
15.3 Kirurgi vid sporadisk tumör ... 64
15.3.1 Behandlingsprinciper ... 64

REMISSVERSION

15.3.2 Tyreoideaoperation ... 64
15.3.3 Central lymfkörtelutrymning (nivå VI) ... 64
15.3.4 Modifierad lateral lymfkörtelutrymning (nivå II–V) ... 65
15.3.5 Kirurgi vid ärftlig sjukdom ... 65
15.4 Operation av återfall ... 66
15.5 Övriga behandlingsmöjligheter ... 66
15.5.1 Tyroxinsubstitution ... 66
15.5.2 Strålbehandling ... 66
15.5.3 Tyrosinkinashämmare ... 66
15.5.4 Cytostatikabehandling ... 67
15.6 Postoperativ uppföljning efter tyreoidektomi ... 67
15.6.1 PAD visar MTC ... 67
15.6.2 PAD är normalt eller visar C-cellshyperplasi ... 67

Kapitel 16 ... 68
Lågt differentierad tyreoideacancer ... 68

16.1 Diagnostik ... 68
16.2 Preoperativ utredning ... 68
16.3 Kirurgi ... 68
16.4 Övrig behandling ... 68

Kapitel 17 ... 69
Anaplastisk tyreoideacancer (ATC) ... 69

17.1 Diagnostik ... 69
17.2 Preoperativ extern strålbehandling ... 69
17.3 Preoperativ cytostatikabehandling ... 70
17.4 Kirurgisk behandling ... 70
17.5 Efterföljande systemisk behandling ... 70
17.6 Palliativ behandling för patienter med omfattande tumörsjukdom och/eller kraftigt nedsatt allmäntillstånd ... 70

Kapitel 18 ... 71
Komplikationer efter kirurgi ... 71

18.1 Blödning ... 71
18.2 Hypoparatyreoidism ... 71
18.3 Nervpares ... 71
18.4 Infektion ... 72

Kapitel 19 ... 73
Behandling av återfall ... 73

Kapitel 20 ... 74
Palliativ vård och insatser ... 74

Kapitel 21 ... 75
Omvårdnad och rehabilitering ... 75

21.1 Psykosociala aspekter ... 75
21.1.1 Livskvalitet ... 75
21.2 Kontaktsjuksköterska ... 75
21.3 Min vårdplan ... 76
21.4 Aktiva överlämningar ... 76
21.5 Löpande cancerrehabilitering ... 76
21.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 76
21.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 77

REMISSVERSION

21.5.3 Barn som anhöriga ... 77
21.5.4 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 77
21.6 Omvårdnadsaspekter vid kirurgisk behandling ... 77
21.6.1 Sårskötsel ... 77
21.6.2 Mobilisering ... 77
21.6.3 Mat och dryck ... 77
21.6.4 Smärta ... 77
21.6.5 Postoperativa komplikationer ... 78
21.7 Omvårdnadsaspekter vid onkologisk behandling ... 78
21.7.1 Radiojodbehandling ... 78
21.7.2 Extern strålbehandling ... 78
21.7.3 Medicinsk onkologi ... 79
21.8 Sex och samlevnad ... 79

Kapitel 22 ... 80
Egenvård ... 80

22.1 Nationella riktlinjer ... 80
22.2 Rökning ... 80
22.3 Komplementär och integrativ medicin (KIM) ... 80
22.4 Alkohol ... 80
22.5 Fysisk aktivitet ... 80
22.6 Matvanor ... 81

Kapitel 23 ... 82
Uppföljning ... 82

Kapitel 24 ... 83
Underlag för nivåstrukturering ... 83

Kapitel 25 ... 84
Kvalitetsregister ... 84

25.1 Nationell kvalitetssäkring av cancersjukvården ... 84
25.2 Regionala cancercentrum och INCA-plattformen ... 84
25.3 Nationellt kvalitetsregister för sköldkörtelcancer ... 84
25.4 Registervariabler och inrapportering av data ... 84
25.4.1 Registervariabler ... 84
25.4.2 Inrapportering av data ... 85
25.4.3 Patienter som inte har behandlats kirurgiskt ... 85

Kapitel 26 ... 86
Kvalitetsindikatorer och målnivåer ... 86

Kapitel 27 ... 87
Patientföreningar och stödfunktioner ... 87

Kapitel 28 ... 88
Länkar ... 88

Kapitel 29 ... 89
Referenser ... 89

Kapitel 30 ... 97
Vårdprogramgruppen ... 97

REMISSVERSION

30.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 97
30.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 97
30.3 Adjungerade författare 97
30.4 Jäv och andra bindningar 98
30.5 Vårdprogrammets förankring 98

Appendix 1 99
Anatomisk bild över lymfkörtelnivåer på halsen 99

Appendix 2 100
Riktlinjer för ^{131}I-behandling 100

Appendix 3 101
Klassificering av tyreoideacytologi enligt Bethesda 101

Appendix 4 102
Jämförande terminologi för rapportering av riskgrupper enligt olika organisationer. 102

Appendix 5 103
Patientinformation 103

Appendix 6 107
Patientinformation gällande Radiojodbehandling 107

Appendix 7 108
Råd och information om kost inför radiojodbehandling 108

Appendix 8 109
Illustrationer 109

Appendix 8 112
Risknivåer för biverkan. 112

Appendix 9 113
Remissinstanser 2018 113

Appendix 10 115
Vårdprogramgruppens medlemmar version 1, 2011-12 115

Appendix 11 116
Beslutsstöd för ultraljudsledd cytologi enligt EU-TIRADS 116

Appendix 12 117
Förändringar tidigare versioner 117

REMISSVERSION

KAPITEL 1

Förkortningar

AJCC	American Joint Committe on Cancer (TNM-klassificeringssystem)
ATA	American Thyroid Association (amerikanska behandlingsrekommendationer)
ATC	Anaplastisk tyreoideacancer (odifferentierad enligt WHO)
CEA	Carcinoembryonalt antigen
CTV	Clinical Target Volume
DT	Datortomografi
ETA	European Thyroid Association (europeiska behandlingsrekommendationer)
FMTC	Familjär medullär tyreoideacancer
FNAC	Finnålsaspirationscytologi
FTC	Follikulär tyreoideacancer
GBq	Giga Becquerel (SI-enhet för radioaktivt sönderfall)
GTV	Gross Tumor Volume
HPT	Hyperparathyreoidism
i.v.	Intravenös
INCA	InformationsNätverk i Cancervården
MDK	Multidisciplinär konferens
MEN 2A	Multipel endokrin neoplasi typ 2A
MEN 2B	Multipel endokrin neoplasi typ 2B
MRT	Magnetresonanstomografi
MTC	Medullär tyreoideacancer
PET	Positronemissionstomografi
PTC	Papillär tyreoideacancer
RCC	Regionalt cancercentrum
RET	REarranged during Transfection (RET) proto-onkogenen
rhTSH	Rekombinant humant tyreoideastimulerande hormon
S-Tg	Tyreoglobulin i serum
S-Tg-Ak	Antikroppar riktade mot serumtyreoglobulin
UICC	Union for International Cancer Control (TNM-klassifikation)
ÖNH	Öron, näs- och hals

REMISSVERSION

KAPITEL 2

Sammanfattning

Initiativet till att ta fram ett nationellt vårdprogram för sköldkörtelcancer kom från planeringsgruppen för tyreoideaforskning i Sverige, ett multidisciplinärt nätverk av forskare och kliniker engagerade i tyreoideasjukdomar. Det utarbetades under ledning av en nationell arbetsgrupp och var klart i december 2012. Det är sedan 2013 i bruk nationellt och finns upplagt på Regionala cancercentrums webbplats www.cancercentrum.se och har efter det reviderats cirka en gång per år.

Vårdprogrammet är anpassat till principerna och rekommendationerna i det konsensusdokument som har getts ut av American Thyroid Association (ATA): ”2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer”, där även medlemmar från European Thyroid Association (ETA) har deltagit i arbetet”.

Avsikten är att vårdprogrammet ska ses över kontinuerligt och vid behov revideras av den nationella vårdprogramgruppen.

2.1 Behandlingsöversikter

Se kommande sidor.

REMISSVERSION

2.1.1 Papillär tyreoideacancer (PTC)

Riskgrupp	Kirurgi	Onkologi	Uppföljning
Extrem lågriskgrupp pT1a pN0–X; M0	Operation kan begränsas till aktuell lob om ej tecken till tumör i kontralaterala loben (B)	Ingen onkologisk behandling (B)	Enbart tyroxin-substitution om nödvändigt (B) Patienten remitteras till primärvård utan aktiv tumöruppföljning.
Lågriskgrupp pT1b, T2 pN0–X, pN1a mikro M0	Total tyreoidektomi Central lymfkörtel-utrymning endast vid klinisk eller radiologisk misstanke om metastasering (B)	rhTSH-stimulerad ^{131}I -behandling med 1,1 GBq (C+A) * pN1a mikromet (≤ 5 met < 2 mm) 1,1 GBq	Fullständig suppressionsbehandling (TSH < 0,1 mIE/L) med tyroxin 9–12 mån efter avslutad primärbehandling (B) Efter 1 år: Om ultraljud hals är normalt och rhTSH-stimulerat S-Tg är omätbart utan påvisbara S-Tg-Ak, minskas tyroxin till TSH-nivå 0,5–2,0 mIE/L (TSH-substitution) Efter 2 år: Basalt S-Tg och S-Tg-Ak. Om patienten värderas tumörfri remitteras patienten till primärvård utan aktiv tumöruppföljning. (B)
Intermediär riskgrupp (enl. ATA **) (Högriskgrupp ETA **) pT3a+b*** pN1a, pN1b M0	Total tyreoidektomi och central lymfkörtel-utrymning, vid pN1b även lateral utrymning (B)	rhTSH-stimulerad ^{131}I-behandling med 3,7 GBq (B)	Fullständig suppressionsbehandling (TSH < 0,1 mIE/L) med tyroxin i 9–12 mån efter avslutad primärbehandling (B) Efter 1 år: Om ultraljud hals är normalt och rhTSH-stimulerat S-Tg är omätbart utan påvisbara S-Tg-Ak, minskas tyroxin till TSH-nivå i referensområdet 0,1–0,5 mIE/L (mild TSH-suppression). Årlig kontroll av S-Tg. Ultraljud hals ej obligatoriskt förutsatt utmärkt behandlingssvar enligt kapitel 5.3. Efter 5 år: Substitutionsdos TSH-nivå 0,5–2,0 mIE/L (förutsatt utmärkt behandlingssvar). Årlig kontroll av S-Tg. Efter 10 år: Om utmärkt behandlingssvar remitteras patienten till primärvård utan aktiv tumöruppföljning (B) Uppföljning hos specialist: Vid strukturella återfall eller förhöjda S-Tg-nivåer fortsatt fullständig TSH-suppressions-behandling (TSH < 0,1 mIE/L). Eventuell annan utredning (PET, DT, MR)
Högriskgrupp (ATA + ETA **) T4 Makroskopiskt kvarvarande cancer eller icke-resekabel cancer	Mål total tyreoidektomi och central lymfkörtel-utrymning initialt (B) Reoperation om möjligt	rhTSH-stimulerad ^{131}I-behandling med minst 3,7 GBq (B) Extern strålbehandling bör övervägas om reop. ej är möjlig eller om reop. ej är makroskopiskt radikal	Fullständig suppressionsbehandling (TSH < 0,1 mIE/L) med tyroxin oberoende av behandlingssvar (B) Uppföljning hos specialist.
Påvisad fjärrmetastas, oberoende av N-status	Total tyreoidektomi om radiojodbehandling planeras (B)	rhTSH-stimulerad ^{131}I-behandling med minst 3,7 GBq. Oftast högre aktivitet. (B) Sannolikt krävs upprepade behandlingar Palliativ extern strålbehandling Tyrosinkinashämmare bör övervägas vid progressiv jodrefraktär sjukdom (A)	Fullständig suppressionsbehandling (TSH <0,1 mIE/L) med tyroxin (B) Uppföljning hos specialist.

Multifokala tumörer anges som (m). Största härdens tumördiameter utgör grund för T-klassificering och risktillhörighet.

* Evidensgrad A avser utfallet av ablation med aktivitet 1,1 GBq jämfört med 3,7 GBq ^{13}I-behandling medan värdet av adjuvant ^{131}I-behandling för lågriskgrupp är evidensgrad C
** Se Appendix 4 Jfr av ETA- & ATA – riskgradering
Nivåstrukturering C – Avancerad cancer (T4) och extensiv lymfkörtelmetastasering.
*** Inväxt i muskulatur, se Klassifikation enligt pTNM 8th, kapitel 2.2

2.1.2 Follikulär och onkocytär tyreoideacancer (FTC)

Riskgrupp	Kirurgi	Onkologi	Uppföljning
Extrem lågriskgrupp pT1(a+b) Minimalt invasiv Avkapslad angioinvasiv pN0–X M0	Operation kan begränsas till aktuell lob (B)	Ingen onkologisk behandling (B)	Enbart tyroxin-substitution om nödvändigt (B) Patienten remitteras till primärvård utan aktiv tumöruppföljning.
Lågriskgrupp pT2 Minimalt invasiv Avkapslad angioinvasiv pN0–X, pN1a mikro M0 Massivt infiltrerande pT1b–T2 pN0–X, pN1a mikro M0	Total tyreoidektomi (C)	rhTSH-stimulerad ^{131}I -behandling med 1,1 GBq (C+A)* pN1a mikromet (≤ 5 met <2 mm) 1,1 GBq	Fullständig suppressionsbehandling (TSH < 0,1 mIE/L) med tyroxin 9–12 mån efter avslutad primärbehandling (B) Efter 1 år: Om ultraljud hals är normalt och rhTSH-stimulerat S-Tg är omätbart utan påvisbara S-Tg-Ak, minskas tyroxin till TSH-nivå 0,5–2,0 mIE/L (TSH-substitution) Efter 2 år: Basalt S-Tg och S-Tg-Ak. Om patienten värderas tumörfri remitteras patienten till primärvård utan aktiv tumöruppföljning. (B)
Intermediär riskgrupp (enl. ATA **) (Högriskgrupp ETA **) pT3a+b*** pN1a, pN1b M0	Total tyreoidektomi (B) Lgll-utrymning om påvisade eller misstänkta metastaser (B)	rhTSH-stimulerad ^{131}I-behandling med 3,7 GBq (B)	Fullständig suppressionsbehandling (TSH < 0,1 mIE/L) med tyroxin i 9–12 mån efter avslutad primärbehandling (B) Efter 1 år: Om ultraljud hals är normalt och rhTSH-stimulerat S-Tg är omätbart utan påvisbara S-Tg-Ak, minskas tyroxin till TSH-nivå i referensområdet 0,1–0,5 mIE/L (mild TSH-suppression). Årlig kontroll av S-Tg. Ultraljud hals ej obligatoriskt förutsatt utmärkt behandlingssvar enligt kapitel 5.3. Efter 5 år: Substitutionsdos TSH-nivå 0,5–2,0 mIE/L (förutsatt utmärkt behandlingssvar). Årlig kontroll av S-Tg. Efter 10 år: Om utmärkt behandlingssvar remitteras patienten till primärvård utan aktiv tumöruppföljning, (B) Uppföljning hos specialist: Vid strukturella återfall eller förhöjda S-Tg-nivåer fortsatt fullständig TSH-suppressions-behandling (TSH < 0,1 mIE/L). Eventuell annan utredning (PET, DT, MR)
Högriskgrupp (ATA + ETA **) T4 Makroskopiskt kvar-varande cancer eller icke resekabel cancer	Mål total tyreoidektomi (B) Reoperation om möjligt	rhTSH-stimulerad ^{131}I-behandling med minst 3,7 GBq. (B) Extern strålbehandling bör övervägas om reop. ej är möjlig eller om reop. ej är makroskopiskt radikal	Fullständig suppressionsbehandling (TSH < 0,1 mIE/L) med tyroxin oberoende av behandlingssvar (B) Uppföljning hos specialist
Påvisade fjärrmetastaser oberoende av N-status	Total tyreoidektomi om radiojodbehandling planeras (B)	rhTSH-stimulerad ^{131}I-behandling med minst 3,7 GBq. (B) Palliativ extern stråL-behandling Tyrosinkinashämmare bör övervägas vid progressiv jodrefraktär sjukdom (A)	Fullständig suppressionsbehandling (TSH <0,1 mIE/L) med tyroxin (B) Uppföljning hos specialist

Multifokala tumörer anges som (m). Största härdens tumördiameter utgör grund för T-klassificering och risktillhörighet.

* Evidensgrad A avser utfallet av ablation med aktivitet 1,1 GBq jämfört med 3,7 GBq ^{131}I -behandling medan värdet av adjuvant ^{131}I - behandling för lågriskgrupp är evidensgrad C
** Se Appendix 4 Jfr av ETA- & ATA– riskgradering
*** Inväxt i muskulatur, se Klassifikation enligt pTNM 8th, kapitel 2.2
Nivåstrukturering C – Avancerad cancer (T4) och extensiv lymfkörtelmetastasering.

EMLV

2.1.3 Medullär tyreoideacancer (MTC)

Riskgrupp	Kirurgi	Onkologi	Uppföljning
pT1a (≤ 1 cm) pN0–X M0–X	Operation kan begränsas till aktuell lob (C) Gäller ej ärftlig MTC *	Ingen onkologisk behandling (C)	Tyroxinsubstitution vid behov. S-calcitonin + CEA årligen i 5 år.
pT1b–T3 pN0–1 M0–X	Total tyreoidektomi (B) Central lymfkörtel-utrymning (B) Vid pN1b även lateral utrymning	Ingen onkologisk behandling (C)	Tyroxinsubstitution Basalt S-calcitonin samt CEA efter 3 och 6 månader och därefter basalt årligen i 10 år. Vid normala värden och negativ RET-analys kan tumörkontrollerna avslutas efter 10 år. Om förhöjda markörer: radiologisk utredning
pT4 och/eller massiv lymfkörtelmetastasering	Total tyreoidektomi Central och lateral lymfkörtelutrymning (B)	Vid icke-radikal kirurgi extern strålbehandling (C)	Tyroxinsubstitution S-calcitonin + CEA individualiserat Om förhöjda markörer: radiologisk utredning
Makroskopiskt kvarvarande cancer	Reoperation om möjligt (C)	Extern strålbehandling om reop. ej är möjlig eller vid icke-radikal kirurgi (C) Tyrosinkinashämmare bör övervägas (A)	Tyroxinsubstitution S-calcitonin + CEA
Icke cancer Påvisad fjärr-metastasering eller inoperabel patient	Tumörreducerande kirurgi om möjligt (C)	Eventuellt extern strålbehandling (C) Tyrosinkinashämmare bör övervägas (A) Alt. cytostatika vid högproliferativ cancer (C)	Tyroxinsubstitution S-calcitonin + CEA

Fotnot: RET-mutationsanalys i samtliga fall för att säkerställa ärftlig sjukdom eller ej. Uteslut alltid feokromocytom preoperativt samt analysera S-kalcium om ärftlig sjukdom inte kan uteslutas.

Multifokala tumörer anges som (m). Största härdens tumördiameter utgör grund för T-klassificering och risktillhörighet.

* Nivåstrukturering C

REMISSVERSION

2.1.4 Anaplastisk tyreoideacancer (ATC)

Diagnos	Behandling
Diagnos via FNAC av erfaren cytolog/patolog. Skyndsam second opinion i tveksamma fall. Mellannål rekommenderas inte, men kan användas I svårbedömda fall. Grovnålsbiopsi och kirurgisk biopsi kontraindicerad. Om diagnos först vid PAD.	Accelererad extern strålbehandling (45 Gy/15 fraktioner/3 veckor). Konkomittant paclitaxel 60 mg/m^2/vecka eller konkomittant doxorubicin, 20 mg/vecka. **(B)** Avlastande kirurgi 2-3 veckor efter avslutad extern strålbehandling (även vid enstaka fjärrmet) för att uppnå lokoregional tumörkontroll. **(B)** Vid kraftig progress av fjärrmet avstås från operation. Postoperativ cytostatikabehandling kan rekommenderas i 4-6 månader om patientens allmäntillstånd så tillåter. Vid BRAF V600E-mutation överväg tyrosinkinashämmare. Tyroxinsubstitution. Samma behandling som vid preoperativt fastställd diagnos.

Nivåstrukturering C

2.1.5 Lågt differentierad cancer

Diagnos och behandling
I möjligaste mån följs riktlinjerna för papillär/follikulär tyreoideacancer.

2.1.6 Övrigt

Blandad medullär och follikulär cancer
Individualiserad behandling.

Tyreoidealymfom
Se vårdprogram för lymfom. Diff-diagnos till anaplastisk tyreoideacancer och lymfocytär tyreodit. Diagnos via finnålspunktion/ mellannålsbiopsi + immunhistokemi. Vid oklar diagnos ompunktion.

REMISSVERSION

2.2 Klassifikation enligt pTNM 8th edition enligt AJCC och UICC (2017)

pT – Primärtumör*	
pTX	Primärtumören kan inte bedömas
pT0	Inga tecken till primärtumör
pT1	Tumör 2 cm eller mindre, begränsad till tyreoidea
pT1a	Tumör 1 cm eller mindre
pT1b	Tumör större än 1 cm men inte större än 2 cm
pT2	Tumör större än 2 cm, men inte större än 4 cm i största diameter, begränsad till tyreoidea
pT3	Tumör större än 4 cm i största diameter, begränsad till tyreoidea eller tumör med extratyreoidal invasion endast i Mm. infrahyoidei (en. “strap muscles”).
pT3a	Tumör större än 4 cm begränsad till tyreoidea
pT3b	Tumör som oavsett storlek har extratyreoidal invasion av Mm. infrahyoidei.
pT4a	Tumören har en extratyreoidal utbredning utanför tyreoideas kapsel och invaderar något av följande: subcutan mjukvävnad, larynx, trachea, esofagus eller N laryngeus recurrens.
pT4b	Tumören har en extratyreoidal utbredning och invaderar prevertebral fascia, mediastinala kärl eller växer runt A. carotis.

I TNM 8 klassificeras alla tyreoideatumör på samma sätt oavsett om de är papillära, follikulära, onkocytära , medullära, lågt differentierade eller anaplastisk tyreoidea cancer.

Multifokala tumörer anges som (m), största härdens tumördiameter utgör grund för T-klassificering och risktillhörighet.

Notera att klinisk information s.k. ”gross invasion” (pre- eller peroperativt) avseende extratyreoidal utbredning i skelettmuskulatur (cT3b) och invasion av andra vävnader (cT4a eller b) överrider respektive pTNM i dessa avseenden.

pN – Regionala lymfkörtlar omfattar centrala (pre- och paratrakeala, prelaryngeala), laterala, cervikala och övre mediastinala lymfkörtlar.	
pNX *	Regionala lymfkörtlar kan inte bedömas
pN0 **	Inga regionala lymfkörtelmetastaser (minst 6 undersökta körtlar)
pN1	Regionala lymfkörtelmetastaser
pN1a	Metastaser i centrala lymfkörtlar/regio VI (pretrachealt, paratrachealt och prelaryngealt/Delphiska noden) eller övre/främre mediastinum.
pN1b	Metastaser ipsilateralt, bilateralt eller kontralateralt till cervikala (regio I, II, III, IV eller V) eller retrofaryngeala lymfkörtlar.

* Minst 6 histologiskt undersökta och friade körtlar krävs för pN0, annars blir klassifikationen pNX.
** Om regelrätt lgll-utrymning av centrala rummet skett men 6 lgll ej uppnåtts bedöms det trots det som N0 (och ej som pNx).

Notera att man riskmässigt inte skiljer på pN1a och pN1b.
ATA har definierat att små metastaser i begränsat antal (mindre än eller lika med 2 mm i diameter och färre eller lika med 5 metastaser) talar för låg risk för återfall i tyreoideacancer. Detta mikrometastasbegrepp finns ej i TNM-systemet, men har inarbetats i nationella vårdprogrammets riskbedömning och ska därför finnas med i PAD.

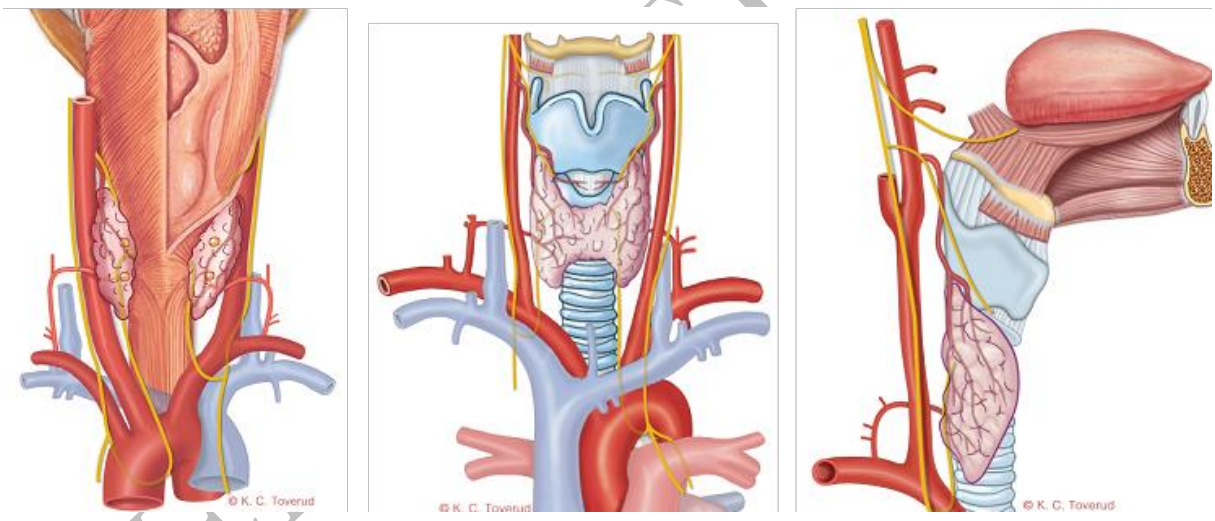
M – Fjärrmetastasering	
MX	Fjärrmetastasering kan inte bedömas
M0 ***	Ingen fjärrmetastasering
M1	Fjärrmetastasering

*** Icke detekterad fjärrmetastasering vid utredning enligt vårdprogrammets riktlinjer.

2.3 Nationellt kvalitetsregister

Arbetsgruppen har parallellt med utarbetandet av vårdprogrammet även tagit fram ett nationellt kvalitetsregister (Svenskt Kvalitetsregister för Tyreoideacancer) som är i bruk sedan 2013 och kopplat till INCA-plattformen. Ambitionen är att detta ska vara ett heltäckande nationellt register, där behandlingsdata från alla patienter som diagnostiserats med tyreoideacancer kan samlas i en nationell databas. En sådan populationsbaserad, heltäckande databas kan bli ett kraftfullt verktyg för att studera sjukdomens epidemiologi och för att utvärdera resultaten av de i vårdprogrammet fastslagna behandlingsrekommendationerna.

2.4 Illustrationer



Illustrationer: Kari Toverud. Bilderna finns att tillgå i *Appendix 8*.

REMISSVERSION

KAPITEL 3

Inledning

3.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet beskriver sköldkörtelcancer.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Väst.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2012-12-11	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2017-01-16	Version 1.1, se avsnitt 3.2
2018-10-30	Version 1.2, se avsnitt 3.2
2019-01-29	Version 1.3, se avsnitt 3.2
2021-02-15	Utskick på remissrunda

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

3.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Efter översyn 2020 (remissrunda februari 2021 för införande våren 2021)

- Fokala förändringar i tyreoidea bör värderas enligt EU-TIRADS
  EU-TIRADS medger riskstratifiering av fokala förändringar och kan användas för att selektera vilka förändringar som bör genomgå cytologi, se kapitel 11.5 Ultraljud i preoperativ utredning av tyreoideacancer.
- Biokemisk kontroll är tillräcklig vid differentierad tyreoideacancer med utmärkt behandlingssvar.
  I enlighet med riktlinjer från ESMO behöver man inte längre göra årligt ultraljud hals, se behandlingsöversikter kapitel 2.1 Behandlingsöversikter
- Kapitlet om extern strålbehandling har reviderats.
  Det reviderade vårdprogrammet innebär inga egentliga förändringar men beskriver tydligare bakgrund, indikation samt hur behandling ska utföras, se kapitel 14.3 Extern strålbehandling.

REMISSVERSION

- Nya läkemedel av typen tyrosinkinashämmare kommer att finnas tillgängligt.
  Ett flertal nya tyrosinkinashämmare är godkända av FDA för såväl differentierad tyreoideacancer som medullär och anaplastisk tyreoideacancer. Dessa förväntas bli godkända i Europa och Sverige under 2021, se kapitel 14.4 Systembehandling utöver radiojod.
- Molekylärgenetiska analyser kan övervägas hos patienter med avancerad sjukdom.
  Molekylärgenetiska analyser kan ha betydelse för kirurgisk och onkologisk behandling samt uppföljning, se kapitel 12.3 Klassificering av tumören.
- Genomgång av omvårdnadsdelarna och nytt kapitel inlagt om livskvalitet.

Förändringar i tidigare versioner, se appendix 12.

3.3 Standardiserat vårdförlopp

För sköldkörtelcancer finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2017.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i Kunskapsbanken.

3.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

REMISSVERSION

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

3.5 Evidensgradering

Inom området tyreoideacancer finns endast ett fåtal välgjorda, randomiserade studier. Detta beror sannolikt till stor del på sjukdomens natur: den är relativt ovanlig, få patienter avlider av sin sjukdom och det krävs lång uppföljning för att fånga eventuella återfall (det vill säga fastställa prognos), framför allt hos lågriskgrupperna. Prognostiskt uppvisar tyreoideacancer ett mycket heterogent spektrum från anaplastisk tyreoideacancer till lågriskgrupper av papillär tyreoideacancer [1].

Det har gjort att majoriteten av studier är baserade på kohorter, vilket har gett utrymme för stor variation i behandlingen.

Mot bakgrund av detta har rekommendationerna som regel låg evidensgrad. Till vårdprogrammet har därför kopplats ett nationellt kvalitetsregister, där uppgifter om samtliga patienter i Sverige som diagnosticeras med tyreoideacancer registreras. Registret startade april 2013 och täckningsgraden är mycket hög i några regioner men varierar över landet. Ansträngningar görs nu för att få registret heltäckande över hela landet. Se även kapitel 24 Kvalitetsregister.

Vi har i detta vårdprogram valt att enbart gradera rekommendationerna i kapitel 2.1 Behandlingsöversikter.

Följande gradering har använts:

- **Rekommendationsgrad A** = stark vetenskaplig evidens, grundad på meta-analyser, systematisk översikt eller välgjorda stora randomiserade studier (RCT). Rekommendationen har bevisad tydlig inverkan på hälsan hos enskilda eller grupper av patienter och leder till liktydiga resultat.
- **Rekommendationsgrad B** = måttlig evidens, grundad på små eller ej optimalt utförda RCT eller från studier utan randomisering såsom kohortstudier, fall/kontrollstudier eller tvärsnittsstudier. Rekommendationen har delvis tydlig inverkan på hälsan hos enskilda eller grupper av patienter, men leder inte alltid till liktydiga resultat.
- **Rekommendationsgrad C** = svag evidens, grundad på expertutlåtande, konsensusrapporter, fallbeskrivningar eller andra deskriptiva studier. Rekommendationen har ingen tydlig inverkan på hälsan hos enskilda eller grupper av individer, leder inte alltid till liktydiga resultat.
- **Rekommendationsgrad D** = vetenskaplig evidens saknas. Inga studier av tillfredställande kvalitet finns tillgängliga.

REMISSVERSION

KAPITEL 4

Mål med vårdprogrammet

Syftet med detta nationella vårdprogram kan sammanfattas med att alla patienter i Sverige som drabbas av tyreoideacancer ska erbjudas ett likartat och högkvalitativt omhändertagande. Det är vår förhoppning att detta kan leda till förbättringar vad gäller total och sjukdomsfri överlevnad hos patienterna och att man härigenom kan förbättra livskvaliteten samt underlätta och förbättra remissvägar och omhändertagande samt skapa kortare väntetider.

Målet är att mer än 90 % av samtliga patienter med tyreoideacancer ska utredas, behandlas och följas upp i enlighet med vårdprogrammets rekommendationer. Rekommendationerna överensstämmer i huvudsak med de senast utgivna rekommendationerna från ETA och ATA.

REMISSVERSION

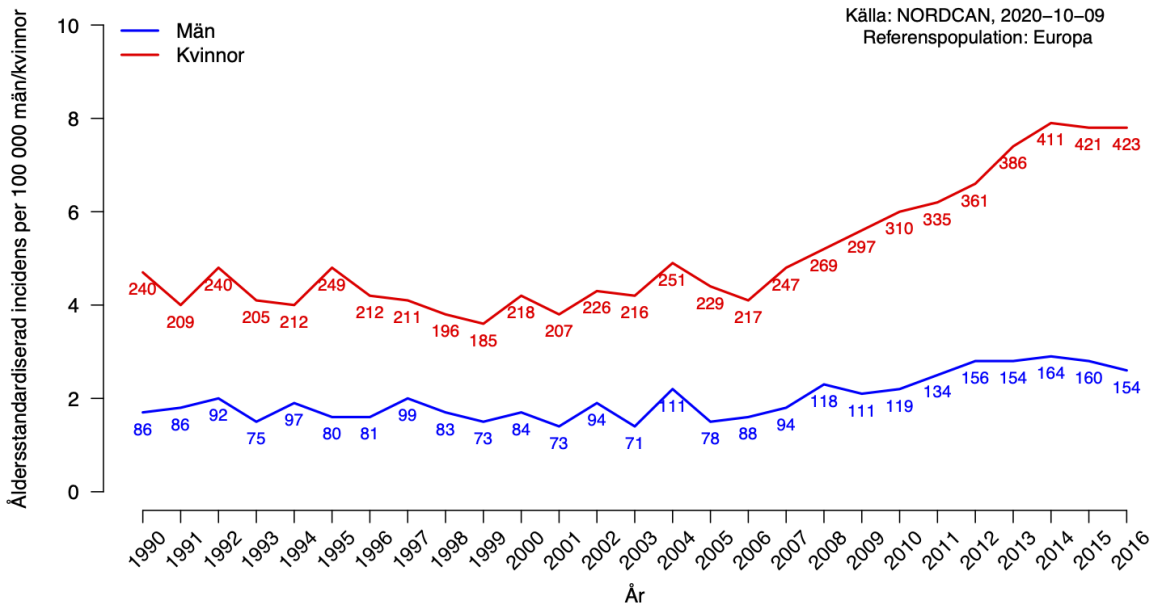
KAPITEL 5

Bakgrund och orsaker

Den årliga incidensen (åldersstandardiserad incidens) i Sverige år 2016 var 7,8 fall per 100 000 invånare för kvinnor och 2,6 fall för män. Från de flesta håll i världen rapporteras en dramatiskt ökad incidens av tyreoideacancer. I vissa länder är tyreoideacancer den cancerform som har ökat snabbast under senare år. Små papillära microcancrar har stått för den största ökningen i t. ex Korea. Dessa små tumörer har en mycket god prognos vilket har gjort att man har ifrågasatt om dessa behöver behandlas över huvud taget eller om det kan vara tillräckligt med endast observation. Det finns dock andra rapporter om att ökningen även gäller tumörer i mer avancerade stadier.

Orsaken till ökningen är inte klarlagd men man har spekulerat i att fler fall diagnosticeras eftersom ultraljud har blivit vanligare som screeninginstrument, men också i att omgivningsfaktorer kan bidra till fler fall. I hittills tillgängliga rapporter tycks incidensökningen emellertid inte åtföljas av en ökad tumörrelaterad mortalitet. De skandinaviska länderna har tidigare rapporterats vara undantagna från incidensökningen men tillgänglig statistik visar en markant ökning av incidensen även här. För mer än 10 år sedan låg incidensen konstant runt 350–400 fall per år men har under det senaste decenniet har det ökat till 550–600 fall per år. Forskning pågår som syftar till att kartlägga incidensökningen i förhoppning att identifiera bakomliggande riskfaktorer.

VERSION



Incidens för tyreoideacancer per 100 000 män/kvinnor i Sverige år 1990–2016 Åldersstandardiserad med Europas befolkning som referenspopulation.
Källa: Nordcan-databasen, www-dep.iarc.fr/NORDCAN/SW/frame.asp

5.1 Riskfaktorer

Tyreoidea är ett strålkänsligt organ och joniserande strålning är en känd riskfaktor för tyreoideacancerutveckling. Radioaktiv strålning i samband med kärnkraftsolyckor, till exempel Tjernobyl 1986, har medfört en ökad tyreoideacancerincidens på flera hundra gånger hos framför allt barn i de drabbade geografiska områdena (Vitryssland).

Även annan strålning i form av terapeutisk (och möjligen även diagnostisk) röntgenstrålning kan medföra en ökad risk hos barn och ungdomar. Allmänt rekommenderas försiktighet för exponering med radioaktiv strålning till framför allt barn och unga.

Geografiska skillnader i jodtillgång kan påverka incidensen av de olika cancerformerna. Papillär tyreoideacancer (PTC) är vanligare i områden med hög tillgång till jod, medan follikulär (FTC) och anaplastisk tyreoideacancer (ATC) är vanligare i områden med jodbrist.

5.2 Prognostiska variabler

Se 2.1 Behandlingsöversikter, vänster kolumn.

Den initiala riskgruppsindelningen som ligger till grund för detta vårdprogram baseras på TNM-klassifikation och histopatologi [2]. Vi använder oss av ATA respektive ETA, LATS initiala riskgruppsindelning baserat på TNM, hänvisas till Appendix 4. ATA har infört N1a mikrometastas som en riskfaktor vilket har inarbetats i det Nationella Vårdprogrammet för Sköldkörtelcancer, vilket skiljer sig från gällande TNM-klassifikation enligt pTNM 8th edition AJCC och UICC (2017).

Utöver den initiala riskgruppsindelningen görs senare en förnyad individualiserad riskvärdering baserad på det individuella behandlingssvaret, se kapitel 5.3 Förnyad individualiserad riskvärdering.

Det individuella behandlingssvaret som prognostisk variabel har ersatt de olika prognostiska index (till exempel EORTC, AGES, MACIS), som använts tidigare. Dessa ger visserligen en relativ god information om patientens kvarvarande totala överlevnadstid, men en dålig information om risken för återfall och sjukdomsspecifik dödlighet. MACIS är den enda av ovanstående som inkluderar en behandlingsvariabel.
Traditionellt har ålder varit en viktig prognostisk faktor. Emellertid samvarierar ålder starkt med flera andra variabler [3].

För en adekvat bedömning av de histopatologiska preparaten bör ett begränsat antal patologer bedöma dessa. Preparaten bör behandlas standardiserat för att möjliggöra en kvantitativ jämförelse av olika histopatologiska parametrar som tumörstorlek, grad av invasion och proliferation.

Molekylärgenetisk undersökning av mutationsstatus hos tumören kommer sannolikt framöver bli ett komplement till nuvarande histopatologisk klassifikation och ha betydelse för värdering av prognos samt för val av målriktad behandling. Påvisad BRAF-mutation anses vara en oberoende prognostisk negativ variabel. Det är dock för tidigt att i detta vårdprogram generellt rekommendera molekylärgenetisk undersökning inför val av behandling.

REMISSVERSION

5.3 Förnyad individualiserad riskvärdering

Då primärbehandling baserat på initial TNM-riskgruppsindelning är avslutad, ger s-tyreoglobuliner prognostisk information vid uppföljning [4]. Utifrån dessa data, kunde en riskstratifiering (benämnd ”dynamisk riskvärdering”) utföras cirka 6-9 månader efter avslutad initial behandling [5]. Många patienter kunde därigenom reklassificeras till en annan riskgrupp och efter omvärdering rekommenderas annan uppföljning och/eller behandling.

Denna dynamiska riskvärdering som har bearbetats vidare i det nya reviderade vårdprogrammet och är baserad på det individuella behandlingssvaret och benämnd ”Förnyad Individualiserad Riskvärdering” [6-9] är speciellt tillämpbar för bedömning av återfallsrisk och därmed för uppföljningsrutiner och grad av endokrin suppressionsbehandling. Se kapitel 14.6 Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt behandlingssvar av differentierad tyreoideacancer.

Individuella behandlingssvaret är uppdelat på fyra kategorier:

1. Utmärkt behandlingssvar:
   Inga kliniska, biokemiska eller strukturella tecken på sjukdom

2. Biokemiskt inkomplett behandlingssvar:
   Förhöjda tyreglobulin-nivåer och/eller stigande värden av tyreglobulin-antikroppar i frånvaro av lokaliserbar sjukdom. I denna grupp ses många spontana remissioner under en uppföljning av 5-10 år [10].

3. Strukturellt inkomplett behandlingssvar:
   Kvarstående eller ny identifierbar lokoregional sjukdom eller fjärrmetastaser. Till denna grupp hör ultraljudsmässigt verifierbara lymfkörtelmetastaser. I denna grupp ser man en klart ökad risk för progress och ökad mortalitet varför livslång fullständig TSH suppression (TSH<0.1) krävs såvida det inte föreligger/uppkommer kontraindikationer [11].

4. Oklart behandlingssvar:
   Icke specifika biokemiska eller strukturella förändringar, som varken kan klassificeras som benigna eller maligna. Till denna grupp hör patienter med stabila eller sjunkande nivåer av tyreglobulinvärden utan strukturella bevis på sjukdom. Enbart en mindre del visar sig utveckla biokemiskt eller strukturell progress.

5.4 Ökad kardiovaskulär mortalitet relaterad till grad av TSH-suppression

Nyligen publicerade studier avseende incidens och mortalitet i kardiovaskulär sjukdom hos patienter med differentierad tyreoideacancer, har visat, att vissa subgrupper har en högre mortalitet och en ökad incidens i kardiovaskulärsjukdom, framförallt förmaksflimmer, jämfört med normalbefolkningen [12-14].

TSH-suppression har också visats vara prediktivt för dödlighet i hjärtkärlsjukdom även efter korrektion för ålder, kön och specifika faktorer för kardiovaskulär mortalitet [15, 16].

För rekommendation om grad av TSH-suppression vid långvarig tyroxinbehandling (> 5 års behandling) utifrån kardiovaskulär risk och frakturrisk samt individualiserad riskvärdering, se tabell 14.5.4 Rekommendationer efter 5 års tyroxinbehandling.

REMISSVERSION

KAPITEL 6

Primär prevention

Det finns inga identifierade livsstilsfaktorer som påverkar risken för att utveckla tyreoideacancer.

REMISSVERSION

KAPITEL 7

Ärftlighet

Ärftliga riskfaktorer finns vid både PTC, FTC och MTC. Vid PTC beräknas att ca 5 % kan ha en ärftlig orsak, även om den underliggande genetiska orsaken inte alltid är klarlagd.

PTC, FTC och MTC kan förekomma vid autosomalt dominant nedärvda tumörsyndrom, exempelvis familjär adenomatös polypos (koloncancer med ökad risk för PTC pga. mutation i APC-genen), Cowdens syndrom (FTC, bröstcancer, endometriecancer, mutation i PTEN-genen), DICER1-syndrom (FTC hos vuxna, pleuropulmonellt blastom och cystiskt nefrom hos barn, mutation i DICER1-genen) och multipel endokrin neoplasi typ 2 (MEN2; 25 % av all MTC, mutation i RET-genen, risk även för feokromocytom). Det finns även autosomalt dominant nedärvd PTC/FTC utan andra tumörsjukdomar där den genetiska orsaken idag är okänd, men där nära släktingar kan vara betjänta av tyreoideakontroller.

Genom tidig presymptomatisk genetisk screening i familjer med MEN2 finns idag möjlighet att identifiera anlagsbärare i unga år och erbjuda dem profylaktisk tyreoidektomi i syfte att förhindra utveckling av MTC.

Det finns ett nätverk av onkogenetiska mottagningar vid universitetssjukhusen som erbjuder service till professionen och som även tar emot patienter/familjer för genetiskt vägledningssamtal, tillhandahåller prediktiv genetisk testning till släktingar samt remiss för kontrollprogram. För länk, se kapitel 28.

REMISSVERSION

KAPITEL 8

Screening

Generell screening pågår ej.

Vid ärftlig cancer, se kapitel 7 Ärftlighet.

REMISSVERSION

KAPITEL 9

Primärvårdens roll

Primärvårdens uppgift är initialt att utreda patienter som söker med knöl i tyreoidea, se länk på 1177 Vårdguiden www.1177.se

Symtom som är oftare förknippade med cancer bör särskilt uppmärksammas och utreds enligt Standardiserat Vårdförlopp (SVF) för Sköldkörtelcancer.

- En nytillkommen eller växande fast knöl i tyreoidea.
- En knöl i tyreoidea:
  - med förekomst av tyreoideacancer i släkten
  - med anamnes på joniserande strålning mot halsen
  - < 20 eller > 60 år, speciellt hos män.
- Oförklarlig heshet eller röstförändring hos en individ med struma.
- Förstorade, malignitetsmisstänkta lymfkörtlar på halsen.
- Stridor (vanligen ett fynd vid avancerad cancer varför patienter med dessa besvär ska handläggas akut).

Efter avslutad cancerbehandling och cancerkontroller remitteras patienten till primärvården för fortsatt tyroxinbehandling. Den inledande suppressionsdosen av tyroxin ska då redan ha minskats till substitutionsdos.

Målvärdet för substitutionsdosen med tyroxin är ett TSH-värde i det nedre referensintervallet (TSH 0,5-2,0 mIE/L) och att patienten bedöms eutyreoid.

REMISSVERSION

KAPITEL 10

Symtom och tidig utredning

10.1 Symtom och kliniska fynd

Se kapitel 9 Primärvårdens roll.

Se även det Standardiserade vårdförloppet för sköldkörtelcancer.

REMISSVERSION

KAPITEL 11

Diagnostik

11.1 Klinisk bedömning

Anamnes

- Ärftlighet
- Varaktighet
- Lokala och generella symtom
- Tidigare strålbehandling mot huvud-halsregionen
- Exponering för joniserande strålning

Status

- Tyreoidea: tumörstorlek, konsistens, yta, ruckbarhet etc.
- Lymfkörtlar: antal, storlek (i cm), läge (nivå I–VI)
- Venstas
- Status – larynx
- Heshet/stridor
- Stämbandsrörlighet, röstkvalitetsbedömning

11.2 Biokemisk undersökning

TSH och fritt T4 räcker som screening för tyreoideafunktion [17]. Om operation planeras bör även S-kalcium analyseras. Vid klinisk misstanke om MTC kompletteras med S-calcitonin och S-CEA.

11.3 Tyreoglobulin och tyreoglobulinantikroppar

Prov för S-Tg-bestämning bör tas i anslutning till de kliniska kontrollerna vid uppföljning. S-Tg-Ak analyseras alltid parallellt. S-Tg bör inte bestämmas förrän tidigast 2 veckor efter finnålspunktion och 4–6 veckor efter total tyreoidektomi.

Tyreoglobulin (Tg) är mätbart i serum hos nästan alla icke tyreoidektomerade individer. All form av ökad aktivitet i sköldkörteln, oavsett orsak, resulterar i ökad utsöndring av Tg i cirkulationen. Ungefär två av tre patienter med differentierad tyreoideacancer, follikulär och papillär, uppvisar en ökning av S-Tg. Metastaser av differentierad tyreoideacancer har oftast kvar förmågan att syntetisera och utsöndra Tg och särskilt vid skelettmetastaser kan mycket höga serumkoncentrationer ses. Analys av S-Tg används därför efter tyreoidektomi för att upptäcka återfall och för att följa sjukdomsförloppet efter behandling för tyreoideacancer (undantag MTC och ATC) [7, 17-20].

Vid stimulering av follikelcellens TSH-receptor tas Tg-molekylen upp i cellen från follikellumen via endocytos och bryts ner varpå T4 och till viss del T3 frisätts till cirkulationen. Vid jodbrist bildas proportionellt sett mer T3. Normalt insöndras även en liten mängd icke eller endast delvis

REMISSVERSION

degraderat Tg till cirkulationen. Vid suppressionsbehandling med tyroxin, där TSH-frisättningen undertrycks, sjunker S-Tg påtagligt. Efter total tyreoidektomi och radiojodbehandling där all tyreoideavävnad avlägsnats/destruerats så sjunker Tg i blodet till omätbara nivåer. Halveringstiden för Tg i cirkulationen är mellan 2 och 4 dygn.

Den heterogena uppbyggnaden av Tg samt användandet av olika reagens och tekniker för bestämning av S-Tg medför att mätmetoderna uppvisar nivåskillnader och spridning i resultat vid bestämning hos den enskilde individen. För att minimera skillnaden mellan olika metoder bör de vara standardiserade mot den internationella referenspreparationen, CRM-457. Trots standardisering finns dock en mellanmetodvariation på cirka 30 %, vilket är betydligt mer än den biologiska variationen. Därför rekommenderas att den enskilde patienten följs med samma metod. Tidigare metoder med en funktionell känslighet (CV < 20 %) ≥ 1 µg /L har under senare år börjat ersättas med metoder med lägre funktionell känslighet, några med en funktionell känslighet så låg som 0,1 µg/L [21-24].

Tg-koncentrationen under pågående suppressionsbehandling med nedpressat TSH avspeglar eventuell kvarvarande tumörcellsmassa. Förändringar i tumörcellsmassan följs därför säkrast genom bestämning av S-Tg under suppressionsbehandling. Efter utsatt suppressionsbehandling kommer den uppmätta S-Tg-koncentrationen att avspegla både mängden kvarvarande tumörcellsmassa och graden av uppnådd TSH-stimulering varför S-Tg här kan variera mer. För att upptäcka återfall är dock TSH-stimulering ett sätt att öka känsligheten. TSH-stimulering kan även åstadkommas genom tillförsel av rekombinant TSH (rhTSH). Med rhTSH kan man även under pågående suppressionsbehandling uppnå tillfredställande TSH-stimulering (TSH > 30 mIE/L) för att med bestämning av S-Tg få en säker bedömning av eventuellt kvarvarande tumörvävnad.

Tyreoglobulinantikroppar (Tg-Ak) i blodet, som förekommer hos ca 25 % av patienterna med tyreoideacancer, interfererar i olika grad och på olika sätt med alla idag kliniskt tillgängliga metoder för bestämning av S-Tg. Värdering av förekomst av S-Tg-Ak måste därför alltid ske parallellt med mätning av S-Tg. Med nuvarande metodik för bestämning av S-Tg, som nästan uteslutande är immunometrisk, ger eventuell interferens p.g.a. S-Tg-Ak i regel en underskattning av S-Tg-koncentrationen. Vid förekomst av S-Tg-Ak kan således ett lågt S-Tg inte utesluta kvarvarande tumörvävnad. Det kan då istället vara av värde att följa halterna av S-Tg-Ak. Kvarvarande tumörvävnad ger fortsatt antigenstimulering medan avsaknad av kvarvarande tumörvävnad ofta resulterar i gradvis sjunkande antikroppshalt i blodet [21-25].

Liksom för bestämning av S-Tg förekommer metodskillnader vid bestämning av S-Tg-Ak trots standardisering. Skillnader i metoderna avseende sensitivitet, specificitet och i absoluta värden gör att konkordansen mellan olika metoder i ett patientmaterial endast är cirka 65 %. Detta innebär också att ett negativt resultat för S-Tg-Ak inte fullständigt kan utesluta förekomst av sådana. Teoretiskt skulle användande av masspektrometriska metoder för S-Tg kunna eliminera eller åtminstone minska risken för interferens från S-Tg-Ak och annan antikroppsmedierad analytisk interferens, men dessa metoder är ännu otillräckligt kliniskt utvärderade och de brister dessutom i analytisk känslighet.

11.3.1 Calcitonin och carcinoembryonalt antigen (CEA)

Calcitonin är ett peptidhormon som företrädesvis bildas i de parafollikulära så kallade C-cellerna i tyreoidea. I cirkulationen förekommer calcitonin i multipla former med varierande molekylmassa (3,4-70 kDa). Monomeren, som har en molekylmassa på 3,4 kDa, består av 32 aminosyror. Halveringstiden för calcitonin i cirkulationen uppgår till några minuter. Bestämning av calcitonin i

REMISSVERSION

serum är indicerat vid diagnostik och uppföljning av patienter med medullär tyreoideacancer (MTC) av såväl den sporadiska som de ärftliga formerna [26-29]. Tidigare användes radio immuno assay (RIA) baserad på polyklonala antikroppar för bestämning av calcitonin. Dessa metoder visade såväl bristande specificitet som sensitivitet. Numera används uteslutande immunometriska metoder (s.k. sandwichmetoder) med hög analytisk specificitet för monomert calcitonin och med hög analytisk sensitivitet som även kan mäta de mycket låga halter av calcitonin som kan ses i serum hos friska personer. Trots att metoderna är kalibrerade mot den internationella WHO-standarden (WHO IS 89/620) för calcitonin kan det fortfarande finnas en betydande nivåskillnad mellan olika metoder, varför referensintervallen är metodberoende. Vanligen ses en könsskillnad med något högre referensintervall för män än för kvinnor och för barn (< 2–3 år) jämfört med vuxna [30, 31].

Vid MTC korrelerar calcitoninnivåerna med tumörcellsmassan men inte vid dedifferentiering. Då kan istället carcinoembryonalt antigen (CEA) vara användbart [29, 30]. Förstadier till MTC (C-cellshyperplasi) och mycket små tumörer kan ha normala basala halter av calcitonin. För både calcitonin och CEA gäller att prov ska tas under den preoperativa utredningen och att samma mätmetoder ska användes under den postoperativa uppföljningen.

Förutom vid MTC kan förhöjda calcitoninvärden ses vid njurinsufficiens, hyperkalcemi, hypergastrinemi, t.ex. vid behandling med protonpumpshämmare, samt i sällsynta fall vid ektopisk produktion i andra tumörer (framförallt neuroendokrina) eller till följd av analytisk interferens [30].

11.4 Nålbiopsi

Grunden för all tumördiagnostik i tyreoidea är finnålsaspirationscytologi (FNAC). Vid preoperativ utredning av misstänkta tyreoideatumörer intar punktionscytologin en central roll. Metoden har en hög diagnostisk säkerhet och en mycket låg frekvens av komplikationer. Högst andel diagnostiska prover erhålls om punktionerna utförs av cytopatologer alternativt radiologer med assistans av cytopatologer. Värdet av mellannålsbiopsi och peroperativ fryssnittsdiagnostik är begränsat om adekvat punktionscytologi har utförts.

Punktion bör utföras med ultraljudsledning. Punktionsnålen bör vara 0,4–0,6 mm (23–27 G). Grövre nålar ger mer obehag för patienten och vanligen också mer blodtillblandning. Lokalbedövning (EMLA) kan ibland vara av värde, särskilt vid provtagning på barn. För beskrivning av punktionsteknik hänvisas till hemsidan för KVAST-dokument.

Vid misstanke om tumör bör material tillvaratas för såväl rutinutstryk som proliferationsanalys och immuncytokemi. I många fall är det tillräckligt med en punktion om denna har gett adekvat material. Det är ofta möjligt att makroskopiskt avgöra om aspiratet är adekvat men vid tveksamhet bör snabbfärgning utföras för att säkerställa kvaliteten.

11.4.1 Bedömning

PTC karaktäriseras av atypiska follikelepitelceller vilka ofta är arrangerade i papillära strukturer. Cellerna har hyperkromatiska kärnor, ofta med veck och ibland pseudonukleol. De olika subtyperna kan ofta diagnostiseras men den follikulära varianten är erkänt svår eftersom papillära strukturer saknas. Cellkärnorna har dock de för PTC typiska förändringarna.

Follikulär tumör karakteriseras av mikrofollikulärt arrangerade, ofta monomorfa kärnor av follikelepitelceller. Ofta ses blodig bakgrund samt sparsamt eller ingen kolloid.

REMISSVERSION

Hürthlecellstumörer har celler med riklig distinkt cytoplasma och tydlig nukleol. Det finns inga cytologiska kriterier som säkert kan skilja follikulärt adenom från FTC. Nekros och mitoser är dock indikativa för FTC eller lågt differentierad tyreoideacancer.

MTC förekommer i ett flertal cytologiska varianter. Den epiteloida karaktäriseras av celler med stor, ofta granulerad cytoplasma samt en randställd hyperkromatisk kärna. Amyloid förekommer ofta som amorfa klumpar. Andra celltyper som förekommer i MTC är av plasmacells- eller spolcellstyp. En carcinoidlik variant har även beskrivits.

ATC kännetecknas av pleomorfa tumörceller, ofta i en nekrotisk bakgrund, och rikligt med inflammatoriska celler. De tre vanligaste varianterna är av sarkomatös, skivepitel eller pleomorf typ. Avgränsningen mot metastaser är svår och immunologisk karaktärisering kan vara av värde vid metastasmisstanke. ATC uttrycker sällan TTF-1. Vid tveksamhet rekommenderas skyndsam konsultation av erfaren cytolog.

Lymfom domineras av lymfatiska celler av monomorf typ men blandlymfom förekommer. Follikelepitelet är vanligen atrofiskt. Immunologisk upparbetning med flödescytometri eller immuncytokemi krävs för kategorisk lymfomdiagnos.

Det cytologiska utlåtandet ska alltid avslutas med en beskrivande cytologisk diagnos, exempelvis kolloidnodulus, papillär cancer eller follikulär tumör. Bethesda-systemet för klassificering ska användas [32] (se Appendix 1 och Appendix 3).

11.5 Ultraljud i preoperativ utredning av tyreoideacancer

Ultraljudsmässig värdering av fokala förändringar i sköldkörteln bör göras enligt EU-TIRADS [33]. Undersökning av lymfkörtlar area II-VI rekommenderas för patienter med knöl i sköldkörteln. Även frånvaro av patologiska lymfkörtlar bör noteras i ultraljudsutlåtandet, framför allt hos patienter med knölar som värderas som EU-TIRADS 4-5. Vid misstanke om lymfkörtelmetastasering ska ultraljudsvägledd punktion för cytologisk undersökning om möjligt göras och eventuellt kan även tyreoglobulininnehållet i aspiratet analyseras. Ultraljudsdiagnostik av lymfkörtelmetastaser har en lägre känslighet i centrala kompartment (area VI) jämfört med de laterala körtelstationerna (area II-V).

11.5.1 Storlek som selektion för cytologi

Ultraljudsledd cytologisk undersökning kan ske enligt de kriterier som anges av ETA [33]. Vg se figur Beslutsstöd för ultraljudsledd cytologi enligt EU-TIRADS, appendix 11.

11.6 Övrig bilddiagnostik

11.6.1 DT

Datortomografi av hals och torax UTAN intravenös jodkontrastförstärkning (för undvikande av jodblockering vid PTC och FTC) kan användas för att detektera metastaser. Metoden används preoperativt, framför allt som kartläggning vid kliniskt avancerad cancer. Undersökningen ska utföras med millimetertunna snitt för att också kunna framställa bilder i coronar- och sagittalplan.

Eftersom gadoliniumkontrast används för i.v. kontrastförstärkning vid MR kan också denna metod övervägas initialt i stället för kontrastförstärkt DT för att bedöma tumörutbredning på

REMISSVERSION

halsen. För lungmetastasdiagnostik krävs dock alltid DT men då går det bra utan i.v.-kontrastförstärkning.

11.6.2 MR

Magnetresonansundersökning för kartläggning av halsen rekommenderas inte rutinmässigt utan enbart vid tecken på lokalt avancerad tumör (se nedan) för att avgöra ev. inväxt i luft- och/eller matstrupen.

11.6.3 ^{123}I och ^{18}F-FDG-PET/DT

^{123}I utförs vid biokemiskt återfall och ska inkludera inklusive skiktbilder (SPECT) med DT (SPECT/DT) UTAN i.v. jodkontrastförstärkning och under thyrogenstimulering. ^{123}I-scintigrafi kan också rekommenderas vid påvisande av Tg-AK för att bedöma resultatet av ablation.

^{18}F-FDG/DT utförs vid misstänkt dedifferentiering eller vid histopatologisk lägre differentiering, vid behov av fjärrmetastasdiagnostik och vid biokemiskt återfall när ^{123}I är negativ.

11.7 Stämbandskontroll

Preoperativ laryngoskopi ingår i utredning inför operation av tyreoideacancer. Klinisk diagnos av stämbandspares genom subjektivt upplevd röstförändring är inte tillräckligt. Normal röstkvalitet utesluter inte stämbandspares. Vidare är en preoperativt diagnostiserad stämbandspares ett tecken på lokalt avancerad tyreoideacancer vilket indicerar vidare kartläggning inför operation.

11.8 Utredning av lokalt avancerad tyreoideacancer

Vid misstanke om lokalt avancerad tumörsjukdom ska vidare kartläggning göras inför operation. Kartläggningen innefattar endoskopi av struphuvudet samt luft- och matstrupen. MRT av hals och mediastinum bör göras. DT av halsen med kontrast görs enbart på speciell indikation om radiojodbehandling inte förväntas bli aktuell.

11.9 Prognostisk klassificering

Se 2.1 Behandlingsöversikter, vänster kolumn.

11.10 Diagnosbesked

Rekommendation

- Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet, som ges av läkare, bör kontaktsjuksköterska närvara.
- Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Det är väsentligt att patienterna är välinformerade så att de har möjlighet att ta ställning till de behandlingsalternativ som erbjuds [34-37].
- Se även standardiserat vårdförlopp för sköldkörtelcancer.

REMISSVERSION

11.10.1 Inom primärvården

Även om majoriteten av alla patienter med knöl på halsen inte har en malign sjukdom kan detta inte uteslutas innan en adekvat utredning har utförts. Vid stark malignitetsmisstanke bör primärvården erbjuda tid för klinisk undersökning inom en vecka.

Grunden för knöldiagnostik i tyreoidea är finnålscytologi, vilken bör utföras ultraljudsledd, se kapitel 10.4 Nålbiopsi. Finnålscytologi bör vid stark malignitetsmisstanke vara genomförd och besvarad inom en vecka från remissens utfärdande. Det kan finnas lokala variationer i fördelningen av handläggningen mellan primär- och specialistvård, men oaktat detta bör cytologisvar föreligga en vecka efter punktion för vidare handläggning.

Vid fynd av misstänkt eller konstaterad malignitet, samt vid follikulär neoplasi, ska patienten snarast remitteras till specialist.

11.10.2 Inom specialistvården

Om en patient söker primärt vid specialistklinik gäller samma ledtider som i primärvården.

Vid remiss för misstänkt malignitet (Bethesda ≥IV) eller konstaterad malignitet bör tid erbjudas inom 10 dagar på specialistmottagning. Undantag är anaplastisk tyreoideacancer, högmaligna lymfom, andra högmaligna tumörer samt patienter med andningspåverkan som ska beredas tid omgående.

Behandlingsbeslut och behandlingsplan bör upprättas vid första besök hos specialist.

Behandling ska vara inledd inom tre veckor från detta besök, undantag diagnoser enligt ovan. Om behandling ej blir aktuell ska MDK-beslut meddelas patienten inom tre veckor.

Behandlingsbeslut på MDK ska tas inom tre veckor efter operation vilket förutsätter att PAD-svar då är klart.

Eventuell kompletterande kirurgi sker enligt lokala riktlinjer.

Tilläggsbehandling med radiojod bör erbjudas inom tolv veckor efter primärkirurgi, men inte tidigare än fyra veckor efter avslutad kirurgisk behandling. Om patienten har fått jodhaltig kontrast vid preoperativ radiologi måste man avvakta radiojodbehandling till minst tre månader efter kontrasttillförseln.

REMISSVERSION

KAPITEL 12

Kategorisering av tumören

12.1 Patologins roll i den diagnosiska processen

Uppdaterad förenklad version av WHO:s indelning 2017:

- Follikulära tumörer som ej räknas som cancer (kodas med slutsiffra 1- borderline):
  - Hyaliniserad trabekulär tumör
  - Follikulär tumör av oklar (uncertain) malignitetspotential (FT-UMP)
  - Väldifferentierad tyreoideatumör av oklar (uncertain) malignitetspotential
  - Icke-invasiv follikulär tyreoideatumör med "papillary-like" kärnor (NIFTP).
- Papillär tyreoideacancer
- Follikulär tyreoideacancer
- Onkocytär tyreoideacancer
- Medullär tyreoideacancer
- Blandad medullär och follikulär tyreoideacancer
- Lågt differentierad tyreoideacancer
- Anaplastisk tyreoideacancer

Härutöver specificerar WHO ett flertal sällsynta mucinösa och/eller skivepiteldifferentierade cancerformer och maligna tumörer med thymusliknande differentiering, samt lymfom och sarkom utgångna från tyreoidea. Vad gäller dessa hänvisas till WHO-klassifikationen från 2017 [38].

12.2 Anvisningar för remissinformation och provtagarens hantering av provet

Hänvisning till hemsidan för KVAST. Arbete pågår gällande KVAST-dokumentet för Sköldkörtel och beräknas vara klart under 2021.

12.3 Klassificering av tumören

12.3.1 TNM-klassifikation

Se 2.2 Klassifikation enligt pTNM 8th edition enligt AJCC och UICC (2017).

12.3.2 Papillär tyreoideacancer (PTC)

En follikelcellsdifferentierad tumör som karaktäriseras av speciell kärnmorfologi. Utmärkande för cellkärnorna är kärnträngsel, kärninklusioner, kärnfåror och så kallat mattglasutseende.

Dessa karaktäristika uppträder mer eller mindre väl utvecklade och i varierande omfattning inom en given tumör. Tumörens cellarrangemang är synnerligen variabelt, inte bara från en tumör till

REMISSVERSION

en annan utan också inom en och samma tumör. Ett helt renodlat papillärt växtsätt är sällsynt och det förekommer cancer som beteendemässigt är av papillär typ men har follikulär eller solid arkitektur, vilket understryker kärnmorfologins betydelse för klassifikationen. PTC kan ibland te sig avkapslad, och bevis för invasivitet genom kapsel eller in i kärl (som vid FTC) är inget krav för diagnosen om kärnbilden är den ”rätta”. Ett oregelbundet växtsätt mot omgivande tyreoideavävnad är snarast utmärkande för PTC.

Det har med all önskvärd tydlighet visats att den follikulära varianten av PTC (fvPTC) kan vara svår att diagnostisera även för experter med stor erfarenhet. Den tilläggsinformation som kan erhållas med immunhistokemiska markörer (CK19, mutationsspecifik BRAF-antikropp (V600E) samt HMBE-1) är tyvärr av begränsat värde i det enskilda fallet, inte minst då de flesta fvPTCs är BRAF-vildtyp.

Papillära strukturer är i sig inte ett tecken på malignitet; dessa förekommer i benigna förändringar av olika slag. Kärnmorfologin är avgörande för cancerdiagnos. Ett undantag är den s.k. columnar cell-varianten av PTC (se nedan) som kan sakna de klassiska kärnfårorna och pseudoinklusionerna närmast helt. I dessa fall kan immunhistokemisk analys avseende CDX2 vara av värde, då denna markör ofta är positiv för denna tumörform.

PTC är i nära en tredjedel av fallen multifokal och härdarna utgörs i regel av separata primärtumörer. För risk-klassificering enligt TNM används storleken på den största tumörhärden med tillägget (m) för multifokal.

I senaste WHO-klassifikationen från 2017 uppmärksammar man följande subtyper av PTC: papillär cancer UNS, follikulär variant av PTC, avkapslad variant av PTC, papillärt mikrocarcinom, columnar cell variant av PTC, hobnail variant av PTC, cribriform-morular variant av PTC, onkocytär variant av PTC, diffuse sclerosing variant och tall cell variant av PTC. I vårdprogrammet särbehandlas endast papillärt mikrocarcinom, övriga varianter har samma behandlingsprinciper.

Det bör dock lyftas fram att histologisk subtypning av PTC kan vara av kliniskt värde, inte minst prognostiskt - då vissa subtyper ses med uttalat sämre långtidsprognos (ex. hobnail variant av PTC, diffuse sclerosing variant PTC och tall cell variant av PTC), medan follikulär variant av PTC anses uppvisa bättre prognos. Därtill kan morular-cribriform variant av PTC kopplas till ett underliggande Gardners syndrom. I mångt och mycket beror denna koppling på att olika histologiska subtyper uppvisar distinkt genetik, ex. är den onkogena BRAF-mutationen V600E (som i sig är kopplad till mer aggressiva förlopp) vanligare förekommande bland vissa högriskvarianter jämfört med den follikulära varianten av PTC. Att histologiskt bedöma subtyper av PTC är med fördel förbehållet specialiserade endokrinpatologer, och är denna stratifikation önskvärd från klinikernas sida rekommenderas att skicka fallet på eftergranskning.

Ur klinisk synvinkel är det även viktigt att känna till förekomsten av diffusa tumörer som simulerar kronisk tyreoidit och makrofollikulära tumörer som simulerar nodös kolloidstruma.

Cystbildning förekommer och kan bli extremt uttalad (även i metastaser). Där cystisk omvandling förekommer räknas cystans storlek som tumörens/metastasens.

12.3.3 Follikulär tyreoideacancer (FTC)

En väldifferentierad, vanligtvis follikulärt arrangerad tumör, som visar tecken på invasivitet och saknar den kärnmorfologi som är utmärkande för tyreoideacancer av papillär typ.

REMISSVERSION

Fastslagen invasivitet kräver att tumören ifråga penetrerar hela sin kapsels tjocklek och/eller invaderar blodkärl inom eller utanför kapseln. Kärlinvasion kan ibland, trots immunhistokemisk färgning av endotel, vara svår att säkerställa och skilja från invaginat eller kontamination. Frånsett endotelfärgning har immunhistokemi litet värde i differentialdiagnostiken mellan FTC och adenom. Vissa studier visar på ett tilläggsvärde avseende proliferationsanalys (uppmätt via immunhistokemisk analys av Ki-67-index, där FTC oftast har högre proliferationstal än adenom, men överlappet är stort. I framtiden kommer förmodligen molekylärgenetiska tilläggsanalyser vara av värde vid särskiljandet av dessa två tumörformer, men underlaget är i dagsläget för begränsat för att ge säkra rekommendationer kring.

Säkerheten i diagnostiken beror på hur stor del av kapselzonen som undersöks mikroskopiskt. Om det är praktiskt möjligt bäddas hela kapseln vid undersökning av kapselförsedda tumörer. Vad gäller större tumörer finns systematiska studier som visar att man i de flesta fall fångar belägg för malignitet genom undersökning av 10 tumörskivor som kan bäddas två och två vilket ger 5 paraffinklossar för undersökning. Noggrann makroskopisk undersökning och val av suspekta områden torde vara mer framgångsrikt än oselekterad inbäddning av ett stort antal tumörskivor.

I senaste WHO-klassifikationen har begreppet minimal och widely invasive FTC fått nya definitioner.

- Minimal-invasiv: Kapselgenombrott men ingen kärlinvasion.
- Avkapslad angioinvasiv: Kärlinvasiv tumör utan eller med enstaka kapselgenombrott.
- Widely invasive: Extensiva kapselgenombrott och kärlinvasion, ofta med extratyreoidal extension.

Ovanliga subtyper av FTC inkluderar den makrofollikulära varianten av FTC samt FTC med klarcellig eller signetringscellsmorfologi. Överväger man dessa entiteter vid histopatologisk bedömning rekommenderas eftergranskning av van endokrinpatolog.

12.3.4 Onkocytär tyreoideacancer/Hürthlecellcancer

I senaste WHO-klassifikationen (2017) har Hürthlecelltumörer blivit en egen grupp, vilka kan förekomma i en benign form (Hürthlecellsadenom,) och i en malign form (Hürthlecellcancer). Definitionsmässigt skall mer än 75 % av tumörcellerna visa oncocytär differentiering. I litteraturen finns motstridiga uppgifter om Hürthlecellscancer har sämre prognos eller ej.

12.3.5 Follikulära tumörer som ej räknas som cancer

I senaste WHO-klassifikationen (2017) anges fyra tumörtyper som ej räknas som cancer men ej heller som renodlat benigna. Dessa tumörer kodas med slutsiffra 1 – borderline.

- Hyaliniserad trabekulär tumör: En follikulär tumör med hyalint stroma och som kan ha kärnveck och inklusioner. Endast enstaka fall har givit metastaser.
- Follikulär tumör av oklar (uncertain) malignitetspotential (FT-UMP): En follikulär tumör som är avkapslad eller tydligt avgränsad utan några kärnförändringar som vid PTC. Förhållandet mot kapsel eller kärl är avvikande, och osäkerhet avseende tumörcellernas relation till dessa strukturer föreligger. Det får ej föreligga diagnostiska kriterier för follikulär cancer. Dessa tumörer bör tillvaratas i sin helhet för mikroskopisk analys, och nedsnittning i nivå kan underlätta bedömningen av tumörens relation mot kapseln, liksom endotelcellsmarkörer vid misstänkt vaskulär invasion. En molekylär tilläggsanalys som kan

REMISSVERSION

vara av prognostiskt värde är TERT-promotor-sekvensering av tumörens DNA, där ett eventuellt fynd av mutation är starkt kopplat till malignitet och sämre prognos. Metoden finns uppsatt i klinisk rutin på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.

- Väldifferentierad tumör av oklar (uncertain) malignitetspotential: En väldifferentierad tumör som har tveksamt förhållande mot omgivande kapsel och kärl, där kärnorna till viss del påminner om papillär cancer.
- Icke-invasiv follikulär tyreoideatumör med "papillary-like" kärnor (NIFTP): En tumör där kapselinvasion eller kärlinvasion har uteslutits helt och som består till mer än 99% av follikelmönster, saknar psammomkorn och har partiellt eller fullständigt utvecklade "papillary-like" nuclei. Begreppet "nuclear score" kan med fördel användas i detta avseende, där poäng ges för förstorade, polygonala tumörkärnor med överlapp (1 poäng), kärnmembranförändringar såsom kärnveck eller pseudoinklusionskroppar (1 poäng) och kromatinförändringar, såsom marginalisering av kromatinet eller mattglasutseende (1 poäng). Minst två poäng krävs för att en NIFTP-diagnos ska komma i fråga. Andra exklusionstecken är >30% solida delar, tumörnekros eller hög mitosaktivitet (≥3 mitoser/ 10 HPF).

Eftergranskning bör ske av van tyreoideapatolog inför regional MDK. Uppföljning av patienter med dessa tumörer sker efter regional MDK-rekommendation. Patienter med tumör enligt ovan handläggs enligt samma princip som papillär mikrocancer (PTC pT1a N0). De ska primärregistreras i kvalitetsregistret för epidemiologisk uppföljning.

12.3.6 Medullär tyreoideacancer (MTC)

En malign tumör ursprungen från C-cellerna. I nästan alla fall kan diagnosen verifieras genom immunfärgning av calcitonin. Vid dedifferentierad tumör med lågt innehåll av calcitonin talar immunoreaktivitet för Kromogranin A, Synaptofysin och CEA i en tyreoideatumör starkt för MTC. Amyloidinlagring är vanlig men inte obligat. TTF1-immunohistokemi rekommenderas även för att differentiera mot paratyroideatumörer och paragangliom, som ibland kan uppvisa Kromogranin A-reaktivitet och även uppstå primärt inom tyreoidea. Notera att PAX8-färgning kan vara helt negativ om monoklonal antikropp används.

Frågan om det föreligger infiltration av tumörceller eller ej kan vara ytterst svårbedömd i tidig fas av den canceromvandling som utvecklas från C-cellshyperplasi hos bärare av konstiutionell RET-mutation som kan ge upphov till MEN2. I teorin definieras det avgörande steget som penetration av det perifollikulära basalmembran som från början omger de prolifererande C-cellerna. Distinktionen mellan hyperplasi och en liten cancer är inte bara en akademisk fråga. Det finns exempel på omfattande metastasering som gett sig till känna 10 år efter excision av en 3 mm stor primärtumör.

MTC har mångfacetterad morfologi med ett flertal beskrivna varianter. Att särskilja dessa har i sig inte någon känd klinisk betydelse. Däremot är det viktigt att ha denna variationsrikedom i åtanke närhelst man stöter på tyreoideatumörer med "avvikande" utseende. Det finns exempel på MTC med inslag av slembildning, melaninproduktion och skivepiteldifferentiering, som inte får misstas för metastaser. Det förekommer även exempel på extrem kärnpolymorfism som inte har någon prognostisk innebörd men som måste skiljas från odifferentierad (anaplastisk) cancer med tanke på behandlingen.

REMISSVERSION

12.3.7 Lågt differentierad tyreoideacancer

En follikelcellsdifferentierad malign tumör som morfologiskt och beteendemässigt intar en intermediär position mellan differentierad (follikulär/papillär) cancer och odifferentierad (anaplastisk) cancer. Cellulärt ses ofta förbluffande lite atypi i förhållande till tumörens aggressiva beteende.

Denna tumörgrupp kan vara svårdefinierad och därför finns ett internationellt konsensusdokument (”Turinkriterierna”) utarbetat som ska följas [39]. Diagnosen förutsätter ett malignt växtsätt (växt genom tumörkapsel, kärlinvasion, metastaser eller extratyreoidal invasion) i förening med i huvudsak tre växtmönster (solitt/trabekulärt/insulärt). Därtill ska ett av kriterierna tumörnekros, mitosrikedom eller karakteristisk kärnbild vara uppfyllda för att diagnosen lågt differentierad cancer ska föreligga [39].

Immunhistokemisk undersökning för TTF1 visar homogent uttryck i majoriteten av tumörceller, men tyreoglobulinuttrycket kan vara nedsatt eller saknas helt. Fokal dedifferentiering till anaplastisk tyreoideacancer (kaotisk kärnbild, atypiska mitoser, inflammation och nekroser) måste uteslutas eller anges i PAD (som andel av tumörens utbredningsområde i procent).

12.3.8 Anaplastisk tyreoideacancer (ATC)

En malign tumör helt eller delvis uppbyggd av cytologiskt eller histologiskt odifferentierade celler, som immunhistokemiskt kan visa tecken på epitelial differentiering och saknar uttryck av endoteliala markörer. Definitionens krav på avsaknad av endoteliala markörer innebär en skärpning jämfört med WHO:s definition. Detta eftersom lågt differentierade angiosarkom med solid växt kan vara cytokeratinpositiva. Tilläggas kan att den kliniska diagnosen ATC måste baseras på finnålspunktion (FNAC) eller undantagsvis mellannålsbiopsi, och att den metoden inte kan ge säkra belägg för epitelial differentiering, som i allmänhet bara uppträder fokalt. Diagnosen ska inte heller fördröjas av immunhistokemiska analyser utan ska i första hand baseras på morfologisk bedömning av FNAC. Viktigaste differentialdiagnosen vid odifferentierad cancer är primär skivepitelcancer och lymfom. Även lågt differentierade metastaser från primärtumör med annan lokalisation (t.ex. lunga eller ÖNH) bör övervägas.

ATC beskrivs vanligen i morfologiska termer som cellrik och uppenbart malign med höggradig cellpolymorfism och talrika mitoser. Ofta ses jätteceller alternativt rhabdoida eller närmast sarkomatoida drag. En differentialdiagnostisk fallgrop utgörs av kraftigt inflammerade tumörer där punktat och px kan ge intryck av purulent tyreoidit med reaktiva cellförändringar. Det finns även rapporter om en s.k. paucicellulär ATC-variant (cellfattig), men denna är mycket ovanlig.

Att fastställa ursprunget av en anaplastisk cancer till tyreoidea är en fråga om klinisk bedömning. I allmänhet saknas immunreaktivitet för såväl tyreoglobulin som TTF-1, medan P53-överuttryck är vanligt. Molekylärt kan påvisande av BRAF-mutationen V600E vara av visst tilläggsvärde, men denna mutation ses enbart i undergrupper av ATC.

12.3.9 Blandad medullär och follikulär cancer

En malign tumör med tecken på både C-cells- och follikelcellsdifferentiering. Immunhistokemisk undersökning som talar för bifasisk differentiering är grundläggande för diagnosen. Hos genuint bifasisk cancer anses den medullära komponenten vara styrande i prognostiskt avseende, men distinktionen från MTC kan vara viktig för behandlingen i fall med metastaser där den follikulärt differentierade komponenten tar upp radioaktivt jod.

REMISSVERSION

12.3.10 Molekylärgenetiska tilläggsanalyser

Den traditionella histopatologin kompletteras idag i allt högre utsträckning av molekylärgenetiska tilläggsanalyser som ett tillägg till patologens svarsrapport. I dagsläget är det tekniskt möjligt att erhålla information avseende mutationsprofil, fusioner, kopietalsförändringar och genuttyck via analys av befintligt formalinfixerat paraffininbäddat material, och således behövs inte alltid tillgång till färskfrusen vävnad. Via kommersiellt tillgängliga plattformar kan patologen erbjuda tilläggsanalyser av värde även för patienter med tyreoideacancer, och dylika next generation sequencing-paneler finns i dagsläget uppsatt på flera patologiska laboratorier. Analyser som kan vara av kliniskt värde inkluderar mutations- och fusionsgensanalys för riktade behandlingar (ex. BRAF-V600E, RET-mutation, NTRK-gensfusioner och RET-fusioner) samt även riktade analyser av mer prognostisk art (TERT-promotor-mutation). Panelen lämpar sig även utmärkt för detektion av mutationer i gener som kan predisponera för tyreoideacancer, ex. DICER1, CHEK2 och PTEN – men dessa analyser måste sedermera kompletteras med klinisk genetisk konsultation inklusive analys av germline-DNA.

REMISSVERSION

KAPITEL 13

Multidisciplinär konferens

Patienter med *kliniskt avancerad* tyreoideacancer bör diskuteras preoperativt på multidisciplinär konferens inför behandlingsbeslut. Generellt gäller restriktivitet med behandling av patienter med WHO performance >2 (förorsakad av tyreoideacancer och/eller interkurrent sjukdom) såvida inte behandlingen i sig har rimlig möjlighet att förbättra allmäntillståndet.

Samtliga opererade patienter bör diskuteras på multidisciplinär konferens inför ställningstagande till tilläggsbehandling och uppföljning.

Den multidisciplinära konferensen bör inbegripa följande specialister med särskild kompetens/intresse:

- patolog/cytolog
- bild- och funktionsdiagnostiker
- onkolog
- endokrinkirurg och/eller ÖNH-kirurg
- kontaktsjuksköterska.

Tillgång till ett flertal kringspecialiteter ska finnas då behov uppstår, exempelvis strålfysiker, endokrinolog, genetiker, foniater etc.

REMISSVERSION

KAPITEL 14

Papillär, follikulär och onkocytär tyreoideacancer

Se även *Behandlingsöversikterna* i 2.1.1 Papillär tyreoideacancer (PTC) och 2.1.2 Follikulär och onkocytär tyreoideacancer (FTC).

14.1 Kirurgi

Målsättningen med den kirurgiska behandlingen är ett komplett kirurgiskt avlägsnande av primärtumör och metastatiska regionala lymfkörtlar med så låg morbiditet som möjligt.

Denna strategi:

- möjliggör en korrekt stadieindelning av tumören
- medger postoperativ radiojodbehandling (när indicerad)
- medger biokemisk uppföljning med S-tyreoglobulin (S-Tg)
- minskar sannolikt risken för lokalt återfall och metastasering.

14.1.1 Konferens

Samtliga opererade patienter ska diskuteras på multidisciplinär konferens inför ställningstagande till tilläggsbehandling och uppföljning.

Samtliga patienter med kliniskt avancerad tyreoideacancer ska diskuteras preoperativt på multidisciplinär konferens inför behandlingsbeslut.

Se även kapitel 13 Multidisciplinär konferens.

14.1.2 Kirurgisk handläggningsnivå

Kirurgisk behandling av tyreoideacancer förutsätter erfarenhet av såväl tyreoideakirurgi som lymfkörtelutrymning på halsen. Vissa patienter bör endast handläggas vid kirurgisk enhet med stor erfarenhet av cancerkirurgi och med tillgång till olika specialister (kirurg, ÖNH, onkolog), Nivå C. Det gäller patienter med lokalt avancerad sjukdom (T4), samtliga patienter med preoperativt diagnostiserade centrala och eller laterala lymfkörtelmetastaser, samtliga patienter med MTC, liksom patienter med återfall av cancer.

Enheter som bedriver tyreoideacancerkirurgi förutsätts vara anslutna till det kirurgiska kvalitetsregistret (SQRTPA) och till det INCA-baserade nationella tyreoideacancerregistret.

14.1.3 Primär tyreoideaoperation

Total tyreoidektomi är grunden för kirurgisk behandling, då den förbättrar möjligheten till överlevnad för högriskpatienter och sannolikt minskar risken för återfall i sjukdomen. Undantag från denna generella regel görs för patienter med PTC ≤ 10 mm (pT1a N0 M0) som kan

REMISSVERSION

behandlas med hemityreoidektomi (undantag vid riskfaktorer enligt 2.1 Behandlingsöversikter). Således ska klinisk undersökning och ultraljud varken ha påvisat ytterligare noduli i den kontralaterala loben eller metastassuspekta lymfkörtlar. Vid multifokalitet ligger diametern för största lesionen till grund för T-klassificering.

Hemityreoidektomi är även tillräcklig vid minimalt invasiv FTC mindre än 2 cm (pT1a-b, N0-X, M0). Vid samtliga övriga situationer görs total tyreoidektomi.

Vid överväxt på struphuvud, luft- eller matstrupe ska radikal resektion eftersträvas. Omfattningen på ingreppet måste emellertid individualiseras och planeringen görs med fördel i samråd med ÖNH-kirurg och onkolog i samband med preoperativ multidisciplinär konferens.

14.1.4 Central lymfkörtelutrymning (nivå VI)

Frågan om profylaktisk central lymfkörtelutrymning har länge varit kontroversiell, inte minst p.g.a. associationen till fler komplikationer, framför allt hypoparatyreoidism. Nuvarande kunskapsläge stödjer inte att man rutinmässigt gör profylaktisk lymfkörtelutrymning.

Central lymfkörtelutrymning (nivå VI, se Appendix 1) ska utföras vid alla fall av T3- och T4-tumörer av differentierad tyreoideacancer samt vid påvisande av centrala och eller laterala lymfkörtelmetastaser diagnostiserade cytologiskt, radiologiskt eller vid peroperativ palpatorisk undersökning av det centrala kompartmentet (oavsett T-stadium).

Vid central lymfkörtelutrymning avlägsnas paratrakeala lymfkörtlar från i höjd med krikoidalbrosket kraniellt till jugulum kaudalt och till a. carotis lateralt. Thymus medtas ej i preparatet, såvida det inte föreligger direkt tumörinfiltration av området. Pretrakeala lymfkörtlar avlägsnas från larynxbroskets övre begränsning och till jugulum kaudalt. Autotransplantation av de nedre paratyreoideakörtlarna bör ske liberalt med tanke på risken för devitalisering på grund av ischemi.

14.1.5 Modifierad radikal halslymfkörtelutrymning (nivå II-V)

Komplett utrymning av laterala lymfkörtelstationer ska utföras vid påvisade laterala lymfkörtelmetastaser diagnostiserade cytologiskt och/eller med radiologi. Extirpation av enstaka lymfkörtlar (”berry picking”) bör inte utföras. Profylaktisk utrymning rekommenderas inte. Ingreppet görs om möjligt som en modifierad radikal halslymfkörtelutrymning (strävan efter bevarande av samtliga väsentliga nerver, blodkärl och muskler). Behovet av mediastinal körtelutrymning är ovanligt.

14.1.6 Kompletterande tyreoideaoperation

När differentierad tyreoideacancer påvisas efter kirurgi på annan indikation rekommenderas kompletterande ingrepp till total tyreoidektomi, exkluderande PTC ≤ 10 mm (pT1a N0-X M0) och minimalt invasiv FTC < 2 cm (pT1a-b, N0-X, M0) om kvarvarande lob är ultraljudsmässigt normal.

14.1.7 Kompletterande central lymfkörtelutrymning (nivå VI)

Reoperation med central utrymning av lymfkörtlar har en högre morbiditet än enbart total tyreoidektomi eller primär central lymfkörtelutrymning, varför detta endast utförs i undantagsfall som profylaktisk reoperation.

REVISSVERSION

14.1.8 Kompletterande modifierad radikal halslymfkörtelutrymning (nivå II-V)

Lateral lymfkörtelutrymning rekommenderas enbart vid diagnostiserad lymfkörtelmetastasering. Ingreppet görs som en modifierad radikal halslymfkörtelutrymning.

14.2 Radiojodbehandling (^{131}I-behandling)

14.2.1 Indikationer

I enlighet med europeiska rekommendationer ges ^{131}I till högrisk- och lågriskgrupperna av PTC och FTC, medan gruppen ”extrem lågrisk” inte ges någon ^{131}I-behandling. Denna bör ges 4–12 veckor efter avslutad kirurgisk behandling. För utförlig beskrivning av riskgrupperna hänvisas till *Behandlingsöversikterna* i 2.1.1 Papillär tyreoideacancer (PTC)och 2.1.2 Follikulär och onkocytär tyreoideacancer (FTC). För praktiska rutiner rörande ^{131}I-behandlingen hänvisas till EANM:s guidelines [40].

Argument för ^{131}I ablation

1) Elimination av mikroskopiska härdar kan leda till minskad återfallsfrekvens och möjligen minskad mortalitet.
2) Behandlingen underlättar tidig upptäckt av återfall baserat på S-Tg-analyser och ^{123}I /^{131}I-skintigrafi.
3) Skintigrafi baserat på given ^{131}I-behandling (postterapiskintigrafi) kan avslöja tidigare odiagnostiserade metastaser.
4) Behandlingen medger reducerad dos tyroxin från fullständig suppression av TSH (< 0,1mU/L) till substitutionsbehandling för lågriskgruppen eller till mild TSH-suppression under 5 år för högriskgruppen (0,1–0,5 mU/L) under förutsättning att S-Tg och S-Tg-AK utfaller negativt och att det inte föreligger några andra tecken på återfall.
5) Behandlingen möjliggör förnyad individualiserad riskbedömning.

Radiojodbehandling indelas ofta i 3 kategorier baserat på huvudsyftet med behandlingen:

A. Ablationsbehandling (”utsläckningsdos”), d.v.s. elimination av kvarvarande sköldkörtelvävnad [41-43].
B. Adjuvant behandling, d.v.s. elimination av mikroskopisk sjukdom [43, 44].
C. Behandling av manifest sjukdom framför allt av fjärrmetastasering.

Ett viktigt argument för att ge ^{131}I även till lågriskgruppen är nya rekommendationer att reducera behandlingsdosen tyroxin från fullständig TSH–suppressionsdos till TSH-substitutionsdos om S-Tg och S-Tg-antikroppar utfaller negativt efter ^{131}I-behandling (för högrisk gäller under samma förutsättningar reduktion till mild TSH-suppression under 5 år). Flertalet patienter, speciellt unga individer, slipper då en livslång högdosbehandling med tyroxin, och därmed risken för oönskade sidoeffekter.

Ett annat argument till ^{131}I-behandling av lågriskgruppen är att uppföljningsrutinerna kan förenklas. Vid lågrisk rekommenderas (baserat på 2 randomiserade studier) ^{131}I-behandling med en lägre aktivitet (1,1 GBq = 30mCi) vilket tillsammans med rhTSH innebär att endast en dags isolering behövs och att man kan ge en lägre helkroppsdos. Om patienten efter noggrann information gällande strålskydd kan isolera sig hemmavid efter given ablation med 1,1 GBq, behövs ingen isolering på sjukhus i blyrum.

REMISSVERSION

En nyligen publicerad studie baserad på US National Cancer Database 1998–2006 visar att ^{131}I-behandling ger en förbättrad överlevnad för patienter med papillär tyreoideacancer T3,N0 M0 & T1-3,N1,M0 vid en median uppföljningstid på sex år [44]. Detta gällde både unga och äldre patienter (> 65år). Histologiskt aggressiva subgrupper av papillär cancer liksom Nx var exkluderade. Denna studie ger starkt stöd för adjuvant ^{131}I-behandling av gruppen papillär tyreoideacancer T3,N0 M0 & T1-3,N1. Även en prospektiv studie av papillär cancer T3/N1 med ablation 1.1 GBq ^{131}I och uppföljning i median nästan 6,5 år visar mycket god ablativ effekt och mycket få återfall [43].

14.2.2 Kontraindikationer

Absoluta:

- Graviditet/amning, se 14.8 PTC och FTC hos den gravida patienten.

Relativa:

- Leukopeni (< 2x109/L) och/eller trombocytopeni (< 90x109/L), framför allt om hög aktivitet planeras (7,4 GBq).
- Nedsatt lungfunktion i kombination med förväntat högt upptag av ^{131}I vid utbredd lungmetastasering.
- Neurologiska symtom eller skada, t.ex. metastaser i kotpelaren/intraspinalt med risk för medullakompression, som kan förväntas förvärras av ödem förorsakade av ^{131}I; dessa risker kan reduceras genom samtidig steroidbehandling. Radiojodbehandling kan även föregås av extern strålbehandling mot kotmetastas för att minska denna risk
- Praktiskt genomförande.

S-TSH ska överstiga 30 mIE/L för att den absorberade stråldosen i resterande tyreoideavävnad ska bli tillräckligt hög. Det finns två olika strategier att höja S-TSH. Den tidigare använda metoden bygger på endogen TSH-ökning när patienten fick bli hypotyreotisk genom utsättande av tyroxinsubstition, se Appendix 2. Då många patienter har svårt att tolerera denna hypotyreos, och då den förlängda perioden med TSH-stegring kan innebära nackdelar för tumörsuppression, har denna strategi allt mer övergivits.

Den nu gängse behandlingen innebär att patienten får en intramuskulär injektion 0,9 mg rhTSH under två konsekutiva dagar och 24 timmar därefter får ^{131}I per os. Före injektionerna samt behandlingsdagen (före given behandling) kontrolleras TSH, fT4, S-Tg och S-TgAk. Dessa prover upprepas även postterapeutiskt. Med denna strategi har morbiditeten vid ^{131}I-behandling drastiskt minskat. Denna metod har visat sig resultera i en kortare residenstid i blodet och minskad helkroppsdos samtidigt som den ger en högre absorberad stråldos i kvarvarande sköldkörtelvävnad (=målorgan) [45]. Användandet av rhTSH är också positivt ur ett hälsoekonomiskt perspektiv.

Om patienten har varit utsatt för jodkontamination som blockerar jodupptaget i tyreoidea (t.ex. jod-kontrast vid DT) uppskjuts planerad ^{131}I-behandling 3 månader. Före ^{131}I-behandling rekommenderas om möjligt låghaltig joddiet (50 g/dygn) under 1 vecka, se Appendix 7.

Ett postterapeutiskt helkroppsskintigrafi med planara bilder rekommenderas 3–7 dagar efter behandling. För att få förbättrad uppfattning om lokalisation av suspekt upptag kompletteras med sidoprojektioner eller kombinerad SPECT/DT.

Resultatet av ablationen utvärderas efter 6–9 månader. Efter total tyreoidektomi och ^{131}I-behandling bör S-Tg-nivåerna vara < 1 g/L vid rhTSH-stimulering. Patienter med förekomst av

REMISSVERSION

S-Tg-Ak har falskt för låga S-Tg-nivåer. Detta är ett kliniskt viktigt problem då S-Tg-Ak finns hos 25 % av alla patienter med differentierad tyreoideacancer. I dessa fall kan I^{123}-skintigrafi bekräfta att kvarvarande tyreoideavävnad framgångsrikt abladerats.

14.2.3 Dosplanering

Behandling med aktiviteter upp till 7,4 GBq (200 mCi)/behandlingstillfälle ges vanligen utan dosplanering. Vid lågrisk har 1,1 GBq visat samma ablativa effekt som 3,7 GBq. Rekommenderade aktiviteter av ^{131}I/behandlingstillfälle för patienter >18 år framgår av Behandlingsöversikterna i 2.1.1 Papillär tyreoideacancer (PTC) och 2.1.2 Follikulär och onkocytär tyreoideacancer (FTC).

För barn och ungdomar <18 år rekommenderas reduktion av given aktivitet i relation till vuxen: 1/3 vid 5 års ålder; ½ vid 10 års ålder; 5/6 vid 15 års ålder [46]. Papillär tyreoideacancer är den klart dominerande histologiska typen. Gruppen är heterogen, där en del studier indikerar att prognosen är sämre för den yngsta åldersgruppen. Vid metastatisk sjukdom bör man avvakta med re-behandling minst ett år, d.v.s. till full effekt har uppnåtts. Detta under förutsättning att sjukdomen inte visar tecken på progress. Vid upprepade behandlingar av utbredd diffus lungmetastasering rekommenderas mellanliggande funktionella lungundersökningar. Vid en del kliniker utgår man istället från en dosplanering baserad på absorberad stråldos till blodet för behandling av barn med metastaserad sjukdom.

14.2.4 TSH-stimulering hos barn och ungdomar

Tidigare var rhTSH inte rekommenderat hos barn och ungdomar <18 år. Man var då hänvisad till enbart endogen TSH-stimulering. På senare tid har man frångått denna restriktion. Den godkända dosen av rhTSH för vuxna har visat sig vara väl tolerabel även hos barn [47]. Vid metastatisk sjukdom hos barn och ungdomar är erfarenheten för användande av rhTSH fortfarande sparsam.

14.2.5 Metastatisk sjukdom

RhTSH + ^{131}I vid metastatisk sjukdom har visat sig fungera väl både avseende upptag och effekt, även jämfört med endogen TSH-stimulering.^{131}I-behandling har ofta en god effekt på lymfkörtel-, lung- och mjukdelsmetastaser medan effekten är betydligt blygsammare vid skelett- och CNS-metastaser.

14.2.5.1 Lungmetastaser

Aktivitet per behandlingstillfälle bör vanligen vara 7,4 GBq (200 mCi). Patienter med jodupptagande lungmetastaser kan ibland botas med ^{131}I, framför allt vid liten tumörbörda med diffus utsådd hos unga individer. Vid behandling av kvarstående metastaser ges upprepad behandling så länge patienten har nytta av den. Flertalet remissioner sker vid en kumulativ aktivitet understigande 22 GBq. Vid högre kumulativ aktivitet måste en individuell bedömning ske med värdering av vinst/risk. Vid eventuell leukopeni (<$2x10^9$/L) och/eller trombocytopeni (<$90x10^9$/L) bör behandlingen uppskjutas. Behandlingen ges var 4–8:e månad under de första två åren och därefter med längre intervall.

Behandlingen görs utan föregående diagnostisk ^{131}I-helkroppsundersökning för att undvika stunning (= reduktion av den terapeutiska aktiviteten efter genomförd diagnostisk undersökning).

REMISSVERSION

Om det trots detta finns behov av helkroppskintigrafi före eventuell behandling rekommenderas användande av ^{123}I (185 MBq administrerat i.v).

14.2.5.2 Skelettmetastaser

Aktivitet per behandlingstillfälle bör vanligen vara 7,4 GBq (200mCi) ^{131}I. Kompletta remissioner är ovanliga beroende på att den absorberade stråldosen ofta är betydligt lägre (<20 Gy), vilket dock ofta är tillräckligt för att ge en god smärtstillande effekt, i synnerhet tillsammans med efterföljande extern strålbehandling. För att få tillräckligt höga absorberade stråldoser har man ibland vid begränsad skelettsjukdom gett aktiviteter >7.4GBq (> 200mCi)/behandlingstillfälle). I dessa fall rekommenderas en dosplanering för att stråldoserna till benmärg och lunga inte ska bli för höga, se EANM´s rekommendationer.

14.2.6 Risker med ^{131}I

14.2.6.1 Akuta biverkningar

1) Illamående och kräkningar
2) Sialoadenit (spottkörtelinflammation)
3) Tyreoidit
4) Tyreotoxikos

Om större mängd tyreoideavävnad finns kvar finns en risk för strålinducerad tyreoidit med ödembildning samt i sällsynta fall en strålinducerad tyreotoxikos. Till äldre patienter bör i dessa fall även risken för rhTSH-inducerad hypertyreos beaktas.

14.2.6.2 Möjliga sena biverkningar

Det föreligger en signifikant ökad risk för leukemier och sekundära maligniteter när patienter har behandlats med höga kumulativa aktiviteter ^{131}I. Risken tycks vara korrelerad till den kumulativt givna aktiviteten. Av detta skäl bör användning av ^{131}I förbehållas patienter som bedöms ha verklig nytta av behandlingen. Genom användandet av rhTSH kommer helkroppsdoserna vid en given aktivitet att minska [45] och därmed rimligen risken för andra maligniteter.

Strålfibros kan uppträda hos patienter med mycket utbredd diffus lungmetastasering efter upprepade aktiviteter av radiojod under kort tidsintervall.

Vid långtidsuppföljning av barn behandlade med ablationsdoser har man inte kunnat påvisa någon ökad frekvens av infertilitet eller missbildningar hos avkomman. Det kan dock föreligga en temporär risk för infertilitet hos män vid upprepade ^{131}I-behandlingar med aktiviteter överstigande 3,7 GBq per behandlingstillfälle. Vid höga kumulativa aktiviteter föreligger infertilitetsrisk hos både män och kvinnor, varför infrysning av spermier respektive ägg bör övervägas vid fertilitetsönskan.

14.2.7 Utvärdering av behandlingseffekt efter given ^{131}I–behandling och uppföljning

Uppföljning bör ske 6–9 månader efter ^{131}I-ablation. Den bör omfatta S-Tg och S-Tg-Ak före och efter stimulering med rhTSH, samt ultraljudsundersökning av regionala lymfkörtelstationer på halsen. Vid förekomst av Tg-Ak utföres även ^{123}I helkroppsskintigrafi, se kapitel 14.6 Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt behandlingssvar av differentierad tyreoideacancer.

REMISSVERSION

14.3 Extern strålbehandling

För patienter med differentierad tyroideacancer är den vanligaste indikationen för extern strålbehandling palliation av kirurgisk icke resekabel lokoregional sjukdom eller symtomgivande fjärrmetastaser som är radiojodrefraktära.

För patienter med lokalt avancerad differentierad tyroideacancer är indikationen för postoperativ lokoregional strålbehandling omdiskuterad då randomiserade kontrollerade studier saknas. Evidensen för vilka undergrupper av tyroideacancerpatienter som har nytta av postoperativ lokoregional extern strålbehandling är svaga då de baseras i huvudsak på retrospektiva studier och klinisk erfarenhet. De patienter där extern lokoregional strålbehandling övervägs bör därför diskuteras på MDK där möjlig chans till förbättrad lokal kontroll får vägas mot risk för strålrelaterade biverkningar.

14.3.1 Postoperativ extern lokoregional strålbehandling vid lokalt avancerad differentierad tyreoideacancer

Vid makroskopiskt icke radikalt opererad tumör inkluderande infiltration i vitala strukturer (t.ex. struphuvudet, luft- eller matstrupen eller större blodkärl) bör postoperativ extern strålbehandling övervägas som tillägg till radiojodbehandling [7, 48].

Denna grupp löper stor risk för återfall om radikal kirurgi ej är möjlig. Tillägg av extern strålbehandling till denna grupp patienter har i flera retrospektiva studier visat förbättrad lokal kontroll [6, 49-52].

Vid mikroskopiskt icke radikalt opererad tumör, hög återfallsrisk och låg sannolikhet för effekt av radiojodbehandling kan extern strålbehandling övervägas till utvalda patienter. Positiva resektionsränder, T4 tumörer med invasiv växt i struphuvud, luft och matstrupe eller stora blodkärl är faktorer associerade med hög återfallsrisk [53, 54]. Tillägg av extern strålbehandling till radiojodbehandling till denna grupp patienter där inte reoperation är möjlig kan minska risken för lokala återfall jämfört om enbart radiojodbehandling ges [55-58].

I en retrospektiv kohortstudie på T4a tumörer med utbredd invasiv växt var 5 års lokoregional kontroll i gruppen med tillägg extern strålbehandling till radiojodbehandling 52% jämfört 43% i gruppen som enbart fick radiojodbehandling. Ålder och invasiv tumörväxt i esofagus var oberoende faktorer för dålig prognos i denna studie [54].

En systematisk översikt och metaanalys av 9 studier från 2004-2019 där lokoregional recidivfri överlevnad (LRRFS) och total överlevnad (OS) jämförs mellan patienter med DTC med hög återfallsrisk som genomgått kurativt syftande kirurgi och radiojod enbart eller fått tilläggsbehandling med extern strålbehandling lokoregionalt visar en förbättrad lokoregional kontroll (LRRFS) i den grupp som fått tillägg av extern strålbehandling (RR 1,39, 95% CI 1,23-1,58, P<.0001).Faktorer som definierade patienter med hög återfallsrisk där extern strålbehandling kan ge förbättrad lokoregional kontroll var hög ålder, lokoregionalt avancerad sjukdom (pT4, pN1b), positiva resektionsmarginaler med makroskopisk eller mikroskopisk icke radikal resektion och utbredd invasiv växt .Ingen statistiskt säkerställd skillnad i OS kunde påvisas mellan grupperna [59].

Vid radikalt opererad differentierad tyroideacancer med lymfkörtelmetastaser ges postoperativ adjuvant behandling med radiojod för att behandla misstänkt kvarvarande mikroskopisk sjukdom. Postoperativ extern strålbehandling är inte indicerad för denna patientgrupp [6, 53].

REMISSVERSION

Vid medullär tyroideacancer kan postoperativ lokoregional strålbehandling övervägas till utvalda patienter med hög risk för lokoregionala återfall som utbredd lymfkörtelmetastasering, extratyroideal utbredning, inväxt i luft eller matstrupe, och makroskopisk eller mikroskopisk kvarvarande tumör. Postoperativ strålbehandling har i retrospektiva studier visat minskad risk för lokoregionala återfall, men har ingen signifikant påverkan på total överlevnad [60, 61].

När tumörvävnaden bedöms ackumulera ^{131}I kan båda behandlingarna kombineras och ^{131}I bör då ges före extern strålbehandling. Tanken bakom denna rekommendation är dels att undvika att den externa strålbehandlingen minskar tumörvävnadens känslighet för radiojod, dels att radiojod skulle kunna öka tumörvävnadens känslighet för extern strålbehandling. Det vetenskapliga underlaget för detta resonemang är dock bristfälligt. Det är också en fördel att radiojodbehandlingen ges före eller tidigt under den externa strålbehandlingsperioden innan patienten har utvecklat mucosit, vilket kan försvåra isoleringen vid radiojodbehandlingen.

För barn och ungdomar ges extern strålbehandling enbart i undantagsfall på grund av risken för betydande behandlingsinducerad morbiditet (t.ex. tillväxtrubbningar).

14.3.2 Behandlingsdos/fraktionering/volymer

Differentierad tyreoideacancer har en måttlig strålkänslighet. De dosnivåer som rekommenderas är liknande de som rekommenderas vid övrig huvud/halscancer [53].

Lymfatisk spridning från tyreoideacancer skiljer sig från övriga huvud/halscancer; första nivån av lymfavflödet från tyreoidea är nivå VI, därefter nivå III, IV och II. Metastasering till nivå I och retrofaryngeala lymfkörtlar vid primärinsjuknande är ovanligt men förekommer vid recidiverande sjukdom [62].

Targetvolymer definieras enligt International Commission on Radiation Unit; gross tumor volume (GTV), clinical target volume (CTV) och planning target volume (PTV) [63].

Targetvolym och dosnivåer anpassas individuellt efter varje patients risk för lokala och regionala återfall, beroende på faktorer som graden av makroskopisk resttumör, omfattning av metastasering, extrakapsulär växt vid lymfkörtelmetasasering, resultat av lymfkörtelutrymning, kvarvarande lymfkörtlar och jodupptag vid postterapiskintigrafi. Operationsärr behöver ej inkluderas i targetvolymen. Risken för sena strålrelaterade biverkningar måste vägas mot risken för inoperabla lokoregionala recidiv. Nedan beskrivna targetvolymer och dosnivåer kan användas som ett stöd vid definition av target och dosplanering.

Targetvolym	Benämning av target	Dosnivåer
Områden med makroskopisk eller icke-radikalt opererad tumör	GTV	2 Gy till 66-70 Gy
Områden med hög risk för mikroskopisk sjukdom	CTV högrisk Tyreoideabädd, tracheoesofagusfåran, nivå VI samt övriga lymfkörtelmetastasnivåer med utbredd metastasering och/eller extrakapsulär växt	2 Gy till 60 Gy
Områden med låg risk för mikroskopisk sjukdom	CTV lågrisk Individuell bedömning. Om möjligt nivå II-V och VII med hänsyn till behandlingsvolymens storlek och förväntad toxicitet.	2 Gy till 50 Gy
5 mm isotropisk mariginal från CTV Enligt lokala rutiner	PTV	

REMISSVERSION

I avancerade fall med makroskopiskt kvarvarande utbredd sjukdom inkluderas hela tyreoideabädden, lymfkörtlar hals/fossa scl bilateralt, samt övre mediastinum till trakeas bifurkation. Denna targetvolyms storlek är dock förknippad med hög morbiditet som kan göra att behandlingen blir svår att genomföra trots modern teknik som IMRT/IMAT.

Elektiv strålbehandling mot lymfkörtelnivåer med låg risk för mikroskopisk sjukdom gäller framför allt PTC, onkocytär cancer, lågt differentierad tyroideacancer samt medullär tyoideacancer då dessa tumörtyper ofta ger lymfkörtelmetastasering. Övriga varianter av FTC ger mycket sällan lymfkörtelmetastaser och därför är elektiv strålbehandling av lymfkörtlar sällan motiverat till denna tumörtyp.

Vid differentierad tyreoideacancer ges vanligen konventionellt fraktionerad strålbehandling med 2 Gy/fraktion vid kurativt syftande behandling. Vid mindre behandlingsvolymer och vid palliativ behandling kan högre doser per fraktion (hypofraktionering) övervägas.

Simultant Integrerad Boost (SIB)teknik kan användas på samma sätt som vid kurativ strålbehandling av exempelvis huvud/halscancer.

14.3.3 Strålbehandlingstekniker

Extern lokoregional strålbehandling vid tyroideacancer bör planeras med 3D-DT dosplanering och behandlas med dynamiska strålbehandlingstekniker som IMRT och VMAT. Dessa tekniker ger jämfört med 3D-conformal strålbehandling fördelar som minskad akut toxicitet, lägre dos till normal vävnad och riskorgan och bättre dostäckning i PTV [52, 64].

14.3.4 Biverkningar vid extern strålbehandling

Vanliga akuta biverkningar vid lokoregional strålbehandling av tyroideacancer är slemhinneinflammation i munhåla, svalg, struphuvudet och matstrupen, muntorrhet, sväljningssvårigheter, nutritionssvårigheter,viktnedgång, hudrodnad och fatigue (trötthet)

Sena biverkningar kan innefatta fibros och atrofi (förtvining) av strålbehandlad vävnad. Detta kan leda till bestående muntorrhet och sväljningssvårigheter, hud och muskel atrofi, och förträngningar i matstrupe,luftstrupe och halspulsådern.Sena biverkningar av allvarlig grad är nu relativt sällan förekommande vid 3 D-dosplanerad strålbehandling som ges med dynamiska behandlingstekniker som IMRT och VMAT.

14.3.5 Riskorgan

Riskorgan vid lokoregional strålbehandling av sköldkörteln är ryggmärg, hjärnstam, öronspottkörtlar, underkäkskörtlar, munhåla, struphuvud, bakre svalgväggsmuskulatur och matstrupen. Dosnivåer och kriterier för normalvävnadstolerans är de samma som vid strålbehandling av övrig huvudhalscancer.

14.3.6 Fjärrmetastaser

Strålbehandling av fjärrmetastaser bör följa allmänna principer för behandling av metastaser men med hänsyn tagen till att patienter med spridd PTC eller FTC ofta har en lång förväntad överlevnad. Strålbehandling bör övervägas vid smärtsamma skelettmetastaser och vid tumörspridning till kritiska lokaler med risk för patologiska frakturer, neurologiska komplikationer eller kompressionssymtom där en kirurgisk åtgärd inte är lämplig. Radiojod i

REMISSVERSION

kombination med extern strålbehandling kan öka behandlingssvaret vid PTC och FTC, speciellt vid smärtande skelettmetastaser.

Vid påvisad fjärrmetastasering vägs lokal kontroll och morbiditet gentemot prognos. Behandlingsvolymer, doser och fraktioneringsmönster anpassas därefter.

Vid oligometastatisk sjukdom kan stereotaktisk strålbehandling (SBRT) övervägas.

Om den förväntade överlevnaden bedöms vara lång med gott allmäntillstånd bör man överväga en låg fraktionsdos (Gy/fraktion) för att reducera sena biverkningar och en högre total dos för att förbättra den lokala kontrollen.

14.4 Systembehandling utöver radiojod

14.4.1 Cytostatikabehandling

Cytostatikabehandling har en mycket liten och minskande roll vid behandling av differentierad tyreoideacancer. Behandlingen bör inskränkas till symtomatisk progressiv sjukdom som inte längre kan kontrolleras med vare sig kirurgi, ^{131}I, tyrosinkinashämmare eller extern strålbehandling.

14.4.2 Tyrosinkinashämmare

Under senare år har olika molekylärt riktade behandlingar börjat användas. Dessa kan klassificeras efter funktion, antingen genom att de hämmar cellsignalering och/eller angiogenes eller att de stimulerar till re-differentiering och därmed möjliggör radiojodbehandling. Framöver kan vi förvänta oss att kunskapen om tumörernas molekylära status inte bara har betydelse för prognosen utan även för behandlingsvalet vid målriktade behandlingar.

Tyrosinkinashämmare (TKI) är lovande för såväl generaliserad MTC som PTC, FTC och lågt differentierad tyreoideacancer som inte kan behandlas med ^{131}I. Flera randomiserade multicenterstudier pågår för närvarande. För progredierande metastaserande eller lokalt avancerad PTC, FTC och lågt differentierad tyreoideacancer är två preparat godkända: sorafenib (Nexavar®) [65] och lenvatinib (Lenvima®) [66], varav det senare rekommenderas som 1:a handsval. Dessa preparat räknas till multikinas-hämmarna vilket innebär att de har flera olika effekter både på cellnivå och på nybildningen av blod-kärl vilket också innebär biverkningar från olika organsystem.

En selektiv RET-hämmare selpercatinib har godkänts av FDA för behandling av RET fusions-positiv differentierad tyroideacancer (10-20% uttrycker positivitet) efter terapisvikt / betydande biverkningar på given multikinashämmare [67]. Läkemedlet förväntas vara registrerat för denna indikation under 2021 i Sverige. Biverkningarna är mindre uttalade av denna selektiva RET-hämmare utan effekter via VEGFR-2 receptorn.

Larotrektinib (Vitrakvi®) är ett nyligen registrerat läkemedel för tumörer som uttrycker NTRK genfusionsproteiner [68]. Papillär tyreoideacancer tillhör de tumörer som relativt ofta uttrycker positivitet för NTRK (5-25%), vilket är en förutsättning för behandlingssvar. Hos det fåtal patienter med papillär tyreoidacancer som hittills är behandlade med larotrektinib, ses en hög andel partiella remissioner [68]. Utöver dessa läkemedel har patienter behandlats med ett flertal olika TKI inom kliniska fas-2 studier med goda resultat, men inget av dessa är godkända på denna indikation [69].

REMISSVERSION

För att en patient ska vara aktuell för TKI vid differentierad tyreoideacancer, ska följande kriterier vara uppfyllda: det ska föreligga en klar (RECIST-verifierad) progressiv sjukdom under de senaste 14 månaderna, sjukdomen ska vara jod-refraktär och behandlingen ska kunna förväntas förhindra kliniska symtom som i annat fall skulle ge sig till känna inom kort tid. Dessutom bör patienten vara i gott allmäntillstånd (WHO PS<2) för att ha nytta av behandlingen.

När sjukdomen ska betraktas som radiojodrefraktär (RAdio-iodin-Refractary disease RAI-R) är inte helt entydigt. Nedanstående exempel kan betraktas som förslag till bedömningshjälp. En individuell bedömning måste dock alltid göras.

- Närvaro av en eller flera lesioner utan jodupptag på postterapiskintigrafi
- Patienter med jodupptagande lesioner som progredierar efter radiojodbehandling inom 14 månader
- Tumörer som tidigare tagit upp jod men förlorat förmågan vid förnyad radiojodbehandling
- Patienter med tumörer som bibehållit jodupptag i vissa lesioner
- Patienter med sjukdomsprogress trots given ackumulerad dos >22,3 GBq

Det är ingen idé att starta systemisk TKI-behandling om sjukdomen inte progredierar. TKI är i huvudsak cytostatiskt och inte cytotoxiskt. När den rätta tidpunkten infaller för start av TKI kommer att variera från fall till fall. Till hjälp inför bedömning kan dubbleringstid av S-Tg vara av värde där dubbleringstid <3 månader tyder på en snabbt progredierande sjukdom.

Vid valet av TKI i det individuella fallet bör man också ta hänsyn till preparatens biverkningsprofil som skiljer sig något åt. Dosjusteringar p.g.a. toxicitet blir ofta nödvändiga under första månaderna vilket kräver tät kontakt med patienten och en god följsamhet (compliance).

Patienter är alltså inte aktuella för behandling med TKI om de enbart har stigande s-Tg eller långsamt växande metastaser som inte ger symtom, eftersom den behandlingsrelaterade försämringen i livskvalitet sannolikt inte står i proportion till uppnådd tumöreffekt. TKI är oftast inte heller aktuellt för patienter med nedsatt allmäntillstånd och/eller allvarliga interkurrenta sjukdomar.

TKI bör koncentreras till onkologiska kliniker på universitetssjukhus (Nivå C) där man har vana av behandlingen, eftersom det rör sig om en liten grupp patienter med smalt tidsintervall för insättning av behandling för optimal effekt och eftersom det dessutom rör sig om kostsamma behandlingar.

REMISSVERSION

14.5 Hormonell suppressionsbehandling vid differentierad tyreoideacancer

Rekommendationer för suppressionsbehandling:

- Långtidsbehandling med tyroxin i suppressionsdos motiverar regelbunden kardiovaskulär bedömning. Regelbunden ekokardiografi (förslagsvis vart 5:e år) kan övervägas i individuella fall.
- Betablockerare kan ges på liberal indikation.
- Hos patienter med hjärtsjukdom bör fördelen med suppressionsbehandling vägas mot ökad kardiell risk (se tabell målnivåer för långvarig tyroxinbehandling, dvs >5 år).
- Övergång från fullständig suppressionsbehandling till mild suppressionsbehandling minskar sannolikt risken för kardiovaskulära och andra komplikationer.
- Vid långtidsbehandling med tyroxin i fullständig suppressionsdos bör man uppmärksamma andra riskfaktorer som rökning samt ge dietråd med sikte på adekvat tillförsel av kalcium och D-vitamin eller bisfosfonater. DEXA-mätning av skelett kan övervägas särskilt hos postmenopausala kvinnor.

Tyroxinbehandling efter tyreoidektomi kan ges som **substitutionsbehandling** (TSH= 0,5–2,0 mIE/L), **mild suppressionsbehandling** (TSH= 0,1–0,5 mIE/L) eller **fullständig suppressionsbehandling** (TSH < 0,1 mIE/L) relaterat till behandlingssvar och kardiovaskulär risk (Se tabell 14.5.4 Rekommendationer efter 5 års tyroxinbehandling).

Substitutionsbehandling ges för att undvika hypotyreos; TSH inom referensområdets nedre del eftersträvas i dessa fall. Bakgrunden till suppressionsbehandlingen är att PTC och FTC, till skillnad från MTC och ATC, vanligen uttrycker TSH-receptorer på cellytan och att tillväxten därför kan stimuleras av TSH. Suppressionsbehandlingen hämmar TSH-sekretionen och minskar därmed risken för tumörtillväxt vid differentierad tyreoideacancer.

Vid suppressionsbehandling bör man sträva efter TSH < 0,1 mIE/L. Det är inte visat att prognosen förbättras om TSH pressas ytterligare (< 0,05 mIE/L). TSH < 0.02 har visat klart förhöjd kardiovaskulär risk. Om patienten anses vara i fullständig remission vid uppföljning kan suppressionsbehandling senare ändras till substitutionsbehandling. Tidpunkt för ändringen är beroende av initial riskgruppstillhörighet för cancersjukdomen men också av kardiovaskulär risk (se 14.5.4 Rekommendationer efter 5 års tyroxinbehandling och 14.6 Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt behandlingssvar av differentierad tyreoideacancer).

Det rekommenderas att tyroxin tas i engångsdos på morgonen på fastande mage 20–30 minuter före frukost alternativt vid sänggåendet på kvällen. Efter att avsedd TSH-nivå uppnåtts kontrolleras TSH med 6–12 månaders intervall.

Trijodthyronin-behandling (T3-behandling) har inte någon plats vid suppressionsbehandling och dess värde vid substitutionsbehandling är inte klart visat.

Hos gravid med kvarvarande sjukdom eller hög risk för återfall ska man även under graviditeten sträva efter fortsatt TSH-suppression till omkring 0,1 mIE/L. Den dagliga tyroxindosen behöver då vanligen ökas med 25–50 µg eller mer.

REMISSVERSION

14.5.1 Kardiovaskulära effekter vid fullständig suppressionsbehandling

Vid fullständig suppressionsbehandling med tyroxin har patienten bilden av en biokemisk subklinisk hypertyreos (TSH <0,1 mIE/L, normala perifera tyreoideahormoner) eller ibland lindrig hypertyreos. Subklinisk hypertyreos är associerad med ökad hjärtfrekvens, förmaksarytmier, diastolisk dysfunktion, minskad arbetsförmåga och vid långtidsbehandling ökad vänsterkammarmassa. Individer 60 år eller äldre med lågt TSH har en trefaldigt ökad risk för förmaksflimmer under en tioårsperiod jämfört med individer med normalt TSH. Den prognostiska innebörden av ökad vänsterkammarmassa är oklar. Patienter över 60 års ålder med endogen subklinisk hypertyreos har visats ha en överdödlighet, särskilt i kardiovaskulär död, jämfört med eutyreoida individer [12, 70].

En långtidsstudie av differentierad tyreoideacancer visade nyligen en förhöjd mortalitet (3,3x) och framför allt en klart ökad risk för kardiovaskulär död (4,4x) jämfört med en kohort av ålders- och könsmatchad population från samma region [15]. Man kunde också visa att graden TSH-suppression var prediktiv för dödlighet i hjärtkärlsjukdom även efter korrektion för ålder, kön och specifika faktorer för kardiovaskulär mortalitet. Hög serumnivå av fT4 är associerad med negativa kardiovaskulära effekter i **alla** åldersgrupper.

14.5.2 Skeletteffekter vid fullständig suppressionsbehandling

Hypertyreos är en viktig riskfaktor för osteoporos och frakturer, medan bilden inte har varit lika klar vid subklinisk hypertyreos.

Man har i en retrospektiv uppföljning av 569 kvinnor (medianålder 48 +/-14 år) med ”låg- eller intermediärrisk tyreoideacancer” (enl ATA klassifikation, se Appendix 4) som behandlats med tyroxin i median 6,5 år. I studien jämfördes de patienter som hade ett TSH < 0,4 mU/mL med gruppen som hade ett TSH > 0,4 mU/mL och kunde påvisa en klart ökad risk för osteoporos i den supprimerade gruppen. Däremot sågs inte någon ökad risk för återfall i den icke-supprimerade gruppen [71].

14.5.3 Praktisk tillämpning

Prover för tyreoideastatus ska tas tidigast 8 timmar efter intag av tyroxin. Postoperativt insätts tyroxin initialt i suppressionsdos till TSH ≤ 0,1 mIE/L. TSH mäts åtminstone 3 månader efter insatt behandling. Tyroxindosen justeras sedan med 25 µg upp eller ned och TSH kontrolleras på nytt 3 månader senare. Vi avråder från förskrivningar av tyroxin som är baserade på varierande dosering under veckan p.g.a. att detta leder till försämrad compliance. När TSH-suppression är uppnådd fortsätter patienten med denna tyroxindos. fT4 och TSH kontrolleras var 6–12:e månad.

Tyroxin i fullständig suppressionsdos (TSH ≤ 0,1 mIE/L) är fortsättningsvis obligatorisk till alla patienter med tecken på kvarvarande sjukdom (strukturellt inkomplett behandlingssvar), inkluderande de patienter som har påvisbart tyreoglobulin utan andra sjukdomstecken (biokemiskt inkomplett behandlingssvar) såvida det inte föreligger kardiovaskulära risker med behandlingen (se 14.5.4 Rekommendationer efter 5 års tyroxinbehandling). Observera att behandlingssvaret kan ändras i både gynnsam och ogynnsam riktning. Man räknar med att många patienter med ett isolerat biokemiskt inkomplett svar spontant går i remission under en längre tidsperiod (5–10 år) men också att ännu fler utvecklar ett återfall under samma tidsrymd.

Mild suppressionsbehandling är vidare indicerat hos högriskpatienter som är i tidig remission efter behandling (utmärkt behandlingssvar vid den initiala bedömningen). Denna behandling bör då

REMISSVERSION

fortsätta i 5 år. Om utredningen efter 5 år visar ett fortsatt utmärkt behandlingssvar ändras den till substitutionsbehandling, d.v.s. med TSH i nedre delen av referensområdet 0,5–2,0 mIE/L.

En lågriskpatient bedöms som botad om kontroll 9-12 månader efter avslutad radiojodbehandling uppvisar ett utmärkt behandlingssvar, alltså att somatiskt status är utan anmärkning (ultraljud hals är normalt, S-Tg-Ak är negativa och rhTSH-stimulerat S-Tg är omätbart). Risken för återfall uppskattas i dessa fall till <1 % på 10 år. Tyroxindosen kan redan då minskas till en TSH-nivå inom nedre delen av referensområdet d.v.s. 0,5–2,0 mIE/L. Fortsatt uppföljning består av fortsatt substitution med kontroll av TSH och fT4.

För patienter i extrem lågriskgrupp ges tyroxin enbart vid behov och då som substitution.

14.5.4 Rekommendationer efter 5 års tyroxinbehandling

Behandlingssvar **Risk med tyroxin-behandling:**	**Utmärkt behandlings-svar**	**Oklart behandlings-svar**	**Biokemiskt inkomplett behandlings-svar**	**Strukturellt inkomplett behandlings-svar**
Minimal *	Ingen TSH-suppression	Mild TSH-suppression	Fullständig TSH-suppression	Fullständig TSH-suppression
Moderat *	Ingen TSH-suppression	Ingen TSH-suppression	Mild TSH-suppression	Fullständig TSH-suppression
Hög **	Ingen TSH-suppression	Ingen TSH-suppression	Ingen TSH-suppression	Mild TSH-suppression

*Förekomst av diabetes, hypertoni, kärlkramp, hög ålder, osteporos (ffa kvinnor). Om minimal eller moderat beroende på riskfaktorernas grad och antal.
** Genomgången kardiovaskulär händelse; uttalad hjärtinkompensation, tidigare frakturer [71]. Frakturrisken kan dock reduceras genom förebyggande osteoporosbehandling.

Målnivåer för TSH vid långvarig tyroxinbehandling (> 5 år) relaterade till uppnått behandlingssvar och risker med TSH-suppressionsbehandling, ffa kardiovaskulära risker:

- Fullständig suppression: TSH <0,1 mIE/L
- Mild suppression: TSH = 0,1–0,5 mIE/L (nedre referensvärdet beroende på assay)
- Ingen suppression (substitution): TSH=0,5–2,0 mIE/L
- TSH nivåer <0,05 bör undvikas p.g.a. ökad risk för kardiovaskulära händelser utan ytterligare behandlingseffekt.

Observera att både behandlingssvaret och risknivån kan förändras under behandlingens gång.

Definitioner av behandlingssvar: Se kapitel 14.6 Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt behandlingssvar av differentierad tyreoideacancer.

REMISSVERSION

14.6 Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt behandlingssvar av differentierad tyreoideacancer

14.6.1 Uppföljning utifrån individuellt behandlingssvar

1) **Utmärkt behandlingssvar:**
Inga kliniska, biokemiska eller strukturella tecken på sjukdom 9-12 månader efter avslutad primärbehandling.

Åtgärd:
- För pT1b/T2 och N0/NX: övergång till TSH-substitution, d.v.s. i lägre referensområdet (0,5–2,0 mIE/L)
- För högriskgrupp T3 eller N1: övergång till mild TSH-suppression (0,1–0,5 mIE/L) som varar till 5 år efter avslutad primärbehandling varefter övergång till TSH-substitution (0,5–2,0 mIE/L) under förutsättning att det fortfarande föreligger ett utmärkt behandlingssvar.

2) **Biokemiskt inkomplett behandlingssvar [10]:**
Förhöjda tyreglobulin-nivåer (S-Tg) och/eller stigande värden av S-Tg och/eller tyreglobulin-antikroppar (S-Tg-Ak) i frånvaro av lokaliserbar sjukdom. I denna grupp ses många spontana remissioner under en uppföljning av 5–10 år. Till denna grupp hör t.ex. supprimerat S-Tg >2 µg/L, stigande S-Tg-Ak, eller stimulerat S-Tg >10 µg/L utan samtidigt tecken på strukturellt återfall.

Åtgärd:
Fortsatt fullständig TSH-suppression. Om S-Tg-värdena sjunker: observans. Om värdena stiger: vidare utredning och ev. behandling. Beträffande detaljer se 14.6.2 Isolerat biokemiskt inkomplett behandlingssvar.

3) **Strukturellt inkomplett behandlingssvar [11]**:
Kvarstående eller ny identifierabar lokoregional sjukdom eller fjärrmetastaser. Till denna grupp hör ultraljudsmässigt verifierbara lymfkörtelmetastaser (>1 cm). I denna grupp ser man en klart ökad risk för återfall och ökad mortalitet varför livslång fullständig TSH-suppression (TSH <0,1) krävs såvida det inte föreligger/uppkommer kontraindikationer (Se 14.5.4 Rekommendationer efter 5 års tyroxinbehandling).

Åtgärd:
Oavsett S-Tg +/-S-Tg-Ak-nivåer: fortsatt fullständig TSH-suppression ev. kompletterad med ytterligare behandling.

4) **Oklart behandlingssvar:**
Icke-specifika biokemiska eller strukturella förändringar som varken kan klassificeras som benigna eller maligna. Till denna grupp hör patienter med stabila eller sjunkande nivåer av S-Tg utan strukturella bevis på sjukdom. Enbart en mindre del visar sig utveckla biokemiskt eller strukturellt återfall.

Åtgärd:
Fortsatt fullständig TSH-suppression. Fortsatt bildmässig observation av icke-specifika

REVISION

lesioner och uppföljning av S-Tg/S-Tg-Ak. Om ospecifika lesioner över tid blir suspekta kompletteras detta med riktad punktion. Om lesionerna är oförändrade efter 5 år övergång till mild TSH-suppression.

14.6.2 Isolerat biokemiskt inkomplett behandlingssvar

14.6.2.1 Tyreglobulin

Interferens av S-Tg-Ak är ett stort problem eftersom det förekommer hos cirka 10 % i befolkningen och hos hela 25 % av alla patienter med PTC och FTC. Dessutom kan det föreligga interferenser av antikroppar som inte låter sig identifieras men som kan störa analysen. I fall med misstanke om sådan interferens tas kontakt med ackrediterat kliniskt kemiskt laboratorium för kompletterande analyser.

14.6.2.2 Tolkning av tyreglobulin och föreslagna gränser för åtgärder

Bestämning av tyreglobulin i serum (S-Tg) är en känslig metod för att upptäcka återfall och metastaser av differentierad tyreoideacancer.

S-Tg i nivåer i intervallet 2–10 µg/L efter lyckad ^{131}I-ablation av resterande sköldkörtelvävnad beror i det stora flertalet fall på lymfkörtelmetastaser. Det är viktigare att se på trenden än på ett enstaka värde i detta intervall vid ställningstagande till vidare åtgärd. Man bör också ta hänsyn till förekomst av S-Tg-antikroppar (S-Tg-Ak) och om dessa tenderar att öka eller minska. S-Tg-Ak bör alltid analyseras tillsammans med S-Tg. Vid förekomst av S-Tg-Ak är S-Tg i sig en mindre tillförlitlig metod.

Ett S-Tg-värde >10 µg/L efter en lyckad ^{131}I-ablation innebär att patienten betraktas som en högriskpatient vid uppföljning, och en därutöver fortsatt stigande trend av S-Tg är ett prognostiskt dåligt tecken.

REMISSVERSION

14.6.2.3 Följande S-Tg-nivåer föreslås tillämpas vid uppföljning:

Tg analyserat under TSH-suppression (lägre sensitivitet):

- Tg <1 µg/L och ingen klinisk misstanke om återfall: Ingen åtgärd.
- Tg 1–2 µg/L (alternativt gränsvärde): Nytt prov inom 6–12 mån. Om fortfarande inom samma intervall: ultraljudsundersökning av halslymfkörtlar enligt nedan. Vid negativt fynd ingen vidare åtgärd så länge S-Tg <2.
- Tg 2–10 µg/L: Ultraljudsundersökning av halslymfkörtlar med riktad finnålspunktion. Om ej positivt fynd tas ett nytt S-Tg + S-Tg-Ak om 4–6 månader och därefter utförs förnyat ultraljud med punktion (observera att S-Tg bör tas före punktion, då punktion ofta ger ett falskt förhöjt S-Tg). Om stigande trend av S-Tg (i 3 konsekutiva prover inom detta intervall) görs ^{123}I-skintigrafi eller ^{131}I-behandling med efterföljande postterapeutiskt skintigrafi.
- Tg >10 µg/L och inga påvisade metastaser vid ultraljud: Behandling utförs med ^{131}I, kompletterat med postterapeutiskt skintigrafi inkluderande SPECT för 3-dimensionell lokalisation av metastas. Vid negativt postterapeutiskt ^{131}I-skintigrafi övervägs F^{18} FDG-PET-undersökning med DT (remiss markerad med ”CAVE Jod”). MR av hals/mediastinum kan ge ytterligare information, framför allt om lgl-status.

S-Tg analyserat under TSH-stimulering: Bestäms första gången i samband med ^{131}I-behandling (tidigast 4 veckor, helst 6 veckor efter operation).

- Tg <2 µg/L: Ingen åtgärd
- Tg 2–10 µg/L: Ultraljudsundersökning av halslymfkörtlar med beredskap för riktad finnålspunktion. Vid förekomst av S-Tg-Ak utförs samtidigt ^{123}I -skintigrafi. Om alla undersökningar utfaller negativt görs undersökningarna om inom 12 mån. Om dessa då fortfarande utfaller oförändrat följs S-Tg + S-Tg-Ak under TSH-suppression.
- Tg > 10 µg/L och inga påvisade metastaser vid ultraljud: Behandling utförs med ^{131}I, kompletterat med postterapeutiskt skintigrafi inkluderande SPECT för 3-dimensionell lokalisation av metastas. Vid negativt postterapeutiskt ^{131}I-skintigrafi övervägs F^{18} FDG-PET-undersökning med DT (remiss markerad med ”CAVE Jod”) eller MR av hals/torax/buk.

14.6.3 Förnyad initial och senare riskvärdering

6–9 månader efter första ^{131}I-behandlingen görs en första förnyad riskvärdering relaterat till initialt behandlingssvar. I riskvärderingen ingår ultraljud av halsen med ev. FNAC, bestämning av S-Tg/S-Tg-Ak efter rhTSH-stimulering samt eventuellt ^{123}I-helkroppsskintigram (se nedan). Efter den initiala riskvärderingen utförs fortsatta riskvärderingar som relateras till behandlingssvaret och kategori-indelas enligt ovan.

Om den postterapeutiska ^{131}I-skintigrafin har utfallit med enbart ett svagt upptag motsvarande tyreoidea och i övrigt gett ett negativt utfall lönar det sig inte att utföra ^{123}I-helkroppsskintigrafi efter 6–9 månader.

REMISSVERSION

Utvärderingen av ablationen 6–9 månader efter avslutande av primärbehandlingen kan utföras enligt 2 alternativ:

1) ^{123}I helkroppsskintigrafi utförs enbart om patienten har förhöjt S-Tg-Ak. I annat fall förlitar man sig på enbart S-Tg efter rhTSH-stimulering. Nackdelen med detta alternativ är att man inte får en säker verifikation på att all sköldkörtelvävnad är abladerad och därmed en osäkrare bedömning av orsaken till en ev. förhöjd S-Tg-nivå.
2) Vid ett och samma tillfälle efter rhTSH-stimulering både S-Tg och ^{123}I-helkroppsskintigrafi. ^{123}I-helkroppsskintigrafi missar dock tumörer som är små eller har långsamt upptag vilka senare kan verifieras vid eventuell postterapeutisk ^{131}I–helkroppsskintigrafi. Fördelen med att använda ^{123}I i stället för ^{131}I är att risken för stunning är minimal.

Följande utvärderingar är beroende av den initiala riksgruppsindelningen:

- Patienter tillhörande ”extrem lågriskgrupp” får om nödvändigt tyroxinsubstitution och remitteras till primärvården utan formella tumörkontroller.
- I ”lågriskgruppen" med samtliga negativa parametrar, det vill säga normalt ultraljud och normalt rhTSH-stimulerat S-Tg utan S-Tg-Ak, kan övergång ske till TSH-substitutionsbehandling efter 9–12 månader. 2 år efter avslutad ^{131}I-behandling sker kontroll av fT4 och TSH och basalt S-Tg (inkl. S-Tg-Ak). Om samtidigt normalt status och S-Tg enligt ovan remitteras patienten till primärvården utan aktiv tumöruppföljning.
- I ”lågriskgruppen”, men med lätt förhöjda S-Tg/S-Tg-Ak-nivåer, kontrolleras årligen fT4, TSH och basal S-Tg (inkl. S-Tg-Ak). Ny värdering med rhTSH görs om man överväger att sänka tyroxindosen, t.ex. vid normalisering av basalt S-Tg och S-Tg-Ak. Om utfallet av rhTSH-stimulering då blir icke detekterbart S-Tg med negativt S-Tg-Ak och om patienten tillhör ”lågriskgruppen” sänks tyroxindosen till TSH-substitution med fortsatt kontroll av fT3, fT4, TSH och basal S-Tg (inkl. S-Tg-Ak) efter 1 år samt ultraljud hals. Om samtidigt normalt status och S-Tg enligt ovan kan patienten remitteras till primärvården utan aktiv tumöruppföljning.
- För ”högriskgruppen” (T3/N1) med utmärkt behandlingssvar minskas tyroxindosen till mild TSH-suppression (0,1–0,5 mU/L) till 5 år efter avslutad primärbehandling. Om patienten då fortfarande har ett utmärkt behandlingssvar sker övergång till TSH-substitution (0,5–2,0 mU/L) och patienten följs vartannat år med S-Tg till 10 år efter primär behandling. Om oförändrat kan patienten remitteras till primärvården utan aktiv tumöruppföljning.
- Vid inkomplett biokemiskt liksom strukturellt inkomplett behandlingssvar bör patienten få fortsatt fullständig TSH-suppression och uppföljning hos specialist.
- För T4-tumörer krävs starka skäl (se tabell i 14.5.4 Rekommendationer efter 5 års tyroxinbehandling) för en sänkning av en fullständig TSH-suppressiv behandling och patienterna ska följas aktivt med S-Tg, S-Tg-Ak och ultraljud hals årligen eller tidigare vid misstänkt återfall utan bortre gräns. Vid detekterbart men sjunkande S-Tg ges fortsatt fullständig TSH-suppression (rhTSH-stimulering enbart som vägledning om man överväger att sänka tyroxindosen p.g.a. biverkningar eller annan sjukdom). Vid ökning av basalt S-Tg (>10 µg/L) eller stigande S-Tg-Ak görs ultraljud hals och ev. FNAC samt DT torax/buk utan jodkontrast (markera ”Cave jod”!). Efter utförd utredning remitteras patienten till multidisciplinär konferens.

REVISSVERSION

14.7 Åtgärder vid misstänkt eller påvisat återfall

- Om positiv lgl-metastas: kirurgi [72].
- Om suspekt lokalt återfall: skopi av luft- och matstrupen inför re-operation och/eller extern strålbehandling.
- Om positivt S-Tg utan påvisat regionalt/lokalt återfall: förnyad radiojodbehandling med efterföljande postterapeutisk ^{131}I-skintigrafi. Vid suspekt ^{131}I-upptag på planart skintigrafi rekommenderas komplettering med SPECT/DT vid samma undersökningstillfälle. FDG-PET i kombination med DT utförs vid misstänkt dedifferentiering eller vid histopatologiskt lägre differentiering.

Vid återfall bör patienten remitteras till en högspecialiserad enhet för bedömning och planering av behandling vid multidisciplinär konferens.

Vid lokalt och regionalt metastaserad sjukdom bör alltid möjligheten till lokal kirurgi diskuteras. Kirurgi kan även bli aktuellt vid vissa symtomgivande fjärrmetastaser.

Om metastaserna inte bedöms vara åtkomliga för kirurgi men vara radiojodupptagande bör radiojodbehandling övervägas, se kapitel 14.2 Radiojodbehandling (^{131}I-behandling).

Vid metastasering där varken kirurgi eller radiojodbehandling bedöms lämpligt ska beslutet om behandling alltid baseras på en individuell bedömning. Nedan ges några exempel på behandlingar som kan vara aktuella.

14.7.1 Lungmetastaser

Vid endobronkiell tumörväxt:

- Diatermi
- YAG-laser
- Kryoterapi
- Argonplasma – APC
- Stentar
- Brachyterapi

Vid utifrån kommande kompression:

- Extern strålbehandling
- Silikonstentar
- Täckta metallstentar

14.7.2 Lymfkörtelmetastaser

- Etanolinjektion via u-ljud [73]

14.7.3 Skelettmetastaser

- Extern strålbehandling av symtomgivande metastaser
- Bisfosfonater alternativt Rank-ligand-hämmare, kombinerat med kalicum-vitamin D3.

REMISSVERSION

Om sjukdomen progredierar och ger symtom, eller bedöms ge symtom inom en snar framtid och om lokala behandlingar inte längre bedöms vara effektiva bör patienten erbjudas behandling med tyrosinkinashämmare, se kapitel 14.4.2 Tyrosinkinashämmare.

14.8 PTC och FTC hos den gravida patienten

14.8.1 Förekomst

Det finns inga vetenskapliga belägg för att förekomsten av tyreoideacancer skulle vara minskad eller ökad hos gravida jämfört med andra.

14.8.2 Utredning

En gravid kvinna med en knöl i tyreoidea ska utredas som angivet i kapitel 10 Diagnostik, med en klinisk bedömning som inkluderar ärftlighet för tyreoideasjukdomar, MEN 2 och familjär kolonpolypos, ultraljud av halsen, nålbiopsi och TSH-funktionsprov. Tolkningen av tyreoideaprov hos gravida bör diskuteras med endokrinolog. Denna utredning innebär ingen risk att påverka graviditetsförloppet.

Om diagnosen är medullär tyreoideacancer ska patienten remitteras till enhet inom regionen med högspecialiserad vård (Nivå C).

Tyreoideaskintigrafi är kontraindicerad hos gravida.

14.8.3 Kirurgisk behandling

Gravida patienter med en klart misstänkt/verifierad tyreoideacancer opereras lämpligen under andra trimestern. Om en cancer upptäcks tidigt i graviditeten kan den monitoreras med ultraljud och om tillväxt sker fram till graviditetsvecka 24
(>50 % volymsökning, eller >20 % i diameter i två dimensioner) rekommenderas kirurgi. Operation av tyreoideacancer under andra trimestern har inte visat sig innebära någon risk för vare sig patienten eller fostret. För tumörer upptäckta under senare delen av graviditeten uppskjuts kirurgin till efter förlossningen. Om man skjuter upp en operation kan man överväga TSH-suppressionsbehandling för att hålla TSH i det låga normalområdet (0,1–1,5 mIE/L).

Flera studier har undersökt hur prognosen vid differentierad tyreoideacancer påverkas av graviditet och man har inte kunnat påvisa någon försämring av prognosen.

Den kirurgiska behandlingen skiljer sig inte från den icke-gravida patienten, men en eventuell postoperativ hypoparatyreoidism ska bedömas och behandlas med hänsyn tagen även till fostrets behov.

14.8.4 Radiojodbehandling

^{131}I-behandling är kontraindicerad under pågående graviditet eller amning. Om ^{131}I- behandling har getts till en gravid kvinna föreligger indikation för abort. Om graviditet inte helt kan uteslutas trots negativ graviditetstest (U-hCG (remsa)), rekommenderas S-hCG, eventuellt kompletterat med ultraljudsundersökning. Tidsaspekten avseende när ^{131}I-behandling kan och ska ges efter graviditet är individualiserad och bedöms vid specialiserad onkologklinik. Värt att notera är att amningen ska vara avslutad minst 6–8 veckor innan ^{131}I-behandling.

REMISSVERSION

14.8.5 Extern strålbehandling

Extern strålbehandling av differentierad tyreoideacancer är kontraindicerad vid graviditet.

14.8.6 Uppföljning

Sker enligt respektive cancerform.

14.8.7 Graviditet hos nyligen radiojodbehandlad patient

Såväl kvinnor som män bör avstå från fortplantning under det första halvåret efter behandling, eftersom äggceller och spermier kan påverkas negativt av ^{131}I-behandling. De bör också uppmärksammas på att det kan bli ytterligare ^{131}I-behandlingar, varför de åtminstone bör vänta tills de har fått resultatet av behandlingen (det vill säga i 6–9 månader).

Graviditet är kontraindicerad hos patienter med progressiv sjukdom där behandling är indicerad, men inte nödvändigtvis vid stabil manifest sjukdom. Individuell bedömning är här nödvändig. Viktigt är att S-TSH har stabiliserats. Vid graviditet rekommenderas att S-TSH ligger kring 0,1 mIE/L.

För kvinnor finns en ökad risk för tidig menopaus vid upprepade behandlingar med ^{131}I, varför möjligheten att frysa ägg bör övervägas vid fertilitetsönskan. Motsvarande erbjudande bör finnas för män att frysa spermier.

American Thyroid Association (ATA) har publicerat riktlinjer för handläggning av tyreoideafunktionsrubbningar i anslutning till graviditet. För ytterligare information hänvisas till ATA guidelines 2011.

14.9 PTC och FTC hos barn och unga vuxna

14.9.1 Förekomst

Det är ovanligt med knölar i tyreoidea hos barn (1–1,5 %). Däremot är en knöl i tyreoidea oftare cancer hos barn än hos vuxna, 22–26 % jämfört med cirka 5 % hos vuxna. Detta understryker vikten av utredning för cancer om ett barn har en knöl i tyreoidea. Den vanligaste tumörformen är PTC (> 90 % av alla fall) och vanligtvis finner man en mer utbredd spridning hos barn än hos vuxna. Lymfkörtel- och lungmetastaser är klart vanligare än hos vuxna [46].

Trots mer extensiv sjukdom är långtidsöverlevnaden hög, möjligen beroende på att metastaserna svarar bra på radiojodbehandling. FTC är mycket ovanligt och sporadisk MTC extremt ovanligt hos barn och unga.

Incidensen i Sverige år 2011-2016 var i medeltal 10 nyupptäckta fall/år av tyreoideacancer hos personer ≤19 år (av i medeltal 543 nyupptäckta fall årligen under samma period). Det är 10 gånger vanligare hos 15–19 åringar jämfört med yngre barn. I gruppen 15–19 åringar ser man även en klar övervikt hos flickor (5:1), jämfört med den yngre gruppen där könsfördelningen är 2:1 [74].

REMISSVERSION

14.9.2 Riskgrupper

Den främsta riskgruppen är barn som har fått strålbehandling för en primär malignitet såsom Hodgkins lymfom, leukemi eller CNS-tumörer. Det är känt att dessa barn utvecklar knölar i tyreoidea med en ökningstakt på 2 % per år med högst och utplanande incidens 15–20 år efter behandlingen. Det finns även flera ovanliga genetiska syndrom som är kopplade till ökad risk för tyreoideacancer.

14.9.3 Utredning

Alla knölar i tyreoidea hos barn ska utredas med ultraljud och cytologi. Värt att notera är att PTC hos barn kan debutera som en diffus förstoring av en lob eller av hela tyreoidea varför ultraljud alltid bör utföras och fynden styra ett eventuellt behov av cytologi (vid PTC finns det i majoriteten av alla fall typiska fynd på ultraljud som föranleder cytologi). Risken för malignitet synes ökad inom samma Bethesda-grupp som hos vuxna. Risken för malignitet vid Bethesda 3 var 28 % hos barn jämfört med 5–15 % hos vuxna och risken vid Bethesda 4 var 58 % jämfört med 15–30 % hos vuxna. Därför bör man ändå starkt överväga kirurgi även vid negativa fynd för malignitet.

Ultraljudsfynd förenliga med FTC bör bli föremål för diagnostisk hemityreoidektomi oavsett cytologisvar. S-TSH och S-calcitonin bör då bestämmas preoperativt. Stämbandsundersökning preoperativt är obligatorisk.

14.9.4 Kirurgi

Kirurgin vid konstaterad malignitet (PTC) bör vara total tyreoidektomi. När ultraljud och/eller cytologi har visat spridning till lymfkörtlar ska central lymfkörtelutrymning och lateral modifierad lymfkörtelutrymning göras.

Vid diagnostisk operation bör lobektomi och isthmusektomi utföras. Vid fynd av centrala misstänkta lymfkörtlar under en diagnostisk operation bör fryssnitt övervägas för att om möjligt bespara barnet en kompletterande operation i ett senare skede.

Kirurgin för barn och unga vuxna bör endast utföras vid högspecialiserade enheter (Nivå C).

14.9.5 Radiojodbehandling

Behandlingsrekommendationer för barn och unga vuxna anges i se kapitel 14.2 Radiojodbehandling (^{131}I-behandling).

14.9.6 Extern strålbehandling

Ges endast i undantagsfall, se kapitel 14.3 Extern strålbehandling

14.9.7 Uppföljning

Uppföljningen styrs av tumörtyp och metastaseringsmönster. Den måste i hög grad individualiseras och bör ske vid särskilda specialistcentrum som är vana vid handläggande av tyreoideacancer samt har pediatrisk endokrinologisk expertis.

REMISSVERSION

KAPITEL 15

Medullär tyreoideacancer (MTC)

Se även behandlingsöversikt i 2.1.3 Medullär tyreoideacancer (MTC).

15.1 Diagnostik

Medullär tyreoideacancer (MTC) utgår från parafollikulära celler, C-celler. C-cellen producerar calcitonin, och bestämning av S-calcitonin används som tumörmarkör. MTC svarar för 5–10 % av all tyreoideacancer och förekommer i en sporadisk form (75 %) och en ärftlig (hereditär) form (25 %). Den ärftliga formen ingår som del i multipel endokrin neoplasi typ 2.

15.1.1 FNAC

FNAC har mer än 90 % sensitivitet vid palpabel och lättåtkomlig tumör. Immuncytokemisk analys av calcitonin på aspiratet är diagnostiskt. Ursköljning av finnålsinstrumentariet med 1 ml koksalt följt av mätning av calcitonin ökar träffsäkerheten ytterligare [75].

Biokemisk S-calcitoninanalys har mångdubbelt högre sensitivitet än cytologi vid icke-palpabel tumör. ”Blind” punktion rekommenderas inte.

15.1.2 S-calcitonin

Diagnostisk princip:
1) Palpabel tumör vid MTC = förhöjt basalt S-calcitonin.
2) Tumör <5 mm kan ha normalt basalt S-calcitonin.

Falskt positiv S-calcitoninförhöjning förekommer men föranleder sällan diagnostiska problem. Det kan ses vid andra endokrina tumörer (ö-cellstumörer, carcinoider, småcellig bronkialcancer), njurinsufficiens, kronisk tyreoidit, Mb Paget och laboratorieinterferens. Calcitonin är rejält förhöjt hos små barn, framför allt spädbarn (<6 månader). Män har högre värden än kvinnor.

15.1.3 Provokationstester

I utvalda fall kan provokationstest med kalciuminfusion vara av värde (2 mg Ca/kg kroppsvikt). Prover för calcitonin tas vid 0, 2, 5 och 10 minuter.

15.1.4 Sporadisk cancer, preoperativ utredning

Sporadisk MTC är lika vanlig hos kvinnor och män och upptäcks vanligen i 40–50-årsåldern. Den debuterar ofta som en solitär knöl lokaliserad till en lob. Redan vid debuten kan palpabla lymfkörtlar finnas och det är viktigt att kartlägga eventuell spridning till lungor, lever och skelett.

REMISSVERSION

Vid stor tumörvolym och höga calcitoninnivåer kan patienten ha diarré som debutsymtom. Diagnosen ställs på förhöjd calcitoninnivå och finnålspunktion med cytologi.

Preoperativ utredning:

- Alla patienter:
  - Analys av RET proto-onkogenen (ofta är det dock orimligt att invänta resultatet från undersökningen innan kirurgi)
  - Uteslutande av feokromocytom (se 15.2.1 Feokromocytom vid MEN 2)
  - CEA (av värde för den postoperativa uppföljningen).
  - Joniserat kalcium och PTH (med syfte på eventuell hyperparatyreoidism)
  - Ultraljudsundersökning av lokala lymfkörtelstationer
- Vid misstanke om generaliserad sjukdom:
  - DT eller MR hals-torax-buk
  - Ev. ultraljud lever med kontrast
  - Nuklearmedicinska undersökningar såsom ^{18}F-FDG-PET/DT eller ^{68}Ga-DOTATOC/TATE-PET kan övervägas men är främst förbehållna identifiering av återfall eller metastasering efter initial behandling, då annan radiologi inte kan påvisa något.

15.2 Ärftliga former och screeningdiagnostik

Multipel Endokrin Neoplasi typ 2 (MEN 2) är en autosomalt dominant ärftlig sjukdom med hög penetrans och variabel klinisk expression. Vid MEN 2A förekommer MTC associerad med feokromocytom och primär hyperparatyreoidism. Vid MEN 2B förekommer MTC associerad med feokromocytom, ganglioneurom och marfanoida drag.

MEN 2A kan ytterligare subklassificeras i en variant med kutan lichen amyloidos, en med samtidig Hirschsprungs sjukdom, samt en med MTC utan andra manifestationer, tidigare kallad FMTC [76].

Hos anlagsbärare är risken att utveckla MTC hög, upp emot 95 %. Tumören i de ärftliga formerna är ofta bilateral och multicentrisk i kombination med diffus och/eller fokal C-cellshyperplasi.

Sjukdomsgenen för MEN identifierades 1993 och visade att anlagsbärare för MEN 2A har en mutation i RET proto-onkogenen (RET) på kromosom 10. Patienter med MEN 2B bär också RET-mutationer. Vid MEN 2A är genförändringarna vanligen belägna inom RET:s exon 10 och 11, där någon av flera kodon för aminosyran cystein genomgått punktmutation. Mutationer i kodon 634 svarar för 85 % av mutationerna vid MEN 2A. MEN2B orsakas vanligen av en mutation i kodon 918 (M918 T).

Platsen för och typen av mutation har betydelse för sjukdomens utveckling och manifestationer inom familjerna. Det finns sålunda en viss genotyp-fenotypkorrelation. Mutationsanalys av RET sker genom molekylärgenetisk metodik varvid man kan fastställa om en individ är anlagsbärare eller inte.

15.2.1 Feokromocytom vid MEN 2

Feokromocytom i binjurarna uppträder hos ca 50 % av patienterna med MEN 2A men prevalensen varierar från 6–100 % i olika släkter. Feokromocytom utvecklas vanligen senare än MTC. Kliniskt har feokromocytom en klart letal potential genom sin produktion av

REMISSVERSION

katekolaminer, som kan ge arytmier och blodtryckssvängningar med risk för cerebrovaskulära eller kardiovaskulära komplikationer. Ofta är symtomen initialt ganska sparsamma och misstolkas ofta länge innan den rätta diagnosen ställs. Vid odiagnostiserat feokromocytom kan livshotande symtom uppkomma vid akuta stressituationer, till exempel vid förlossning eller operation. Det är därför ett oeftergivligt krav att varje patient med misstänkt eller säkerställd MTC före operation utreds för feokromocytom.

Hos individer som är anlagsbärare eller som har manifest MEN 2 bör metoxykatekolaminer i plasma eller urinkatekolaminer, alternativt urinmetoxykatekolaminer, analyseras årligen. Hos en del patienter kan MIBG-skintigrafi eller DT/MRT av binjurarna upptäcka feokromocytom tidigare än analys av urinkatekolaminer.

15.2.2 Primär hyperparatyreoidism vid MEN 2A

Paratyreoideaförändringar (vanligen nodulär hyperplasi) som delfenomen i MEN 2A ses hos ca 20 % av patienterna. I svenska släkter är siffran sannolikt lägre.

15.2.3 Naturalhistoria för MEN 2A

Tumörutvecklingen sker först som tidig multifokal bilateral C-cellshyperplasi (CCH) och senare som utveckling av multipla tumörhärdar. Metastasering sker till regionala lymfkörtlar på halsen och mediastinum och senare även hematogent. När patienten söker för kliniskt manifest palpabel tumör i tyreoidea har metastasering oftast skett. Diagnostiken vid MEN 2A bör därför ske tidigt, lämpligen som genetisk screeningundersökning av hela familjen. Screening av familjer med MEN 2-syndrom ger tidigare tumördiagnostik, bättre behandlingsresultat, mindre behandlingskomplikationer, bättre prognos och lägre mortalitet.

15.2.4 MEN 2B

MEN 2B är ett sällsynt, huvudsakligen sporadiskt, syndrom som utöver MTC och feokromocytom kombineras med marfanliknande yttre, framträdande tjocka läppar samt neurogangliomatos i munhålan och mag-tarmkanalen. Patienter med MEN 2B har en mer aggressiv tumörform som kan debutera tidigt i barndomen.

15.2.5 Diagnostik och screening av MTC. Praktisk handläggning

- Patient med diagnosticerad MTC utan kända släktingar med MEN 2
  - Patienten ska få information samt föreslås screening för mutation i *RET*-genen. Blodprov skickas för mutationsanalys vid ackrediterat laboratorium. Mutationsanalysen begränsas vanligen till de exon där MEN 2-mutationer beskrivits (exon 8, 10, 11, 13 – 16).
- Släkting till patient med MEN 2, där mutationen är identifierad
  - Blodprov skickas för mutationsanalys vid ackrediterat laboratorium. Det är viktigt att på remissen ange vilken mutation man identifierat i släkten och/eller vilken individ man hittat mutationen hos, så att laboratoriet riktar analysen mot ”släktens mutation”.
  - Vid negativ mutationsanalys (eventuellt upprepat prov) kan den testade individen förklaras som icke anlagsbärare och avföras från vidare screening.

REMISSVERSION

  - Vid positiv mutationsanalys(er) bör patienten opereras med profylaktisk total tyreoidektomi efter sedvanlig pre-operativ utredning, se kapitel 15.1.4. Sporadisk cancer, pre-operativ utredning, inklusive utredning för feokromocytom.
- Släkting till patient med MEN 2, där mutationen inte är identifierad
  - Patienten ska screenas kliniskt och biokemiskt avseende MEN 2. Provokationstest med mätning av S-calcitonin kan övervägas. Bilddiagnostik utifrån resultat.

15.2.6 Screening av barn

Barn till personer med mutationsverifierad MEN 2 bör erbjudas anlagstest senast i 5-årsåldern vid MEN 2A för att anlagsbärare ska kunna tyreoidektomeras innan tumörer hinner spridas (se nedan). Vid risk för MEN 2B bör anlagstestningen ske så tidigt som möjligt.

15.2.7 Preimplantationsdiagnostik vid MEN 2

Patienter/anlagsbärare med MEN2/RET mutation bör informeras om möjlighet till prenatal testning samt att möjlighet provrörsbefruktning med preimplantationsdiagnostik (PGD) finns.

15.3 Kirurgi vid sporadisk tumör

15.3.1 Behandlingsprinciper

Behandlingen av MTC är i första hand kirurgisk. Den är på grund av tumörbiologi och genetik alltid en specialistangelägenhet och bör därför centraliseras till enheter med tillräcklig erfarenhet och kompetens för att handlägga dessa tillstånd.

Förutom olika radiologiska metoder samt i enstaka fall laparoskopi, finns det en stark korrelation mellan basalt calcitoninvärde och tumörvolym varför S-calctonin-nivå är viktig i bedömningen inför operation och reoperation. I fall med icke resektabla fjärrmetastaser kan/bör man begränsa ingreppet på halsen för att minska komplikationsrisken, eftersom ingreppet ändå är utsiktslöst avseende bot [76].

15.3.2 Tyreoideaoperation

Total tyreoidektomi ska betraktas som standard vid MTC. Sporadisk MTC är vanligen unifokal och unicentrisk. Hemityreoidektomi kan övervägas vid signifikant samsjuklighet och/eller fjärrmetastasering. Ibland upptäcks sporadisk MTC vid PAD först efter utförd hemityreodektomi, och vid tumörer utan biokemiska tecken (normalt basalt och stimulerat calcitonin) eller radiologiska tecken på metastasering kan man avstå från kompletterande tyreoidektomi [76]. Det finns endast begränsade data som jämför hemityreoidektomi med total tyreoidektomi.

15.3.3 Central lymfkörtelutrymning (nivå VI)

Palpabel sporadisk MTC är ofta spridd till lokala eller regionala lymfkörtlar. Metastasering är vanligast centralt och följs av ipsilaterala och kontralaterala kompartment. Bilateral central lymfkörtelutrymning rekommenderas för alla patienter. Undantag från denna rekommendation utgörs av patienter med T1a tumör (så kallad mikro-MTC (< 10 mm)), som ofta botas med hemityreodektomi förutsatt att basalt calcitonin är normalt. Då man ogärna vill reoperera i

REMISSVERSION

centrala kompartment och risken för hypoparatyroidism är obefintlig vid ensidig operation kan man överväga ipsilateral central utrymning vid sådan hemityreodektomi.

15.3.4 Modifierad lateral lymfkörtelutrymning (nivå II–V)

Modifierad lateral lymfkörtelutrymning görs på tumörsidan och ev. kontralaterala sidan vid suspekt metastasering enligt preoperativ utredning.

Många förespråkar ipsilateral lateral utrymning vid MTC >T1 och vid högre calcitoninnivåer även om pre-operativ utredning inte påvisat några lymfkörtelmetastaser. Det finns även förespråkare för profylaktisk kontralateral lymfkörtelutrymning vid höga calcitoninnivåer [76]. Det vetenskapliga underlaget för dessa strategier är dock litet [76].

15.3.5 Kirurgi vid ärftlig sjukdom

Sjukdomen är ofta multicentrisk och multifokal. Oavsett om kirurgin utförs på klinisk indikation (palpabel tumör) eller som en profylaktisk operation, görs därför total tyreoidektomi.

15.3.5.1 Profylaktisk kirurgi vid ärftlig MTC (MEN 2A, MEN 2B, FMTC)

Det finns ingen prospektiv randomiserad undersökning av tidpunkten för profylaktisk tyreoidektomi och lymfkörtelutrymning vid asymtomatiska RET-mutationsbärare, varför rekommendationerna baseras på naturalförloppet för malign transformering till MTC. Genetisk screening är överlägsen biokemisk diagnostik (inklusive provokationstest). I de fall där föräldrar känner en tveksamhet till förebyggande tyreoidektomi, kan dock provokationstest fortfarande vara av värde.

Eftersom det finns en korrelation mellan genotyp och fenotyp styrs tidpunkten för profylaktisk tyreoidektomi av i vilken kodon mutation föreligger [76].
Kortfattat:

- kodon 918 (MEN 2B) snarast möjligt
- kodon 634 och 883: vid 5 års ålder, eller tidigare om calcitonin är förhöjt
- övriga kodon: kan följas med calcitoninmätningar halvårsvis; om föräldrarna finner denna strategi osäker görs profylaktisk operation förslagsvis före skolstarten. Familjehistorien avseende insjuknandeålder och -stadium för mutationsbärarna påverkar inte sällan dessa beslut.

15.3.5.2 Central lymfkörtelutrymning

Vid palpabel sjukdom är risken mycket hög för lymfkörtelmetastasering. Central lymfkörtelutrymning ska alltid utföras. Vid profylaktisk operation styrs lymfkörteloperationen av typ av mutation samt ålder på patienten. Vid mutation i kodon 918 görs alltid lymfkörtelutrymning För övriga patienter, vid icke palpabel tumör och normalt basalt S-calcitonin, är risken för lymfkörtelmetastasering nära noll och lymfkörtelutrymning är inte lika nödvändig.

15.3.5.3 Modifierad lateral lymfkörtelutrymning (nivå II–V)

Modifierad lateral lymfkörtelutrymning görs på tumörsidan och ev. kontralaterala sidan vid suspekt metastasering enligt preoperativ utredning.

REMISSVERSION

15.3.5.4 Paratyreoideaoperation vid MEN 2A

Mutationer i RET-genen motsvarande proteinets intracellulära komponent (kodon 768, 790, 791, 804, 891) är sällan associerade med övriga MEN 2A-tumörer. Penetransen av pHPT (hyperparathyreoidism) vid MEN 2A är lägre och sjukdomen har ett mildare förlopp jämfört med MEN 1. Profylaktisk operation för HPT är inte indicerad och vid manifest sjukdom bör enbart förstorade körtlar exstirperas. Kvarvarande körtlar suturmarkeras.

15.4 Operation av återfall

Inför reoperation görs en noggrann utredning för stadieindelning av tumören inklusive mätning av S-calcitonin. Utredningen kan beroende av typ av återfall (centralt eller lateralt på halsen), innefatta ultraljud, endoskopi av struphuvudet, luft- och matstrupen, MRT eller DT hals-torax-buk och PET. Valet av kirurgisk behandling styrs av patientens biologiska ålder, samsjuklighet och utbredning enligt ovanstående utredning [76].

Samma resonemang gäller vid fjärrmetastasering: resektabla enstaka metastaser i t.ex. lunga eller lever kan exstirperas eller abladeras om patientens allmäntillstånd tillåter.

15.5 Övriga behandlingsmöjligheter

15.5.1 Tyroxinsubstitution

Tyroxin ska ges efter total tyreoidektomi i substitutionsdos. Tyreoideastatus kontrolleras enligt sedvanliga postoperativa rutiner.

15.5.2 Strålbehandling

Vid icke-radikal kirurgi eller icke-resekabel tumör rekommenderas extern strålbehandling. Erfarenheter av denna är baserade på små retrospektiva studier. För behandlingsvolymer och stråldos, se kapitel 14.3 Extern strålbehandling. Ablation av normal tyreoideavävnad med ^{131}I är inte indicerad efter operation av MTC.

15.5.3 Tyrosinkinashämmare

Ett stort antal nya läkemedel i denna grupp är under prövning, framförallt olika former av tyrosinkinashämmare (TKI). Särskilt intresse knyts till TKI med hög affinitet till RET. Data talar för att vissa patienter uppvisar god respons både kliniskt och biokemiskt med förlängd progressionsfri överlevnad. Cabozantinib (Cometriq®) och vandetanib (Caprelsa®) är godkända för behandling av vuxna med progressiv, icke-resekabelt lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoideacancer [77, 78]. Vid ställningstagande till individuell behandling för patienter som är RET-mutationsnegativa, eller där status är inte känt, ska man beakta att nyttan av behandlingen kan vara lägre.

En selektiv RET-hämmare selpercatinib har godkänts av FDA för behandling av RET-muterad medullär tyroideacancer (molekylär analys för påvisande av mutation krävs inför behandling av sporadisk medullär cancer) [67]. Läkemedlet förväntas vara registrerat 2021 i Sverige. Biverkningarna är mindre uttalade för denna selektiva RET-hämmare utan effekter via VEGFR 2-receptorn.

REMISSVERSION

Vid svår diarré som bedöms bero på höga calcitoninnivåer, eller vid hormonella symtom beroende på sekretion av andra peptidhormoner (exempelvis ACTH), bör somatostatinanaloger prövas för symtomlindring.

TKI bör koncentreras till onkologiska kliniker på universitetssjukhus (Nivå C), där man har vana att behandla dessa patienter med TKI. Detta eftersom det rör sig om en liten grupp av patienter med smalt tidsintervall för insättning av behandling för optimal effekt och eftersom det dessutom rör sig om kostsamma behandlingar.

15.5.4 Cytostatikabehandling

Behandling med cytostatika är inte indicerat efter operation för MTC. Cytostatika kan prövas som palliativ behandling i vissa situationer vid högproliferativ MTC.

15.6 Postoperativ uppföljning efter tyreoidektomi

15.6.1 PAD visar MTC

Cirka 3 månader postoperativt görs klinisk kontroll med basalt S-calcitonin och CEA utöver rutin-lab.

Vid omätbara värden upprepas provtagningen var 3–6:e månad. När individens sjukdom bedöms vara kliniskt stabil kan man övergå till biokemisk och klinisk kontroll årligen. Ofta kan detta ske efter 1–2 år. Kontrollintervallet kan modifieras vid familjär MTC om cancern är mikroskopisk eller mycket liten (<4 mm), eller om familjens tumörhistoria är välkänd.

Förhöjda calcitoninnivåer avspeglar kvarvarande tumörmassa och bör leda till individualiserad uppföljning vid specialiserad enhet. Utöver klinisk undersökning görs ultraljud med inriktning på halsens lymfkörtlar. Klinik och biokemi får avgöra en individuellt anpassad radiologisk utredning. Hastigheten av calcitoninvärdets ökning (fördubblingshastigheten) kan användas i algoritmer för ställningstagande till onkologisk behandling.

15.6.2 PAD är normalt eller visar C-cellshyperplasi

Aktuellt framför allt vid profylaktisk tyreoidektomi. Basalt S-calcitonin mäts.

Obs! Pat som är anlagsbärare måste årligen och livslångt kontrolleras för feokromocytom.

REMISSVERSION

KAPITEL 16

Lågt differentierad tyreoideacancer

16.1 Diagnostik

Lågt differentierad tyreoideacancer är en follikelcellsdifferentierad malign tumör som morfologiskt och beteendemässigt intar en intermediär position mellan differentierad (follikulär/papillär) cancer och odifferentierad (anaplastisk) cancer (ATC). Tumörgruppen är morfologiskt svår att klassificera men behandlas som den differentierade tumörgruppen.

Histologiskt ses i huvudsak tre växtmönster: insulärt, trabekulärt och solitt (endast minimalt inslag av folliklar). Dessa växtmönster är i förening med nekroser och invasivitet grundläggande för diagnosen. Cellulärt ses ofta förbluffande lite atypi i förhållande till tumörens aggressiva beteende, men det finns gott om mitoser.

16.2 Preoperativ utredning

Ultraljudsundersökning av halsen samt DT torax UTAN jodkontrastförstärkning. Förstorade lymfkörtlar ska alltid genomgå ultraljudsvägledd FNAC. I de fall DT hals utförs, bör DT-undersökningarna göras i ”två seanser”, en för hals och en för torax (beroende på olika läge av armarna). DT ska utföras med millimetertunna snitt för att också kunna framställa bilder i coronar- och sagittalplanen.

Vid kliniska eller radiologiska tecken på lokalt avancerad tumör ska patienten genomföra MRT hals, samt skopi av luft- och matstrupen.

16.3 Kirurgi

Behandlingsprinciperna följer i stort behandlingsprinciperna för PTC/FTC, se 14.1 Kirurgi. Målet med kirurgin är lokal tumörkontroll. Om DT och/eller MRT visar förstorade lymfkörtlar, men ultraljudsundersökningen inklusive FNAC är negativ, bör lymfkörtlarna excideras för fryssnitt. Lymfkörtelutrymning utförs om fryssnittet påvisar metastas.

16.4 Övrig behandling

Principerna följer behandlingsprinciperna för PTC/FTC, se Behandlingsöversikter i 2.1.1 Papillär tyreoideacancer (PTC) och 2.1.2 Follikulär tyreoideacancer (FTC).

Aktuella behandlingar kan vara:

- Radiojodbehandling (jodupptaget vid lågt differentierad cancer varierar i olika studier men majoriteten av tumörerna tar upp radiojod)
- Extern strålbehandling
- Tyroxin-suppressionsbehandling
- Tyrosinkinashämmare

REMISSVERSION

KAPITEL 17

Anaplastisk tyreoideacancer (ATC)

Se även *Behandlingsöversikt* i 2.1.4 Anaplastisk tyreoideacancer (ATC).

Denna sjukdom är förenad med mycket dålig prognos och bör behandlas enligt Nivå C. Vid misstanke om ATC ska onkologklinik på universitetssjukhus skyndsamt kontaktas.

Den lokala tumörkontrollen är numera relativt god, men överlevnaden har inte påverkats eftersom nästan alla patienter avlider i fjärrmetastaser, framför allt till lungorna. Tidigare avled en stor del av dessa patienter med lokalt okontrollerad tumörsjukdom (högt andningshinder och/eller stora tumörulcerationer) [79].

17.1 Diagnostik

Diagnos ska ske via FNAC av erfaren cytolog/patolog med skyndsam second opinion i tveksamma fall. Mellannål rekommenderas inte, men är inte heller kontraindicerad. Px och primär kirurgi är däremot kontraindicerade, då dessa kan äventyra den lokala tumörkontrollen.

17.2 Preoperativ extern strålbehandling

Förslagsvis ges hypofraktionerad behandling med 3 Gy per fraktion, 15 fraktioner till slutdos 45 Gy med behandling 5 dagar per vecka med konkomittant cytostatika, se nedan.

Dosplanering med datortomografi som underlag för 3D dosplanering bör göras. Behandlingen bör om möjligt ges med dynamisk teknik (IMRT, VMAT) för att kunna ge en effektiv dos till tumörområdet och samtidigt minimera dos till frisk vävnad och därmed ge lägre grad av strålrelaterade biverkningar. Om patientens tillstånd gör att behandlingen behöver startas innan en dosplanering med dynamisk teknik kan göras, kan behandlingen inledas med en enklare dosplan med statiska fält (3D conformal).

I behandlingsvolymen inkluderas tyreoidea, lymfkörtlar cervikalt bilateralt, fossa supraclav bilateralt, samt främre övre mediastinum (nedre gräns 4 cm nedom jugulum). Dessa avgränsningar ger enligt klinisk erfarenhet en stor behandlingsvolym och kan även vid användande av dynamiska behandlingstekniker ge uttalade strålrelaterade biverkningar som gör att behandlingen inte går att genomföra till planerad fulldos. I dessa fall får behandlingsvolymen individualiseras. Behandlingsvolymen bör då omfatta all makroskopisk sjukdom lokalt på halsen och övre mediastinum (GTV-T+GTV-N) med en marginal från GTV till CTV på 0,5-1 cm. Marginal från CTV till PTV görs enligt lokala rutiner.

REMISSVERSION

17.3 Preoperativ cytostatikabehandling

Konkomitant med strålbehandling ges cytostatika i form av paclitaxel 60 mg/m^2/vecka (dag 1, 8 och 15, där dag 1 är första strålbehandlingsdagen). Injektionen ges 1–2 timmar före strålbehandlingen. Ett alternativt är en injektion 20 mg doxorubicin fast dos i.v./vecka.

17.4 Kirurgisk behandling

Operation för ATC är sällan botande utan syftar till lokal tumörkontroll. Inför operation görs operations- och resektabilitetsbedömning inkluderande DT hals-torax. Operationen bör inte genomföras om det finns utbredd fjärrmetastasering som innebär att patienten bedöms avlida i fjärrmetastaser innan lokal tumörproblematik uppstår. Enstaka eller långsamt växande metastaser utgör inte några kontraindikationer för operation, framför allt om patientens allmäntillstånd är gott.

Operation bör ske inom 2–3 veckor från strålbehandlingens avslutande om lokalstatus så tillåter. Om operation bedöms vara riskfylld på grund av svår lokal strålreaktion kan intervallet förlängas. Det är dock väsentligt att patienten opereras så snart detta är genomförbart för att reducera tiden utan generell behandling.

17.5 Efterföljande systemisk behandling

Postoperativt rekommenderas fortsatt cytostatikabehandling med veckovis (alt. tre veckor av fyra) paclitaxel i dosen 80 mg/m^2 i 4–6 månader (doxorubicin 20 mg/vecka kan vara ett alternativ) om patientens allmäntillstånd så tillåter.

Vid påvisad BRAF-V600E-muterad anaplastisk sköldkörtelcancer (baserad på diagnostisk finnålspunktion/mellannålsbiopsi) kan man efter genomförd locoregional terapi överväga insättande av BRAF-hämmaren dabrafenib (Tafinalar®)150 mg x2 + MEK-hämmaren trametinib (Mekinist®) 2mgx1. Av 16 behandlade patienter med lokalt avancerad-/metastaserad BRAF-V600E-muterad anaplastisk sköldkörtelcancer uppvisade 11 patienter behandlingsrespons (10PR; 1CR) och vid 12 månader ett bibehållet behandlingssvar på 90%, progressions-fri överlevnad 79% och en total överlevnad på 80% [80]. FDA har nu godkänt denna behandlingsindikation. Denna behandling har nu också framgångsrikt kombinerats med kirurgi och extern strålbehandling [81].

Man kan således efter genomförd locoregional behandling överväga dabrafenib+trametinib för adjuvant samt palliativ behandling vid begränsad spridd sjukdom under förutsättning att patientens allmäntillstånd är gott (WHO PS<2).

17.6 Palliativ behandling för patienter med omfattande tumörsjukdom och/eller kraftigt nedsatt allmäntillstånd

De patienter som inte kan behandlas enligt ovan, p g a för omfattande metastasering och/eller för påverkat allmäntillstånd, kan bli aktuella för palliativ strålbehandling lokalt mot tumöområdet med syftet att förhindra kvävningsdöd eller motverka stor tumörulceration. Vi anser att det är en stor poäng att vi strävar mot att behandla denna grupp enhetligt och föreslår fraktioneringen 5 Gy x 5 till 25 Gy mot tumöområdet (marginal 0,5 cm till CTV och 0,5 cm till PTV).

REMISSVERSION

KAPITEL 18

Komplikationer efter kirurgi

18.1 Blödning

Postoperativ blödning efter tyreoideakirurgi är en allvarlig komplikation med en incidens på cirka 2 % [82]. Risken är störst under de första timmarna efter ingreppet. Inneliggande övervakning rekommenderas därför under det första postoperativa dygnet.

Dränage har inte visat sig minska risken för reoperation på grund av blödning. Användande av dränage individualiseras därför med hänsyn till den specifika operationen.

Risken för postoperativ blödning ökar med hög ålder och är även högre hos män. Övervakande personal bör vara väl förtrogen med rutinerna för handläggning vid blödningskomplikation. Vid andningspåverkan (stridor) på grund av glottisk/supraglottisk svullnad är intubationen svår och om man inte kan säkra andningsvägarna på detta sätt ska operationssnittet snarast öppnas och eventuellt koagel utrymmas.

Tromboembolism är en ovanlig komplikation efter tyreoideakirurgi. Profylax med lågmolekylärt heparin rekommenderas därför inte rutinmässigt, men kan övervägas vid risk för mer långdraget kirurgiskt ingrepp (vid lokalt avancerad tyreoideacancer eller utbredd lymfkörtelmetastasering). Profylax ska ges till patienter med hög risk för tromboembolisk sjukdom.

18.2 Hypoparatyreoidism

Risken för hypoparatyreoidism i samband med tyreoideakirurgi i allmänhet och vid tyreoideacancerkirurgi i synnerhet har underskattats. Upp till 7 % har behov av kalksubstitution de första 6 veckorna postoperativt vid tyreoideacanceroperation [83]. Detta kan, åtminstone delvis, vara relaterat till den centrala lymfkörtelutrymningen som därför nu reviderats något i tidigare version av vårdprogrammet.

Tillståndet är i de flesta fall är övergående, men kan vara besvärligt för patienten. Analys av PTH någon timme efter avslutad operation predikterar kliniskt relevant postoperativ hypokalcemi [84] och kan därför övervägas, liksom liberal autotransplantation av cirkulatoriskt påverkade paratyreoideakörtlar under operationen.

Behandling av symtomatisk eller biokemisk postoperativ hypokalcemi med kalcium och eventuellt D-vitamin sker enligt samma lokala rutiner som vid all tyreoideakirurgi.

18.3 Nervpares

Skador på laryngeus recurrens-nerven sex veckor efter tyreoideakirurgi är förhållandevis ovanligt (3 %) Årsrapport 2020 SQRTPA, vilket indikerar god kvalitet nationellt vid såväl malign som benign tyreoideakirurgi[1]. Initial nervpåverkan är i regel övergående och majoriteten av de patienter som drabbas av en skada på *N. Laryngeus Recurrens* får en temporär stämbandspares som går i spontan regress efter i regel tre till sex veckor. Flertalet är återställda inom sex månader, men

REMISSVERSION

det kan ibland ta längre tid. Vid bestående röstbesvär bör logoped och foniater anlitas. Bilateral recurrenspares är mycket ovanlig.

Skador på nervus laryngeus superiors externa gren är mer svårdiagnostiserad och här kan det finnas ett mörkertal. Postoperativ röstaanamnes, särskilt hos patienter med höga röstkrav, kan ge vägledning för ytterligare utredning hos foniater.

Nervmonitorering under operationen rekommenderas, särskilt vid re-operationer samt vid lokoregionalt avancerad tumörsjukdom för att om möjligt minimera risken för nervskada.

Vid peroperativ nervskada, accidentell eller avsiktlig, bör möjligheten till nervrekonstruktion och insättande av kalciumflödeshämmare (Nimotop®) övervägas.

Om en patient med bilateralt noterad recurrensskada drabbas av högt andningshinder postoperativt ska re-intubation göras akut och steroidbehandling övervägas. I ett lugnt skede bör patienten sedan trakeotomeras eller genomgå glottisvidgande ingrepp i samråd med ÖNH-specialist.

Postoperativ laryngoskopi ska rutinmässigt utföras efter kirurgi för tyreoideacancer, eftersom subjektiv röstbedömning inte är pålitlig för att detektera nervskador.

Vid konstaterad nervskada ska foniater kopplas in snarast möjligt för att undvika framtida röstproblem.

18.4 Infektion

Postoperativ sårinfektion är ovanlig efter tyreoideakirurgi (cirka 2 %) [83]. Risken är inte förhöjd vid tyreoidektomi på grund av tyreoideacancer. Lymfkörtelutrymning i samband med tyreoideakirurgi innebär dock en förhöjd risk, varför profylaktisk antibiotikabehandling kan övervägas.

REMISSVERSION

KAPITEL 19

Behandling av återfall

Se respektive kapitel.

REMISSVERSION

KAPITEL 20

Palliativ vård och insatser

Målsättningen inom den palliativa onkologiska vården är att bevara patientens självbild och självbestämmande och att patient och närstående är delaktiga i vård och behandling för att uppnå en fungerande vardag och livskvalitet. Individuell vårdplan i samråd med patient och närstående är en förutsättning för en god palliativ omvårdnad.

I övrigt hänvisas till det Nationella vårdprogrammet för palliativ vård.

REMISSVERSION

KAPITEL 21

Omvårdnad och rehabilitering

21.1 Psykosociala aspekter

Att få en cancerdiagnos kan innebära påfrestningar för patient och närstående. Det kan förutom praktiska och sociala utmaningar innefatta en existentiell oro. En cancersjukdom medför ibland sociala konsekvenser och kan påverka relationer, ekonomi, boende och arbete. Patientens psykiska hälsa bör bedömas vid första besöket och därefter ske fortlöpande. Även kartläggning av riskfaktorer bör göras för att identifiera behov av psykosocialt stöd och behandling. Patienterna och deras närstående bör erbjudas en professionell samtalskontakt under hela sjukdomsperioden, som förutom stöd kan ge information om samhälleliga rättigheter, kontaktvägar till olika myndigheter samt vägledning om ekonomiskt stöd. Ett ytterligare stöd kan vara kontakt med en patientförening.

Den process patienten genomgår efter avslutad behandling utmärks bland annat av rädsla för återfall samt en viss oro och ibland depression. Patienten och de närstående ska också finna ett sätt att återgå till ett normalt liv efter avslutad behandling. Se det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

21.1.1 Livskvalitet

Symtom såsom trötthet, sömnsvårigheter och irritationskänsla är vanliga hos det stora flertalet av patienter med sköldkörtelcancer. Dessa besvär kan ofta bero på den högre givna dos av sköldkörtelhormon som många patienter får som del i sin cancerbehandling, vilket kan ha negativ inverkan på patienternas livskvalitet [85-88].

Ett återbesök kan skapa ångest och oro för återfall. De flesta patienter hittar själva strategier för att hantera detta, genom dagliga aktiviteter med arbete och familj, vilket kan skingra tankarna och få dem att undvika att tänka på cancersjukdomen. Det är viktigt med bra och fullständig information, vilket ger en trygghet och känsla av kontroll, som kan hjälpa till att bearbeta sjukdomen [88].

Ett flertal studier har också visat att många patienter har oro, ångest samt en rädsla för återfall, både vid diagnos men också många år senare, när de har avslutat sina kontroller [85, 86].

Det är viktigt att patienters upplevelser identifieras och fångas upp, så att psykosocialt stöd kan erbjudas till alla patienter som önskar det [87, 88].

21.2 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlag (2014:821).

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på RCC hemsida.

REMISSVERSION

Kontaktsjuksköterskan har ett övergripande ansvar för patienten och närstående under hela cancervårdförloppet. I uppdraget ingår att ha särskild tillgänglighet, att informera om kommande steg i behandlingen, ge stöd vid normala krisreaktioner och förmedla kontakter med andra yrkesgrupper. Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

För mer information om kontaktsjuksköterskans roll och uppdrag, se RCC hemsida.

21.3 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Vårdplanen bör skrivas i samråd med och vara skriven för patienten. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på RCC hemsida.

21.4 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

21.5 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjlig.
Se det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

21.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 5 kap 7 §.

REMISSVERSION

21.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

21.5.3 Barn som anhöriga

Vårdpersonal är enligt lag skyldiga att uppmärksamma när det finns barn som anhöriga och det är verksamhetschefens ansvar att lokala rutiner finns framtagna. För information om gällande lagar samt vägledning, se det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

21.5.4 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut, dietist och personal med sexologisk kompetens. Även andra professioner som sjuksköterska och läkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

21.6 Omvårdnadsaspekter vid kirurgisk behandling

21.6.1 Sårskötsel

Det är tillåtet att duscha redan dagen efter operation. Det har kosmetiska fördelar att tejpa ärret 3–6 månader efter operation. Direkt solljus på operationsområdet det första året bör undvikas då det kan ge mörka pigmenteringar i ärret.

21.6.2 Mobilisering

Om patientens allmäntillstånd tillåter går det bra att stiga upp ur sängen omedelbart efter operationen. Patienten bör instrueras om att inte hålla huvudet helt still, och tidigt få särskilda rörelseövningar för nacke och axlar för att motverka spänningstillstånd. Patienten kan ha behov av insatser från en fysioterapeut.

21.6.3 Mat och dryck

Patienten bör informeras om att inte ta sin tyroxintablett i direkt anslutning med kalkrik föda (t.ex. mjölkprodukter), då upptaget av medicinen kan påverkas.

21.6.4 Smärta

Smärtlindring sker enligt gängse postoperativa rutiner. Ofta räcker enklare perorala analgetika, men opiater kan vara indicerade under tidig postoperativ fas.

REMISSVERSION

21.6.5 Postoperativa komplikationer

Komplikationer och deras handhavande beskrivs i kapitel 18 Komplikationer efter kirurgi.

21.7 Omvårdnadsaspekter vid onkologisk behandling

21.7.1 Radiojodbehandling

Nybesöket inför radiojodbehandlingen bör innehålla information om strålskyddsaspekter med behandlingen, såväl muntligt som skriftligt, så att patienten kan förbereda sig och sin omgivning inför behandlingen [89]. Speciell hänsyn ska tas för att minimera exponering av barn och gravida.

Patienten bör rekommenderas att äta kost med låg jodhalt under sju dagar inför behandlingen och på behandlingsdagen, därefter normalkost. Syftet med detta är att undvika jodmättnad av sköldkörtelcellerna samt ämnen som minskar jodupptaget inför behandlingen, se Appendix 7.

Radiojodbehandling ges normalt i kapselform, men kan också ges i flytande form eller intravenöst vid sväljsvårigheter. Patienten kan behöva vårdas i strålskärmat rum under ett till tre dygn beroende på aktivitetsmängd, hemsituation och elimineringshastighet av radioaktiviteten.

Vid behandling med 1.1 GBq är det ibland möjligt att ge poliklinisk behandling, om patienten har kort resa hem, kan ta sig hem på egen hand samt har tillfredsställande hemsituation och därmed kan uppfylla strålskyddskraven. Detta bör bedömas av sjukhusfysiker eller erfaren sjuksköterska inför behandling.

Patienten bör inte ta emot besökare under vårdtiden för att undvika att utsätta andra för strålning [90].

Radiojodbehandling är väl tolererat. Biverkningarna är få, se kapitel 14.2.6 Risker med ^{131}I och övergående vid engångsdos.

För att minska risken för illamående bör patienten undvika fast föda två timmar före och en timme efter behandlingen. Mot eventuellt illamående föreslås metoklopramid alternativt serotonin (5-HT3)-antagonist.

Vid lokal svullnad på halsen ges kortikosteroider.

För att minska risken för muntorrhet kan salivstimulerande medicin ges från och med ett dygn efter behandlingen.

Patienten bör uppmuntras att dricka regelbundet för att underlätta utsöndringen av radioaktivt jod via njurarna.

21.7.2 Extern strålbehandling

De vanligaste biverkningarna vid extern strålbehandling lokoregionalt på halsen är inflammation i munslemhinna och svalg inkluderande lokal smärta (debuterar normalt 7–10 dagar efter påbörjad behandling), hudreaktion, ökad slembildning och fatigue [91-93]. Det finns även risk för komplikationer i form av minskat matintag, viktnedgång, förstoppning vid användning av opiater samt infektioner. Normal läkningstid är fyra till tolv veckor efter avslutad behandling [94, 95].

Patientens allmäntillstånd samt uppkomna biverkningar bör bedömas åtgärdas och följas upp regelbundet. För värdering av hud- och slemhinnereaktioner kan bedömningsinstrument

REMISSVERSION

”Revised oral assessment guide” [96] och ”Grading system for mucositis” användas, se Vårdhandboken - Riskbedömning av ohälsa i munnen

Nutritionsscreening bör göras inför start av strålbehandling och dietistkontakt etableras vid behov. Nasogastrisk sond med sondnäring rekommenderas vid nutritionssvårigheter och viktnedgång, se Smärtskattningsinstrument i Vårdhandboken.

En viktig del av omvårdnadsinsatserna innefattar stödjande vård och att utbilda patienten i egenvård vad gäller munvård, näringsintag och smärtlindring samt att journalföra de vårdhandlingar som planeras och utförs, se Min Vårdplan i cancervården på RCC hemsida .

21.7.3 Medicinsk onkologi

Vid palliativ behandling med cytostatika förekommer biverkningar i form av matleda, illamående, kräkning, ökad infektionskänslighet, eventuellt håravfall samt fatigue [97-99].

Tyrosinkinashämmare har en något annorlunda biverkningsprofil än cytostatika och är beroende av preparatval. Det är vanligt med hud- och slemhinnereaktioner, hypertoni, diarré samt viktnedgång.

Det är viktigt att ge muntlig och skriftlig information till patienten och närstående om förväntade biverkningar inför behandlingsstarten, samt att etablera kontakt med stödfunktioner inkluderande kontaktsjuksköterska, ev. dietist, kurator samt palliativt team [100].

För mer information om symtomhantering vid palliativ sjukdom och behandling, se RCC hemsida.

21.8 Sex och samlevnad

Patienter med cancer kan ha olika typer av problem som kan påverka det sociala umgänget och samlivet. För ytterligare information samt definition av sexualitet, se det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

REMISSVERSION

KAPITEL 22

Egenvård

För egenvård i samband med radiojodbehandling, se Appendix 6 och Appendix 7.

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

22.1 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

22.2 Rökning

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp [101-107]. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 (http://slutarokalinjen.org/).

22.3 Komplementär och integrativ medicin (KIM)

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och integrativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [108, 109].

22.4 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [110-112].

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

22.5 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet har påvisat sig ge positiva effekter på muskelstyrka, kondition, livskvalitet och trötthet för patienter med flera olika cancerdiagnoser och är en viktig del av cancerrehabiliteringen, FYSS – fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling. Även patienter med obotlig cancer kan få förbättrad livskvalitet och fungera bättre i sina dagliga liv med hjälp av fysisk aktivitet. Till detta kommer de hälsovinster som finns för friska individer.

REMISSVERSION

22.6 Matvanor

Patienten bör informeras om att inte ta sina tyroxintabletter i direkt anslutning med kalkrik föda (t.ex. mjölkprodukter), då upptaget av tyroin kan påverkas. För instruktion och administrering av läkemedel se FASS Allmänhet.

REMISSVERSION

KAPITEL 23

Uppföljning

För uppföljning, se respektive diagnos och behandling.

REMISSVERSION

KAPITEL 24

Underlag för nivåstrukturering

Nivåstrukturering av cancervård (och annan sjukvård) är ett relativt nytt begrepp, där man eftersträvar att bygga ett sjukvårdssystem där varje åtgärd utförs på bästa möjliga nivå vad avser i första hand behandlingskvalitet och patientsäkerhet, i andra hand ekonomi, bekvämlighet och regionala hänsyn. Vi har därför identifierat tre olika nivåer, i vilka en patient kan befinna sig i olika delar av vårdkedjan. Det är viktigt att notera att en patient kan ha en dynamisk förflyttning mellan olika vårdnivåer i olika perioder.

Följande nivåer har etablerats:

A. Vårdcentraler, närsjukhus, specialistsjukhus, palliativ vård.
B. Centrallasarett eller Länssjukhus. Organspecialist med intresse för och god kompetens att handlägga flertalet fall och som har möjlighet till kontakt med multidisciplinär konferens.
C. Universitetssjukhus. Multidisciplinär konferens inom sjukhuset med väl subspecialiserad specialistsjukvård.

Många patienter med tyreoideacancer söker som första instans primärvård på grund av knöl på halsen. Patienten remitteras därefter för behandling eller fortsatt utredning till nästa nivå (**B** eller **C**) enligt ovan. De flesta patienter kan handläggas helt inom nivå **B**. Emellertid finns vissa kategorier av patienter med tyreoideacancer vilka endast bör handläggas på nivå **C**. Till dessa hör avancerad differentierad tyreoideacancer, anaplastisk tyreoideacancer samt medullär tyreoideacancer. Tyreoideacancer hos barn är ovanligt och ställer stora krav på vana vid denna typ av kirurgi, varför vården ska samlas hos få specialister med stor erfarenhet (nivå **C**).

REMISSVERSION

KAPITEL 25

Kvalitetsregister

25.1 Nationell kvalitetssäkring av cancersjukvården

Nationella kvalitetsregister inom cancersjukvården täcker in cirka 90 % av alla nydiagnostiserade fall. Data insamlas kontinuerligt och analyseras för utvärdering och kvalitetssäkring av vården. Kvalitetsregistren gör det möjligt att se hur vårdprogrammens riktlinjer följs och att utvärdera behandlingsresultaten. Ett av huvudsyftena med kvalitetsregistren är att data ska kunna sammanställas och analyseras på sådant sätt att kliniker och andra verksamheter får stöd för löpande utvecklings- och förbättringsarbete. Detta är i linje med Socialstyrelsens föreskrift om ledningssystem för kvalitet och patientsäkerhet (SOSFS 2005:12).

25.2 Regionala cancercentrum och INCA-plattformen

De nationella kvalitetsregistren inom cancerområdet administreras och stöds av Regionala cancercentrum (RCC). Varje register har en nationell styrgrupp med representanter från berörda specialiteter och från varje sjukvårdsregion. I styrgruppen ingår också två representanter från RCC. För varje register utser RCC ett stödteam med samordnare, statistiker och registerkonstruktör. Registren är upplagda på en gemensam portal, INCA (Informationsnätverk för cancersjukvården). Inrapportering sker via webb-formulär men i vissa fall även via filöverföring där uppgifter redan insamlats i annat system. Funktioner för återrapportering i INCA ger möjlighet att momentant via rapportmallar visa kvalitetsindikatorer och andra uppgifter på nationell, regional och sjukhusnivå.

25.3 Nationellt kvalitetsregister för sköldkörtelcancer

Nationellt kvalitetsregister för sköldkörtelcancer är ett register via INCA-portalen med stödteam från RCC Väst som startat med inklusion av patienter från 1 jan 2013 och framåt. Två årsrapporter har utkommit och täckningsgraden hos de regioner som har kommit igång har varit över 90 %.

Registret innefattar inte okända tumörer vid obduktionsfynd, men ämnar i övrigt vara heltäckande. Det har en stark koppling till detta nationella vårdprogram, med gemensam styrgrupp, och ambitionen är att det ska kunna utgöra en grund för evaluering och revision av vårdprogrammet och även för framtida forskning inom tyreoideacancerområdet.

25.4 Registervariabler och inrapportering av data

25.4.1 Registervariabler

Registreringen i Nationellt Kvalitetsregister för Sköldkörtelcancer, sker i tre steg se Formulär Kvalitetsregister

REMISSVERSION

Formulär 1
Är kopplad till diagnostik och behandlingsplanering. I denna ingår den obligatoriska ”Canceranmälan” som kompletteras med ledtider, riskklassificering, behandlingsintention och rekommenderad behandling.

Formulär 2
Summerar status och given behandling efter 9–12 månaders uppföljning.

Formulär 3
Är uppföljningen. Den syftar till att registrera tumörstatus vid uppföljande kontroller, liksom information om återfall, hur de diagnostiserats och om de är lokala, regionala eller generella. Däremot kommer given behandling av återfall inte att registreras.

25.4.2 Inrapportering av data

Huvuddelen av de patienter vars data ska inrapporteras kommer att ha behandlats kirurgiskt. En mindre del kommer enbart att ha behandlats medicinskt, eller av olika skäl (t.ex. interkurrent sjukdom), inte har fått någon behandling alls. Tyreoideacancer som diagnosticerats först vid obduktion ska rapporteras till cancerregistret, men inkluderas inte i kvalitetsregistret.

En förutsättning för att rapporteringen ska fungera är att det i sjukvårdsregionerna skapas regionala nätverk med dels regionalt ansvariga, dels rapporteringsansvariga på de kliniker som behandlar patienter med tyreoideacancer. Detta är nödvändigt för att INCA-ansvarig monitor på RCC i de olika sjukvårdsregionerna ska ha en för kvalitetsregistreringen ansvarig motpart. De regionalt och lokalt ansvariga ska ha berörda verksamhetschefers skriftliga uppdrag för detta, liksom avsatt tid.

25.4.3 Patienter som inte har behandlats kirurgiskt

De patienter där kirurgi inte ingår som någon del av behandlingen kommer att kunna identifieras via den obligatoriska canceranmälan. Monitor på INCA kan sedan efterfråga kompletterande information till Nationellt Kvalitetsregister för Tyreoideacancer.

REMISSVERSION

KAPITEL 26

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

De kvalitetsindikatorer som fastslås i vårdprogrammet och som täcks in av de två registren är:

- Att > 90 % av patienter med tyreoideacancer ska handläggas enligt det nationella vårdprogrammets riktlinjer.
- Att täckningsgraden ska vara > 95 % för primärregistrering i Svenskt kvalitetsregister för tyreoideacancer.
- Att enhetligheten i histopatologisk klassificering enligt gällande TNM-klassificering ska vara > 90 %
- Att > 80 % av cytologier vid icke-ockult, icke-follikulär tyreoideacancer (≥ T1b) är positiva för den slutgiltiga cancerdiagnosen.
- 85 % av patienterna ska utredas och behandlas inom de i vårdprogrammet rekommenderade ledtiderna
- 90 % av patienterna med icke-ockult tyreoideacancer (≥ T1b) ska ha en namngiven kontaktssjuksköterska

REMISSVERSION

KAPITEL 27

Patientföreningar och stödfunktioner

Patientorganisationer har som syfte att föra samman patienter med en viss sjukdom, att ge information om sjukdomen, att ge stöd i att leva med sjukdomen och att företräda patienternas intressen. I Sverige upprätthålls denna roll av Svenska sköldkörtelföreningen (SSF).

Patientinformation är lättillgänglig på Internet men kvaliteten varierar. För patienter som just har fått sin diagnos är det av stor vikt att direkt ledas till rätt information. Informationen som ges av vården måste länka till tillförlitlig information (evidensbaserad) och samtidigt måste det varnas för otillförlitlig information.

I Sverige är tillförlitlig information för patient och närstående tillgänglig på webbplatserna:

- Svenska Sköldkörtelföreningen som är medlem i en internationell patientförening tillhandahåller tillförlitlig, evidensbaserad information.
- Vårdguiden 1177.se och Sköldkörtelcancer
- Cancerfonden tillhandahåller information riktad till samtliga cancerpatienter och närstående på sin hemsida.
- Cancerfonden tillhandahåller information om sköldkörtelcancer
- Regionalt Cancercentrum samverkan
- Anhörigas Riksförbund

REMISSVERSION

KAPITEL 28

Länkar

KVAST (Svensk förening för patologi)
https://medlem.foreningssupport.se/foreningar/svfpse-kvast

Nationellt vårdprogram för palliativ vård:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/palliativ-vard/

National Comprehensive Cancer Network
https://www.nccn.org/

Regionalt Cancercentrum samverkan
http://www.cancercentrum.se

Cancergenetisk vägledning till patienter med misstänkt eller konstaterad ärftligt orsakad cancer och deras släktingar
http://sfmg.se/externa-lankar/

Patientinformation:
Patientinformation, se Appendix 5

Patientinformation gällande radiojodbehandling, se Appendix 6

Råd och information om kost inför radiojodbehandling, se Appendix 7

REMISSVERSION

KAPITEL 29

Referenser

1. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. Cancer. 2006;106(3):524-31.
2. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours Wiley-Blackwell; 2017.
3. Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. Endocr Relat Cancer. 2005;12(2):273-80.
4. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. Eur J Endocrinol. 2004;150(2):105-12.
5. 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. Eur J Endocrinol. 2006;154(6):787-803.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133.
7. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;81 Suppl 1:1-122.
8. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. Thyroid. 2010;20(12):1341-9.
9. Jeon MJ, Kim WG, Park WR, Han JM, Kim TY, Song DE, et al. Modified dynamic risk stratification for predicting recurrence using the response to initial therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol. 2014;170(1):23-30.
10. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77(1):132-8.
11. Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. Thyroid. 2011;21(12):1317-22.
12. Zoltek M, Andersson T, Nordenvall C, Ihre Lundgren C. Cardiovascular Mortality in 6900 Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Swedish Populationbased Study Karolinska Institute: Clinics in Surgery; 2017. Available from: http://clinicsinsurgery.com/.
13. Klein Hesselink EN, Lefrandt JD, Schuurmans EP, Burgerhof JG, Groen B, Gansevoort RT, et al. Increased Risk of Atrial Fibrillation After Treatment for Differentiated Thyroid Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(12):4563-9.

REMISSVERSION

14. Zoltek M, Andersson TM, Hedman C, Ihre-Lundgren C, Nordenvall C. Cardiovascular Incidence in 6900 Patients with Differentiated Thyroid Cancer: a Swedish Nationwide Study. World J Surg. 2020;44(2):436-41.
15. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, Gansevoort RT, Bakker SJ, Vredeveld EJ, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. J Clin Oncol. 2013;31(32):4046-53.
16. Pajamäki N, Metso S, Hakala T, Ebeling T, Huhtala H, Ryödi E, et al. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(2):303-10.
17. 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. 2009;19(11):1167-214.
18. Spencer C, LoPresti J, Fatemi S. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014;21(5):394-404.
19. Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, Castro MR, Clark PM, Hoofnagle AN, et al. Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results With Clinical Outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(8):E1074-83.
20. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27(5):701-12.
21. Hoofnagle AN, Roth MY. Clinical review: improving the measurement of serum thyroglobulin with mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(4):1343-52.
22. Giovanella L, Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, Grebe SK, Plebani M, Clark PM. Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges. Clin Chem Lab Med. 2015;53(9):1301-14.
23. Rosario PW, Mourao GF, Siman TL, Calsolari MR. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level excludes the presence of persistent disease in low-risk papillary thyroid cancer patients: implication for radioiodine indication. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83(6):957-61.
24. Nakabashi CC, Kasamatsu TS, Crispim F, Yamazaki CA, Camacho CP, Andreoni DM, et al. Basal serum thyroglobulin measured by a second-generation assay is equivalent to stimulated thyroglobulin in identifying metastases in patients with differentiated thyroid cancer with low or intermediate risk of recurrence. Eur Thyroid J. 2014;3(1):43-50.
25. 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. 2009;19(6):565-612.
26. Wells SA, Jr., Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):3149-64.
27. Griebeler ML, Gharib H, Thompson GB. Medullary thyroid carcinoma. Endocr Pract. 2013;19(4):703-11.
28. Trimboli P, Giovanella L, Crescenzi A, Romanelli F, Valabrega S, Spriano G, et al. Medullary thyroid cancer diagnosis: an appraisal. Head Neck. 2014;36(8):1216-23.

REMISSVERSION

29. Pina G, Dubois S, Murat A, Berger N, Niccoli P, Peix JL, et al. Is basal ultrasensitive measurement of calcitonin capable of substituting for the pentagastrin-stimulation test? Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(3):358-64.
30. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. Clin Chem. 2004;50(10):1828-30.
31. Castagna MG, Fugazzola L, Maino F, Covelli D, Memmo S, Sestini F, et al. Reference range of serum calcitonin in pediatric population. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(5):1780-4.
32. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2017;27(11):1341-6.
33. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J. 2017;6(5):225-37.
34. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. World J Surg. 2008;32(6):964-70.
35. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2009;19(11):1159-65.
36. Burney M, Purden M, McVey L. Patient satisfaction and nurses' perceptions of quality in an inpatient cardiology population. J Nurs Care Qual. 2002;16(4):56-67; quiz 8-9.
37. Jones KR, Burney RE, Christy B. Patient expectations for surgery: are they being met? Jt Comm J Qual Improv. 2000;26(6):349-60.
38. Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J. World Health Organiszation classification of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC; 2017.
39. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. Am J Surg Pathol. 2007;31(8):1256-64.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Rosario PW, Calsolari MR. Thyroid ablation with 1.1 GBq (30 mCi) iodine-131 in patients with papillary thyroid carcinoma at intermediate risk for recurrence. Thyroid. 2014;24(5):826-31.
44. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1529-36.
45. Hanscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas SR, Pacini F, Ceccarelli C, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. J Nucl Med. 2006;47(4):648-54.
46. 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. 2015;25(7):716-59.

REMISSVERSION

47. Luster M, Handkiewicz-Junak D, Grossi A, Zacharin M, Taieb D, Cruz O, et al. Recombinant thyrotropin use in children and adolescents with differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(10):3948-53.
48. Keum KC, Suh YG, Koom WS, Cho JH, Shim SJ, Lee CG, et al. The role of postoperative external-beam radiotherapy in the management of patients with papillary thyroid cancer invading the trachea. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(2):474-80.
49. Azrif M, Slevin NJ, Sykes AJ, Swindell R, Yap BK. Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer: implication for target volume delineation. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2008;89(1):105-13.
50. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Chan PT, Leung TW, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52(3):784-95.
51. Romesser PB, Sherman EJ, Shaha AR, Lian M, Wong RJ, Sabra M, et al. External beam radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in advanced or recurrent non-anaplastic non-medullary thyroid cancer. J Surg Oncol. 2014;110(4):375-82.
52. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74(4):1083-91.
53. Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, Duvvuri U, Ferris RL, Genden E, et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. Head Neck. 2016;38(4):493-8.
54. Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, Cabanillas ME, Busaidy NL, Gunn GB, et al. Adjuvant External Beam Radiotherapy in Locally Advanced Differentiated Thyroid Cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;143(12):1244-51.
55. Giuliani M, Brierley J. Indications for the use of external beam radiation in thyroid cancer. Curr Opin Oncol. 2014;26(1):45-50.
56. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(4):418-27.
57. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-kettering Cancer Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73(3):795-801.
58. Sia MA, Tsang RW, Panzarella T, Brierley JD. Differentiated thyroid cancer with extrathyroidal extension: prognosis and the role of external beam radiotherapy. J Thyroid Res. 2010;2010:183461.
59. Jacomina LE, Jacinto JKM, Co LBA, Yu KKL, Agas RAF, Co JL, et al. The Role of postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid carcinoma: A Systematic review and meta-analysis. Head Neck. 2020;42(8):2181-93.
60. Kukulska A, Krajewska J, Kolosza Z, Paliczka-Cieslik E, Kropinska A, Pawlaczek A, et al. The role of postoperative adjuvant radiotherapy in the local control in medullary thyroid carcinoma. Endocrine connections. 2019;9(1):1-8.
61. Rowell NP. The role of external beam radiotherapy in the management of medullary carcinoma of the thyroid: A systematic review. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2019;136:113-20.

REMISSVERSION

62. Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(7):857-60.
63. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard JP, Hanks G, Horiot JC, et al. Report 62. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements. 1999;os32(1):NP-NP.
64. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Vini L, Harmer C, et al. Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2001;60(2):173-80.
65. 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. Lancet. 2014;384(9940):319-28.
66. 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.
67. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. N Engl J Med. 2020;383(9):825-35.
68. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018;378(8):731-9.
69. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2019;30(12):1856-83.
70. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2010;20(2):135-46.
71. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, Tuttle RM, Mahrous A, Nixon IJ, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. Thyroid. 2015;25(3):300-7.
72. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. Thyroid. 2015;25(1):15-27.
73. Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, Reading CC, Charboneau JW. Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected "recurrent" neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and 131I therapy. Surgery. 2013;154(6):1448-54; discussion 54-5.
74. Dekker BL, Newbold KL, Führer D, Waguespack SG, Handkiewicz-Junak D, Links TP. Survey on Paediatric Differentiated Thyroid Cancer Care in Europe. Hormone research in paediatrics. 2018;89(1):58-62.
75. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, Saggiorato E, Guidobaldi L, Romanelli F, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80(1):135-40.

REMISSVERSION

76. 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. Thyroid. 2015;25(6):567-610.
77. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012;30(2):134-41.
78. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013;31(29):3639-46.
79. Segerhammar I, Larsson C, Nilsson IL, Backdahl M, Hoog A, Wallin G, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland: treatment and outcome over 13 years at one institution. J Surg Oncol. 2012;106(8):981-6.
80. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(1):7-13.
81. Wang JR, Zafereo ME, Dadu R, Ferrarotto R, Busaidy NL, Lu C, et al. Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in BRAF(V600E)-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2019;29(8):1036-43.
82. Salem FA, Bergenfelz A, Nordenström E, Dahlberg J, Hessman O, Lundgren CI, et al. Evaluating risk factors for re-exploration due to postoperative neck hematoma after thyroid surgery: a nested case-control study. Langenbeck's archives of surgery. 2019;404(7):815-23.
83. Papaleontiou M, Hughes DT, Guo C, Banerjee M, Haymart MR. Population-Based Assessment of Complications Following Surgery for Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(7):2543-51.
84. Lee DR, Hinson AM, Siegel ER, Steelman SC, Bodenner DL, Stack BC, Jr. Comparison of Intraoperative versus Postoperative Parathyroid Hormone Levels to Predict Hypocalcemia Earlier after Total Thyroidectomy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;153(3):343-9.
85. Hedman C, Djärv T, Strang P, Lundgren CI. Determinants of long-term quality of life in patients with differentiated thyroid carcinoma - a population-based cohort study in Sweden. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2016;55(3):365-9.
86. Hedman C, Djärv T, Strang P, Lundgren CI. Effect of Thyroid-Related Symptoms on Long-Term Quality of Life in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A Population-Based Study in Sweden. Thyroid. 2017;27(8):1034-42.
87. Hedman C, Strang P, Djärv T, Widberg I, Lundgren CI. Anxiety and Fear of Recurrence Despite a Good Prognosis: An Interview Study with Differentiated Thyroid Cancer Patients. Thyroid. 2017;27(11):1417-23.
88. Hedman C, Djärv T, Strang P, Lundgren CI. Fear of Recurrence and View of Life Affect Health-Related Quality of Life in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A Prospective Swedish Population-Based Study. Thyroid. 2018.
89. Easley J, Miedema B, Robinson L. It's the "good" cancer, so who cares? Perceived lack of support among young thyroid cancer survivors. Oncol Nurs Forum. 2013;40(6):596-600.
90. Beck M. Radiation safety in the management of patients undergoing radioactive iodine ablation therapy. Clin J Oncol Nurs. 2015;19(1):44-6.
91. Poirier P. The impact of fatigue on role functioning during radiation therapy. Oncol Nurs Forum. 2011;38(4):457-65.

REMISSVERSION

92. Eilers J. Nursing interventions and supportive care for the prevention and treatment of oral mucositis associated with cancer treatment. Oncol Nurs Forum. 2004;31(4 Suppl):13-23.
93. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. CA Cancer J Clin. 2012;62(6):400-22.
94. Wochna Loerzel V. Symptom Experience in Older Adults Undergoing Treatment for Cancer. Oncol Nurs Forum. 2015;42(3):E269-78.
95. Borbasi S, Cameron K, Quested B, Olver I, To B, Evans D. More than a sore mouth: patients' experience of oral mucositis. Oncol Nurs Forum. 2002;29(7):1051-7.
96. Vårdhandboken. Riskbedömning av ohälsa i munnen. Bedömningsinstrument ROAG. Revised Oral Assessment Guide (ROAG) 2012 [2021-01-13]. Available from: https://www.vardhandboken.se/vard-och-behandling/basal-och-preventiv-omvardnad/munhalsa/riskbedomning-av-ohalsa-i-munnen/.
97. Spichiger E, Rieder E, Muller-Frohlich C, Kesselring A. Fatigue in patients undergoing chemotherapy, their self-care and the role of health professionals: a qualitative study. Eur J Oncol Nurs. 2012;16(2):165-71.
98. Miller M, Maguire R, Kearney N. Patterns of fatigue during a course of chemotherapy: results from a multi-centre study. Eur J Oncol Nurs. 2007;11(2):126-32.
99. Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM. Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. Oncol Nurs Forum. 2001;28(3):465-70.
100. Rigdon AS. Development of patient education for older adults receiving chemotherapy. Clin J Oncol Nurs. 2010;14(4):433-41.
101. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2004;73(2):153-62.
102. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2006;13(3):300-7.
103. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. Breast (Edinburgh, Scotland). 2013;22(5):634-8.
104. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2002;38(11):1520-5.
105. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. Cancer. 2007;109(4):650-7.
106. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(3):392-8.
107. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2004;73(3):367-71.
108. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . Läkartidningen. 2005:102.

REMISSVERSION

109. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter. . 2005:102.
110. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. British journal of anaesthesia. 2009;102(3):297-306.
111. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2010;14(11):1732-41.
112. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. Journal of general internal medicine. 2011;26(2):162-9.

REMISSVERSION

KAPITEL 30

Vårdprogramgruppen

30.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

30.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Jakob Dahlberg, *ordförande*, Leg läkare kirurgi, Västra regionen

Joakim Hennings, Docent kirurgi, Norra regionen

Pernilla Asp, Biträdande överläkare onkologi, Södra regionen

Oliver Gimm, Professor kirurgi, Sydöstra regionen

Rebecka Hallbeck, Sjuksköterska, Region Stockholm/Gotland

Anders Höög, Docent patologi, Sydöstra regionen

Catharina Ihre-Lundgren, Docent kirurgi, Region Stockholm/Gotland

Martin Almquist, Docent kirurgi, Södra regionen

Maria Sandström, Universitetslektor onkologi, Norra regionen

Olov Norlén, Docent kirurgi, Region Mellansverige

Jan Tennvall, Professor onkologi, Södra regionen

Viveka Bergman, Överläkare onkologi, Sydöstra regionen

Göran Wallin, Professor kirurgi, Region Mellansverige

Christofer Juhlin, Professor patologi, Region Stockholm/Gotland

Karin Jogeland, Kontaktsjuksköterska, Västra regionen

Peter Lakwijk, Patientgruppsrepresentant, Sköldkörtelföreningen

30.3 Adjungerade författare

Henryk Domanski, Docent cytologi, Södra regionen

Anders Isaksson, Docent klinisk kemi, Södra regionen

Anders Sundin, Professor radiologi, Region Mellansverige

Joachim Nilsson, Sjukhusfysiker, Nuklearmedicin, Region Stockholm/Gotland

REMISSVERSION

Språkkonsult
Ulrika Berg Roos, RCC i samverkan

Referenshanterare
Ann-Sofi Oddestad, RCC Stockholm Gotland

Stödjande RCC: RCC Väst
Malin Samuelsson, utvecklingsledare vård

Susanne Amlser Nordin, administrativ koordinator

Christian Staf, statistiker

Claudia Adok, statistiker

30.4 Jäv och andra bindningar

Medlemmarna har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer kan erhållas från Regionalt cancercentrum väst.

30.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC samverkan, vilken utsett Jakob Dahlberg till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade* organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

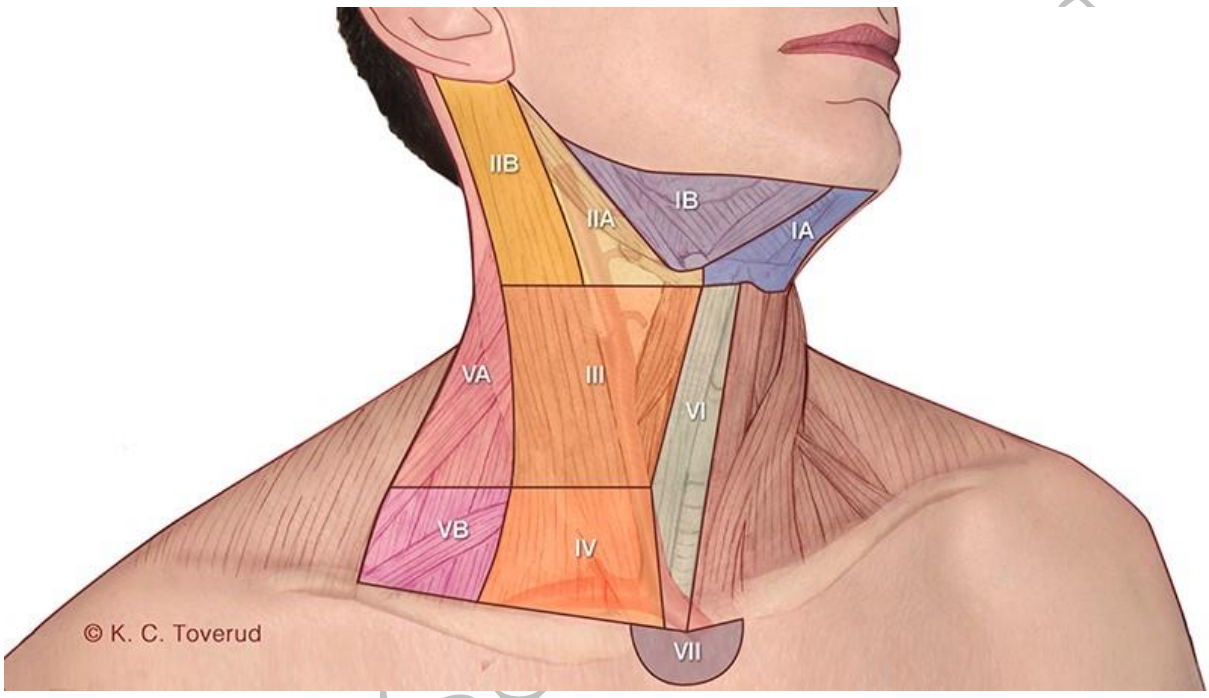
Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

**publiceras efter remissrundan är klar.*

REMISSVERSION

APPENDIX 1

Anatomisk bild över lymfkörtelnivåer på halsen



Benämning på nivåer:

- Nivå IA submentalt
- Nivå IB submandibulärt
- Nivå IIA jugulodigastrskt
- Nivå IIB övre jugulärärt
- Nivå III midjugulärt
- Nivå IV nedre jugulärt
- Nivå VA övre posteriort
- Nivå VB nedre posteriort
- Nivå VI pre och paratrachealt
- Nivå VII främre, övre mediastinalt.

REMISS

APPENDIX 2

Riktlinjer för ^{131}I-behandling

Differentierad tyreoideacancer

S-TSH ska överstiga 25 mIE/L vid endogen stimulering (30 mIE/L vid exogen stimulering) för att man ska erhålla en tillräckligt hög absorberad stråldos i resterande tyreoideavävnad vid ^{131}I-behandling. Det finns två olika strategier att höja S-TSH. Den rekommenderade strategin är att ge två intramuskulära injektioner med rhTSH före ^{131}I-behandling, se kapitel 13.2 Radiojodbehandling (^{131}I-behandling).

Alternativet är den tidigare använda metoden, som bygger på endogen TSH-ökning när patienten blir hypotyreotisk genom utsättande av tyroxin. Tyroxin bör vara utsatt under minst 4 veckor före ^{131}I -behandling (minst fem veckor vid långvarig fullständig TSH-suppressiv behandling) liksom före undersökning av endogent TSH-stimulerat tyreglobulin +/- ^{123}I helkroppsskintigrafi. För att minska besvären med hypothyreos, kan patienten under de första veckorna av tyroxin-utsättning stå på trijodthyronin 20 µg 1+0,5+0,5 tills 14 dagar före behandling/undersökning.

REMISSVERSION

APPENDIX 3

Klassificering av tyreoidea-cytologi enligt Bethesda

I. Ej diagnostiskt eller otillfredsställande utbyte
- Enbart cystvätska
- Inget bedömande cellutbyte
- Andra (skymmande blodrikt utbyte, koagulerad artefakt, etc.)

II. Benignt utbyte
- Godartad follikulär resistens (inkluderat adenomatös nodulus, kolloidnodulus, etc.)
- Lymfocytär (Hashimoto) tyreoidit
- Granulomatös (subakut) tyreoidit
- Övrigt

III. Atypi av oklar signifikans eller oklar follikulär förändring

IV. Follikulär neoplasi eller misstanke om follikulär neoplasi
- Specificera om Hürthlecell (onkocytär) typ

V. Misstanke om malignitet
- Misstänkt papillär cancer
- Misstänkt medullär cancer
- Misstänkt metastatisk cancer
- Misstänkt lymfom
- Övrigt

VI. Malignt
- Papillär tyreoideacancer
- Lågt differentierad tyreoideacancer
- Medullär tyreoideacancer
- Odifferentierad (anaplastisk) tyreoideacancer
- Skivepitelcancer
- Blandformer av cancer (specificeras)
- Metastaserande cancer
- Non-Hodgkin lymfom
- Övrigt

REMISSVERSION

APPENDIX 4

Jämförande terminologi för rapportering av riskgrupper enligt olika organisationer.

*LATS=Latin American Thyroid Study group

	ETA & LATS*	ATA
T1aN0	Extrem lågrisk	Lågrisk
T1bN0; T2 N0	Lågrisk	Lågrisk
T3; N1	Högrisk	Intermediär risk
T4; M1	Högrisk	Högrisk

REMISSVERSION

APPENDIX 5

Patientinformation

Sköldkörtelcancer drabbar alla åldrar men är ovanlig hos barn. Totalt ställs knappt 60 000 cancerdiagnoser varje år i Sverige och av dem är cirka 580 sköldkörtelcancer (år 2016). Nästan tre fjärdedelar av patienterna är kvinnor.

Sjukdomstecken

Det vanligaste tecknet på cancer i sköldkörteln är en knöl som i många fall syns utanpå halsen. Knölen behöver inte ge några besvär och därför har många patienter haft sin knöl länge när de söker läkare. Om knölen sitter långt ner brukar man dock få en tryckkänsla eller sväljningsbesvär.

Man bör alltid låta läkare undersöka en knöl på sköldkörteln (mellan struphuvudet och halsgropen). I de flesta fall är den ofarlig.

Olika typer av sköldkörtelcancer

Cancer i sköldkörteln brukar delas in i sex olika kategorier:

- Papillär sköldkörtelcancer (PTC)
- Follikulär sköldkörtelcancer (FTC)
- Onkocytär sköldkörtelcancer
- Medullär sköldkörtelcancer (MTC)
- Lågt differentierad sköldkörtelcancer
- Anaplastisk sköldkörtelcancer (ATC).

Den vanligaste formen är papillär sköldkörtelcancer, som utgör omkring tre fjärdedelar av alla fall. Follikulär/onkocytär utgör ca 10-15%. Papillär, follikulär och onkocytär sköldkörtelcancer har oftast mycket god prognos och de allra flesta patienterna botas. Även vid eventuellt återfall är prognosen mycket god. Det är mycket få vars hälsa är direkt hotad. För den ovanligare formen lågt differentierad cancer är prognosen något sämre.

Medullär sköldkörtelcancer har sämre prognos, men många kan botas eller leva med sin sjukdom under lång tid.

Anaplastisk cancer är den allvarligaste formen och andelen som botas är låg. Den formen är också ovanligast och drabbar i regel patienter över 70 år.

Indelningen av sköldkörtelcancer

Indelningen i de sex kategorierna bygger på utseendet hos cancercellerna och deras ursprung.

Den papillära sköldkörtelcancern börjar i någon av de celler som tillverkar sköldkörtelhormon.

Även follikulär cancer börjar i en hormonproducerande cell.

REMISSVERSION

Onkocytär cancer var tidigare en undergrupp till follikulär sköldkörtelcancer men räknas nu som en egen typ. Behandlingen för onkocytär sköldkörtelcancer är samma som för follikulär.

Medulla är beteckningen på den inre, centrala delen av en del organ. Medullär cancer har sitt ursprung i sköldkörtelns C-celler, vilka tillverkar hormonet calcitonin. Calcitonin har ingen funktion hos människor och behöver inte ersättas om hela sköldkörteln opereras bort.

Vid anaplastisk cancer har cellerna helt tappat förmågan att utvecklas till full mognad.

Undersökningar

Läkarundersökningen kompletteras med ultraljud och cellprov. Om provet visar att det är papillär, medullär eller anaplastisk cancer är diagnosen klar. Om det finns follikulära celler krävs en operation för att avgöra om det är en cancer eller en godartad knöl. Då tas oftast halva sköldkörteln ut och undersöks mer ingående.

Vid misstanke om sjukdom i sköldkörteln är det också rutin att ta ett blodprov för att undersöka om hormonproduktionen är normal.

Behandlingar

Behandlingen varierar mellan de olika formerna av cancer i sköldkörteln. Vid papillär, follikulär, onkocytär och medullär cancer är kirurgi den primära behandlingen. Efter operationen kan man vanligtvis lämna sjukhuset efter en eller ett par dagar. Anaplastisk cancer behandlas med en kombination av strålbehandling, cytostatika och operation.

Eftersom inget cancerfall är det andra likt, är det din läkare som bäst kan svara på vad som gäller för just din sjukdom. När läkaren i samråd med dig gör upp en behandlingsplan, tar hen inte bara hänsyn till själva cancersjukdomen utan också till dina tidigare sjukdomar, din ålder och ditt allmänna hälsotillstånd.

Papillär, follikulär och onkocytär cancer

Vid papillär, follikulär och onkocytär sköldkörtelcancer är det vanligaste att hela sköldkörteln opereras bort. Ibland sker operationen i två steg. I ett första steg opereras ena loben bort för att få en säker diagnos. Om mikroskopiundersökning visar cancer tar man ofta bort resterande sköldkörtelvävnad i en andra operation. Om risken för återfall bedöms mycket låg och det inte finns tecken till tumör i andra delen räcker det att ta bort ena loben. Om cancern har spridit sig till närbelägna lymfkörtlar tas de också bort.

Efter operationen erbjuds vanligen tilläggsbehandling med radiojod. Patienten får dricka en vätska eller svälja en kapsel som innehåller en radioaktiv isotop av jod (I^{131}). Fem till sju dagar efter radiojodbehandlingen utförs en postablationsskintigrafi för att visualisera var i kroppen radiojod tagits upp. Efter behandlingen kan patienten antingen gå hem direkt alternativt ligga inne i ett blyisolerat rum på sjukhuset under en till tre dagar. Detta beror på vilken dos radiojod som tillförts och huruvida det finns möjlighet att isolera sig hemma eller inte. Detta är viktigt för att skydda omgivningen mot onödig joniserande strålning.

Syftet med radiojodbehandlingen är dels att slå ut eventuell kvarlämnad normal sköldkörtelvävnad, dels att slå ut eventuella kvarvarande cancerceller som inte har kunnat tas bort. Detta underlättar kontroller i framtiden och minskar sannolikt också risken för återfall.

REMISSVERSION

Patienter som bedöms ha en mycket låg risk för återfall får i regel inte någon radiojodbehandling. Om patienten är under 18 år reduceras mängden radiojod.

Om cancern har vuxit över från sköldkörteln till omgivande organ kan extern (yttre) strålbehandling behövas. Strålbehandlingen brukar då ges en gång per dag, fem dagar i veckan, vanligen under 5–6 veckor.

Behandling med tyrosinkinashämmare kan bli aktuell om sjukdomen är spridd och radiojodbehandlingen inte bedöms ge tillräcklig effekt och operation inte längre är möjligt. Eftersom behandling med tyrosinkinashämmare är förenad med biverkningar erbjuds detta endast då sjukdomen ger symtom som är mer besvärande än biverkningarna. Cytostatika (cellgiftsbehandling) används inte vid papillär, follikulär eller onkocytär sköldkörtelcancer.

Lågt differentierad cancer

Behandlas i princip som papillär, follikulär och onkocytär cancer.

Medullär cancer

Vid medullär cancer i sköldkörteln är operation den viktigaste behandlingen. Då tas alltid hela sköldkörteln bort, liksom lymfkörtlar på halsen. Extern strålbehandling och/eller tyrosinkinashämmare kan bli aktuell vid avancerad sjukdom.

Anaplastisk cancer

Anaplastisk cancer i sköldkörteln brukar växa mycket fort och därför inleds strålbehandling så snart det finns en säker diagnos. Samtidigt med strålbehandlingen får patienten cytostatika i låg dos. Målet med behandlingen är att hejda cancerns tillväxt. Operation sker om möjligt 2–3 veckor efter avslutad strålbehandling.

Livslång hormonersättning

När hela sköldkörteln opereras bort försvinner tillverkningen av livsviktiga hormoner. Därför får patienten sköldkörtelhormon (i tablettform) som tas dagligen livet ut. En viktig effekt av denna hormonbehandling är också att tillverkningen av det sköldkörtelstimulerande hormonet TSH från hypofysen minskar. Sänkt halt av TSH har visat sig minska risken för återfall i papillär, follikulär och onkocytär cancer. Således består behandlingen för de flesta av dessa patienter av opeation, radiojodbehandling samt nedpressning av TSH med hjälp av levotyroxin (Levaxin®) (sköldkörtelhormon). Dosen av sköldkörtelhormon minskas efter ett år om allt ser bra ut.

Känslomässiga reaktioner

Att få besked om att man har cancer är svårt, även om man själv har misstänkt det. Det är mycket vanligt att reagera med oro, nedstämdhet och känslor av overklighet. En påfrestande tid för många är när behandlingen är avslutad. Det är inte alls säkert att den förväntade lättnaden infinner sig. Behandlingstiden kan visserligen vara jobbig, men det betyder åtminstone att något aktivt görs mot sjukdomen. Dessutom innebär den regelbundna kontakten med sjukvården en trygghet för många.

Hos Cancerfonden (https://www.cancerfonden.se/om-cancer/behandlingar/rehabilitering) hittar du mer information om rehabilitering efter behandling.

REMISSVERSION

Orsaker till sköldkörtelcancer

I de flesta fall finns ingen känd orsak till sköldkörtelcancer. Den enda väl etablerade orsaken till cancer i sköldkörteln är att man tidigare i livet har utsatts för joniserande strålning, framför allt om det hände innan man fyllde 10 år. Det har visat sig att de som överlevde atombombsfällningarna över Japan under andra världskriget löper ökad risk för sjukdomen, liksom barn som bodde i närheten av Tjernobyl när kärnkraftsolyckan inträffade där. Även personer som har fått strålbehandling mot halsen för andra sjukdomar får oftare cancer i sköldkörteln. Däremot verkar inte undersökning av sköldkörteln med till exempel radioaktivt jod eller teknetium ge ökad risk.

Det har också visat sig att jodintaget har betydelse. I områden i världen där maten innehåller mycket jod, till exempel i USA, Japan och på Island, utgör den papillära formen mer än 80 procent av all sköldkörtelcancer. I områden där jodintaget är lågt, till exempel i England och Centraleuropa, är dess andel omkring 40 procent, och där är i stället den follikulära typen vanligare. Där jod har börjat tillsättas i vanligt salt har andelen av den allvarligare anaplastiska formen minskat.

REMISSVERSION

APPENDIX 6

Patientinformation gällande Radiojodbehandling

REMISSVERSION

Om behandlingen

Efter operation och som vidarebehandling av sköldkörtelcancer ges behandling med radioaktivt jod I^{131} (radiojodbehandling). Jod söker sig naturligt till sköldkörtelvävnad och kommer ansamlas i eventuell kvarvarande sköldkörtelvävnad och tumörceller. Dessa får en hög stråldos medan resten av din kropp får en lägre stråldos.

Behandling ska inte ges till gravida eller ammande kvinnor. Amning ska avbrytas minst 6 veckor innan behandling.

Radiojodbehandling ger sällan kraftiga biverkningar, men det är ganska vanligt med visst illamående, trötthet, svullnad och ömhet på halsen, samt muntorrhet.

Om du besöker sjukvården de närmaste veckorna efter behandling, tala då om för personalen att du har fått radiojodbehandling.

Strålskydd

För att inte utsätta allmänhet eller dina anhöriga för onödig stråldos kommer du antingen få restriktioner vid hemgång eller vara inneliggande på vårdavdelning efter behandlingen. Du kommer träffa en sjukhusfysiker som berättar mer i detalj hur behandlingen går till samt vilka restriktioner som gäller efteråt.

Om du får stanna på sjukhuset kommer du ligga i en sal som är strålningsskärmad. Du får lämna avdelningen när aktiviteten i din kropp understiger bestämda gränsvärden. Oftast uppfylls detta efter en till två dagar, men det beror på flera faktorer i kroppen och varierar mellan olika personer, och det kan hända att du får stanna lite längre.

För att säkerställa bra utsöndring av jod från din kropp bör du dricka regelbundet dagarna efter behandlingen.

Restriktioner

Beroende på den mängd radioaktivitet som finns kvar i din kropp då du åker hem kan du komma att få restriktioner i ditt umgänge med familjemedlemmar och arbetskollegor, det vill säga personer du träffar längre stunder eller återkommande. Den viktigaste försiktighetsåtgärden är att hålla sig på mer än en meters avstånd från andra människor, och under längre tid (mer än en timme, till exempel då man sover) på två minst meters avstånd. En fysiker kommer att mäta strålningsintensiteten från din kropp innan du går hem och ge dig närmare information om hur många dagar du bör tänka på att hålla avstånd till personer i din närhet. Oftast varar dessa restriktioner några dagar, och möjligen lite längre om du umgås nära små barn eller gravida kvinnor.

Det är ovanligt att man behöver restriktioner mer än en vecka efter behandling.

APPENDIX 7

Råd och information om kost inför radiojodbehandling

REMISSVERSION

Råd och information om kost inför radiojodbehandling

Kost med låg jodhalt rekommenderar vi dig under en vecka, 7 dagar, före din radiojodbehandling. Kosten syftar till att vara jodfattig för att inte mätta sköldkörtelcellerna med jod samt till att undvika goitrogener, det vill säga ämnen som minskar jodupptaget vid behandling.

Målsättningen är att dra ner på intaget av jod från kosten, att du *minskar* den mängd av jod som du vanligtvis får i dig. Det kan vara svårt att avläsa från innehållsförteckningen på livsmedel om salt är joderat eller ojoderat.

Vi rekommenderar dig att undvika följande livsmedel:

- Salt med tillsatt jod
- Alla typer av havssalt samt smaksatt salt
- Mjölkprodukter – inta högst 25 ml (ca 2 msk) mjölk om dagen
- Smör och margarin
- Äggula
- Fisk och skaldjur
- Sojaprodukter som t.ex. tofu och sojaburgare
- Havsalger och tång
- Vitaminer och kosttillskott
- Industriellt bakat bröd och bageriprodukter
- Burkmat och konserverad mat
- Te, fruktjuice, kaffepulver och rödvin.

Förslag på livsmedel som går bra att äta

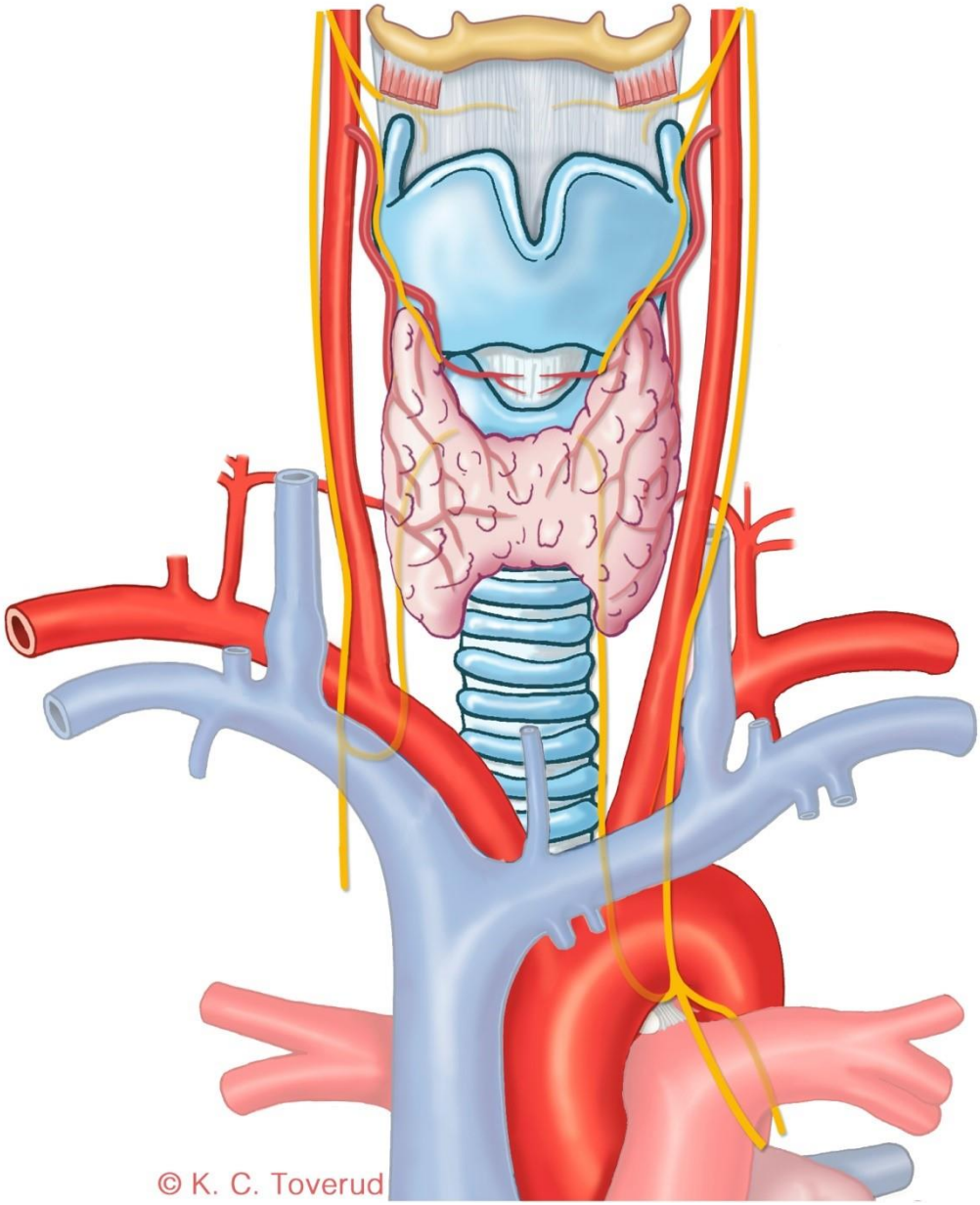
- Ojoderat salt
- Olivolja och matolja
- Nötkött, griskött och kykling
- Pasta, ris, potatis, gröt, industriellt vitt bröd, vitt knäckebröd och hembakat bröd
- Sylt och marmelad, socker, gurka, ärter, majs, paprika, tomater, banan, päron, apelsin och kiwi
- Vatten, bryggkaffe, vitt vin och öl

Ett dygn efter radiojodbehandlingen kan du återgå till vanlig kost.

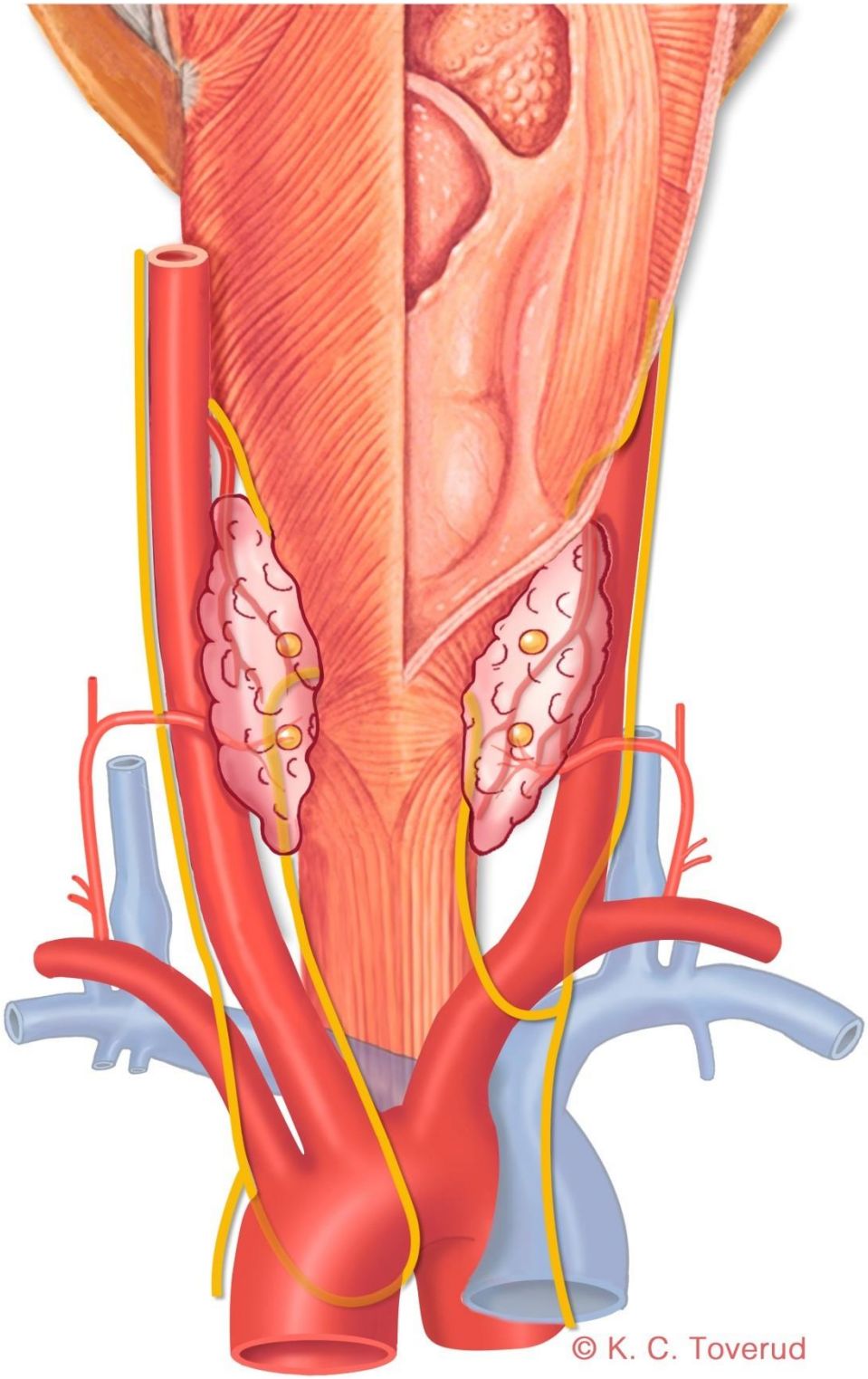
APPENDIX 8

Illustrationer

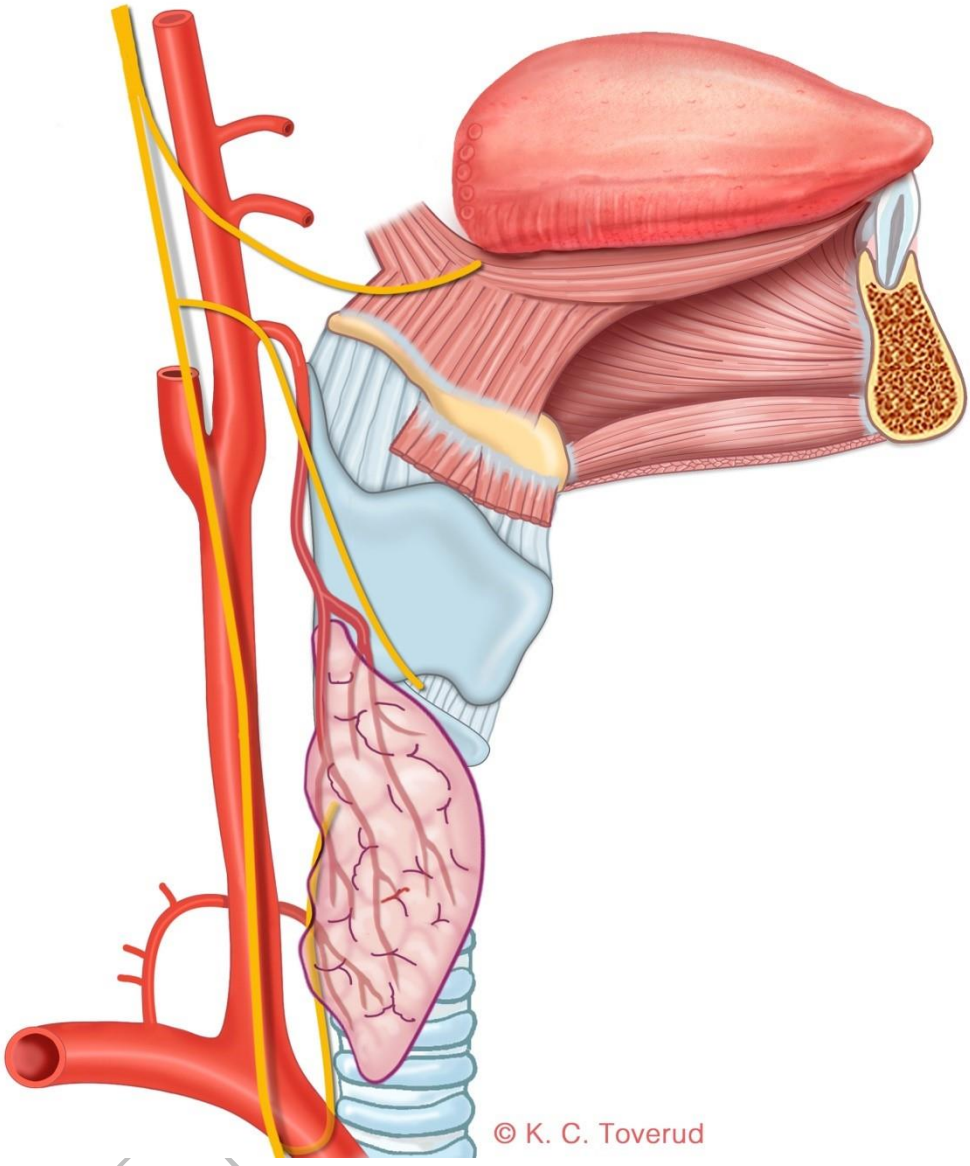
Frontalt



Dorsalt



Lateralt



REMISS

APPENDIX 8

Risknivåer för biverkan.

SpinalCord (Ryggmärg)	Maxdos konventionell fraktionering Artscanfraktionering Kraniell begränsning – dens kraniella del	50 Gy (Kirkpatrick et al., 2010) 48 Gy
BrainStem (Hjärnstam)	$D_{2\ \%}$ Kaudal begränsning – dens kraniella del Kraniellt så långt man kan se hjärnstammen	≤ 54 Gy (Mayo et al., 2010)
Parotid R/L (Öronspottkörtel)	Målnivå medeldos Om bara en parotis kan sparas	< 25 Gy (Deasy et al., 2010) < 20 Gy
Submandibular R/L (Underkäksspottkörtel)	Målnivå medeldos	< 39 Gy (Murdoch-Kinch et al., 2008)
Larynx (Struphuvud)	Målnivå medeldos	< 40 Gy
OralCavity (Munhåla)	Målnivå medeldos	< 24 Gy
PharynxConst (Faryngeala constrictorer)	Målnivå medeldos	< 50 Gy
Pharynx (Svalg). Constrictor- och tungbasvolymerna ligger i farynxvolymen.	Målnivå medeldos	< 50 Gy
OpticNerve R/L (Synnerv)	Maxdos	54 Gy (Mayo et al., 2010)
OpticChiasm (Synnervskorsning)	Maxdos	54 Gy (Mayo et al., 2010)
Eye R/L (Öga)	Maxdos bakre ögat Maxdos främre ögat	45 Gy 30 Gy
Cochlea R/L (Inneröra)	Målnivå maxdos Om cisplatin konkomitant	< 40 Gy (Bhandare et al., 2010) < 10 Gy (Hitchcock et al., 2009)

REMISSVERSION

APPENDIX 9

Remissinstanser 2018

I en första remissrunda har profession och patientföreningar fått lämna synpunkter på vårdprogrammets innehåll. och följande organisationer har fått möjlighet att lämna synpunkter på programmets innehåll:

- Läkemedelsindustriföreningen
- RCC nat arb grupp för cancerläkemedel
- RCC nat arb grupp KSSK
- RCC nat arbetsgrupp cancerrehab
- RCC nat arbetsgrupp prevention
- Sjuksköterskor i cancervård
- Skandionkliniken
- Svensk förening för medicinsk genetik
- Svensk förening för allmänmedicin
- Svensk förening för patologi
- Svensk förening för medicinsk radiologi
- Svensk onkologisk förening (SOF)
- Svensk sjuksköterskeförening (SSF)
- Svenska läkarsällskapet
- Anhörigas riksförbund
- CARPA - Pat-förening hormonproducerande tumör
- Nätverket mot cancer
- Ung cancer
- Cancerkompisar
- Cancerfonden
- Cancerrehabfonden
- Nära cancer
- Randiga huset
- Nationell föreningen för specialistsjuksköterskor kirurgisk vård
- Nutritionsnätet för sjuksköterskor
- Nätverket för estetik och omvårdnad
- Nätverket för rehabiliteringssjuksköterskor
- Riksföreningen för akutsjuksköterskor
- Riksföreningen för anestesi och intensivvård
- Riksföreningen för företagssjuksköterskor
- Riksföreningen för medicinskt ansvariga sjuksköterskor
- Riksföreningen för operationssjukvård
- Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad
- Svensk immunbristsjuksköterskors intresseförening

REMISSVERSION

- Sårsjuksköterskor i Sverige
- Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård
- Svensk förening för endokrin kirurgi (SFEK)
- Svensk förening för nuklearmedicin
- Svensk förening palliativ medicin
- Svensk kirurgisk förening
- Svenska barnläkarföreningen
- Dietisternas riksförbund
- Fysioterapeuterna
- Förbundet Sveriges arbetsterapeuter
- Psykologförbundet
- Svensk förening för lymfologi
- Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering (SWEDPOS)
- Svensk förening för sexologi
- Svenska kuratorsföreningen
- Svenska logopedförbundet
- Vårdprogramsgrupp
- Medförfattare
- Patient- och närståenderåd

REMISSVERSION

APPENDIX 10

Vårdprogramgruppens medlemmar version 1, 2011-12

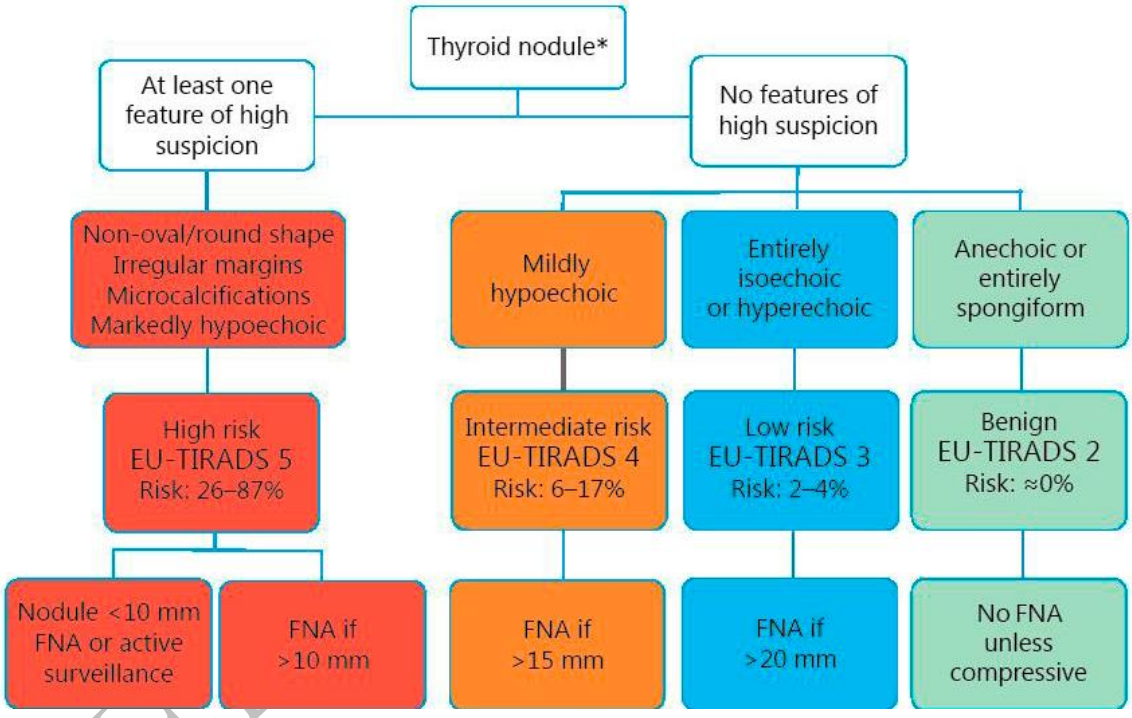
REMISSVERSION

Kirurgi:			
Anders Bergenfel	Kirurgiska kliniken SUS	Lund	Läkare, Professor
Oliver Gimm	Kirurgiska kliniken US	Linköping	Läkare, Professor
Joakim Hennings	Område Kirurgi, Östersunds sjukhus	Östersund	Läkare, Universitetslektor
Svante Jansson (ordförande)	Kirurgiska kliniken SU/S	Göteborg	Läkare, Docent
Claes Juhlin	Kirurgiska kliniken UAS	Uppsala	Läkare, Docent
Peter Stålberg	Kirurgiska kliniken UAS	Uppsala	Läkare, Docent
Göran allin	Kirurgiska kliniken USÖ	Örebro	Läkare, Professor
Johan ennerberg	ÖNH-kliniken SUS	Lund	Läkare, Professor
Jan edenius	Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset	Stockholm	Läkare, Docent
Onkologi:			
Jan Tennvall	Skånes onkologiska klinik SUS	Lund	Läkare, Professor
Cytologi/patologi:			
Anders Höög	Kliniken för patologi och cytologi Karolinska Universitetssjukhuset	Stockholm	Läkare, Docent
Lambert Skoog	Kliniken för patologi och cytologi Karolinska Universitetssjukhuset	Stockholm	Läkare, Professor
Adjungerade författare:			
Robert Eggertsen	Mölnlycke Vårdcentral	Mölnlycke	Läkare, Professor
Bengt Hallengren	Endokrinologen SUS	Malmö	Läkare, Docent
Anders Isaksson	Klin kem SUS	Lund	Läkare, Docent
Representanter Regionalt Cancercentrum:			
Lena Damber	Regionalt Cancercentrum	norr	Statistiker, Fil Dr
Erik Holmberg	Regionalt Cancercentrum	väst	Systemanalytiker, Med Dr
Stödteam Regionalt Cancercentrum:			
Mikael Holtenman	Regionalt Cancercentrum	väst	Registerkonstruktör
Malin Samuelsson	Regionalt Cancercentrum	väst	Utvecklingssjuksköterska
Katr n sta Gunnarsd ttir	Regionalt Cancercentrum	väst	Statistiker

APPENDIX 11

42Beslutsstöd för ultraljudsledd cytologi enligt EU-TIRADS

Vid förekomst av malignitetssuspekta lymfkörtlar utförs cytologi även av mindre noduler än vad som anges i figuren. Eur thyroid j 2017;6:225-237



REMISS

APPENDIX 12

43Förändringar tidigare versioner

REMISSVERSION

Förändringar från version 1.0 till 1.1 2017-01-16:

Jämfört med tidigare version har det skett förändringar i huvudsak gällande papillär och follikulär tyreoideacancer och då framför allt avseende de lägre riskgrupperna.

Den initiala riskgruppsindelningen har utökats från 3 till 4 grupper för att det ska bli lättare att relatera till både den europeiska (ETA) och den amerikanska klassifikationen (ATA).

Vid lågrisk papillär tyreoideacancer (cT1bN0, cT2N0) kan man nu undvika profylaktisk central lymfkörtelutrymning under förutsättning att noggrann preoperativ utredning har utförts och noggrann palpation har gjorts peroperativt.

Avseende ^{131}I-behandlingen har indikationerna blivit tydligare och uppdelats i 3 olika grupper, enbart ablation (1.1GBq), adjuvant behandling (3,7GBq) och behandling av manifest sjukdom, framför allt fjärrmetastasering (oftast 7,4GBq).

Gruppen lågrisk som bör erhålla 1.1 GBq ^{131}I har utvidgats och omfattar nu papillär tyreoideacancer pT1b, T2 pN0-X, samt pN1a med högst fem mikroskopiska tumörhärdar (<2 mm). ATA har infört N1a mikrometastas som en riskfaktor vilket har inarbetats i det Nationella Vårdprogrammet för Sköldkörtelcancer, vilket skiljer sig från gällande TNM-klassifikation enligt pTNM 7th edition AJCC 2007 och UICC. Detta innebär att gruppen med färre än 6 exstirperade lymfkörtlar och utan tecken till makroskopisk lymfkörtel-metastasering nu får 1,1GBq istället för 3,7GBq. Indikationen för denna grupp är ablation för att tidigt kunna urskilja de patienter som tidigt kan skickas till öppenvården utan fortsatta cancerkontroller. Detta till skillnad från i många länder, där patienterna remitteras till öppenvården/husläkare för fortsatta livslånga kontroller. Vid ablation med 1.1GBq ^{131}I har helkroppsdosen sänkts genom att behandlingen enbart ges till patienter som har genomgått total tyroidektomi och dessutom är euthyroida vid radiojodbehandlingen, då föregående injektioner med rekombinant TSH numera är regel. Isoleringstiden av strålskyddsskäl för denna grupp är vanligtvis enbart 1 dygn.

Tidigare använd riskstratifiering (benämnd ” dynamisk riskstratifiering”) utförd 6–9 månader efter avslutad primär behandling har nu förfinats. Den nya stratifieringen är baserad på det individuella behandlingssvaret och benämns ”förnyad individualiserad riskvärdering”. Den är speciellt tillämpbar för bedömning av återfallsrisk och för planering av uppföljningsrutiner och grad av endokrin suppressionsbehandling. Det individuella behandlingssvaret är nu uppdelat på 4 olika nivåer ”Utmärkt behandlingssvar”, ”Biokemiskt inkomplett behandlingssvar”, ” Strukturellt inkomplett behandlingssvar” och ”Oklart behandlingssvar”.

I långtidsstudier har man nyligen visat att det föreligger en ökad kardiovaskulär mortalitet relaterad till graden av TSH-suppression. Detta innebär att graden och tiden av TSH-suppression

(fullständig TSH-suppression, mild TSH-suppression och substitutionsbehandling) minskas utifrån initial riskgrupp och individuellt behandlingssvar och att reduktion ofta kan ske redan 9-12 månader efter primär behandling (se kapitel 2.1 Behandlingsöversikter)

Rekommendationer efter 5 års behandling har också införts, relaterat till behandlingssvar där hänsyn även är taget till olika riskfaktorer, framför allt kardiovaskulär sjukdom.

I det nya programmet har tyrosinkinashämmare (TKI) fått en indikation vid progressiv/behandlingskrävande medullär cancer samt vid jodrefraktär papillär, follikulär och lågt differentierad cancer. TKI bör dock koncentreras till onkologiska kliniker på universitetssjukhus (Nivå C), där man har vana att behandla dessa patienter med TKI. Detta eftersom det rör sig om en liten grupp av patienter med smalt tidsintervall för insättning av behandling för optimal effekt och eftersom det dessutom rör sig om kostsamma behandlingar.

Vårdprogrammet har lagts in i en ny mall, där bl.a. omvårdnad och rehabilitering har fått ett ökat utrymme.

Efter översyn 2018 (på remiss hösten 2018 för införande 1 januari 2019)

Klassifikation enligt pTNM 8th edition enligt AJCC och UICC (2017) har införts:
Detta innebär fram för allt en ny kategorisering av små tidigare pT3-klassade tumörer till att vara pT3b enbart om de har makroskopisk växt i mm infrahyoidei (eng ”strap muscles”), annars klassas de utifrån storlek (pT1/pT2/pT3a).

Om en formell central lymfkörtelutrymning gjorts (nivå VI), men färre än 6 friska lymfkörtlar finns i preparatet klassas det som N0 och inte Nx. Om dock inte en formell nivå VI-utrymning gjorts och preparatet innehåller färre än 6 friska lymfkörtlar centralt klassas det som Nx inför behandlingsbeslut.

Mikrometastasbegreppet och handläggning av detta enligt senaste revisionen nedan kvarstår i vårdprogrammet i enlighet med ATA 2015 även om det inte finns med som begrepp i pTNM8.

Uppdaterad förenklad version av WHO:s indelning 2017 har införts:

- Follikulära tumörer som ej räknas som cancer, men är borderlinetumörer och ska diskuteras på MDK:
- Hyaliniserad trabekulär tumör
- Follikulär tumör av oklar (uncertain) malignitetspotential
- Väldifferentierad tyreoideatumör av oklar (uncertain) malignitetspotential
- Icke-invasiv follikulär tyreoideatumör med “papillary-like” kärnor (NIFTP).

WHO 2017 har definierat tyreoideacancer enligt nedanstående typer:

- Papillär cancer
- Follikulär cancer
- Onkocytär cancer
- Medullär cancer
- Blandad medullär och follikulär cancer
- Lågt differentierad cancer
- Anaplastisk cancer

REMISSVERSION

Dessutom har begreppet minimal och massivt infiltrerande FTC fått nya definitioner i WHO 2017:

- Minimal-invasiv: Kapselgenombrott men ingen kärlinvasion
- Avkapslad angioinvasiv: Kärlinvasiv tumör utan eller med enstaka kapselgenombrott
- Widely invasive: Extensiva kapselgenombrott och kärlinvasion, ofta med extratyreoidal extension.

Ett underkapitel till ultraljudsdiagnostik 0 har lagts till för att vägleda handläggningen av små tumörer med sonografisk malignitetsmisstanke.

Omvårdnadskapitlen är utökade.

Mindre uppdatering 2019-01-29

Förtydliganden gjorda i 2.2.

Rubrik i kapitel 14 ändrad till Papillär, follikulär och onkocytär tyreoideacancer.

REMISSVERSION

REMISSVERSION

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se