

# Sköldkörtelcancer

Nationellt vårdprogram

2024-12-03 Version: 3.0

# Innehållsförteckning

|   |               |
|---|---------------|
| <b>Kapitel 1 .....</b>  | <b>11</b>     |
| <b>Förkortningar och definitioner.....</b>                                      | <b>11</b>     |
| <br><b>Kapitel 2 .....</b>  | <br><b>13</b> |
| <b>Sammanfattning.....</b>  | <b>13</b>     |
| 2.1 Nationellt kvalitetsregister .....  | 14            |
| 2.2 Behandlingsöversikter .....   | 14            |
| 2.2.1 Differentierad tyreoideacancer.....                                       | 16            |
| 2.2.2 Medullär tyreoideacancer (MTC) .....                                      | 19            |
| 2.2.3 Anaplastisk tyreoideacancer (ATC).....                                    | 20            |
| 2.2.4 Högradig follikelcellsderiverad tyreoideacancer.....                      | 21            |
| 2.2.5 Övrigt.....   | 21            |
| 2.3 Klassifikation enligt pTNM 8th edition enligt AJCC och UICC<br>(2017) ..... | 21            |
| 2.4 Illustrationer .....  | 23            |
| <br><b>Kapitel 3 .....</b>  | <br><b>24</b> |
| <b>Inledning.....</b>   | <b>24</b>     |
| 3.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....                                       | 24            |
| 3.2 Förändringar jämfört med tidigare version .....                             | 24            |
| 3.3 Standardiserat vårdförlopp .....  | 25            |
| 3.4 Lagstöd .....   | 25            |
| 3.5 Evidensgradering .....  | 26            |
| <br><b>Kapitel 4 .....</b>  | <br><b>28</b> |
| <b>Mål med vårdprogrammet .....</b>   | <b>28</b>     |
| <br><b>Kapitel 5 .....</b>  | <br><b>29</b> |
| <b>Bakgrund och orsaker.....</b>  | <b>29</b>     |
| 5.1 Riskfaktorer.....   | 30            |
| 5.2 Prognostiska variabler.....   | 30            |

|  |               |
|--|---------------|
| <b>Kapitel 6 .....</b>   | <b>32</b>     |
| <b>Primär prevention .....</b>   | <b>32</b>     |
| <br><b>Kapitel 7 .....</b>   | <br><b>33</b> |
| <b>Ärftlighet.....</b>   | <b>33</b>     |
| <br><b>Kapitel 8 .....</b>   | <br><b>34</b> |
| <b>Screening .....</b>   | <b>34</b>     |
| <br><b>Kapitel 9 .....</b>   | <br><b>35</b> |
| <b>Primärvårdens roll .....</b>  | <b>35</b>     |
| <br><b>Kapitel 10.....</b>   | <br><b>36</b> |
| <b>Symtom och tidig utredning .....</b>  | <b>36</b>     |
| 10.1 Inom primärvården .....   | 36            |
| 10.2 Inom specialistvården.....  | 36            |
| 10.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp.....   | 37            |
| 10.4 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för<br>välgrundad misstanke ..... | 37            |
| <br><b>Kapitel 11.....</b>   | <br><b>39</b> |
| <b>Diagnostik .....</b>  | <b>39</b>     |
| 11.1 Klinisk bedömning .....   | 39            |
| 11.2 Biokemisk undersökning .....  | 39            |
| 11.2.1 Kalcitonin och carcinoembryonalt antigen (CEA).....                                   | 39            |
| 11.3 Cytologi .....  | 40            |
| 11.3.1 Bedömning .....   | 41            |
| 11.4 Ultraljud i preoperativ utredning av tyreoidacancer .....                               | 42            |
| 11.4.1 Storlek som urval för cytologi.....   | 43            |
| 11.5 Övrig bilddiagnostik .....  | 43            |
| 11.5.1 DT.....   | 43            |
| 11.5.2 MRT .....   | 44            |
| 11.5.3 <sup>123</sup> I-skintigrafi och <sup>18</sup> F-FDG-PET-DT .....                     | 44            |
| 11.5.4 <sup>68</sup> Ga-DOTATOC-PET-DT .....   | 44            |
| 11.6 Stämbandskontroll .....   | 44            |
| 11.7 Utredning av lokalt avancerad tyreoidacancer .....                                      | 44            |
| 11.8 Prognostisk klassificering .....  | 45            |
| 11.9 Diagnosbesked .....   | 45            |

|  |           |
|--|-----------|
| 11.10 Omvårdnad och rehabilitering .....   | 46        |
| <b>Kapitel 12.....</b>   | <b>47</b> |
| <b>Kategorisering av tumören .....</b>   | <b>47</b> |
| 12.1 Patologins roll i den diagnostiska processen .....  | 47        |
| 12.2 Anvisningar för remissinformation och provtagarens hantering av<br>provet.....                                  | 48        |
| 12.3 Klassificering av tumören .....   | 48        |
| 12.3.1 TNM-klassifikation .....  | 48        |
| 12.3.2 Papillär tyreoideacancer (PTC).....   | 48        |
| 12.3.3 Follikulär tyreoideacancer (FTC) .....  | 50        |
| 12.3.4 Onkocytär tyreoideacancer.....  | 51        |
| 12.3.5 Medullär tyreoideacancer (MTC) .....  | 53        |
| 12.3.6 Högradig follikelcellsderiverad tyreoideacancer.....  | 54        |
| 12.3.7 Anaplastisk tyreoideacancer (ATC).....  | 55        |
| 12.3.8 Molekylärgenetiska tilläggsanalyser .....   | 56        |
| <b>Kapitel 13.....</b>   | <b>57</b> |
| <b>Multidisciplinär konferens .....</b>  | <b>57</b> |
| <b>Kapitel 14.....</b>   | <b>58</b> |
| <b>Behandling av differentierad tyreoideacancer.....</b>   | <b>58</b> |
| 14.1 Kirurgi .....   | 58        |
| 14.1.1 Konferens .....   | 58        |
| 14.1.2 Kirurgisk handläggningsnivå.....  | 59        |
| 14.1.3 Aktiv exspektans alternativt primär kirurgi .....   | 59        |
| 14.1.4 Primär tyreoideaoperation .....   | 60        |
| 14.1.5 Central lymfkörtelutrymning (nivå VI).....  | 61        |
| 14.1.6 Modifierad radikal halslymfkörtelutrymning (nivå II–V).....   | 62        |
| 14.1.7 Kompletterande tyreoideaoperation.....  | 62        |
| 14.1.8 Kompletterande central lymfkörtelutrymning (nivå VI) .....  | 62        |
| 14.1.9 Kompletterande modifierad radikal halslymfkörtelutrymning (nivå II–V) .....                                   | 62        |
| 14.2 Radiojodbehandling .....  | 62        |
| 14.2.1 Indikationer .....  | 63        |
| 14.2.2 Kontraindikationer.....   | 65        |
| 14.2.3 Praktiskt genomförande.....   | 65        |
| 14.2.4 Aktivitetsmängd .....   | 67        |
| 14.2.5 Dosplanering .....  | 68        |
| 14.2.6 Risker och biverkningar med radiojod.....   | 68        |
| 14.2.7 Utvärdering av behandlingseffekt efter given <sup>131</sup> I-behandling och uppföljning .....                | 70        |
| 14.3 Extern strålbehandling.....   | 70        |
| 14.3.1 Postoperativ extern lokoregional strålbehandling vid lokalt avancerad<br>differentierad tyreoideacancer ..... | 70        |
| 14.3.2 Behandlingsdos, fraktionering och volymer .....   | 72        |
| 14.3.3 Strålbehandlingstekniker .....  | 74        |

|  |  |           |
|--|--|-----------|
| 14.3.4                                       | Biverkningar vid extern strålbehandling .....  | 74        |
| 14.3.5                                       | Riskorgan .....  | 74        |
| 14.3.6                                       | Fjärrmetastaser .....  | 74        |
| 14.4   | Systembehandling utöver radiojod .....   | 75        |
| 14.4.1                                       | Tyrosinkinashämmare.....   | 76        |
| 14.4.2                                       | Redifferentiering .....  | 77        |
| 14.4.3                                       | Immunchekpointhämmare .....  | 78        |
| 14.5   | Hormonbehandling vid differentierad tyreoidacancer .....   | 78        |
| 14.5.1                                       | Hormonell suppressionsbehandling.....  | 78        |
| 14.5.2                                       | Praktisk tillämpning.....  | 81        |
| 14.5.3                                       | Rekommendationer efter 5 års tyroxinbehandling .....   | 83        |
| 14.6   | Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt<br>behandlings svar av differentierad tyreoidacancer..... | 84        |
| 14.6.1                                       | Förnyad initial och senare riskvärdering .....   | 84        |
| 14.6.2                                       | Tyreoglobulin .....  | 87        |
| 14.7   | Uppföljning efter hemityreoidektomi .....  | 89        |
| 14.8   | Åtgärder vid misstänkt eller påvisat återfall .....  | 90        |
| 14.8.1                                       | Lungmetastaser.....  | 91        |
| 14.8.2                                       | Lymfkörtelmetastaser .....   | 91        |
| 14.8.3                                       | Skelettmetastaser .....  | 91        |
| 14.8.4                                       | Lever- eller CNS-metastaser .....  | 92        |
| 14.9   | PTC och FTC hos den gravida patienten.....   | 92        |
| 14.9.1                                       | Förekomst.....   | 92        |
| 14.9.2                                       | Utredning .....  | 92        |
| 14.9.3                                       | Kirurgisk behandling .....   | 92        |
| 14.9.4                                       | Radiojodbehandling .....   | 93        |
| 14.9.5                                       | Extern strålbehandling .....   | 93        |
| 14.9.6                                       | Uppföljning.....   | 93        |
| 14.10  | Graviditet hos nyligen radiojodbehandlad patient .....   | 94        |
| 14.11  | PTC och FTC hos barn och unga vuxna.....   | 94        |
| 14.11.1                                      | Förekomst.....   | 94        |
| 14.11.2                                      | Riskgrupper .....  | 95        |
| 14.11.3                                      | Utredning .....  | 95        |
| 14.11.4                                      | Kirurgi .....  | 95        |
| 14.11.5                                      | Radiojodbehandling .....   | 96        |
| 14.11.6                                      | Extern strålbehandling .....   | 96        |
| 14.11.7                                      | Uppföljning.....   | 96        |
| 14.12  | Behandling av avancerad tyreoidacancer.....  | 96        |
| <b>Kapitel 15</b>                            | <b>.....</b>   | <b>97</b> |
| <b>Behandling av medullär tyreoidacancer</b> | <b>.....</b>   | <b>97</b> |
| 15.1   | Diagnostik .....   | 97        |
| 15.1.1                                       | FNAC.....  | 97        |
| 15.1.2                                       | S-kalcitonin .....   | 97        |
| 15.1.3                                       | Provokationstester .....   | 98        |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| 15.1.4   | Sporadisk cancer, preoperativ utredning .....                    | 98         |
| 15.2   | Ärftliga former och screeningdiagnostik.....                     | 98         |
| 15.2.1   | Feokromocytom vid MEN 2 .....                                    | 99         |
| 15.2.2   | Primär hyperparatyreoidism vid MEN 2A.....                       | 100        |
| 15.2.3   | Naturalhistoria för MEN 2A.....                                  | 100        |
| 15.2.4   | MEN 2B .....   | 100        |
| 15.2.5   | Diagnostik och screening av MTC – praktisk handläggning .....    | 100        |
| 15.2.6   | Screening av barn .....  | 101        |
| 15.2.7   | Preimplantationsdiagnostik vid MEN 2 .....                       | 101        |
| 15.3   | Kirurgi vid sporadisk tumör .....                                | 101        |
| 15.3.1   | Behandlingsprinciper .....                                       | 101        |
| 15.3.2   | Tyreoidaoperation.....   | 102        |
| 15.3.3   | Central lymfkörtelutrymning (nivå VI).....                       | 102        |
| 15.3.4   | Modifierad lateral lymfkörtelutrymning (nivå II–V).....          | 102        |
| 15.4   | Kirurgi vid ärftlig sjukdom .....                                | 102        |
| 15.4.1   | Profylaktisk kirurgi vid ärftlig MTC (MEN 2A, MEN 2B, FMTC)..... | 103        |
| 15.4.2   | Central lymfkörtelutrymning .....                                | 103        |
| 15.4.3   | Modifierad lateral lymfkörtelutrymning (nivå II–V).....          | 103        |
| 15.4.4   | Paratyreoidaoperation vid MEN 2A .....                           | 103        |
| 15.5   | Operation av återfall.....                                       | 104        |
| 15.6   | Tyroxinsubstitution .....  | 104        |
| 15.7   | Onkologisk behandling .....                                      | 104        |
| 15.7.1   | Strålbehandling.....   | 104        |
| 15.7.2   | Systemisk behandling.....  | 105        |
| 15.8   | Symtomatisk behandling .....                                     | 107        |
| 15.9   | Skelettförstärkande behandling .....                             | 107        |
| 15.10  | Postoperativ uppföljning efter tyreoidektomi .....               | 107        |
| 15.10.1  | PAD visar MTC .....  | 107        |
| 15.10.2  | PAD är normalt eller visar C-cellshyperplasi.....                | 108        |
| <b>Kapitel 16</b>  | <b>.....</b>   | <b>109</b> |
| <b>Behandling av höggradig follikelcellsderiverad tyreoidacancer .....</b> | <b>109</b>   |            |
| 16.1   | Diagnostik .....   | 109        |
| 16.2   | Preoperativ utredning .....                                      | 109        |
| 16.3   | Kirurgi .....  | 110        |
| 16.4   | Övrig behandling .....   | 110        |
| <b>Kapitel 17</b>  | <b>.....</b>   | <b>111</b> |
| <b>Behandling av anaplastisk tyreoidacancer (ATC).....</b>                 | <b>111</b>   |            |
| 17.1   | Diagnostik .....   | 112        |
| 17.1.1   | Bilddiagnostik vid misstänkt ATC .....                           | 112        |

|   |  |            |
|---|--|------------|
| 17.2                                      | Val av behandling .....  | 113        |
| 17.3                                      | Kirurgisk behandling.....  | 113        |
| 17.3.1                                    | Resektabel stadium IVa-IVb .....   | 114        |
| 17.4                                      | Onkologisk behandling .....  | 115        |
| 17.4.1                                    | Vid resektabel ATC, stadium IVA-B och WHO PS ≤ 2.....  | 115        |
| 17.4.2                                    | Vid icke-resektabel ATC, stadium IVB-C och WHO PS ≤ 2.....   | 118        |
| 17.4.3                                    | Systemisk målinriktad behandling vid ATC och PDTC – nya möjligheter.....   | 119        |
| 17.4.4                                    | Palliativ behandling för patienter med omfattande tumörsjukdom och/eller kraftigt nedsatt allmäntillstånd (WHO PS > 2) ..... | 124        |
| 17.4.5                                    | Förebyggande och/eller symtomlindrande extern strålbehandling vid stadium IVc.....   | 124        |
| <b>Kapitel 18.....</b>                    |  | <b>126</b> |
| <b>Komplikationer efter kirurgi .....</b> |  | <b>126</b> |
| 18.1                                      | Blödning .....   | 126        |
| 18.2                                      | Hypoparatyreoidism .....   | 126        |
| 18.3                                      | Nervpares .....  | 127        |
| 18.4                                      | Infektion .....  | 128        |
| <b>Kapitel 19.....</b>                    |  | <b>129</b> |
| <b>Behandling av återfall.....</b>        |  | <b>129</b> |
| <b>Kapitel 20.....</b>                    |  | <b>130</b> |
| <b>Palliativ vård och insatser.....</b>   |  | <b>130</b> |
| <b>Kapitel 21.....</b>                    |  | <b>131</b> |
| <b>Omvårdnad och rehabilitering .....</b> |  | <b>131</b> |
| 21.1                                      | Psykosociala aspekter.....   | 131        |
| 21.1.1                                    | Livskvalitet.....  | 131        |
| 21.2                                      | Kontaktsjuksköterska .....   | 132        |
| 21.3                                      | Min vårdplan .....   | 132        |
| 21.4                                      | Aktiva överlämningar .....   | 133        |
| 21.5                                      | Löpande cancerrehabilitering .....   | 134        |
| 21.5.1                                    | Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående .....   | 134        |
| 21.5.2                                    | Grundläggande och specialiserad rehabilitering .....   | 134        |
| 21.5.3                                    | Barn som närstående .....  | 134        |
| 21.6                                      | Omvårdnadsaspekter vid kirurgisk behandling .....  | 135        |
| 21.6.1                                    | Sårskötsel.....  | 135        |
| 21.6.2                                    | Mobilisering .....   | 135        |
| 21.6.3                                    | Mat och dryck .....  | 135        |
| 21.6.4                                    | Smärta .....   | 135        |

|                                       |  |            |
|---------------------------------------|--|------------|
| 21.6.5                                | Postoperativa komplikationer.....                                | 135        |
| 21.7                                  | Omvårdnadsaspekter vid onkologisk behandling.....                | 136        |
| 21.7.1                                | Radiojodbehandling.....  | 136        |
| 21.7.2                                | Extern strålbehandling.....                                      | 137        |
| 21.7.3                                | Medicinsk onkologi.....  | 137        |
| 21.8                                  | Sex och samlevnad.....   | 138        |
| <b>Kapitel 22</b>                     | <b>.....</b>   | <b>139</b> |
| <b>Egenvård</b>                       | <b>.....</b>   | <b>139</b> |
| 22.1                                  | Nationella riktlinjer.....                                       | 139        |
| 22.2                                  | Rökning.....   | 139        |
| 22.3                                  | Komplementär och integrativ medicin (KIM).....                   | 139        |
| 22.4                                  | Alkohol.....   | 140        |
| 22.5                                  | Fysisk aktivitet.....  | 140        |
| 22.6                                  | Matvanor.....  | 141        |
| <b>Kapitel 23</b>                     | <b>.....</b>   | <b>142</b> |
| <b>Uppföljning</b>                    | <b>.....</b>   | <b>142</b> |
| 23.1                                  | Mål med uppföljningen.....                                       | 142        |
| 23.1.1                                | Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor..... | 142        |
| 23.1.2                                | Självrapportering av symtom.....                                 | 143        |
| 23.1.3                                | Avslut av uppföljning.....                                       | 143        |
| 23.1.4                                | Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning.....         | 143        |
| <b>Kapitel 24</b>                     | <b>.....</b>   | <b>144</b> |
| <b>Underlag för nivåstrukturering</b> | <b>.....</b>   | <b>144</b> |
| <b>Kapitel 25</b>                     | <b>.....</b>   | <b>145</b> |
| <b>Kvalitetsregister</b>              | <b>.....</b>   | <b>145</b> |
| 25.1                                  | Nationell kvalitetssäkring av cancersjukvården.....              | 145        |
| 25.2                                  | Regionala cancercentrum och INCA-plattformen.....                | 145        |
| 25.2.1                                | Cancerregistret.....   | 145        |
| 25.3                                  | Nationellt kvalitetsregister för sköldkörtelcancer.....          | 146        |
| 25.4                                  | Registervariabler och inrapportering av data.....                | 146        |
| 25.4.1                                | Registervariabler.....   | 146        |
| 25.4.2                                | Inrapportering av data.....                                      | 147        |
| 25.4.3                                | Patienter som inte har behandlats kirurgiskt.....                | 147        |



|  |                |
|--|----------------|
| <b>Kapitel 26.....</b>   | <b>148</b>     |
| <b>Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....</b>                 | <b>148</b>     |
| <br><b>Kapitel 27.....</b>                                     | <br><b>149</b> |
| <b>Patientföreningar och stödfunktioner .....</b>              | <b>149</b>     |
| <br><b>Kapitel 28.....</b>                                     | <br><b>151</b> |
| <b>Länkar.....</b>   | <b>151</b>     |
| <br><b>Kapitel 29.....</b>                                     | <br><b>152</b> |
| <b>Referenser.....</b>   | <b>152</b>     |
| <br><b>Kapitel 30.....</b>                                     | <br><b>169</b> |
| <b>Vårdprogramgruppen.....</b>                                 | <b>169</b>     |
| 30.1 Vårdprogramgruppens sammansättning .....                  | 169            |
| 30.2 Vårdprogramgruppens medlemmar.....                        | 169            |
| 30.3 Adjungerade författare.....                               | 170            |
| 30.4 Jäv och andra bindningar .....                            | 170            |
| 30.5 Vårdprogrammets förankring.....                           | 170            |
| <br><b>Bilaga 1.....</b>                                       | <br><b>172</b> |
| <b>Anatomisk bild över lymfkörtelnivåer på halsen .....</b>    | <b>172</b>     |
| <br><b>Bilaga 2.....</b>                                       | <br><b>173</b> |
| <b>Riktlinjer för 131I-behandling.....</b>                     | <b>173</b>     |
| <br><b>Bilaga 3.....</b>                                       | <br><b>174</b> |
| <b>Klassificering av tyreoidacytologi enligt Bethesda.....</b> | <b>174</b>     |
| <br><b>Bilaga 4.....</b>                                       | <br><b>176</b> |
| <b>Patientinformation.....</b>                                 | <b>176</b>     |
| Sjukdomstecken .....   | 176            |
| Olika typer av sköldkörtelcancer .....                         | 176            |
| Indelningen av sköldkörtelcancer.....                          | 177            |
| Undersökningar .....   | 177            |
| Behandlingar .....   | 178            |
| Papillär, follikulär och onkocytär tyreoidacancer .....        | 178            |
| Höggradig follikelcellderiverad tyreoidacancer .....           | 179            |

|  |            |
|--|------------|
| Medullär tyreoidcancer .....   | 179        |
| Anaplastisk tyreoidcancer .....  | 179        |
| Livslång hormonersättning.....   | 180        |
| Känslomässiga reaktioner.....  | 180        |
| Orsaker till tyreoidcancer .....   | 180        |
| <b>Bilaga 5.....</b>   | <b>182</b> |
| <b>Patientinformation om radiojodbehandling .....</b>  | <b>182</b> |
| Om behandlingen .....  | 182        |
| Strålskydd.....  | 182        |
| Restriktioner .....  | 183        |
| <b>Bilaga 6.....</b>   | <b>184</b> |
| <b>Råd och information om kost inför radiojodbehandling .....</b>  | <b>184</b> |
| Råd och information om kost inför radiojodbehandling.....  | 184        |
| <b>Bilaga 7.....</b>   | <b>186</b> |
| <b>Illustrationer.....</b>   | <b>186</b> |
| <b>Bilaga 8.....</b>   | <b>189</b> |
| <b>Riskenivåer för biverkan .....</b>  | <b>189</b> |
| <b>Bilaga 9.....</b>   | <b>190</b> |
| <b>Vårdprogramgruppens medlemmar version 2, 2021 .....</b>   | <b>190</b> |
| <b>Bilaga 10.....</b>  | <b>191</b> |
| <b>Beslutsstöd för ultraljudsledd cytologi enligt EU-TIRADS .....</b>  | <b>191</b> |
| <b>Bilaga 11 .....</b>   | <b>192</b> |
| <b>Protokoll TSH-stimulering utsättningsmetod för administrering av<br/>radiojodbehandling till patienter med differentierad<br/>tyreoidcancer .....</b> | <b>192</b> |
| <b>Bilaga 12.....</b>  | <b>193</b> |
| <b>Protokoll för <sup>131</sup>I-behandling med rhTSH-stimulering.....</b>   | <b>193</b> |
| <b>Bilaga 13.....</b>  | <b>194</b> |
| <b>Förändringar i tidigare versioner.....</b>  | <b>194</b> |

## KAPITEL 1

# Förkortningar och definitioner

Tabell 1. Förkortningar

| Förkortning | Förklaring   |
|-------------|--|
| AJCC        | American Joint Committee on Cancer (TNM-klassificeringssystem)         |
| AT          | Allmäntillstånd  |
| ATA         | American Thyroid Association (amerikanska behandlingsrekommendationer) |
| ATC         | Anaplastisk tyreoidcancer (odifferentierad enligt WHO)                 |
| BRAF        | v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B                          |
| CEA         | Carcinoembryonalt antigen  |
| DT          | Datortomografi   |
| DTC         | Differentierad tyreoidcancer   |
| DHGTC       | Differentierad höggradig tyreoidcancer                                 |
| EMA         | European Medicines Agency  |
| ETA         | European Thyroid Association (europeiska behandlingsrekommendationer)  |
| FDA         | US Food and Drug Administration  |
| FMTC        | Familjär medullär tyreoidcancer  |
| FNAC        | Finnålsaspirationscytologi   |
| FTC         | Follikulär tyreoidcancer   |
| GBq         | Gigabecquerel (SI-enhet för radioaktivt sönderfall)                    |
| IHC         | Immunhistokemi   |
| IMRT        | Intensity modulated radiotherapy                                       |
| INCA        | Informationsnätverk i cancervården                                     |
| MDK         | Multidisciplinär konferens   |

|                |  |
|----------------|--|
| <b>MEN 2A</b>  | Multipel endokrin neoplasi typ 2A                                |
| <b>MEN 2B</b>  | Multipel endokrin neoplasi typ 2B                                |
| <b>MRT</b>     | Magnetresonanstomografi  |
| <b>MTC</b>     | Medullär tyreoidacancer  |
| <b>NGS</b>     | Next-generation sequencing                                       |
| <b>NTRK</b>    | Neurotrofisk tyrosinreceptorkinas                                |
| <b>OTC</b>     | Onkocytär tyreoidacancer   |
| <b>PDTC</b>    | Poorly differentiated thyroid carcinoma (lågt differentierad TC) |
| <b>PET</b>     | Positronemissionstomografi                                       |
| <b>PS</b>      | Performance status (enligt WHO-ECOG skala)                       |
| <b>PTC</b>     | Papillär tyreoidacancer  |
| <b>PTV</b>     | Planning target volume   |
| <b>RCC</b>     | Regionalt cancercentrum  |
| <b>RCT</b>     | Radiokemoterapi (kombinerad strål- och cytostatikabehandling)    |
| <b>RET</b>     | Rearranged during Transfection (RET) proto-onkogenen             |
| <b>rhTSH</b>   | Rekombinant humant tyreoidastimulerande hormon                   |
| <b>S-Tg</b>    | Tyreoglobulin i serum  |
| <b>S-Tg-Ak</b> | Antikroppar riktade mot serum-tyreoglobulin                      |
| <b>TKI</b>     | Tyrosinkinashämmare  |
| <b>UICC</b>    | Union for International Cancer Control (TNM-klassifikation)      |
| <b>VMAT</b>    | Volumetric modulated arc radiotherapy                            |
| <b>ÖNH</b>     | Öron, näsa och hals  |

**Tabell 2. Definition av R-Radikalitet**

|           | <b>Definition</b>                                  |
|-----------|--|
| <b>Rx</b> | Radikalitet kan ej bedömas                         |
| <b>R0</b> | Radikal excision                                   |
| <b>R1</b> | Positiv resektionsyta (vid mikroskopisk bedömning) |
| <b>R2</b> | Makroskopiskt inkomplett resektion                 |

## KAPITEL 2

# Sammanfattning

Initiativet till att ta fram ett nationellt vårdprogram för sköldkörtelcancer kom från planeringsgruppen för tyreoidaeforskning i Sverige, ett multidisciplinärt nätverk av forskare och kliniker engagerade i tyreoidasjukdomar. 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](http://www.cancercentrum.se) och har efter det reviderats vartannat till vart tredje år.

Orden sköldkörtelcancer och tyreoidacancer är synonyma. I vårdprogrammet används i första hand ordet tyreoidacancer.

Vårdprogrammet är anpassat till principer och rekommendationer i följande konsensusdokument [1]:

- 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.
- 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer.
- ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer 2022.
- Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2019.
- NCCN Guidelines: Thyroid Carcinoma 2024.
- 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer?
- SNMMI/EANM practice guideline vs. ETA Consensus Statement: differences and similarities in approaching differentiated thyroid cancer management—the EANM perspective.

Nya behandlingar såsom perorala målinriktade behandlingar har markant förbättrat överlevnaden vid lokalt avancerad eller metastaserad jodrefraktär sjukdom, RET-muterad medullär tyreoidacancer och visat lovande resultat även för BRAFV600E-muterad anaplastisk tyreoidacancer.

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

## 2.1 Nationellt kvalitetsregister

Förutom vårdprogrammet finns det ett nationellt kvalitetsregister (Nationellt kvalitetsregister sköldkörtelcancer) som är i bruk sedan 2013 och kopplat till INCA-plattformen (Informationsnätverk i cancervården). Ambitionen är att kvalitetsregistret ska vara ett heltäckande nationellt register, där behandlingsdata från alla patienter som diagnostiserats med tyreoidacancer kan samlas i en nationell databas. En sådan populationsbaserad, heltäckande databas kan bli ett kraftfullt verktyg för att studera sjukdomens epidemiologi och utvärdera resultaten av de i vårdprogrammet fastslagna behandlingsrekommendationerna.

## 2.2 Behandlingsöversikter

I det här avsnittet finns de viktigaste behandlingsöversikterna samlade.

Initial riskvärdering för DTC är baserad på ATAs riktlinjer från 2015 och anpassade efter WHO klassifikation av tumörer från 2022. [Tabell 3 Definition av riskstratifiering av differentierad tyreoidacancer](#) sammanfattar riskvärdering baserad på histopatologisk undersökning efter primär kirurgi.

**Tabell 3. Definition av riskstratifiering av differentierad tyreoideacancer**

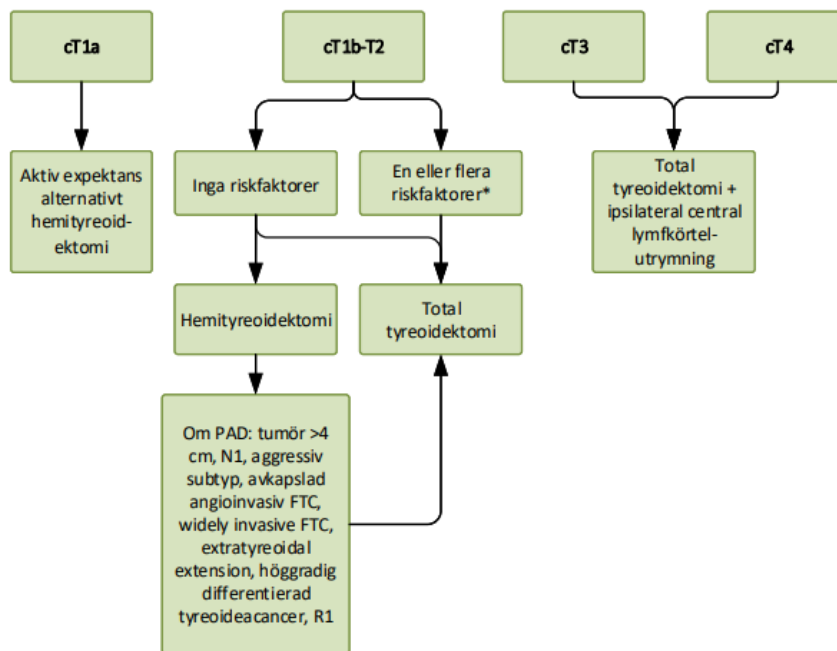
| Riskgrupp          | Definition  |
|--------------------|---|
| <b>Hög</b>         | <p>PTC minst en av följande</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Makroskopisk extratyreoidal tumörväxt (T3b-T4)</li> <li>• Makroskopisk kvarvarande tumör (R2)</li> <li>• M1</li> <li>• pN1 med minst 1 metastas &gt; 3 cm</li> </ul> <p>Differentierad höggradig tyreoideacancer<br/>Lågt differentierad tyreoideacancer<br/>Massivt infiltrerande FTC/onkocytär (wiFTC, wiOTC)</p>                    |
| <b>Intermediär</b> | <p>PTC minst en av följande</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pT3a (gäller även FTC/OTC)</li> <li>• cN1 eller pN1 &gt;5 mikrometastaser (<math>\leq 2</math> mm) eller minst 1 metastas &gt;2 mm</li> <li>• Aggressiv histologi (tall cell, hob nail, kolumnär cell, diffust skleroserande variant) om <math>\geq</math>T1b</li> <li>• Kärlinvasion</li> </ul> <p>Avkapslat angioinvasiv FTC/OTC</p> |
| <b>Låg</b>         | <p>DTC T1a, cN0</p> <p>PTC pT1b-T2 samtliga kriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R0 eller R1</li> <li>• cN0 eller pN1 med <math>\leq 5</math> mikrometastaser (<math>\leq 2</math> mm)</li> <li>• Frånvaro av aggressiv histologi (se ovan, intermediär)</li> <li>• Frånvaro av kärlinvasion</li> </ul> <p>Minimalt invasiv FTC/OTC (miFTC, miOTC) pT1b-T2</p>                                |

## 2.2.1 Differentierad tyreoidacancer

Figur 1. Rekommendationer för kirurgi för DTC

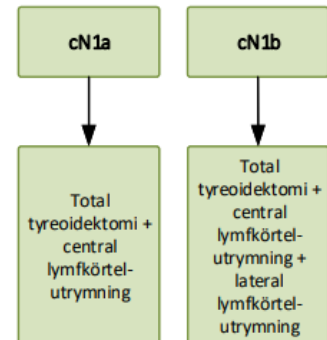
### Rekommendationer för kirurgi för DTC

#### Vid DTC N0



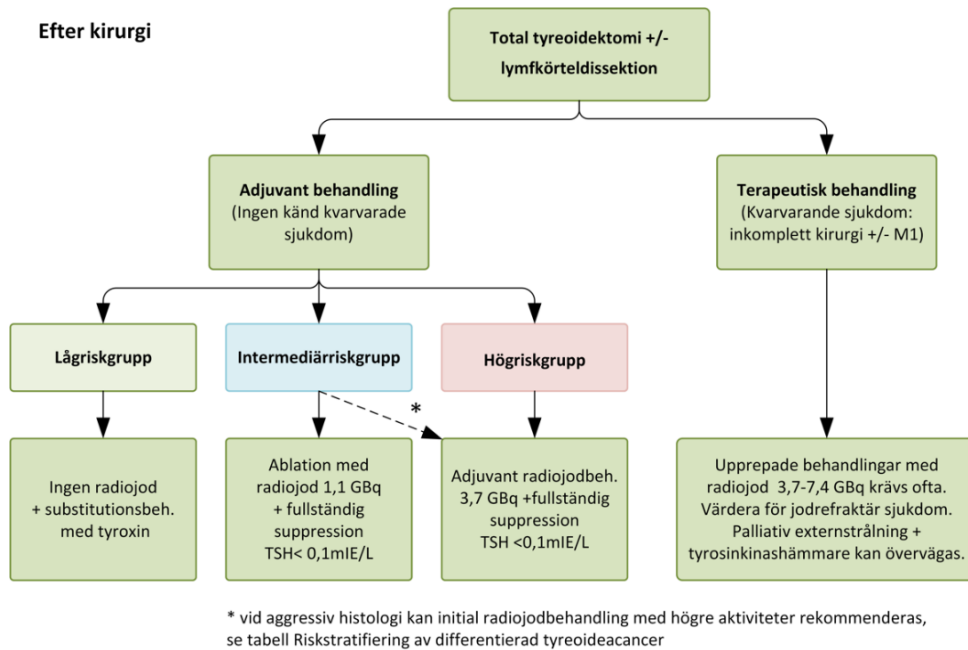
\*strålningsanamnes, hereditet för tyreoidacancer, tecken till extratyreoidalväxt, suspekta förändringar i kontralaterala loben, fjärrmetastasering, cytologisk misstanke på aggressiv tumörtyp. Även patientönskemål kan vägas in.

#### Vid DTC N1

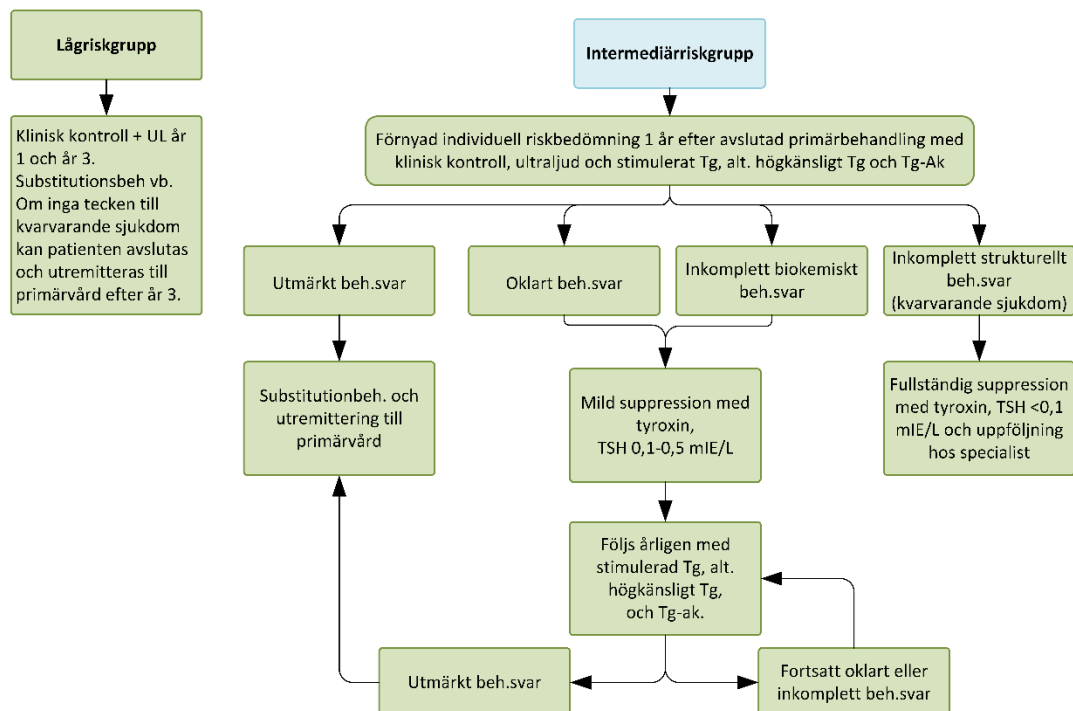




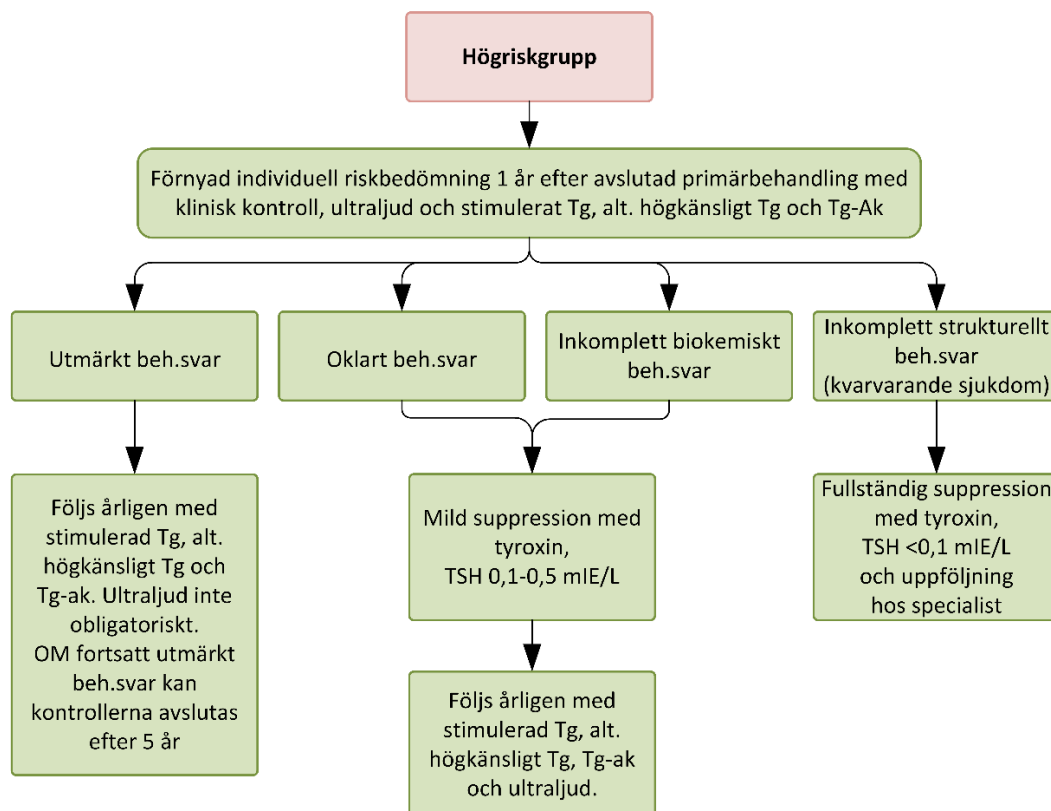
**Figur 2. Rekommendationer radiojodbehandling efter kirurgi enligt riskstratifiering**



**Figur 3. Rekommendationer av uppföljning låg- och intermediärriskgrupp efter primärbehandling**



**Figur 4. Rekommendationer av uppföljning högriskgrupp efter primärbehandling**



## 2.2.2 Medullär tyreoidcancer (MTC)

**Tabell 4. Behandlingsöversikt för MTC**

| Riskgrupp   | Kirurgi   | Onkologi  | Uppföljning  |
|---|---|---|--|
| pT1a (≤ 1 cm)<br>pN0–X<br>M0–X  | Operation kan begränsas till aktuell lob.<br>Gäller inte ärftlig MTC*                                     | Ingen onkologisk behandling (++)  | Tyroxinsubstitution vid behov.<br><br>S-kalcitonin + CEA årligen i 5 år.   |
| pT1b–T3<br>pN0–1<br>M0–X  | Total tyreoidektomi (+++)<br><br>Central lymfkörtelutrymning (+++)<br><br>Vid pN1b även lateral utrymning | Ingen onkologisk behandling (++)  | Tyroxinsubstitution.<br><br>Basalt S-kalcitonin samt CEA efter 3 och 6 månader och därefter basalt årligen i 10 år (stimulerat v.b.).<br><br>Vid normala värden och negativ RET-analys kan tumörkontrollerna avslutas efter 10 år.<br><br>Om förhöjda markörer: radiologisk utredning. |
| pT4<br>och/eller massiv lymfkörtel-metastasering                                  | Total tyreoidektomi<br><br>Central och lateral lymfkörtelutrymning (+++)                                  | Vid icke-radikal kirurgi extern strålbehandling (++)  | Tyroxinsubstitution.<br><br>S-kalcitonin + CEA individualiserat.<br><br>Om förhöjda markörer: radiologisk utredning.   |
| Makroskopisk resttumör  | Reoperation möjlig (++)   | Extern strålbehandling om reoperation inte är möjlig eller vid icke-radikal kirurgi (++)<br><br>Tyrosinkinashämmare bör övervägas (++++)    | Tyroxinsubstitution.<br><br>S-kalcitonin + CEA.  |
| Icke-resektabel cancer<br><br>Påvisad fjärrmetastasering eller inoperabel patient | Tumörreducerande kirurgi om möjligt (++)  | Eventuellt extern strålbehandling (++)<br><br>Tyrosinkinashämmare bör övervägas (++++)<br><br>Alt. cytostatika vid proliferativ cancer (++) | Tyroxinsubstitution.<br><br>S-kalcitonin + CEA.  |

Fotnot: RET-mutationsanalys i samtliga fall för att säkerställa ärftlig sjukdom eller inte. 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.

\* Nivåstrukturer C.

## 2.2.3 Anaplastisk tyreoideacancer (ATC)

**Tabell 5. Behandlingsöversikt för ATC**

| Diagnos  | Behandling  |
|--|---|
| <p>Diagnos via mellannålsbiopsi, alternativt cytologi av erfaren patolog/cytolog.</p> <p>Grovnålsbiopsi och kirurgisk biopsi kontraindicerad</p> <p>Om diagnos först vid PAD</p> <p>Kompletterande diagnostik vid tillräckligt gott AT inkluderar DT hals-torax-buk (iv kontrast) eller FDG-PET-DT (ev. DT/MRT hjärna)</p> <p>Laryngoskopi för luftvägar och stämbandskontroll</p> <p>Ev. gastroskopi för esofagus invasion</p> <p>Snabb BRAFV600E-analys (IHC)</p> <p>Skyndsam kontakt till närmaste sjukhus med högspecialiserad enhet för tyreoideacancer och diskussion på MDK</p> | <p><b>A. Vid gott PS ≤ 2</b></p> <p><b>Primärt resektabel stadium IVa och IVb:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primär resektion (om BRAF-muterad kan preoperativ BRAF/MEK-hämmare övervägas)</li> <li>• Postoperativ radiokemoterapi (15 fraktioner á 3 Gy till 45 Gy konkomittant med veckovis paclitaxel 60 mg/kvm). Därefter veckovis paclitaxel 80 mg/kvm (3 av 4 veckor) i ytterligare 3 månader. Om BRAF-muterad kan BRAF/MEK-hämmare övervägas istället.</li> <li>• Tyroxinsubstitution.</li> </ul> <p><b>Primärt ej resektabel stadium IVa och IVb:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preoperativ radiokemoterapi (15 fraktioner á 3 Gy till 45 Gy konkomittant med veckovis paclitaxel 60 mg/kvm). Om BRAF-muterad kan preoperativ BRAF/MEK-hämmare övervägas istället.</li> <li>• Om radiologiskt behandlingssvar + adekvat AT övervägs kirurgi inom 2 veckor</li> <li>• Efter avslutad radiokemoterapi, och eventuell kirurgi, rekommenderas tillägg av veckovis paclitaxel 80 mg/kvm (3 av 4 veckor) i 3 månader. Om BRAF-muterad kan BRAF/MEK-hämning övervägas istället.</li> </ul> <p><b>Stadium IVc:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palliativ cytostatikabehandling med veckovis paclitaxel 80 mg/kvm (3 av 4 veckor) eller veckovis doxorubicin 20 mg fast dos.</li> <li>• Om BRAF-muterad: överväg BRAF/MEK-hämmare.</li> <li>• Vid begränsad fjärrmetastasering överväg radiokemoterapi (15 fraktioner á 3 Gy till 45 Gy eller kortare fraktionering) för lokoregional kontroll.</li> <li>• Om radiologisk utmärkt respons behandlingssvar på radiokemoterapi eller MEK-hämning + adekvat AT kan kirurgi övervägas vid begränsad fjärrmetastasering.</li> <li>• Vid gott allmäntillstånd kan bred genomisk profilering ge ytterligare behandlingsalternativ, (inkl NTRK) efter beslut på MDK.</li> </ul> <p><b>B. Om skör patient och/eller vid nedsatt AT PS &gt;2: palliation.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• För lokal tumörkontroll: strålbehandling (5 fraktioner á 5 Gy till 25 Gy eller 10 fraktioner á 3 Gy till 30 Gy)</li> </ul> |

Nivåstrukturering C. Att vissa patienter till viss del vårdas/utreds på centrallasarett/länssjukhus med onkologiklinik (nivå B) i samarbete med nivå C kan vara ett bättre alternativ för många patienter.

## 2.2.4 Högradig follikelcellsderiverad tyreoideacancer

| Diagnos och behandling   |
|--|
| I möjligaste mån följs riktlinjerna för papillär/follikulär tyreoideacancer (både differentierad högradig tyreoideacancer (DHGTC) och lågt differentierad tyreoideacancer räknas som aggressiv histologi). |

## 2.2.5 Övrigt

| Blandad medullär och follikulär cancer |
|--|
| Individualiserad behandling.           |

| Tyreoidealymfom   |
|---|
| Se vårdprogram för lymfom. Differentialdiagnos till anaplastisk tyreoideacancer och lymfocytär tyreoidit.<br><br>Diagnos via finnålspunktion/mellannålsbiopsi + immunhistokemi. Vid oklar diagnos ompunktion. |

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

Tabell 6. Definition av pT-stadium

| 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 (eng. "strap muscles") |
| pT3a              | Tumör större än 4 cm begränsad till tyreoidea  |
| pT3b              | Tumör som oavsett storlek har extratyreoidal invasion av Mm. infrahyoidei  |

|             |   |
|-------------|---|
| <b>pT4a</b> | Tumören har en extratyreoidal utbredning utanför tyreoidas kapsel och invaderar något av följande: subkutan mjukvävnad, larynx, trakea, esofagus eller N. laryngeus recurrens |
| <b>pT4b</b> | Tumören har en extratyreoidal utbredning och invaderar prevertebral fascia, mediastinala kärl eller växer runt A. carotis   |

I TNM 8 klassificeras alla tyreoidatumörer på samma sätt oavsett om de är papillära, follikulära, onkocytära, medullära, lågt differentierade eller anaplastiska.

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) gäller även om respektive pTNM säger något annat i dessa avseenden.

**Tabell 7. Definition av pN-stadium**

| <b>pN – Regionala lymfkörtlar omfattar centrala (pre- och paratrakeala, prelaryngeala), laterala, cervikala och övre mediastinala lymfkörtlar</b> |  |
|---|--|
| <b>pNX*</b>   | Regionala lymfkörtlar kan inte bedömas   |
| <b>pN0**</b>  | Inga regionala lymfkörtelmetastaser (minst 6 undersökta körtlar)   |
| <b>pN1</b>  | Regionala lymfkörtelmetastaser   |
| <b>pN1a</b>   | Metastaser i centrala lymfkörtlar/regio VI (pretrakealt, paratrakealt och prelaryngealt/Delphiska noden) eller övre/främre mediastinum   |
| <b>pN1b</b>   | 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 lymfkörtelutrymning av centrala rummet skett men 6 lymfkörtlar inte uppnåtts bedöms det trots det som N0 (och inte 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 tyreoidacancer. Detta mikrometastasbegrepp finns inte i TNM-systemet, men har inarbetats i nationella vårdprogrammets riskbedömning och ska därför finnas med i PAD.

**Tabell 8. Definition av M-stadium**

| <b>M – Fjärrmetastasering</b> |                                     |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| <b>MX</b>                     | Fjärrmetastasering kan inte bedömas |
| <b>M0***</b>                  | Ingen fjärrmetastasering            |
| <b>M1</b>                     | Fjärrmetastasering                  |

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

**Tabell 9. Stadium vid ATC**

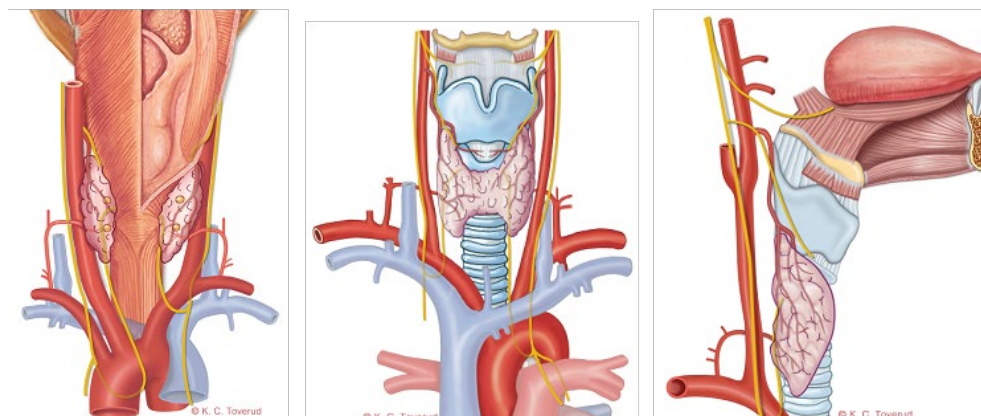
| Stadium    | T      | N     | M  |
|------------|--------|-------|----|
| <b>IVA</b> | T1-T3a | N0/NX | M0 |
| <b>IVB</b> | T1-T3a | N1    | M0 |
|            | T3b    | N0-N1 | M0 |
|            | T4     | N0-N1 | M0 |
| <b>IVC</b> | T1-T4  | N0-N1 | M1 |

**Tabell 10. Performance status (WHO/ECOG)**

| Poäng    | Grad av aktivitet   |
|----------|---|
| <b>0</b> | Klarar all normal aktivitet utan begränsning  |
| <b>1</b> | Klarar begränsad fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete                             |
| <b>2</b> | Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta; är uppegående mer än 50 procent av dygnets vakna timmar |
| <b>3</b> | Kan endast delvis sköta sig själv; är bunden till säng eller stol mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.              |
| <b>4</b> | Klarar inte någonting; kan inte sköta sig själv; är helt bunden till säng eller stol                                      |
| <b>5</b> | Avliden   |

## 2.4 Illustrationer

**Figur 5. Illustrationer**



Illustrationer: Kari Toverud. Bilderna finns i [bilaga 7 Illustrationer](#).

## KAPITEL 3

# Inledning

### 3.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet beskriver tyreoideacancer.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2024-12-03. Respektive region beslutar om implementering i enlighet med överenskomna rutiner. Regionalt cancercentrum Väst har varit stödjande i arbetet med vårdprogrammet.

**Tabell 11. 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               |
| 2021-09-07 | Version 2.0, se avsnitt 3.2               |
| 2021-09-07 | Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan |

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, [info@cancercentrum.se](mailto:info@cancercentrum.se).

### 3.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Version 3.0 2024-12-03

- Uppdaterad modifierad riskstratifiering av DTC enligt ATA.
- Subtyp av PTC (nytt) och FTC (oförändrat) ska alltid anges.
- Aggressiv subtyp påverkar riskvärdering.
- Vid  $PTC \leq 1$  cm rekommenderas antingen aktiv exspektans (nytt) eller hemityreoidektomi (oförändrat).
- Vid lågrisk DTC rekommenderas antingen hemityreoidektomi (nytt) eller total tyreoidektomi (oförändrat).
- Vid lågrisk DTC ges ingen radiojodbehandling även om total tyreoidektomi genomförts.



- Förändrade rekommendationer avseende uppföljning av DTC, inklusive mätning av rhTSH-stimulerat S-Tg.
- Ny behandlingsalgoritm för ATC. De viktigaste skillnaderna är:
  - Mellannålsbiopsi vid klinisk misstanke om ATC.
  - Testning av BRAF.
  - Kirurgi utan preoperativ onkologisk behandling om R0-resektion kan uppnås.
  - Nya rekommendationer avseende behandling med BRAF-hämmare samt annan målinriktad onkologisk behandling.

### 3.3 Standardiserat vårdförlopp

För sköldkörtelcancer finns ett standardiserat vårdförlopp.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver utredning vid misstanke om sköldkörtelcancer 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 på [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 huvudsak följas för att det ska gå att säga 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 en fast vårdkontakt samt informera om möjligheten till ny medicinsk bedömning, även inom en annan region.

Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det så kallade **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, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

Enligt **vårdgarantin** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen) 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.

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

### 3.5 Evidensgradering

Inom området tyreoidacancer 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 tyreoidacancer ett mycket heterogent spektrum från anaplastisk tyreoidacancer till lågriskgrupper av papillär tyreoidacancer [2].

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 ett nationellt kvalitetsregister kopplats, där uppgifter om samtliga patienter i Sverige som diagnostiseras med tyreoidacancer registreras. Registret startade i april 2013 och täckningsgraden är mycket hög i några regioner men varierar över landet. Se även [kapitel 25 Kvalitetsregister](#).

Vi har i detta vårdprogram infört rekommendationsrutor i valda delar av vårdprogrammet utöver de som finns sedan tidigare i [avsnitt 2.2 Behandlingsöversikter](#).

Följande gradering enligt GRADE har använts:

- **Rekommendationsgrad ++++** = stark vetenskaplig evidens, grundad på metaanalyser, systematisk översikt eller välgjorda stora randomiserade studier. Rekommendationen har bevisad tydlig inverkan på hälsan hos enskilda eller grupper av patienter och leder till liktydiga resultat.
- **Rekommendationsgrad +++** = måttlig evidens, grundad på små eller ej optimalt utförda randomiserade studier 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 ++** = svag evidens, grundad på expertutlåtande, konsensusrapporter, fallbeskrivningar eller andra deskriptiva studier. Rekommendationen har ingen tydlig inverkan på hälsan hos enskilda eller grupper av individer, och leder inte alltid till liktydiga resultat.
- **Rekommendationsgrad +** = vetenskaplig evidens saknas. Inga studier av tillfredställande kvalitet finns tillgängliga.

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).

## 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 cancerfri 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 ([European Thyroid Association](#)) och ATA ([American Thyroid Association](#)).

## KAPITEL 5

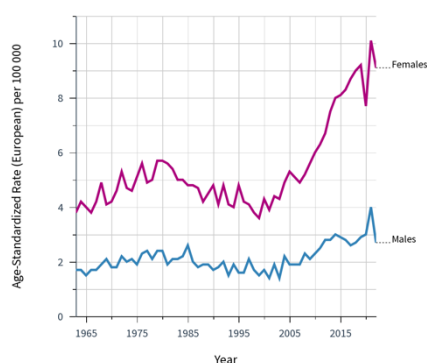
# Bakgrund och orsaker

Den årliga incidensen (åldersstandardiserad incidens) av tyreoidcancer i Sverige år 2021 var 13,9 fall per 100 000 invånare för kvinnor och 6 fall för män. Från de flesta håll i världen rapporteras en dramatiskt ökad incidens av tyreoidcancer. I vissa länder är tyreoidcancer den cancerform som har ökat snabbast under senare år. Små papillära mikrocancer har stått för den största ökningen i till exempel Sydkorea. 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, man har spekulerat i att fler fall diagnostiseras eftersom ultraljud har blivit vanligare som screeninginstrument, också i att omgivningsfaktorer kan bidra till fler fall. I de rapporter som hittills finns tillgängliga tycks incidensökningen emellertid inte åtföljas av en ökad tumörrelaterad dödlighet. 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, 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.

**Figur 6. Incidens för tyreoidacancer per 100 000 kvinnor och män i Sverige år 1990–2020. Åldersstandardiserad med Europas befolkning som referenspopulation. Källa: nordcan.iarc.fr/en.**

Age-Standardized Rate (European) per 100 000, Incidence, Males and Females  
Sweden  
Thyroid



NORDCAN | IARC - <https://gco.iarc.who.int>  
Data version: 9.4 - 07.2024  
© All Rights Reserved 2024

NORDCAN  
International Agency for Cancer Research

International Agency  
for Cancer Research  
World Health Organization

## 5.1 Riskfaktorer

Tyreoida är ett strålkänsligt organ och joniserande strålning är en känd riskfaktor för att utveckla tyreoidacancer. Exponering för radioaktivt jod i samband med kärnkraftsolyckor, till exempel Tjernobyl 1986, har medfört en tydligt ökad tyreoidacancerincidens hos framför allt barn i de drabbade geografiska områdena i Belarus.

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 tyreoidacancer (PTC) är vanligare i områden med hög tillgång till jod, medan follikulär (FTC) och anaplastisk tyreoidacancer (ATC) är vanligare i områden med jodbrist.

## 5.2 Prognostiska variabler

Se [avsnitt 2.2 Behandlingsöversikter](#).

Den initiala riskgruppsindelningen som detta vårdprogram beskriver baseras på TNM-klassifikation och histopatologi [3, 4]. Vårdprogrammet, liksom ETA, använder ATA:s indelning i riskgrupper.

När den initiala riskgruppsindelningen av patienten är gjord görs senare en förnyad individualiserad riskvärdering baserad på det individuella behandlingssvaret, se [avsnitt 14.6 Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt behandlingssvar av differentierad tyreoidacancer](#).

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. Ålder samvarierar emellertid starkt med flera andra variabler [5].

För att få en adekvat bedömning av de histopatologiska preparaten bör ett begränsat antal patologer bedöma dessa. Preparaten bör behandlas standardiserat för att göra en kvantitativ jämförelse av olika histopatologiska parametrar möjlig, till exempel tumörstorlek, grad av invasion och proliferation (Ki-67-index).

Möjlighet finns nu för bred genomisk profilering av solida tumörer för kartläggning av genetiska aberrationer (punktmutationer, fusionsgener och amplifiering) samt tumörmutationalbörda (TMB) och mikrosatellitinstabilitet/mismatch repair (MSI/MMR). Denna kartläggning kommer sannolikt att bli ett komplement till nuvarande histopatologiska klassifikation och få allt större betydelse för bedömning av prognos samt val av målinriktad behandling (i första hand BRAF, TERT, RET och NTRK-analys). Påvisad BRAF-mutation anses vara en oberoende prognostisk negativ variabel. Snabb BRAFV600E-mutationsanalys med immunhistokemi (IHC) rekommenderas vid alla nydiagnostiserade ATC. Det är dock för tidigt att i detta vårdprogram generellt rekommendera bred genomisk profilering inför val av behandling och beslut om indikation föreligger vid fall av avancerad tyreoidacancer bör tas vid MDK, se [avsnitt 12.3.8 Molekylärgenetiska tilläggsanalyser](#).

## KAPITEL 6

# Primär prevention

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



## KAPITEL 7

# Ärftlighet

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

- PTC, FTC och MTC kan förekomma vid autosomt dominant nedärvda tumorsyndrom, exempelvis:
- Familjär adenomatös polypos (koloncancer med ökad risk för PTC p.g.a. mutation i APC-genen).
- Cowdens syndrom (FTC, bröstcancer, endometrieccancer, mutation i PTEN- genen).
- DICER1-syndrom (FTC hos vuxna, pleuropulmonellt blastom och cystiskt nefrom hos barn, mutation i DICER1-genen).
- Multipel endokrin neoplasi typ 2 (MEN 2; 25 % av all MTC, mutation i RET-genen, risk även för feokromocytom).

För detaljer för MTC, se [kapitel 15 Behandling av medullär tyreoidcancer \(MTC\)](#). Det finns även autosomt dominant nedärvd PTC eller FTC utan andra tumorsjukdomar där den genetiska orsaken idag är okänd, men där nära släktingar kan vara betjänta av att kontrollera tyreoida.

Genom tidig presymtomatisk genetisk screening i familjer med MEN 2 finns idag möjlighet att identifiera anlagsbärare i unga år och erbjuda dem profylaktisk tyreoidektomi i syfte att förhindra att de utvecklar MTC.

Det finns ett nätverk av onkogenetiska mottagningar vid universitetssjukhusen som erbjuder service till professionen och som även tar emot patienter och familjer. De erbjuder genetiska vägledningssamtal, tillhandahåller prediktiv genetisk testning till släktingar samt remiss för kontrollprogram. För länk, se [kapitel 27 Patientföreningar och stödfunktioner](#).

## KAPITEL 8

# Screening

Generell screening pågår inte.

Vid ärftlig cancer, se [kapitel 7 Ärftlighet](#).

Se även [kapitel 6 Screening av friska anlagsbärare i NVP Neuroendokrina bukumörer](#).

## KAPITEL 9

# Primärvårdens roll

Primärvårdens uppgift är initialt att utreda patienter som söker med knöl i tyreidea.

Symtom som oftare är förknippade med cancer bör särskilt uppmärksammas och utredas enligt Standardiserat vårdförlopp (SVF) för sköldkörtelcancer. Se [kapitel 10 Symtom och tidig utredning](#).

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 inom referensintervallet och att patienten bedöms eutyreoid.

## KAPITEL 10

# Symtom och tidig utredning

### 10.1 Inom primärvården

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

Grunden för knöldiagnostik i tyreoida är ultraljudsledd finnålscytologi, se [avsnitt 11.3 Cytologi](#). 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 oavsett detta bör det finnas ett cytologisvar en vecka efter punktion för vidare handläggning.

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

Se [avsnitt 3.3 Standardiserat vårdförlopp](#).

### 10.2 Inom specialistvården

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

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

Behandlingsbeslut och behandlingsplan bör upprättas vid första besöket hos en specialist.

Behandlingen bör vara inledd inom 3 veckor från detta första besök, undantaget diagnoserna ovan. Om det inte blir aktuellt med någon behandling bör MDK-beslut meddelas patienten inom 3 veckor.

Behandlingsbeslut på MDK bör tas inom 3 veckor efter operationen vilket förutsätter att PAD-svaret då är klart.

Postoperativ behandling med radiojod bör erbjudas inom 12 veckor efter primärkirurgi, men inte tidigare än 4 veckor efter avslutad kirurgisk behandling. Om patienten har fått jodhaltig kontrast vid preoperativ radiologi bör man avvakta med radiojodbehandling till minst 6 veckor efter kontrasttillförseln [22].

### 10.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Symtom som oftare är förknippade med cancer bör särskilt uppmärksammas och utredas enligt [Standardiserat vårdförlopp \(SVF\) för sköldkörtelcancer](#).

Dessa symtom är:

- En nyttillkommen eller växande fast knöl i tyreoida.
- En knöl i tyreoida:
  - med förekomst av tyreoidacancer 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).

### 10.4 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

Vid misstanke om anaplastisk tyreoidacancer ska patienten inte remitteras enligt SVF eftersom detta tillstånd oftast kräver snabbare utredning och behandling än vad SVF anger. Omedelbar kontakt bör tas med ansvarig endokrinkirurg, ÖNH-kirurg eller onkolog. Se [avsnitt 14.1.2 Kirurgisk handlägningsnivå](#) och [avsnitt 14.1.4 Primär tyreoidaoperation](#). Vanliga symptom vid anaplastisk tyreoidacancer är snabbt växande, hård knöl på halsen. Tumören påverkar ofta mat- och/eller luftstrupe. Heshet i kombination med palpabel knöl på halsen kan tyda på stämbandspares pga tumöröversväxt

på n. recurrens laryngeus. Anaplastisk tyreoidacancer är mycket ovanligt under 50 års ålder.

I de fall den kliniska bilden inte är akut och SVF-kriterier inte uppfylls bör utredning ske enligt samma principer som för SVF men med lägre prioritet. Detta kan till exempel gälla patienter med radiologiska bifynd i sköldkörteln.

## KAPITEL 11

# Diagnostik

### 11.1 Klinisk bedömning

Anamnes:

- Ärftlighet
- Varaktighet
- Lokala och generella symtom
- Tidigare exponering för joniserande strålning

Status:

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

### 11.2 Biokemisk undersökning

TSH och fritt T4 räcker som screening för tyreoidaefunktion [6]. Om operation planeras bör även S-kalcium analyseras. Vid klinisk misstanke om MTC kompletteras med S-kalcitonin och S-CEA. S-Tg och S-Tg-Ak har ingen plats i den preoperativa diagnostiken.

#### 11.2.1 Kalcitonin och carcinoembryonalt antigen (CEA)

Kalcitonin är ett peptidhormon som företrädesvis bildas i de parafollikulära så kallade C-cellerna i tyreoidea. I cirkulationen förekommer kalcitonin 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 kalcitonin i cirkulationen uppgår till några minuter. Bestämning av kalcitonin i serum är indicerat vid diagnostik och uppföljning av patienter med medullär tyreoidacancer (MTC) av såväl den sporadiska som de ärftliga formerna [7–10]. Tidigare användes radio immuno assay (RIA) baserad på polyklonala

antikroppar för bestämning av kalcitonin. Dessa metoder visade bristande såväl specificitet som sensitivitet. Numera används uteslutande immunometriska metoder (så kallade sandwichmetoder) med hög analytisk specificitet för monomert kalcitonin och med hög analytisk sensitivitet som även kan mäta de mycket låga halter av kalcitonin som kan ses i serum hos friska personer. Trots att metoderna är kalibrerade mot den internationella WHO-standard (WHO IS 89/620) för kalcitonin 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 [11, 12].

Vid MTC korrelerar kalcitoninnivåerna med tumörcellsmassan men inte vid dedifferentiering. Då kan i stället carcinoembryonalt antigen (CEA) vara användbart [10, 11]. Förstadier till MTC (C-cellshyperplasi) och mycket små tumörer kan ha normala basala halter av kalcitonin men kan påvisas med hjälp av provokationstest med pentagastrin. För både kalcitonin och CEA gäller att prov ska tas under den preoperativa utredningen och att samma mätmetoder ska användas under den postoperativa uppföljningen.

Förutom vid MTC kan förhöjda kalcitoninvärden ses vid njursvikt, hyperkalcemi och hypergastrinemi, till exempel vid behandling med protonpumpshämmare, samt i sällsynta fall vid ektopisk produktion i andra tumörer (framför allt neuroendokrina) eller till följd av analytisk interferens [11].

Tack vare möjligheten till genetisk diagnostik utreds kända anlagsbärare numera i allmänhet inte med provokationstest. Indikation för provokationstest är utredning av oklar, lätt eller måttlig kalcitoninstegring samt för postoperativ kontroll. Tillgången till pentagastrin är emellertid osäker och tyvärr kan sannolikt inte ens de nyare känsliga mätmetoderna för kalcitonin, som kan mäta halter  $\leq 1$  pmol/L, fungera som en fullgod ersättning för provokationstest med pentagastrin vid postoperativ kontroll.

### 11.3 Cytologi

Grunden för preoperativ tumördiagnostik i tyreidea är finnålsaspirationscytologi (FNAC). Metoden har en hög diagnostisk säkerhet och en mycket låg frekvens av komplikationer. Högst andel diagnostiska prover får man om punktionerna utförs av cytologer alternativt radiologer med assistans av cytologer. Värdet av mellannålsbiopsi och peroperativ fryssnittsdiagnostik är begränsat om adekvat punktionscytologi har utförts.



Undantag från denna rekommendation är vid misstanke om ATC då mellannålsbiopsi rekommenderas.

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](#).

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 rekommenderas snabbfärgning för att säkerställa kvaliteten.

### 11.3.1 Bedömning

PTC karaktäriseras av atypiska follikelepitelceller som ofta är arrangerade i papillära strukturer. Cellerna har hyperkromatiska kärnor, ofta med veck och ibland pseudoinklusionskroppar. De olika subtyperna kan ofta diagnostiseras men den follikulära varianten är erkänt svår.

FTC karaktäriseras oftast av mikrofollikulärt arrangerade, ofta monomorfa kärnor av follikelepitelceller. Ofta ses blodig bakgrund samt sparsamt eller ingen kolloid. Onkocytära tumörer 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, differentierad högradig tyreoidacancer (DHGTC) eller lågt differentierad tyreoidacancer.

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. Även en karcinoidlik 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/patolog. Om klinisk misstanke om ATC rekommenderas direkt mellannålsbiopsi.

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 [13] (se [bilaga 1 Anatomisk bild över lymfkörtelnivåer på halsen](#) och [bilaga 3 Klassificering av tyreoidacytologi enligt Bethesda](#)).

## 11.4 Ultraljud i preoperativ utredning av tyreoidacancer

### Rekommendationer

- Vid undersökning av tyreoida med ultraljud bör fokala förändringar klassificeras enligt EU-TIRADS (+++).
- Förekomst eller frånvaro av lymfkörtlar på halsen bör ingå i ultraljudsutlåtande (+++).
- Cytologisk punktion bör ske ultraljudslett och enligt EU-TIRADS riktlinjer (+++).

Ultraljudsmässig bedömning av fokala förändringar i sköldkörteln bör göras enligt EU-TIRADS [14] eller annat etablerat ultraljudsbaserat stratifieringssystem. Undersökning av lymfkörtlar i nivå II–VI rekommenderas för patienter med en knöl i sköldkörteln. Även frånvaro av patologiska lymfkörtlar bör noteras i ultraljudsutlåtandet, framför allt hos patienter med knölar som bedöms 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 (nivå VI) jämfört med de laterala körtelstationerna (nivå II–V).

### 11.4.1 Storlek som urval för cytologi

Ultraljudsledd cytologisk undersökning kan ske enligt de kriterier som anges av ETA [14]. Se figur i [bilaga 10 Beslutsstöd för ultraljudsledd cytologi enligt EU-TIRADS](#).

Vid ultraljudsmässigt malignsuspekta (EU-TIRADS 5) intratyreoidala förändringar < 1 cm (cT1aN0) rekommenderar både ATA [15] och ETA [16] att man avstår cytologisk undersökning. Däremot rekommenderar man uppföljande ultraljudskontroll var 6–12:e månad varför cytologisk undersökning av dessa knölar (EU-TIRADS 5, < 1 cm) ändå kan vara aktuellt för att utesluta malignitet. Beslut bör ske i samråd med patienten.

Eftersom knölar hos barn (< 18 år) i högre utsträckning är maligna jämfört med vuxna [17, 18] rekommenderas cytologisk undersökning om lesionen är tillgänglig. Vid cytologiskt benigt resultat eller om cytologi inte utförts av ultraljudsmässigt suspekt knöl bör uppföljande ultraljudsundersökning ske efter 6–12 månader [18].

## 11.5 Övrig bilddiagnostik

### 11.5.1 DT

Datortomografi av hals och torax med eller utan intravenös jodkontrastförstärkning (se [avsnitt 11.7 Utredning av lokalt avancerad tyreoidcancer](#)) kan användas för att upptäcka 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 koronar- och sagittalplan.

Eftersom gadoliniumkontrast används för intravenös kontrastförstärkning vid MRT kan också denna metod övervägas initialt i stället för kontrastförstärkt DT för att bedöma tumörutbredning på halsen. För lungmetastasdiagnostik krävs dock alltid DT men då går det bra utan intravenös kontrastförstärkning.

Tidigare rekommenderas att radiojodbehandling kan ske först 3 månader efter given jodkontrast på grund av jodblockering. Man har dock frångått denna rutin under senare år då det är möjligt att behandla med radiojod 6 veckor efter tillförd jodkontrast [19-21].

### 11.5.2 MRT

Rutinmässig magnetresonanstomografiundersökning för kartläggning av halsen rekommenderas inte, utan enbart vid tecken på en lokalt avancerad tumör (se [avsnitt 11.7 Utredning av lokalt avancerad tyreoideacancer](#)) för att avgöra eventuell inväxt i luft- och/eller matstrupen. MRT hjärna kan övervägas vid stadiindelning av anaplastisk tyreoideacancer.

### 11.5.3 $^{123}\text{I}$ -skintigrafi och $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-DT

$^{123}\text{I}$ -skintigrafi kan utföras vid biokemiskt återfall och ska utföras inklusive skiktbilder (SPECT) med DT (SPECT-DT) och under thyrogenstimulering.

$^{18}\text{F}$ -FDG-DT kan utföras vid misstänkt dedifferentiering eller vid histopatologisk lägre differentiering, vid behov av fjärrmetastasdiagnostik och vid biokemiskt återfall när  $^{123}\text{I}$ -skintigrafi är negativ. I de flesta fall kan konventionell DT med iv. kontrast ge tillräckligt med underlag för behandlingsbeslut.

### 11.5.4 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET-DT

Vid spridd MTC kan  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET-DT utföras efter initial behandling för att hitta en eventuell somatostatinreceptorpositiv sjukdom som senare kan bli aktuell för  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-behandling. Beslut om indikationen för denna undersökning bör tas vid MDK.

## 11.6 Stämbandskontroll

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

## 11.7 Utredning av lokalt avancerad tyreoideacancer

Vid misstanke om lokalt avancerad tumörsjukdom ska vidare kartläggning göras inför operation. Kartläggningen bör innefatta endoskopi av struphuvudet samt luft- och matstrupen. MRT av hals och mediastinum alternativt DT hals-torax med eller utan kontrast eller  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-DT bör göras. Se [avsnitt 11.5](#)

[Övrig bilddiagnostik](#). DT hals med kontrast kan övervägas eftersom det är möjligt att behandla med radiojod 6 veckor efter genomgången kontrastförstärkt DT [22].

## 11.8 Prognostisk klassificering

Se [avsnitt 2.2 Behandlingsöversikter](#), [Tabell 3 Definition av riskstratifiering av differentierad tyreoidcancer](#).

## 11.9 Diagnosbesked

### Rekommendationer

- Patienterna bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett välgrundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet, som ges av läkare, bör kontaktsjuksköterska närvara och om patienten så önskar även någon närstående. I detta skede kan kontaktsjuksköterskan göra en första behovsbedömning.
- Diagnosbesked bör ges i samband med ett personligt besök.
- Patienterna bör få möjlighet till uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.
- Se även [standardiserat vårdförlopp för sköldkörtelcancer](#).

Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Framgångsrik patientinformation kan förutom mindre oro hos patienterna mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och mindre analgetikakonsumtion [23].

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Säkerställ att patienten får informationen både skriftligt och muntligt (se [avsnitt 21.3 Min vårdplan](#)).
- Informera om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.

- Informera om rätten till en ny medicinsk bedömning.
- Informera om patientföreningar.
- Ge praktisk information, till exempel om vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Om patienten får en krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Erbjud alltid tolk när behov finns.
- Ge inte diagnosbesked en fredag eller dag före helgdag, eftersom patienten då inte kan nå sin kontaktsjuksköterska dagen efter.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det. För mer info om suicidrisk, se [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information. I vissa fall, till exempel vid anaplastisk tyreoidcancer, kan det vara önskvärt att det palliativa teamet tidigt får en central roll.

## 11.10 Omvårdnad och rehabilitering

Se [Kapitel 21 Omvårdnad och rehabilitering](#).

## KAPITEL 12

# Kategorisering av tumören

### 12.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Översiktlig indelning av tyreoidetumörer enligt 2022 års WHO-klassifikation:

- Benigna tillstånd
  - Follikelnodös sjukdom (paraplyterm för multinodös kolloidstruma, adenomatös kolloidstruma, hyperplastiska/adenomatösa noduli)
  - Follikulärt tyreoidaadenom
  - Follikulärt tyreoidaadenom med papillär arkitektur
  - Onkocytärt tyreoidaadenom
- Borderline-lesioner
  - Hyaliniserad trabekulär tumör
  - Follikulär tumör av oklar (uncertain) malignitetspotential (FT-UMP)
  - Väldifferentierad tyreoidetumör av oklar (uncertain) malignitetspotential
  - Icke-invasiv follikulär tyreoidetumör med ”papillary-like” kärnor (NIFTP)
- Maligna tyreoidetumörer
  - Papillär tyreoidacancer: klassisk, infiltrativ follikulär variant, tall cell, kolumnär cell, hobnail, solid, diffust skleroserande, Warthin-like, onkocytär/oxyfil
  - Invasiv avkapslad follikulär variant av papillär tyreoidacancer: minimalinvasiv, avkapslad angioinvasiv, brett infiltrerande/widely invasive
  - Follikulär tyreoidacancer: minimalinvasiv, avkapslad angioinvasiv, brett infiltrerande/widely invasive
  - Onkocytär tyreoidacancer: minimalinvasiv, avkapslad angioinvasiv, brett infiltrerande/widely invasive
  - Medullär tyreoidacancer

- Differentierad höggradig tyreoidacancer (DHGTC)
  - Lågt differentierad tyreoidacancer
  - Anaplastisk tyreoidacancer

Dessutom specificerar WHO ett flertal sällsynta primärtumörer, såsom lymfom, paragangliom, spottkörtelderiverade tumörer, tymusderiverade tumörer och tumörer med oklar histogenes. Vad gäller dessa hänvisas till WHO-klassifikationen från 2022 [24].

## 12.2 Anvisningar för remissinformation och provtagarens hantering av provet

Hänvisning till hemsidan för [KVA](#)ST. Arbete pågår gällande KVAST-dokumentet för sköldkörtel och beräknas vara klart under våren 2025.

## 12.3 Klassificering av tumören

### 12.3.1 TNM-klassifikation

Se [avsnitt 2.3 Klassifikation enligt pTNM 8th edition enligt AJCC och UICC \(2017\)](#).

### 12.3.2 Papillär tyreoidacancer (PTC)

Papillär tyreoidacancer (PTC) är en follikelcellsdifferentierad tumör som karaktäriseras av speciell kärnmorfologi. Cellkärnorna utmärks av kärnträngsel, kärninklusioner, kärnfårar och så kallat mattglasutseende, men dessa förändringar förekommer i olika utsträckning baserat på histologisk subtyp, vilket i sin tur korrelerar till underliggande genetik. I korthet kan sägas att uttalade kärnförändringar är starkt kopplat till PTC med *BRAF*-liknande genetiska förändringar, såsom *BRAF*-mutation i kodon 600 samt fusioner innefattandes t.ex. *ALK*, *BRAF*, *RET*, *NTRK1/3* eller *MET*. Dessa subtyper av PTC uppvisar i regel en sämre prognos jämfört med de PTC som drivs av RAS-liknande förändringar. RAS-liknande PTC uppvisar mildare kärnförändringar än *BRAF*-drivna PTC, och drivs oftast av RAS-mutationer (*NRAS*, *HRAS* eller *KRAS*), samt mutationer i *BRAF* (kodon 601), *DICER1*, *EZH1*, *EIF1AX* eller *PTEN*, samt fusioner innefattandes *PPARG* eller *THADA*. Således finns här ett direkt samband mellan morfologi, genetik och prognos.



Utöver själva kärnbilden så är det fastslaget att histologisk subtypning av PTC utifrån bedömning av tumörens växtmönster och associerade histologiska attribut ger prognostiskt relevant information avseende tumörens biologiska beteende. Således rekommenderar WHO-klassifikationen att samtliga PTC ska subtypas, även tumörer understigande 10 mm. Det betyder att begreppet ”papillärt mikrokarcinom” inte är en accepterad histologisk diagnos i sig. Att histologiskt bedöma subtyper av PTC bör med fördel förbehållas specialiserade endokrinpatologer. Om denna stratifikation är önskvärd från klinikernas sida rekommenderas de att skicka fallet på eftergranskning.

Cellarrangemanget inom en PTC kan vara synnerligen varierande, inte bara från en tumör till 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 en fokal follikulär eller solid arkitektur, vilket understryker kärnmorfologins betydelse för klassifikationen.

Papillära strukturer är i sig inte ett tecken på malignitet. De förekommer även i benigna förändringar av olika slag. Kärnmorfologin är avgörande för cancerdiagnosen. Ett undantag är den så kallade kolumnärcell-varianten av PTC (se nedan) som kan sakna de klassiska kärnfårorna och pseudoinklusionerna. I dessa fall kan immunhistokemisk analys avseende CDX2 vara av värde, eftersom 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 riskklassificering enligt TNM används storleken på den största tumörhärden med tillägget (m) för multifokal.

Den senaste WHO-klassifikationen från 2022 uppmärksammar följande subtyper av PTC:

- papillär tyreoidacancer, klassisk typ
- infiltrativ follikulär variant
- tall cell
- kolumnärcell
- hobnail
- solid
- diffust skleroserande
- Warthin-like
- onkocytär/oxyfil
- invasiv avkapslad follikulär variant av papillär tyreoidacancer.

Av dessa subtyper ses ett antal med uttalat sämre långtidsprognos (tall cell-PTC, hobnail-PTC, diffust skleroserande PTC), medan den invasiva avkapslade follikulära varianten av PTC anses uppvisa bättre prognos.

Nytt i WHO 2022 är att man separerar infiltrativ follikulär variant av PTC från invasiv avkapslad follikulär variant av PTC. Även om tumörerna delar ett kriterium, predominant follikulär växt, så uppvisar den infiltrativa varianten tydliga kärnförändringar, BRAF-liknande genetik samt en diffus infiltration av angränsande vävnad. Dessa tumörer sprider sig främst lymfogen till regionala lymfkörtlar. Detta ska jämföras med den invasiva avkapslade follikulära varianten av PTC, som uppvisar mer diskreta kärnförändringar, en tydlig avkapsling (med invasion) samt RAS-liknande genetik. Denna sistnämnda entitet sprider sig främst hematogen, och bär således stora morfologiska och genetiska likheter med follikulär tyreoidacancer. Graden av invasivitet subtypas på samma sätt som vid follikulär tyreoidacancer (se nedan).

Ur klinisk synvinkel är det även viktigt att känna till förekomsten av diffust avgränsade tumörer med inflammation (främst diffust skleroserande PTC) som simulerar kronisk lymfocytär tyreoidit samt makrofollikulära tumörer som simulerar follikelnodös sjukdom.

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

Precis som för follikulär tyreoidacancer och onkocytär tyreoidacancer så måste ”differentierad högggradig tyreoidacancer” (diskuteras nedan) uteslutas genom mitosräkning samt negering av nekros innan PTC-diagnosen kan ställas.

### 12.3.3 Follikulär tyreoidacancer (FTC)

Follikulär tyreoidacancer (FTC) är en väldifferentierad, predominant follikulärt arrangerad tumör, som visar tecken på invasivitet och saknar den kärnmorfologi som är utmärkande för PTC.

Fastslagen invasivitet kräver att tumören i fråga antingen 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 follikulärt tyreoidadenom. Enligt vissa studier finns det ett tilläggsvärde när det gäller proliferationsanalys uppmätt via immunhistokemisk

analys av Ki-67-index, där FTC oftast har högre proliferationsstal än adenom, men överlappet är stort. I framtiden kommer förmodligen molekylärgenetiska tilläggsanalyser att vara av värde vid särskiljandet av dessa två tumörformer, men underlaget är i dagsläget för begränsat för att kunna ge några säkra rekommendationer. En markör som visat sig lovande är *TERT*-promotormutationer, som uppvisar hög specificitet (men låg sensitivitet) för FTC i jämförande studier med follikulära tyreoidadenom.

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, och patologen bör vara frikostig med nedsnittning i nivå vid osäkerheter i bedömningen avseende invasivitet. När det gäller större tumörer finns det systematiska studier som visar att man i de flesta fall fångar belägg för malignitet genom att undersöka 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 slumpmässig inbäddning av ett stort antal tumörskivor.

WHO-klassifikationen från 2022 stödjer histologisk subindelning av FTC beroende på omfattningen av invasiviteten:

- Minimalinvasiv: Ett eller flera kapselgenombrott, men ingen kärlinvasion.
- Avkapslad angioinvasiv: Kärlinvasiv tumör utan eller med enstaka kapselgenombrott.
- Brett infiltrerande/widely invasive: Extensiva kapselgenombrott och kärlinvasion, ofta med extratyreoidal extension.

Ovanliga subtyper av FTC inkluderar den makrofollikulära varianten samt FTC med klarcellig morfologi eller signetringscellsmorfologi. Om man överväger dessa entiteter vid den histopatologiska bedömningen rekommenderas utförlig immunhistokemi för att utesluta differentialdiagnostiska överväganden, samt eftergranskning via endokrinpatolog.

### 12.3.4 Onkocytär tyreoidacancer

För att definieras som en onkocytär tyreoidacancer ska mer än 75 % av tumörcellerna visa onkocytär differentiering. Fenotypen tros uppstå på grund av en ackumulering av mitokondrier, och tumörformen uppvisar inte sällan mutationer i just mitokondriellt DNA. Tumören ska inte uppvisa kärnförändringar, och diagnosen erhålls efter histologiskt påvisad invasivitet på

samma sätt som för FTC. Subindelning i minimalinvasiv, avkapslad angioinvasiv och brett infiltrerande/widely invasive onkocytär tyreoidacancer ska utföras även för denna tumörform. Hematogen spridning är relativt vanlig, och fjärrmetastaser ses hos 15–27 % av patienterna redan vid diagnos.

I den senaste WHO-klassifikationen anges fyra tumörtyper som inte räknas som cancer men inte heller som renodlat benigna (s.k. borderline-lesioner).

- Hyaliniserad trabekulär tumör:  
En follikelcellsderiverad tumör med trabekulär växt, hyalint stroma och kärnförändringar som vid PTC. Drivs av fusioner mellan *PAX8::GLIS3* och *PAX8::GLIS1*. Endast enstaka fall har givit upphov till metastaser.
- Follikulär tumör med oklar 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 det finns en osäkerhet avseende tumörcellernas relation till dessa strukturer. Det får inte finnas några 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 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.
- Väldifferentierad tumör med oklar malignitetspotential:  
En väldifferentierad tumör som har tveksamt förhållande mot omgivande kapsel och kärl, där kärnorna till viss del påminner om papillär cancer utan att diagnosen PTC säkert kan ställas. Diagnosen bör i första hand förbehållas erfarna endokrinpatologer med tillgång till molekylärgenetiska analyser.
- Icke-invasiv follikulär sköldkörtelneoplasi med papillärliknande kärnor (NIFTP):  
En lesion där kapselinvasion eller kärlinvasion har uteslutits helt och som består till mer än 99 procent av follikelmönster, saknar psammomkorn och har partiellt eller fullständigt utvecklade papillärliknande kärnor. Begreppet ”nuclear score” kan med fördel användas i detta avseende, där poäng ges för förstörade, 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, hög mitosaktivitet ( $\geq 3$  mitoser/10 HPF) och *BRAF*-mutation V600E.

Inför MDK bör en van endokrinpatolog eftergranska borderline-lesioner. Uppföljning av patienter med dessa tumörer sker efter regional MDK-rekommendation. Patienter med någon av dessa tumörer handläggs vanligtvis enligt samma princip som papillär mikrocancer (PTC pT1aN0). Patienterna ska primärregistreras i kvalitetsregistret för epidemiologisk uppföljning.

### 12.3.5 Medullär tyreoideacancer (MTC)

Medullär tyreoideacancer (MTC) är en malign tumör ursprungen från C-cellerna. I nästan alla fall kan diagnosen verifieras genom immunfärgning av kalcitonin. Vid dedifferentierad tumör med lågt innehåll av kalcitonin talar immunreaktivitet för kromogranin A, synaptofysin och CEA i en tyreoideatumör starkt för MTC. Amyloidinlagring är vanlig men inte nödvändig för diagnosen. TTF1-immunhistokemi rekommenderas även för att differentiera mot paratyreoideatumörer och paragangliom, som uppvisar kromogranin A-reaktivitet. Notera att PAX8-färgning kan vara helt negativ om man använder monoklonal antikropp. RET-drivna MTC-tumörer har två typer av mutationer: RET-mutation och pointmutation.

Frågan om det finns en infiltration av tumörceller eller inte kan vara ytterst svårbedömd i en tidig fas av den canceromvandling som utvecklas från C-cellshyperplasi hos bärare av konstitutionell *RET*-mutation som kan ge upphov till MEN 2. 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 en mångfasetterad 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.

Enligt WHO 2022 rekommenderas att MTC klassificeras som antingen låg- eller höggradig, där höggradiga MTC har ett eller flera av följande kriterier

uppfyllda: tumörnekros, 5 mitoser per 2 mm<sup>2</sup> samt ett Ki-67-index  $\geq 5$  %.

Patienter med höggradig MTC uppvisar ökad risk för spridning och en kortare sjukdomsspecifik överlevnad.

### 12.3.6 Höggradig follikelcellsderiverad tyreoidacancer

WHO 2022 listar två separata entiteter under paraplytermen ”höggradig follikelcellsderiverad tyreoidacancer”, nämligen ”låg differentierad tyreoidacancer” och ”differentierad höggradig tyreoidacancer”. Bägge entiteter representerar follikelcellsdifferentierade maligna tumörer som beteendemässigt intar en intermediär position mellan differentierad cancer och odifferentierad (anaplastisk) cancer. Tumörgruppen är morfologiskt svår att klassificera men behandlas som den differentierade tumörgruppen. Cellulärt ses ofta förbluffande lite atypi i förhållande till tumörens aggressiva beteende.

#### 12.3.6.1 Låg differentierad tyreoidacancer

Denna tumörgrupp kan vara svårdefinierad och därför finns ett internationellt konsensusdokument (”Turinkriterierna”) utarbetat som ska följas [25]. Diagnosen förutsätter ett malignt växtsätt (växt genom tumörkapsel, kärlinvasion, metastaser eller extratyreoidal invasion) i förening med i huvudsak tre växtmönster (solitt, trabekulärt och insulärt). Därtill ska ett av kriterierna tumörnekros, mitosrikedom eller karaktäristisk kärnbild vara uppfyllda för att det ska gå att ställa diagnosen låg differentierad cancer [25]. Flertalet fall utgår från en befintlig DTC genom stegvis ökat antal mutationer. Inga PTC-relaterade kärnförändringar får förekomma.

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

#### 12.3.6.2 Differentierad höggradig tyreoidacancer (DHGTC)

En ny entitet i 2022 års WHO-klassifikation. Dessa tumörer är invasiva, höggradiga follikelcellsderiverade lesioner med tumörnekros och/eller  $> 5$  mitoser per 2 mm<sup>2</sup> som bibehåller sin differentierade form i form av de karaktäristiska arkitektoniska och/eller cytologiska egenskaperna hos papillär, follikulär eller onkocytär tyreoidacancer, såsom kärnförändringar (PTC) eller det follikulära växtmönstret (follikulär tyreoidacancer). Tumörformen uppvisar likartad prognos som låg differentierad tyreoidacancer och är därför kliniskt relevant att identifiera.

### 12.3.7 Anaplastisk tyreoidcancer (ATC)

Anaplastisk tyreoidcancer (ATC) är 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. Det beror på att lågt differentierade angiosarkom med solid växt kan vara cytotokeratinpositiva. De viktigaste differentialdiagnoserna vid odifferentierad cancer är primärt angiosarkom, primärt lymfom och metastas från till exempel lunga eller ÖNH.

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

Att fastställa ursprunget av en anaplastisk cancer till tyreoida 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.

ATC-diagnos kan ställas med finnålscytologi eller mellannålsbiopsi. Om FNAC visar misstanke om ATC rekommenderas mellannål för snabb analys av *BRAF*V600E-mutation i immunhistokemi samt NGS-analys (bred molekylärgenetisk karaktärisering). Baserad på dagens kunskapsläge rekommenderas i första hand mellannålsbiopsi som ger möjlighet till analys av behandlingsprediktiva markörer för ATC/lågt differentierad tyreoidcancer enligt följande prioritering:

1. Immunhistokemi med *BRAF* VE1-antikropp som har hög sensitivitet och specificitet för *BRAF*V600E-mutation, förekommande i 30–70 % av ATC [26].
2. IHC för PD-L1 (Programmed Death Ligand 1). 10–30 % av ATC-tumörer visar starkt membranuttryck av PD-L1 i tumörceller eller lymfocyter.
3. Riktad analys för *BRAF*-mutationer och *ALK/RET/NTRK*-fusioner, där de sistnämnda har låg prevalens i ATC/lågt differentierad tyreoidcancer men är av starkt behandlingsprediktivt värde. Molekyläranalys av MSI/MMR och TMB kan även vara av värde inför immunmodulerande

behandling. Högre TMB brukar ses i ATC/lågt differentierad tyreoidacancer än DTC.

4. TERT-promotormutationer förekommer i 40 % av ATC/lågt differentierad tyreoidacancer och det finns en stark koppling mellan frekvensen av TERT-mutationer och hög ålder vid diagnos, aggressiv histologisk typ samt hög återfallsrisk [27, 28].

### 12.3.8 Molekylärgenetiska tilläggsanalyser

Den traditionella histopatologin kompletteras idag i allt högre utsträckning av bred genomisk profilering som ett tillägg till patologens svarsrapport. I dagsläget är det tekniskt möjligt att få information om mutationsprofil och genuttryck via analys av befintligt formalinfixerat paraffinbäddat material. Därför behövs inte alltid tillgång till färskfrusen vävnad. Via kommersiellt tillgängliga plattformar kan vissa patologilaboratorier erbjuda tilläggsanalyser med bred genomisk profilering av värde även för patienter med tyreoidacancer. Analyser som kan vara av kliniskt värde inkluderar mutations- och fusionsgensanalys för riktade behandlingar (till exempel *BRAFV600E*, *RET*-mutation, *NTRK*-gensfusioner och *RET*-fusioner) samt även riktade analyser av mer prognostisk art (*TERT*-promotormutation). Panelen lämpar sig även utmärkt för att upptäcka mutationer i gener som kan predisponera för tyreoidacancer, till exempel *DICER1*, *RET*, *APC* och *PTEN* – men dessa analyser måste sedermera kompletteras med klinisk genetisk konsultation inklusive analys av germline-DNA. Vidare analys av MSI/MMR-status, TMB och PD-L1-uttryck kan hjälpa vid val av immunterapi i framtiden.



## KAPITEL 13

# Multidisciplinär konferens

Samtliga opererade patienter bör diskuteras på en multidisciplinär konferens (MDK) inför ställningstagande till postoperativ behandling och uppföljning.

Patienter med *kliniskt avancerad* tyreoideacancer bör också diskuteras preoperativt på en MDK inför beslut om behandling. Generellt gäller restriktivitet med behandling av patienter med WHO-performance mer än 2 (försakad av tyreoideacancer eller samsjuklighet) såvida inte behandlingen i sig har rimlig möjlighet att förbättra allmäntillståndet.

En MDK bör inbegripa följande specialister med särskild kompetens eller särskilt intresse:

- patolog, cytolog
- radiolog/nuklearmedicinare
- onkolog
- endokrinkirurg och/eller ÖNH-kirurg
- kontaktsjuksköterska

Tillgång till ett relevanta specialiteter ska finnas om behovet uppstår.

## KAPITEL 14

# Behandling av differentierad tyreoideacancer

Se även flödesschema i [avsnitt 2.2.1 Differentierad tyreoideacancer](#).

Med differentierad tyreoideacancer (DTC) avses PTC, FTC eller onkocytär tyreoideacancer. I riskvärdering enligt [tabell 3](#) ingår även differentierad höggradig tyreoideacancer och lågt differentierad tyreoideacancer.

### 14.1 Kirurgi

#### Rekommendationer

- Vid DTC > 4 cm, preoperativt misstänkt extratyreoidal växt, preoperativt fastställd lymfkörtelmetastasering eller fjärrmetastasering rekommenderas total tyreoidektomi (+++).
- Vid DTC > 1 cm och  $\leq 4$  cm, cN0, frånvaro av suspekta lesioner i kontralateral lob och utan misstanke om extratyreoidal växt kan initial operation vara antingen hemityreoidektomi eller total tyreoidektomi beroende på riskfaktorer (+++).
- Vid DTC  $\leq 1$  cm, cN0, frånvaro av suspekta lesioner i kontralateral lob och utan misstanke om extratyreoidal växt rekommenderas antingen aktiv exspektans eller hemityreoidektomi (+++).

Målet med den kirurgiska behandlingen är ett komplett kirurgiskt avlägsnande av primärtumören och metastatiska regionala lymfkörtlar med så låg sjuklighet som möjligt.

#### 14.1.1 Konferens

Samtliga opererade patienter (undantaget DTC T1aN0M0) ska diskuteras på MDK inför ställningstagande till postoperativ behandling och uppföljning.

Samtliga patienter med kliniskt avancerad tyreoidacancer ska diskuteras preoperativt på MDK inför beslut om behandling.

Se även [kapitel 13 Multidisciplinär konferens](#).

### 14.1.2 Kirurgisk handläggningsnivå

Kirurgisk behandling av tyreoidacancer förutsätter erfarenhet av såväl tyreoidakirurgi som lymfkörtelutrymning på halsen. Vissa patienter bör endast handläggas vid kirurgisk enhet med stor erfarenhet av cancerkirurgi och med tillgång till olika specialister på nivå C (kirurg, ÖNH, onkolog). 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 tyreoidacancerkirurgi förutsätts vara anslutna till det kirurgiska kvalitetsregistret (SQRTPA) och till det INCA-baserade nationella sköldkörtelcancerregistret.

### 14.1.3 Aktiv exspektans alternativt primär kirurgi

Svenska riktlinjer har tidigare rekommenderat kirurgi vid cytologiskt verifierad tyreoidacancer. Syftet har varit att tidigt behandla färdigt patienten och avsluta tumörkontroller om risken för återfall har bedömts som liten. Inför denna revidering har vi dock valt att betona vikten av delat ansvar för behandlingsbeslut mellan patient och läkare. Tumörer  $\leq 1$  cm är ofta asymtomatiska och ATA och ETA rekommenderar att dessa inte utreds med cytologi [15, 16] eftersom det bidrar till överdiagnostik, dvs. diagnostik av subklinisk cancer som inte kommer att ge symptom [29]. Vidare har studier från Japan visat att PTC  $\leq 1$  cm i frånvaro av vissa riskfaktorer sällan progredierar och att man därför kan avstå kirurgi förutsatt tillgång till lämplig uppföljning [30]. Vid PTC  $\leq 1$  cm (cT1aN0) utan tumorsuspekt förändring i kontralateral lob rekommenderas därför antingen aktiv exspektans alternativt hemityreoidectomi av aktuell lob. Faktorer som talar för aktiv exspektans är intratyreoidalt belägen lesion, inga misstänkta lymfkörtelmetastaser, inga cytologiska tecken på mer aggressiv tumörtyp samt tillgång till adekvat uppföljning. Om patienten bedöms vara lämplig för aktiv exspektans och själv föredrar detta rekommenderas ultraljud av tyreoida och cervikala lymfkörtlar först efter 6 månader och därefter var 12:e månad så länge det bedöms möjligt och meningsfullt. Vid storleksprogress  $\geq 3$  mm eller nytillkomna lymfkörtelmetastaser rekommenderas kirurgi [30].

#### 14.1.4 Primär tyreoidaoperation

Total tyreoidektomi har i tidigare vårdprogram varit rutin vid PTC > 1 cm och FTC > 2 cm. Detta grundade sig på registerstudier och retrospektiva studier som visat att total tyreoidektomi ger en något bättre överlevnad och lägre risk för återfall hos patienter med primärtumör mellan 1 och 4 cm [31-33]. Total tyreoidektomi möjliggör dessutom postoperativ behandling med radiojod vilket underlättar utvärdering av behandlingseffekt, dvs. bedömning av risk för återfall (se [avsnitt 14.6 Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt behandlingssvar av differentierad tyreoidacancer](#)). Senare studier har dock visat att patienter med låg risk för återfall (enligt kriterier nedan) har samma prognos oavsett omfattning av kirurgi (hemityreoidektomi eller total tyreoidektomi) [34-36], se [avsnitt 2.2 Behandlingsöversikter](#). Det innebär att omfattningen av det initiala kirurgiska ingreppet vid DTC ≤ 4 cm (DTC ≤ cT2N0) kan vara antingen hemityreoidektomi eller total tyreoidektomi förutsatt följande:

- Avsaknad av ärftlighet för tyreoidacancer.
- Avsaknad av exponering för joniserande strålning i barn- eller ungdom.
- Inga tecken till extratyreoidal växt.
- Klinisk undersökning och ultraljud ska varken ha påvisat ytterligare suspekta noduli i den kontralaterala loben eller metastassuspekta lymfkörtlar. Vid multifokalitet ligger diametern för största lesionen till grund för T-klassificering.
- Ingen misstanke om fjärrmetastasering.
- Ingen cytologisk misstanke om aggressiv tumörtyp.

Om hemityreoidektomi har genomförts rekommenderas kompletterande hemityreoidektomi till total tyreoidektomi i de fall PAD medför att tumören klassificeras som hög- eller intermediärrisk enligt [Tabell 3](#).

Syftet med kompletterande operation till total tyreoidektomi är att möjliggöra onkologisk behandling (oftast radiojodbehandling) med efterföljande förnyad dynamisk riskstratifiering, se [avsnitt 14.6 Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt behandlingssvar av differentierad tyreoidacancer](#).

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 MDK.

### 14.1.5 Central lymfkörtelutrymning (nivå VI)

#### Rekommendationer

- Central lymfkörtelutrymning bör utföras vid preoperativt påvisade centrala eller laterala lymfkörtelmetastaser (++++).
- Central lymfkörtelutrymning bör utföras vid PTC T3–T4 (++++).

Central lymfkörtelutrymning bör utföras vid påvisade lymfkörtelmetastaser i centrala kompartment. Lymfkörtelmetastaser kan vara svåra att upptäcka vid preoperativ ultraljudsundersökning. Vid intraoperativ misstanke om lymfkörtelmetastasering kan fryssnitt vara av värde.

Profylaktisk central lymfkörtelutrymning är kontroversiellt, och det saknas i nuläget vetenskapligt underlag för att utföra den rutinmässigt. Potentiella fördelar måste noggrant vägas mot riskerna, särskilt den ökade risken för hypoparatyreoidism [37]. Det finns ingen klar bevisad nytta när det gäller förbättrad överlevnad, och resultaten gällande risken för lokalt återfall är motsägelsefulla. Det saknas även konsensus kring valet av ipsilateral och bilateral utrymning. Profylaktisk lymfkörtelutrymning övervägs endast vid PTC som har lymfatisk spridning, till skillnad från FTC och onkocytär tyreoidcancer, vars spridning främst sker hematogent.

Majoriteten av tidigare studier är retrospektiva. En nyligen publicerad randomiserad studie från Sydkorea har inte visat någon signifikant skillnad i risk för lokalt återfall för PTC pT1–T2-tumörer vid total tyreoidektomi med eller utan central lymfkörtelutrymning och efterföljande radiojodbehandling [38]. Det pågår för närvarande en större randomiserad studie med liknande studiedesign [39]. För de flesta patienter med T1–T2-tumörer tycks rutinmässig profylaktisk central lymfkörtelutrymning inte ha någon betydande roll för stadiindelningen på PAD [39, 40].

Risken för centrala lymfkörtelmetastaser ökar vid större tumörer och vid laterala lymfkörtelmetastaser [41, 42]. Då risken för komplikationer vid reoperation ökar finns det således en logik i profylaktisk central lymfkörtelutrymning vid T3–T4-tumörer och vid lateral lymfkörtelmetastasering. Profylaktisk central lymfkörtelutrymning (nivå VI, se [bilaga 1 Anatomisk bild över lymfkörtelnivåer på halsen](#)) rekommenderas därför vid T3–T4-tumörer och vid lateral lymfkörtelmetastasering. Det saknas entydig evidens kring valet av profylaktisk ipsilateral eller bilateral utrymning [39, 43–45]. Mot bakgrund av detta och risken för permanent hypoparatyreoidism rekommenderas i första hand ipsilateral utrymning.

### 14.1.6 Modifierad radikal halslymfkörtelutrymning (nivå II–V)

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

### 14.1.7 Kompletterande tyreoidaoperation

Se [avsnitt 14.1.4 Primär tyreoidaoperation](#).

### 14.1.8 Kompletterande central lymfkörtelutrymning (nivå VI)

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

### 14.1.9 Kompletterande modifierad radikal halslymfkörtelutrymning (nivå II–V)

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

## 14.2 Radiojodbehandling

#### Rekommendationer

- Lågriskgrupp: ingen radiojodbehandling rekommenderas (+++)
- Intermediärriskgrupp: postop 1,1 GBq (+++). Vid aggressiv histologi enligt [Tabell 3](#), kan 3,7 GBq övervägas (++)
- Högriskgrupp: postop 3,7 GBq vid M0 eller 7,4 GBq vid M1 (++++)

## 14.2.1 Indikationer

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

- Postoperativ ablation, det vill säga elimination av eventuell kvarvarande sköldkörtelvävnad [46-48].
- Postoperativ (adjuvant) behandling av eventuell mikroskopisk sjukdom för att minska återfallsrisken [48, 49].
- Behandling av manifest sjukdom framför allt av fjärrmetastasering.

I enlighet med europeiska rekommendationer ges radiojod till högrisk- och intermediärriskgrupperna av DTC. Behandlingen bör ges inom 12 veckor efter avslutad kirurgisk behandling. För en utförlig beskrivning av riskgrupperna hänvisas till behandlingsöversikterna i [avsnitt 2.2.1 Differentierad tyreoidcancer](#). För praktiska rutiner rörande radiojodbehandlingen hänvisas till EANM:s riktlinjer [21].

### 14.2.1.1 Argument för radiojodbehandling

- Effektiv behandling av metastatisk sjukdom.
  - Elimination av mikroskopiska härdar kan leda till minskad återfallsfrekvens och möjligen minskad dödlighet.
  - Behandlingen underlättar tidig upptäckt av återfall baserat på S-Tg-analyser och  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -skintigrafi.
  - Skintigram baserat på given  $^{131}\text{I}$ -behandling kan avslöja tidigare odiagnostiserade metastaser.
  - Behandlingen medger reducerad dos tyroxin från fullständig suppression av TSH ( $< 0,1$  mU/L) till substitutionsbehandling för lågriskgruppen eller till mild TSH-suppression under 5 år för högriskgruppen ( $0,1\text{--}0,5$  mU/L) under förutsättning att S-Tg och S-Tg-Ak utfaller negativt och att det inte finns några andra tecken på återfall.
  - Behandlingen möjliggör förnyad individualiserad riskvärdering.

Mazzaferri et al. 1994 [50] visar i en retrospektiv studie ( $n = 940$ ,  $T > 15$  mm och/eller multifokal och/eller N1) med medianuppföljningstid 15,7 år att radiojod-behandling signifikant minskar återfallsrisk och sjukdomsrelaterad död. I intermediärriskgruppen rekommenderas (baserat på 2 randomiserade studier)  $^{131}\text{I}$ -behandling med en lägre aktivitetsmängd ( $1,1 \text{ GBq} = 30\text{mCi}$ ). Flera randomiserade studier har visat på liknande resultat vid ablation med  $1,1 \text{ GBq}$  som med  $3,7 \text{ GBq}$ . Exempelvis visade ESTIMABL1, en fas 3-studie

(n = 752, T1-2, N0-1, M0), att återfallsrisken var lika för de två olika aktivitetsnivåerna [51]. En liknande brittisk studie, HILO (n = 438, T1–T3, Nx, N0–N1, M0) visade på samma sätt liknande risk för återfall oavsett aktivitetsmängd [47]. En annan studie baserad på US National Cancer Database 1998–2006 visar att radiojodbehandling ger en förbättrad överlevnad för patienter med papillär tyreoideacancer T1-3, N0-1, M0 vid en medianuppföljningstid på 6 år [49]. Detta gällde både unga (< 45 år) och äldre patienter (> 65 år). Histologiskt aggressiva subgrupper av papillär cancer liksom Nx var exkluderade. Denna studie ger starkt stöd för postoperativ radiojodbehandling av gruppen papillär tyreoideacancer (T1–3, N0-1, M0). Även en prospektiv studie av papillär cancer T3, N1 med ablation 1,1 GBq och uppföljning i median nästan 6,5 år visar mycket god ablativ effekt och mycket få återfall [48].

En retrospektiv studie baserad på US National Cancer Database 2002–2012 ger starkt stöd för <sup>131</sup>I-behandling mot metastaserad PTC och FTC. Den visar signifikant förbättrad 5- och 10-årsöverlevnad hos patienter som fått <sup>131</sup>I-behandling jämfört med patienter som inte fått någon [52]. En annan retrospektiv studie baserad på SEER-data visar att <sup>131</sup>I-behandling förbättrar överlevnaden för högrisk, lokalt avancerad eller metastaserad PTC och metastaserad annan DTC [53].

#### **14.2.1.2 Argument för att inte ge radiojodbehandling till lågriskpatienter**

Återfallsrisken eller risken för persisterande sjukdom är låg (2–3 %) hos patienter med lågrisk tyreoideacancer. En retrospektiv Italiensk studie visade att 95 % av de patienter som inte fick radiojodbehandling (n = 290) hade Tg ≤ 1 vid medianuppföljning i 6 år jämfört med 99 % av patienter som fick radiojodbehandling (n = 495) vid en medianuppföljning i 5 år [54]. En retrospektiv studie från Mayokliniken [55] visade ingen skillnad i återfallsrisk för patienter i stadium I PTC vid 15 års uppföljning.

ESTIMABL2, en fransk fas 3-studie [56], visar att DTC-patienter (n = 776) i lågriskgrupp som genomgår total tyreoidektomi ± profylaktisk halslymfkörtelutrymning och inte erhållit radiojodbehandling under en 3-årsuppföljning inte haft fler sjukdomsrelaterade händelser jämfört gruppen som fått 1,1 GBq [56]. Det bekräftar nu uppdaterade data med 5-årskontroll [57] som visade att de flesta patienter inte drabbats av några sjukdomsrelaterade händelser i båda grupperna (94,5 % med radiojodbehandling vs 92,1 % utan radiojodbehandling). DTC med aggressiv histologi (tall cell, clear cell, kolumnar cell eller diffus skleroserande PTC eller lågt differentierad) exkluderades från studien.



## 14.2.2 Kontraindikationer

Absoluta:

- Graviditet eller amning, se [avsnitt 14.9 PTC och FTC hos den gravida patienten](#).

Relativa:

- Leukopeni ( $< 2 \times 10^9/L$ ) och/eller trombocytopeni ( $< 90 \times 10^9/L$ ), framför allt om hög aktivitet planeras (7,4 GBq). Behandlingen ska uppskjutas tills acceptabla prover.
- Nedsatt lungfunktion i kombination med förväntat högt upptag av  $^{131}I$  vid utbredd lungmetastasering.
- Neurologiska symtom eller skada, till exempel av metastaser i kotpelaren eller intraspinalt med risk för medullakompression, som kan förväntas förvärras av ödem förorsakade av  $^{131}I$ . Dessa risker kan reduceras genom samtidig steroidbehandling.

## 14.2.3 Praktiskt genomförande

### 14.2.3.1 TSH-stimulering

För att öka upptaget av jod i tyreoidavvävnad och tumörvävnad ges radiojodbehandling efter ökad stimulering med TSH. Det finns två olika strategier för att höja S-TSH.

#### 14.2.3.1.1 Utsättning av tyroxinsubstitution

Den tidigare använda metoden bygger på endogen TSH-ökning när patienten fick bli hypotyreatisk genom utsättande av tyroxinsubstitution i 4–5 veckor (se [bilaga 11 Protokoll TSH-stimulering utsättningsmetod för administrering av radiojodbehandling till patienter med differentierad tyreoidacancer](#)). Eftersom många patienter har svårt att tolerera denna hypotyreos, och eftersom den förlängda perioden med TSH-stegring kan innebära nackdelar för tumörsuppression, har denna strategi allt mer övergivits.

#### 14.2.3.1.2 Thyrogeninjektion

Se [bilaga 12 Protokoll för  \$^{131}I\$ -behandling med rhTSH-stimulering](#).

Den nu gängse behandlingen innebär att patienten får en intramuskulär injektion 0,9 mg rhTSH (rekombinant humant TSH) under två konsekutiva dagar och 24 timmar därefter får radiojod per oralt. Före injektionerna samt

behandlingsdagen (före given behandling) kontrolleras TSH, fT<sub>4</sub>, S-Tg och S-Tg-Ak. Dessa prover upprepas även postterapeutiskt. Denna metod har visat sig ge betydligt mindre besvär av hypotyreos samt resultera i en kortare residensid av radiojod i blodet och minskad helkroppsdos samtidigt som den ger en högre absorberad stråldos i kvarvarande tyreoidavävnad (= målorgan) [58]. Användandet av rhTSH är också positivt ur ett hälsoekonomiskt perspektiv.

#### **14.2.3.2 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 för barn [59]. Vid metastatisk sjukdom hos barn och ungdomar är erfarenheten för användande av rhTSH dock fortfarande begränsad.

#### **14.2.3.3 TSH-stimulering vid metastatisk sjukdom**

Stimulering med rhTSH inför radiojodbehandling vid metastatisk sjukdom har visat sig fungera väl både när det gäller upptag och effekt, även jämfört med endogen TSH-stimulering. Radiojodbehandling har ofta en god effekt på lymfkörtel-, lung- och mjukdelsmetastaser medan effekten är mer begränsad skelett- och CNS-metastaser.

#### **14.2.3.4 Intag av och exponering för jod**

Patienter ska undvika exponering för höga halter av jod inför planerad radiojodbehandling. Om patienten har varit utsatt för jodkontamination som blockerar jodupptaget i tyreoida (till exempel intravenös jodkontrast vid DT) uppskjuts planerad radiojodbehandling 6 veckor [22]. Före radiojodbehandling rekommenderas om möjligt låghaltig joddiet (50 µg/dygn) under 1 vecka, se [bilaga 6 Råd och information om kost inför radiojodbehandling](#). Om patienten står på amiodaron ska den bytas ut till ett annat antiarytmikaläkemedel och behandlingen uppskjuts 3–6 månader.

Behandlingen görs utan föregående diagnostisk <sup>131</sup>I-helkroppsundersökning för att undvika stuning (= reduktion av den terapeutiska aktiviteten efter genomförd diagnostisk undersökning). Om det trots detta finns behov av helkroppskintigrafi före eventuell behandling rekommenderas användande av <sup>123</sup>I (185 MBq administrerat intravenöst).

#### 14.2.3.5 Postterapeutisk <sup>131</sup>I-scintigrafi

En postterapeutisk helkroppsskintigram med planara bilder rekommenderas 3–7 dagar efter behandling för stadieindelning och för att hitta ev. tumörvävnad med radiojodupptag. För att få förbättrad uppfattning om lokalisation av suspekt upptag kompletteras med sidoprojektioner eller kombinerad SPECT-DT av hals-torax.

#### 14.2.4 Aktivitetsmängd

Vid lägre riskgrupper har 1,1 GBq visat samma ablativa effekt som 3,7 GBq . För intermediärriskgruppen rekommenderas antingen 1,1 eller 3,7 GBq, där högre aktiviteter är aktuellt för patienter med högriskhistologi (tall cell, hobnail, kolumnar cell, diffust skleroserande variant av PTC, samt DHGTC och lågt differentierad tyreoidacancer). Högre aktivitet av radiojod behövs för behandling av lokalt avancerad och/eller metastaserande differentierad tyreoidacancer (DTC) (5,6–7,4 GBq) för att maximera absorberad stråldos i tumörerna, dock om låg tumörbörda kan det räcka med 3,7–5,6 GBq [60]. Tätare uppföljning rekommenderas för högriskpatienter efter radiojodbehandling. Rekommenderade aktiviteter framgår av behandlingsöversikterna i [avsnitt 2.2.1 Differentierad tyreoidacancer](#).

Resultatet av ablationen utvärderas efter 6–9 månader.

**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 [61]. Papillär tyreoidacancer 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 rebehandling minst ett år, det vill säga 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 i stället från en dosplanering baserad på absorberad stråldos till blodet för behandling av barn med metastaserad sjukdom.

**För patienter med njursvikt** rekommenderas försiktighet vid administrering av empiriska aktiviteter av radiojod 3,7–7,4 GBq då det kan ge upphov till höga helkroppsdoser [15].

#### 14.2.4.1 Radioaktivitetsmängd vid lungmetastaser

Aktivitet per behandlingstillfälle bör vanligen vara 7,4 GBq. Patienter med jodupptagande lungmetastaser kan ibland botas med radiojod, framför allt vid liten tumörbörda med diffus utsädd hos unga patienter. Vid behandling av kvarstående metastaser ges upprepad behandling så länge patienten har nytta av den. Flertalet remissioner sker vid en kumulativ aktivitet som understiger 22 GBq. Vid högre kumulativ aktivitet måste en individuell värdering ske med bedömning av vinst mot risk. Behandlingen ges var 6–12:e månad under de första två åren och därefter med längre intervall [62].

#### 14.2.4.2 Aktivitetsmängd vid skelettmetastaser

Aktivitet per behandlingstillfälle bör vanligen vara 3,7–7,4 GBq radiojod. Kompletta remissioner är ovanliga eftersom den absorberade stråldosen ofta är otillräcklig (< 20 Gy). Det är dock ofta 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 > 7,4 GBq /behandlingstillfälle). I dessa fall rekommenderas en dosplanering för att stråldoserna till benmärg och lunga inte ska bli för höga, se [avsnitt 14.2.5 Dosplanering](#).

### 14.2.5 Dosplanering

Behandling med aktiviteter upp till 7,4 GBq per behandlingstillfälle ges vanligen utan dosplanering. Vid högre aktivitet är dosplanering obligatoriskt, eftersom given aktivitet begränsas av maximalt acceptabel absorberad stråldos till blodet, vilken är 2,0 Gy. Vid dosplanering är det viktigt att undvika stuning, det vill säga att en given radioisotop för dosplanering eller diagnostik medför ett försämrat upptag vid efterföljande radiojodbehandling.

### 14.2.6 Risker och biverkningar med radiojod

#### 14.2.6.1 Akuta biverkningar

- Illamående och kräkningar
- Sialoadenit (spottkörtelinflammation)
- Tyreoidit
- Tyreotoxikos
- Smak- och luktförändring
- Övergående hypospermi
- Benmärgdepression

Om en större mängd tyreoidavävnad finns kvar finns det en risk för strålinducerad tyreoidit med ödembildning samt i sällsynta fall en strålinducerad tyreotoxikos. Till äldre patienter bör man i dessa fall även ta hänsyn till risken för rhTSH-inducerad hypertyreos. Steroidbehandling efter radiojodbehandling kan övervägas vid tecken till tyreoidit eller tumörsvullnad.

Frikostigt med vätskeintag och täta blåstömningar minskar ackumulering av höga stråldoser i urinblåsan. Det saknas evidens för att ge generella rekommendationer för salivstimulerande medel för att förebygga muntorrhet.

#### **14.2.6.2 Möjliga sena biverkningar vid upprepade behandlingar**

- Muntorrhet
- Lakrimal dysfunktion
- Benmärgdepression
- Sekundär malignitet (< 1 %)
- Lungfibros (< 1 %)
- Kronisk hypospermi/azoospermi
- Nedsatt fertilitet
- Tidigt klimakterium

Det finns en signifikant ökad risk för leukemier och sekundära maligniteter när patienter har behandlats med höga kumulativa aktiviteter av radiojod. Risken tycks vara korrelerad till den kumulativt givna aktiviteten. Genom användandet av rhTSH kommer helkroppsdoserna vid en given aktivitet att minska [58], och därmed rimligen även risken för andra maligniteter.

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

Vid långtidsuppföljning av barn behandlade med ablationsdoser har man inte kunnat påvisa någon ökad frekvens av infertilitet eller missbildningar hos deras avkomma. Vid höga kumulativa aktiviteter finns det en infertilitetsrisk hos både män och kvinnor, varför infrysning av spermier respektive ägg bör övervägas vid fertilitetsönskan. Äggstockarna kan påverkas av upprepad radiojodbehandling och leda till tidigt klimakterium [63].

### 14.2.7 Utvärdering av behandlingseffekt efter given <sup>131</sup>I-behandling och uppföljning

Se [avsnitt 14.6 Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt behandlingssvar av differentierad tyreoidacancer](#).

## 14.3 Extern strålbehandling

### Rekommendationer

- Adjuvant extern strålbehandling bör övervägas vid makroskopiskt icke radikal operation om reoperation inte är möjlig (++)
- Vid symptomgivande skelettmetastaser (frakturrisik, neurologiska komplikationer) ska kirurgi ± strålbehandling övervägas (+++)
- Precisionsstrålbehandling kan övervägas vid enstaka progredierande lung-, lever- eller CNS metastaser (++)
- När tumörvävnaden bedöms vara jodkänslig bör radiojodbehandlingen ges före extern strålbehandling (++)

För patienter med differentierad tyreoidacancer är den vanligaste indikationen för extern strålbehandling palliation av kirurgisk icke-resektabel lokoregional sjukdom eller symptomgivande fjärrmetastaser som är radiojodrefraktära.

För patienter med lokalt avancerad differentierad tyreoidacancer är indikationen för postoperativ lokoregional strålbehandling omdiskuterad eftersom det saknas randomiserade kontrollerade studier. Evidensen för vilka undergrupper av tyreoidacancerpatienter som har nytta av postoperativ lokoregional extern strålbehandling är svag, eftersom det baseras i huvudsak på retrospektiva studier och klinisk erfarenhet. De patienter där extern lokoregional strålbehandling övervägs bör därför diskuteras på MDK där chansen till förbättrad lokal kontroll får vägas mot risken för strålrelaterade biverkningar.

### 14.3.1 Postoperativ extern lokoregional strålbehandling vid lokalt avancerad differentierad tyreoidacancer

Vid makroskopiskt icke-radikalt opererad tumör som inkluderar infiltration i vitala strukturer (till exempel struphuvudet, luft- eller matstrupen eller större blodkärl) bör postoperativ extern strålbehandling övervägas som tillägg till radiojodbehandling [64, 65].

Denna grupp löper stor risk för återfall om radikal kirurgi inte är möjlig. Tillägg av extern strålbehandling till denna grupp patienter har i flera retrospektiva studier visat förbättrad lokal kontroll [66].

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 som är associerade med hög återfallsrisk [67, 68]. Tillägg av extern strålbehandling till radiojodbehandling till denna grupp patienter där inte reoperation är möjlig kan minska risken för lokala återfall jämfört med om enbart radiojodbehandling ges [63, 69-71].

I en retrospektiv kohortstudie på T4a-tumörer med utbredd invasiv växt var 5 års lokoregional kontroll i gruppen med tillägg av extern strålbehandling till radiojodbehandling 52 % jämfört med 43 % i gruppen som enbart fick radiojodbehandling. Ålder och invasiv tumörväxt i esofagus var oberoende faktorer för dålig prognos i denna studie [68].

En systematisk översikt och metaanalys av 9 studier från 2004–2019 jämför lokoregional återfallsfri överlevnad och total överlevnad mellan patienter med DTC med hög återfallsrisk som genomgått kurativt syftande kirurgi och radiojod enbart och patienter som fått tilläggsbehandling med extern strålbehandling lokoregionalt. Tillägg med extern strålbehandling visar en förbättrad lokoregional kontroll. 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 total överlevnad kunde dock påvisas mellan grupperna [72].

Vid radikalt opererad differentierad tyreoidacancer med lymfkörtelmetastaser ges postoperativ behandling med radiojod för att behandla misstänkt mikroskopisk resttumör. Postoperativ extern strålbehandling är inte indicerad för denna patientgrupp [15, 67].

När tumörvävnaden bedöms ackumulera jod kan båda behandlingarna kombineras och radiojod 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 mukosit, vilket kan försvåra isoleringen vid radiojodbehandlingen.

För barn och ungdomar < 18 år ges extern strålbehandling enbart i undantagsfall på grund av risken för betydande behandlingsinducerad sjuklighet (till exempel tillväxtrubbningar).

### 14.3.2 Behandlingsdos, fraktionering och volymer

Differentierad tyreoideacancer har en måttlig strålkänslighet. De dosnivåer som rekommenderas är liknande de som rekommenderas vid övrig huvud- och halscancer [67].

Lymfatisk spridning från tyreoideacancer skiljer sig från övriga huvud- och 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 [73].

Targetvolymer definieras enligt International Commission on Radiation Unit; gross tumor volume (GTV), clinical target volume (CTV) och planning target volume (PTV), se [Tabell 12 Targetvolymer för extern strålbehandling](#) [74].

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 lymfkörtelmetastasering, resultat av lymfkörtelutrymning, kvarvarande lymfkörtlar och jodupptag vid postterapeutisk skintigrafi. Operationsärr behöver inte inkluderas i targetvolymen. Risken för sena strålrelaterade biverkningar måste vägas mot risken för inoperabla lokoregionala återfall. Nedan beskrivna targetvolymer och dosnivåer kan användas som ett stöd vid definition av target- och dosplanering.



**Tabell 12. Targetvolymen för extern strålbehandling**

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

I avancerade fall med makroskopiskt utbredd resttumör inkluderas hela tyreoideabädden, lymfkörtlar hals/fossa supraclavicularis bilateralt, samt övre mediastinum till trakeas bifurkation. Denna targetvolymens storlek är dock förknippad med hög sjuklighet 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 tyreoideacancer samt medullär tyreoideacancer eftersom 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 per fraktion vid kurativt syftande behandling. Vid mindre behandlingsvolymen och vid palliativ behandling kan högre doser per fraktion (hypofraktionering) övervägas.

Simultant integrerad boost-teknik (SIB-teknik) kan användas på samma sätt som vid kurativ strålbehandling av exempelvis huvud- och halscancer.

### 14.3.3 Strålbehandlingstekniker

Extern lokoregional strålbehandling vid tyreoidacancer 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 dosäckning i PTV [66, 75].

### 14.3.4 Biverkningar vid extern strålbehandling

Vanliga akuta biverkningar vid lokoregional strålbehandling av tyreoidacancer är slemhinneinflammation i munhålan, svalget och matstrupen, muntorrhet, sväljningssvårigheter, nutritionssvårigheter, viktnedgång, hudrodnad och fatigue (trötthet). Förekomst av halslymfödem efter strålbehandling mot halsen vid tyreoidacancer är mycket ovanligt.

Sena biverkningar uppstår vid fibros och atrofi (förtvining) av strålbehandlad vävnad. Detta kan leda till bestående muntorrhet och sväljningssvårigheter (dysfagi), hud- och muskelatrofi, röstproblem och förträngningar i matstrupen, luftstrupen och halspulsådern. Profylaktisk träning för halsmuskulatur är viktigt vid förekomst av problem med nackrörlighet och i dessa fall rekommenderas remiss till fysioterapeut. Dietistkontakt bör etableras vid behov vid dysfagi och logopedkontakt vid röstproblem. Sena biverkningar av allvarlig grad förekommer numera relativt sällan vid 3D-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, underkälskörtlar, munhåla, struphuvud, bakre svalgväggsmuskulatur och matstrupe. Dosnivåer och kriterier för normalvävnadstolerans är desamma som vid strålbehandling av övrig huvud- och halscancer.

### 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

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

Vid påvisad fjärrmetastasering vägs lokal kontroll och sjuklighet gentemot prognos. Behandlingsvolym, doser och fraktioneringsmönster anpassas därefter.

Vid oligometastatisk sjukdom kan kirurgi följt av strålbehandling, åtminstone för lesioner i extremiteter, rekommenderas alternativt precisionsstrålbehandling övervägas.

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

Se även [avsnitt 14.8 Åtgärder vid misstänkt eller påvisat återfall](#).

## 14.4 Systembehandling utöver radiojod

### Rekommendationer

- TSH-suppression  $< 0,1$  mIE/L (+++).
- Lenvatinib (förstahandsval) eller sorafenib (andrahandsval) bör övervägas vid jodrefraktär sjukdom (++++)
- Kabozantinib övervägs efter sjukdomsprogression på lenvatinib eller sorafenib (+++).
- Användning av NTRK-hämmare (entrektinib, larotrektinib) kan övervägas för patienter med tumörer som uttrycker en NTRK-genfusion och som har fått all etablerad behandling (+++).
- Denosumabbehandling bör övervägas om lytiska skelettmetastaser (+++).

Patient med avancerad sjukdom som inte längre är tillgänglig för kirurgi eller radiojodbehandling bör övervägas för annan systembehandling

Om sjukdomen progredierar och ger symtom, eller bedöms ge symtom inom en snar framtid, bör patienten erbjudas behandling med tyrosinkinashämmare, Cytostatikabehandling har en mycket liten roll vid behandling av differentierad tyreoidcancer.

### 14.4.1 Tyrosinkinashämmare

Under senare år har olika molekylärt riktade behandlingar börjat användas. Dessa kan klassificeras efter funktion, antingen genom att de hämmar specifika processer i cellsignaleringen och/eller angiogenes eller genom att de stimulerar till redifferentiering och därmed möjliggör radiojodbehandling.

Tyrosinkinashämmare (TKI) är lovande för såväl generaliserad MTC som PTC, FTC och lågt differentierad tyreoidacancer som inte (längre) kan behandlas med radiojod.

För att en patient ska vara aktuell för TKI vid differentierad tyreoidacancer, ska följande kriterier vara uppfyllda:

- Det ska finnas en tydligt progredierande sjukdom radiologiskt.
- Sjukdomen ska vara jodrefraktär och behandlingen ska förväntas minska kliniska symtom eller förebygga symtom som i annat fall skulle ge sig till känna inom kort tid.

Dessutom bör patienten ha ett gott allmäntillstånd (WHO PS ≤ 2) för att ha nytta av behandlingen. Vid valet av TKI i det individuella fallet bör man också ta hänsyn till preparatens biverkningsprofil som skiljer sig något åt.

Dosjusteringar på grund av toxicitet blir ofta nödvändiga under de första månaderna vilket kräver tät kontakt med patienten och en god följsamhet.

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 allvarlig samsjuklighet. TKI bör koncentreras till onkologiska kliniker på universitetssjukhus (nivå C) eller hos erfaren specialist på centrallasarett/länssjukhus med onkologiklinik (nivå B) efter beslut på MDK, 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.

#### 14.4.1.1 Multiriktade tyrosinkinashämmare (MKI)

För progredierande metastaserande eller lokalt avancerad PTC, FTC och lågt differentierad tyreoidacancer är två preparat godkända sedan tidigare; sorafenib (Nexavar) [76] och lenvatinib (Lenvima) [77], varav den senare rekommenderas som förstahandsval på grund av bättre visad effekt. Dessa preparat räknas till multikinashämmare. Det innebär att de har flera olika

effekter både på cellnivå och på nybildningen av blodkärl. Sorafenib och lenvatinib delar samma proteinreceptorer förutom tyrosinkinashämning av RAF, inklusive BRAF-V600E i sorafenib och FGFR i lenvatinib.

Som andra linjens TKI är kabozantenib (Cabometyx) nu godkänd för jodrefraktära DTC som tidigare behandlats med lenvatinib eller sorafenib, baserat på data från COSMIC-311-studien [78]. De vanligaste biverkningarna av MKI:er är hypertension, fatigue, viktnedgång, diarréer, blödning och hudutslag. Utöver dessa läkemedel har patienter behandlats med ett flertal olika TKI:er inom kliniska fas 2-studier med goda resultat, men inget av dessa är godkända på denna indikation [22].

#### **14.4.1.2 Selektiva RET-hämmare**

En selektiv RET-hämmare, selperkatinib (Retsevmo), har nyligen godkänts för behandling av RET-fusionspositiv differentierad tyreoideacancer (10–20 % uttrycker positivitet) efter behandlingssvikt eller betydande biverkningar på given multikinashämmare [79]. Läkemedlet saknar dock subvention.

#### **14.4.1.3 NTRK-hämmare**

Larotrekatinib (Vitakvi) och entrectinib (Rozlytrek) är två registrerade läkemedel för tumörer som uttrycker NTRK-genfusionsproteiner [80, 81]. 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 tyreoideacancer (n = 30) som hittills är behandlade med larotrekatinib, ses en hög andel partiella remissioner och total respons (78 %) [81] och i Startrk-2-studien (n = 13) visas total respons hos 54 % av de patienter som behandlats med entrectinib [80].

#### **14.4.1.4 BRAF/MEK-hämmare**

Kombinationen BRAF/MEK-hämmare [dabrafenib \(Tafinlar\)](#)/[trametinib \(Mekinist\)](#) är godkänd av FDA för behandling av solida tumörer med BRAFV600E-mutation [82, 83]. Det har visat lovande resultat med BRAF-inriktade behandlingar för patienter med BRAFV600E-muterad avancerad DTC [82], men användning av dessa läkemedel har inte godkänts av EMA.

### **14.4.2 Redifferentiering**

Flera tidig fas-studier har visat goda resultat av behandling med BRAF-hämmare eller MEK-hämmare som singelbehandling, eller i kombination, vid BRAF-muterade tumörer, för att stimulera till redifferentiering och därmed

möjliggöra (förnyad) radiojodbehandling [85-88]. Det krävs dock fler studier inom detta område, det saknas idag godkända indikationer.

### 14.4.3 Immuncheckpointhämmare

Immunterapi genom så kallade checkpointhämmare inkluderar behandling med PD-L1/PD-1 (programmerad dödscellsreceptor-ligand 1, programmerad död ligand 1)-hämmare ([pembrolizumab](#) [89], nivolumab, durvalumab) och CTLA-4 (cytotoxiskt lymfocytantigen 4)-antikropp (ipilimumab, tremelimumab). Pembrolizumab är FDA-godkänt för alla solida tumörer med hög TMB eller MSI-H/dMMR-tumörer som senare linje. En mindre andel FTC uttrycker MSI-H/dMMR (2,5 %) [90], dock saknas det godkänd rekommendation av EMA för pembrolizumab för TMB-H-tumörer.

Det pågår flera prospektiva fas 2-studier som visar fördelar med checkpointhämmare som singelbehandling [89] eller i kombination med en MKI (lenvatinib) (ATLEP trial, [91] eller dubbel immunterapi [92] för patienter med PD-L1-positiv avancerad DTC. Det krävs dock fler studier inom detta område, det saknas idag godkända indikationer.

## 14.5 Hormonbehandling vid differentierad tyreoidacancer

### Rekommendationer

- Livslång levotyroxinbehandling efter tyreoidektomi (++++).
- Levotyroxinbehandling efter tyreoidektomi (++++)
  - ges för att undvika hypotyreos
  - kan ges som substitutionsbehandling (TSH = inom normalt referensvärde), mild suppressionsbehandling (TSH = 0,1–0,5 mIE/L) eller fullständig suppressionsbehandling (TSH < 0,1 mIE/L).
- Behandling med levotyroxin individualiseras (+++).
- TSH kontrolleras regelbunden för dosjustering för att undvika över- och underbehandling eller behandlingsrelaterade långtidskomplikationer (+++).

### 14.5.1 Hormonell suppressionsbehandling

Bakgrunden till och syftet med suppressionsbehandling vid differentierad tyreoidacancer är att cancerceller vanligtvis uttrycker TSH-receptorer på cellytan, och deras tillväxt kan stimuleras av TSH. Målet med

suppressionsbehandlingen är att hämma TSH-sekretionen och teoretiskt sett minska risken för tumörtillväxt. Det vetenskapliga underlaget för suppressionsbehandling är begränsat. Vid implementering av suppressionsbehandling bör man därför överväga potentiella fördelar och risker samt ta hänsyn till eventuella biverkningar.

Vid suppressionsbehandling bör man sträva efter  $TSH \leq 0,1$  mIE/L. Det är inte visat att prognosen förbättras om TSH pressas ytterligare ( $\leq 0,05$  mIE/L).  $TSH < 0,02$  har visat klart förhöjd kardiovaskulär risk. Om patienten anses vara i fullständig remission vid uppföljning kan suppressionsbehandling ändras till substitutionsbehandling. Tidpunkten för denna övergång bör baseras på initial riskgruppstillhörighet för cancersjukdomen, resultatet av den förnyade individualiserade riskvärderingen samt kardiovaskulär risk (se [avsnitt 14.5.3 Rekommendationer efter 5 års tyroxinbehandling](#) och [avsnitt 14.6 Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt behandlingssvar av differentierad tyreoidacancer](#)).

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.

Trijodtyronin-behandling (T3-behandling) ingår inte i suppressionsbehandling och dess värde vid substitutionsbehandling är inte klart visat.

Hos gravida med kvarvarande sjukdom 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.

#### **14.5.1.1 Biverkningar av suppressionsbehandling**

##### **14.5.1.1.1 Kardiovaskulära effekter vid fullständig suppressionsbehandling**

###### **Rekommendationer**

- 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 15 Rekommendationer för TSH-nivå efter 5 års tyroxinbehandling](#), det vill

såga > 5 år, i avsnitt [14.5.3 Rekommendationer efter 5 års tyroxinbehandling](#)) (+++).

- Övergång från fullständig suppressionsbehandling till mild suppressionsbehandling minskar sannolikt risken för kardiovaskulära och andra komplikationer (++).

Vid fullständig suppressionsbehandling med tyroxin har patienten bilden av en biokemisk subklinisk hypertyreos (TSH < 0,1 mIE/L, normala perifera tyreoidahormoner) eller ibland lindrig hypertyreos. Subklinisk hypertyreos är associerad med ökad hjärtfrekvens, förmaksarytmier, diastolisk dysfunktion, minskad arbetsförmåga och vid långtidsbehandling ökad vänsterkammarmassa. Personer 60 år eller äldre med lågt TSH har en trefaldigt ökad risk för förmaksflimmer under en tioårsperiod jämfört med personer 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 [26, 93].

En långtidsstudie av differentierad tyreoidacancer visade nyligen en förhöjd dödlighet (3,3 x) och framför allt en klart ökad risk för kardiovaskulär död (4,4 x) jämfört med en kohort av ålders- och könsmatchad population från samma region [94]. Man kunde också visa att graden TSH-suppression var prediktiv för dödlighet i hjärt-kärlsjukdom även efter korrektion för ålder, kön och specifika faktorer för kardiovaskulär dödlighet. Hög serumnivå av fT4 är associerad med negativa kardiovaskulära effekter i **alla** åldersgrupper.

#### **14.5.1.1.2 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 gjort en retrospektiv uppföljning av 569 kvinnor (medianålder  $48 \pm 14$  år) med ”låg- eller intermediärrisk tyreoidacancer” (enligt ATA:s klassifikation), som behandlats med tyroxin i median 6,5 år. Studien jämförde 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 suppresserade gruppen. Däremot sågs inte någon ökad risk för återfall i den icke-supprimerade gruppen [95]. 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 (+++).



## 14.5.2 Praktisk tillämpning

Prover för tyreoidestatus ska tas tidigast 8 timmar efter intag av tyroxin. Postoperativt insätts tyroxin initialt i suppressionsdos till  $TSH \leq 0,1$  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. Föreskrivning av tyroxin baserad på varierande dosering under veckan kan användas, men bör inte vara förstahandsmetod då det kan leda till försämrad följsamhet. När TSH-suppression är uppnådd fortsätter patienten med denna tyroxindos. fT4 och TSH kontrolleras var 6:e till 12:e månad.

För lågrisk DTC rekommenderas substitutionsbehandling vid behov. Flera internationella vårdprogram rekommenderar TSH i det lägre normala referensintervallet (TSH 0,5–2 mIE/L) för denna grupp [15, 22, 65]. Det saknas enhetliga data som visar att detta minskar risken för återfall [96–98]. Hypotyreos bör dock undvikas.

För intermediärrisk och högrisk differentierad tyreoidacancer rekommenderas fullständig suppressionsbehandling första året efter operation, fram till förnyad individuell riskbedömning. Data om nyttan med suppressionsbehandling är dock begränsade, framför allt för intermediärriskgruppen [95, 99, 100]. Vid kvarvarande strukturell sjukdom finns det data som tydligt stödjer fortsatt fullständig suppressionsbehandling [101, 102].

Vid utmärkt behandlingssvar 9–12 månader efter operation är återfallsrisken låg och dessa patienter kan sättas över på substitutionsbehandling [103]. Vid inkomplett biokemiskt svar och oklart svar är kunskapen om nyttan med suppressionsbehandling begränsad. Många patienter kommer att gå i spontan remission inom 5–10 år, medan en något större andel utvecklar stigande Tg eller strukturellt återfall.

Mild suppressionsbehandling (TSH 0,1–0,5 mIE/L) rekommenderas till patienter med biokemiskt inkomplett och oklart behandlingssvar. Fullständig suppressionsbehandling rekommenderas vid strukturellt inkomplett behandlingssvar, dvs. synlig kvarvarande strukturell sjukdom. Dessa rekommendationer gäller såvida det inte föreligger kardiovaskulära risker med behandlingen (se [avsnitt 14.5.3 Rekommendationer efter 5 års tyroxinbehandling](#)).

För många patienter fungerar substitution eller suppression med levotyroxin väl. För vissa når dock inte välbefinnandet och måendet upp till samma nivå som före tyreoidektomin och levotyroxinbehandlingen. Behandlande läkare

bör i dessa fall överväga en minskning av suppressionen efter en risk-/nyttabedömning utifrån patientens symtomatologi och cancers karaktäristik. Detta särskilt då det vetenskapliga stödet gällande TSH-suppressionens nytta är bristande.

Det rådande evidensläget gällande substitution med andra läkemedel (liothyronin) eller biologiska extrakt är bristande och ger inte tillräckligt vetenskapligt stöd för att generellt rekommendera detta [74, 104].

I undantagsfall, där patienten varit adekvat supprimerad under ett år och bedöms återfallsfri men fortfarande inte mår bra med substitution med enbart levotyroxin, kan ett försök med liothyronin-substitution övervägas. Det bör då göras i samråd med endokrinolog.

**Tabell 13. Behandling med tyroxin från operation till förnyad individuell riskbedömning**

| Lågrisk DTC     | Intermediärrisk DTC     | Högrisk DTC             |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| Substitution vb | Fullständig suppression | Fullständig suppression |

**Tabell 14. Behandling efter förnyad individuell riskbedömning**

| Utmärkt behandlingssvar | Oklart behandlingssvar | Inkomplett biokemiskt behandlingssvar | Inkomplett strukturellt behandlingssvar |
|-------------------------|------------------------|---------------------------------------|---|
| Substitution            | Mild suppression       | Mild suppression                      | Fullständig suppression                 |

### 14.5.3 Rekommendationer efter 5 års tyroxinbehandling

**Tabell 15. Rekommendationer för TSH-nivå efter 5 års tyroxinbehandling**

| Behandlingssvar              | Utmärkt behandlings-svar | Oklart behandlings-svar | Biokemiskt inkomplett behandlings-svar | Strukturellt inkomplett behandlingssvar |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------|--|---|
| Risk med tyroxin-behandling: |                          |                         |  |   |
| Minimal*                     | Ingen TSH-suppression    | Mild TSH-suppression    | Mild 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, osteoporos (framför allt kvinnor). Om minimal eller moderat beroende på riskfaktorernas grad och antal.

\*\* Genomgången kardiovaskulär händelse; uttalad hjärtinkompensation, tidigare frakturer [95]. Frakturrisken kan dock reduceras genom förebyggande osteoporosbehandling.

Målnivåer för TSH vid långvarig tyroxinbehandling (> 5 år) relaterade till uppnått behandlingssvar och risker med TSH-suppressionsbehandling, framför allt 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 inom referensintervallet.

- TSH-nivåer < 0,05 bör undvikas på grund av ökad risk för kardiovaskulära händelser utan ytterligare behandlingseffekt.

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

**Definitioner av behandlingssvar:** Se [avsnitt 14.6 Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt behandlingssvar av differentierad tyreoideacancer](#).

## 14.6 Förnyad individualiserad riskvärdering utifrån primärt behandlingssvar av differentierad tyreoideacancer

Patienter som genomgått total tyreoidektomi med eller utan radiojodbehandling ska 6–9 månader efter avslutad primärbehandling göra en förnyad individuell riskvärdering.

### 14.6.1 Förnyad initial och senare riskvärdering

Riskvärdering görs för att utvärdera behandlingssvaret och risken för återfall. I den förnyade individuella riskvärderingen ingår ultraljudsundersökning av halsen, inklusive regionala lymfkörtlar, och bestämning av tyreoglobulin i serum (S-Tg). Basalt S-Tg eller stimulerat S-Tg kan mätas. Vid tillgång till högkänslig Tg-analys är stimulerat Tg inte nödvändigt att ta [\[105-108\]](#). TSH-stimulering ökar basala Tg-nivåer 5–10 gånger.

Beroende på ultraljudsfynd och S-Tg kategoriseras patienterna i följande grupper: 1) utmärkt behandlingssvar, 2) inkomplett biokemiskt behandlingssvar, 3) inkomplett strukturellt behandlingssvar och 4) oklart behandlingssvar. Detta styr den fortsatta uppföljningen och behandlingen.

**Tabell 16. Förnyad initial och senare riskvärdering**

| Kategori                                       | Definition   |
|--|--|
| <b>Utmärkt behandlingssvar</b>                 | Normalt ultraljud<br>Basalt S-Tg < 0,2 µg/L<br><i>eller</i><br>Stimulerat S-Tg < 1µg/L<br>Avsaknad av S-Tg-Ak  |
| <b>Inkomplett biokemiskt behandlingssvar</b>   | Normalt ultraljud<br>Basalt S-Tg ≥ 1 µg/L<br><i>eller</i><br>Stimulerat S-Tg ≥ 10 µg/L<br>Stigande S-Tg-Ak   |
| <b>Inkomplett strukturellt behandlingssvar</b> | Kvarvarande strukturell sjukdom<br>Oavsett basalt S-Tg eller stimulerat S-Tg   |
| <b>Oklart behandlingssvar</b>                  | Ospecifika fynd på ultraljud<br>Svagt upptag i tyreoidabädden på skintigrafi<br>Basalt S-Tg 0,2–1 µg/L<br>Stimulerat S-Tg mätbart men < 10 µg/L<br>Stabila eller sjunkande S-Tg-Ak |

Efter den initiala riskvärderingen utförs fortsatta riskvärderingar som relateras till behandlingssvaret och indelas enligt ovan.

Samtidig bedömning av antikroppar mot serum tyreoglobulin (S-Tg-Ak) är obligatorisk, eftersom dessa antikroppar kan störa Tg-analysen och orsaka falskt negativa resultat. S-Tg ska därför endast tolkas i frånvaro av S-Tg-Ak. S-Tg-Ak förekommer hos ungefär 10 % av befolkningen och upp emot 25 % av patienterna med PTC och FTC.

Efter total tyreoidektomi och <sup>131</sup>I-behandling bör S-Tg-nivåerna vara < 1 µg/L vid rhTSH-stimulering. Under den första uppföljningen ska S-Tg mätas var 6–12:e månad. För högriskpatienter kan tätare S-Tg-mätningar vara lämpliga. <sup>18</sup>FDG-PET-DT ska övervägas för högriskpatienter med DTC med förhöjt S-Tg > 10 µg/L och negativ radiojod-skint. Patienter med förekomst av S-Tg-Ak har falskt för låga S-Tg-nivåer. Detta är ett kliniskt viktigt problem

eftersom S-Tg-Ak finns hos 25 % av alla patienter med differentierad tyreoidacancer. Vid förekomst av Tg-Ak utförs även <sup>123</sup>I helkroppsskintigrafi.

#### **14.6.1.1 Utmärkt behandlingssvar**

Patienter med utmärkt behandlingssvar har inga biokemiska tecken på återfall, inga S-Tg-Ak och normalt ultraljud. Patienter med lågrisk och intermediärrisk DTC med utmärkt behandlingssvar har låg risk för återfall och cancerkontrollerna kan avslutas ett år efter kirurgin [[103](#), [109](#), [110](#)]. Substitutionsbehandling rekommenderas och patienterna ska remitteras för fortsatta kontroller avseende detta till primärvården.

Patienter med högrisk DTC har i enstaka studier visat sig ha högre risk för återfall även vid utmärkt behandlingssvar. Dessa patienter ska följas årligen i 5 år med basalt högkänsligt S-Tg alternativt stimulerat S-Tg och S-Tg-Ak. Vid utmärkt behandlingssvar är ultraljud inte nödvändigt. Vid fortsatt utmärkt behandlingssvar kan cancerkontrollerna avslutas efter 5 år. Substitutionsbehandling rekommenderas och efter avslutade cancerkontroller ska patienterna remitteras till primärvården för fortsatta kontroller avseende detta.

#### **14.6.1.2 Inkomplett biokemiskt behandlingssvar**

Patienter med inkomplett biokemiskt behandlingssvar har inga synliga tecken på kvarvarande strukturell sjukdom, men förhöjda nivåer av S-Tg. I denna kategori hamnar även patienter med stigande nivåer av S-Tg-Ak. En del av dessa patienter utvecklar strukturell sjukdom, medan andra behåller ett inkomplett biokemiskt behandlingssvar eller övergår till utmärkt behandlingssvar över tid [[111-113](#)]. Vid stigande S-Tg eller S-Tg-Ak bör vidare utredning övervägas. Om ultraljud är negativt men den kliniska misstanken på återfall är hög bör FDG-PET eller skintigrafi göras.

Vid inkomplett biokemiskt och oklart behandlingssvar rekommenderas fortsatt mild suppression (TSH 0,1–0,5 mIE/L) med tyroxin och årlig kontroll av stimulerat S-Tg, alternativt högkänsligt S-Tg, och S-Tg-Ak. Hos de patienter som utvecklar utmärkt behandlingssvar under uppföljning rekommenderas övergång till substitutionsbehandling med tyroxin och utremittering till primärvården utan aktiv canceruppföljning. Vid stabilt s-Tg tas beslut om att avsluta kontroller på MDK. Om stigande Tg- eller anti-Tg-ak bör ytterligare undersökningar och/eller ytterligare radiojodbehandling övervägas.

#### 14.6.1.3 Inkomplett strukturellt behandlingssvar

Patienter med inkomplett strukturellt behandlingssvar har påvisbar kvarvarande strukturell sjukdom. Majoriteten av dessa patienter kommer att vara kvar i denna kategori trots ytterligare behandling (kirurgi, radiojod, annan onkologisk behandling).

Vid inkomplett strukturellt behandlingssvar ska patienterna ha fortsatt fullständig suppression. Det krävs starka skäl (se [Tabell 15 Rekommendationer för TSH-nivå efter 5 års tyroxinbehandling](#)) för att minska från fullständig suppression och patienterna bör aktivt övervakas med S-Tg, S-Tg-Ak och ultraljud av halsen årligen.

#### 14.6.1.4 Oklart behandlingssvar

Patienter med oklart behandlingssvar har diskret förhöjda S-Tg-värden, stabila eller sjunkande S-Tg-Ak, ospecifika fynd på ultraljud eller svagt upptag i tyreoidabädden på skintigrafi. En del av dessa patienter utvecklar strukturell sjukdom, men risken är mindre jämfört med patienter med inkomplett biokemiskt behandlingssvar. Patienterna bör följas på samma vis som de med inkomplett biokemiskt behandlingssvar.

### 14.6.2 Tyreoglobulin

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 fin nålspunktion 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 tyreoidacancer, både follikulär och papillär, uppvisar en ökning av S-Tg. Metastaser av differentierad tyreoidacancer 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 följa sjukdomsförloppet efter behandling för tyreoidacancer (undantag MTC) [[6](#), [65](#), [114-116](#)].

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 degraderat Tg

till cirkulationen. Vid suppressionsbehandling med tyroxin, där TSH-frisättningen undertrycks, sjunker S-Tg påtagligt. Efter total tyreoidektomi eller radiojodbehandling där all tyreoidavvävnad avlägsnats eller destruerats så sjunker Tg i blodet till omätbara nivåer. Halveringstiden för Tg i cirkulationen är 2–4 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 patienten. 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 ( $CV < 20 \%$ )  $\geq 1 \mu\text{g/L}$  har under senare år börjat ersättas med metoder med lägre funktionell känslighet, några med en funktionell känslighet så låg som  $0,1 \mu\text{g/L}$  [117-120].

Tg-koncentrationen under pågående suppressionsbehandling med nedpressat TSH avspeglar eventuell kvarvarande tumörvävnad. Förändringar i tumörvävnad följs därför säkrast genom bestämning av S-Tg under suppressionsbehandling. Efter utsatt suppressionsbehandling kommer den uppmätta S-Tg-koncentrationen att avspegla både mängden kvarvarande tumörvävnad 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 tillfredsställande TSH-stimulering ( $\text{TSH} > 30 \text{ mIE/L}$ ) för att med bestämning av S-Tg få en säker bedömning av eventuellt kvarvarande tumörvävnad.

Tyreoglobulinantikroppar (Tg-Ak) i blodet, som förekommer hos cirka 25 % av patienterna med tyreoidacancer, 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 mätningen av S-Tg. Med nuvarande metodik för bestämning av S-Tg, som nästan uteslutande är immunometrisk, ger eventuell interferens på grund av 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 i stället 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 [117-121].

Liksom för bestämning av S-Tg finns det metodskillnader vid bestämning av S-Tg-Ak trots standardisering mot den internationella referenspreparationen 65/93. 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 att det ändå finns. 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.

#### **14.6.2.1 Tolkning av tyreoglobulin och föreslagna gränser för åtgärder**

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

S-Tg i nivåer i intervallet 2–10 µg/L efter lyckad <sup>131</sup>I-ablation av resterande sköldkörtelvävnad beror i det stora flertalet fall på lymfkörtelmetastaser. Det är viktigare att se på trenden än på ett enskilt 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 <sup>131</sup>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.

## **14.7 Uppföljning efter hemityreoidektomi**

Risken för återfall, antingen i den kvarvarande loben eller i cervikala lymfkörtlar, är låg. Beroende på primärtumörens storlek och histologisk typ anges denna risk till enskilda till några procent [122]. Få studier har undersökt värdet av ultraljud efter hemityreoidektomi [122]. Risken att kontralaterala noduli utvecklas till cancer anges dock vara låg. Risken att små väldifferentierade cancertumörer i den kvarvarande loben utvecklas till allvarlig cancer är också låg [123].

Nyare studier har inte visat någon skillnad i återfallsrisk beroende på TSH-nivå [96, 98].

Några [124] men inte alla [125, 126] studier har angett att tyreoglobulin kan användas vid uppföljning efter hemityreoidektomi. Mätning av Tg bedöms svårtolkat efter hemityreoidektomi och rekommenderas därför inte rutinmässigt på patienter som genomgått hemityreoidektomi.

Eftersom denna patientgrupp tidigare har behandlats med total tyreoidektomi och riskbedömningen bland annat kräver subtypning av PTC, vilket inte tidigare har genomförts rutinmässigt vid alla sjukhus, rekommenderas klinisk uppföljning med ultraljud det första och tredje året efter kirurgi. Om inga tecken på kvarvarande sjukdom uppvisas kan patienterna avslutas och remitteras till primärvården efter det tredje året. Patienterna bör få substitutionsbehandling vid behov.

## 14.8 Åtgärder vid misstänkt eller påvisat återfall

- Om positiv lymfkörtelmetastas: kirurgi [127].
- Om suspekt lokalt återfall: skopi av luft- och matstrupen inför reoperation och/eller extern strålbehandling.
- Om positivt S-Tg utan påvisat regionalt eller lokalt återfall: behandling med postterapeutiskt  $^{131}\text{I}$ -skintigram. Vid suspekt  $^{131}\text{I}$ -upptag på planart skintigram rekommenderas komplettering med SPECT-DT vid samma undersökningstillfälle. FDG-PET i kombination med DT utförs vid misstänkt de-differentiering eller vid histopatologiskt lägre differentiering.

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

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 [avsnitt 14.2 Radiojodbehandling](#).

Vid metastasering där varken kirurgi eller radiojodbehandling är möjligt ska medicinsk systembehandling övervägas. I [avsnitt 14.8 Åtgärder vid misstänkt eller påvisat återfall](#) ges några exempel på behandlingar som kan vara aktuella.

### 14.8.1 Lungmetastaser

Vid endobronkiell tumörväxt:

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

Vid utifrån kommande kompression:

- Extern strålbehandling
- Silikonstentar
- Täckta metallstentar

### 14.8.2 Lymfkörtelmetastaser

- Etanolinjektion via ultraljud [[128](#)].

### 14.8.3 Skelettmastaser

- Extern strålbehandling av symtomgivande metastaser rekommenderas, fraktionerat 8 Gy x 1 i första hand. Dosen kan upprepas. Patient med medullakompression vars förväntade livslängd är > 6 månader rekommenderas längre fraktioneringsschema (4 Gy fraktioner till 20 Gy. Om den förväntade överlevnaden är kort kan 8 Gy x 1 övervägas.
- Skelettförstärkande behandling: Bisfosfonater alternativt Rank-ligand-hämmare, kombinerat med kalcium-vitamin D3 för att minska eventuella skelettrelaterade händelser övervägs i minst 2 år. Kontroll av tandstatus rekommenderas inför start av behandling med benresorptionshämmare för att minska risken för osteoporos [[22](#)].

#### 14.8.4 Lever- eller CNS-metastaser

Resektion eller ablation av singelmetastas kan övervägas för sjukdomskontroll [22]. Om CNS oligometastas > 4 cm rekommenderas kirurgi i första hand. Postoperativt kan strålbehandling tilläggas mot operationsområde: 6 Gy x 5.

Om ej kirurgiskt åtgärdbart kan alternativt precisionsstrålbehandling ges upp till 3 CNS-metastaser, exempel på dosering:

- 1 metastas < 2 cm: 20 Gy x 1, 2–3 cm: 9 Gy x 3, 3–4 cm: 8–9 Gy x 3–4 = 27–32 Gy
- 2–3 metastaser < 3 cm: 20 Gy x 1, > 3 cm: 9 Gy x 3, > 4 cm: 7–9 Gy x 3–4 = 21–32 Gy

Om sjukdomen progredierar och ger symtom, eller bedöms ge symtom inom en snar framtid, och om lokala behandlingar inte längre bedöms vara effektiva, kan patienten erbjudas behandling med tyrosinkinashämmare, se [avsnitt 14.4.1 Tyrosinkinashämmare](#).

### 14.9 PTC och FTC hos den gravida patienten

#### 14.9.1 Förekomst

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

#### 14.9.2 Utredning

En gravid kvinna med en knöl i tyreoida ska utredas på det sätt som beskrivs i [kapitel 11 Diagnostik](#), med en klinisk bedömning som inkluderar ärftlighet för tyreoidasjukdomar, MEN 2 och familjär kolonpolypos, ultraljud av halsen, nålbiopsi och TSH-funktionsprov. Tolkningen av tyreoidaprov hos gravida bör diskuteras med endokrinolog. Denna utredning innebär ingen risk att påverka graviditetsförloppet.

Tyreoidaskintigrafi är kontraindicerad hos gravida.

#### 14.9.3 Kirurgisk behandling

Gravida patienter med en klart misstänkt eller verifierad tyreoidacancer 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 ( $> 50\%$  volymökning,  $> 20\%$  i diameter i två dimensioner) rekommenderas kirurgi. Operation av tyreoidacancer 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 tyreoidacancer 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.

#### 14.9.4 Radiojodbehandling

$^{131}\text{I}$ -behandling är kontraindicerad under pågående graviditet eller amning. Om  $^{131}\text{I}$ -behandling har getts till en gravid kvinna föreligger indikation för abort. Om graviditet inte helt kan uteslutas trots negativt graviditetstest (U-hCG (remsa)), rekommenderas S-hCG, eventuellt kompletterat med ultraljudsundersökning. Tidsaspekten avseende när  $^{131}\text{I}$ -behandling kan och ska ges efter graviditet är individualiserad och bedöms vid specialiserad onkologiklinik. Efter att ha fått behandling bör kvinnan undvika graviditet i 6–12 månader. Värt att notera är att amningen ska vara avslutad minst 6–8 veckor innan  $^{131}\text{I}$ -behandling. En diagnostisk  $^{123}\text{I}$ -skintigrafi kan övervägas efter att ha avslutat amning för att utesluta bröstupptag som kan motivera uppskjutande av behandlingen.

#### 14.9.5 Extern strålbehandling

Extern strålbehandling av differentierad tyreoidacancer är kontraindicerad vid graviditet.

#### 14.9.6 Uppföljning

Uppföljning sker enligt respektive cancerform.

## 14.10 Graviditet hos nyligen radiojodbehandlad patient

Såväl kvinnor som män bör avstå från fortplantning under 6–12 månader efter behandling, ATA guidelines 2015 [15], eftersom äggceller och spermier kan påverkas negativt av  $^{131}\text{I}$ -behandling. De bör också uppmärksammas på att det kan bli ytterligare  $^{131}\text{I}$ -behandlingar, varför de åtminstone bör vänta tills de har fått resultatet av behandlingen (det vill säga i 6–9 månader). Man har inte påvisat någon ökad risk för spontan abort, för tidig födsel eller kongenitala missbildningar vid graviditet mer än 6 månader efter  $^{131}\text{I}$ -behandling [129].

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  $^{131}\text{I}$ , varför möjligheten att frysa ägg bör övervägas om patienten vill fortsätta vara fertil. Motsvarande erbjudande bör finnas för män att frysa spermier.

American Thyroid Association (ATA) har publicerat riktlinjer för handläggning av tyreoidafunktionsrubbningar i anslutning till graviditet [130].

## 14.11 PTC och FTC hos barn och unga vuxna

### 14.11.1 Förekomst

Det är ovanligt med knölar i tyreoida hos barn (1–1,5 %). Däremot är en knöl i tyreoida 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 tyreoida. 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 hos barn än hos vuxna [61].

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 av tyreoidacancer hos personer  $\leq 19$  år i Sverige år 2016–2023 var i medeltal 9 nyupptäckta fall per år (av i medeltal 626 nyupptäckta fall årligen under samma period). Gruppen 15–19 åringar har tre gånger fler fall än övriga barn. I samma grupp ser man även en viss övervikt i andelen flickor (4.25:1), jämfört med den yngre gruppen där könsfördelningen är 3:1 [131].

### 14.11.2 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 tyreoida 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 tyreoidacancer.

### 14.11.3 Utredning

Alla knölar i tyreoida 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 hela tyreoida, 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 III var 28 % hos barn jämfört med 5–15 % hos vuxna och risken vid Bethesda IV var 58 % jämfört med 15–30 % hos vuxna. Därför bör man ändå starkt överväga kirurgi även vid negativa fynd för malignitet.

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

### 14.11.4 Kirurgi

Kirurgin vid konstaterad malignitet (PTC) bör vara total tyreoidectomi. 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).

### 14.11.5 Radiojodbehandling

Behandlingsrekommendationer för barn och unga vuxna finns i [avsnitt 14.2 Radiojodbehandling](#).

### 14.11.6 Extern strålbehandling

Extern strålbehandling ges endast i undantagsfall, se [avsnitt 14.3 Extern strålbehandling](#).

### 14.11.7 Uppföljning

Uppföljningen styrs av tumörtyp och metastaseringsmönster. Den måste vara individualiserad i hög grad och bör ske vid särskilda specialistcentrum som är vana att handlägga tyreoidcancer samt har pediatrik endokrinologisk expertis.

## 14.12 Behandling av avancerad tyreoidcancer

Extratyroidal växt och cT3b–T4a/T4b-tumörer samt högriskgrupp enligt [Tabell 3 Definition av riskstratifiering av differentierad tyreoidcancer](#) i behandlingsöversikt [avsnitt 2.2.1 Differentierad tyreoidcancer](#) är prediktor för återfallsrisk och har sämre överlevnad. Extratyroidal sjukdom förekommer i 13–15 % av PTC. Enligt konsensus i American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and International Thyroid Oncology Group (AHNS ITOG) 2022 definieras avancerad tyreoidcancer enligt nedan [\[84\]](#):

- Bulky, invasiv eller icke-resektabel primär tumör/lokoregional sjukdom.
- Fjärrmetastaserad sjukdom inklusive mediastinal sjukdom.
- All anaplastisk tyreoidcancer.

Det finns begränsade data om R0-resektion vid lokalt avancerad sjukdom [\[132\]](#). Preoperativ behandling kan underlätta kirurgi för att uppnå R0-resektion [\[84, 133\]](#) och behandlingsprinciperna följer behandlingsöversikten i [avsnitt 2.2.3 Anaplastisk tyreoidcancer \(ATC\)](#) och [avsnitt 14.3.1 Postoperativ extern lokoregional strålbehandling vid lokalt avancerad differentierad tyreoidcancer](#). Patienter med avancerad tyreoidcancer bör diskuteras preoperativt på en MDK, se [kapitel 13 Multidisiplinär konferens](#).



## KAPITEL 15

# Behandling av medullär tyreoidcancer

Se även behandlingsöversikt i [avsnitt 2.2.2 Medullär tyreoidcancer \(MTC\)](#).

### 15.1 Diagnostik

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

#### 15.1.1 FNAC

FNAC har mer än 90 % sensitivitet vid palpabel och lättåtkomlig tumör. Immunhistokemisk analys av kalcitonin på aspiratet är diagnostiskt. Ursköljning av fin nålsinstrumentariet med 1 ml koksalt följt av mätning av kalcitonin ökar träffsäkerheten ytterligare [134].

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

#### 15.1.2 S-kalcitonin

Diagnostisk princip:

1. Palpabel tumör vid MTC = förhöjt basalt S-kalcitonin.
2. Tumör < 5 mm kan ha normalt basalt S-kalcitonin.

Falskt positiv S-kalcitoninförhöjning förekommer men föranleder sällan diagnostiska problem. Det kan ses vid andra endokrina tumörer (ö-cellstumörer, karcinoider, småcellig bronkialcancer), njursvikt, kronisk tyreoidit, Pagets sjukdom och laboratorieinterferens. Vid dessa tillstånd ger provokationstest i regel inte den karaktäristiska markanta stegringen i S-kalcitonin. Kalcitonin 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 kalcitonin 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. Vid stor tumörvolym och höga kalcitoninnivåer kan patienten ha diarré som debutsymtom. Diagnosen ställs på förhöjd kalcitoninnivå och finnålspunktion med cytologi.

#### 15.1.4.1 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 [avsnitt 15.2.1 Feokromocytom vid MEN 2](#)).
- CEA (av värde för den postoperativa uppföljningen).
- Joniserat kalcium och S-PTH (med syfte på eventuell hyperparatyreoidism)
- Ultraljudsundersökning av lokala lymfkörtelstationer.

Vid misstanke om generaliserad sjukdom [[19](#), [135](#), [136](#)] definierat som extensiv lymfkörtelsjukdom på halsen, S-kalcitonin över 500 pg/ml (146 pmol/ml) eller andra tecken på fjärrmetastaser:

- DT hals-torax.
- DT lever i trefas alt. MRT lever.
- Axial MRT skelett kan övervägas.
- Alternativt eller i komplement kan man överväga <sup>68</sup>DOTATOC-PET-DT.
- <sup>18</sup>F-FDG-PET-DT är vanligtvis inte indicerat p.g.a. sämre sensitivitet.

## 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 [137].

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. MEN 2B 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 molekyलगenetisk 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 till 100 % i olika släkter. Feokromocytom utvecklas vanligen senare än MTC. Kliniskt har feokromocytom en klart letal potential genom sin produktion av katekolaminer, som kan ge arytmier och blodtryckssvängningar med risk för cerebrovasculära 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 förlösning 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.

### 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 och senare som utveckling av multipla tumörhårdar. 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 dödlighet.

### 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 diagnostiserad 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.
- Vid positiv(a) mutationsanalys(er) bör patienten opereras med profylaktisk total tyreoidektomi efter sedvanlig preoperativ utredning, se [avsnitt 15.1.4 Sporadisk cancer, preoperativ 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. 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 [avsnitt 15.4 Kirurgi vid ärftlig sjukdom](#). Vid risk för MEN 2B bör anlagstestningen ske så tidigt som möjligt.

### 15.2.7 Preimplantationsdiagnostik vid MEN 2

Patienter eller anlagsbärare med MEN 2 eller RET-mutation bör informeras om möjligheten till prenatal testning samt att det finns möjlighet till provrörsbefruktnings med preimplantationsdiagnostik.

## 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 kalcitoninvärde och tumörvolym. Det är därför viktigt att mäta S-kalcitoninnivå inför operation och reoperation. I fall med icke-resektabla fjärrmetastaser kan eller bör man begränsa ingreppet på halsen för att minska komplikationsrisken, eftersom ingreppet ändå inte kan bota sjukdomen [\[134\]](#).

### 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 hemityreoidektomi. Vid fall utan biokemiska eller radiologiska tecken på metastasering kan man avstå från kompletterande tyreoidektomi [134]. 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 hemityreoidektomi förutsatt att basalt kalcitonin är normalt. Eftersom man ogärna vill reoperera i centrala kompartment och risken för hypoparatyreoidism är obefintlig vid ensidig operation kan man överväga ipsilateral central utrymning vid sådan hemityreoidektomi.

### 15.3.4 Modifierad lateral lymfkörtelutrymning (nivå II–V)

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

Många förespråkar ipsilateral lateral utrymning vid MTC > T1 och vid högre kalcitoninnivåer även om preoperativ utredning inte påvisat några lymfkörtelmetastaser. Det finns även förespråkare för profylaktisk kontralateral lymfkörtelutrymning vid höga kalcitoninnivåer [134]. Det vetenskapliga underlaget för dessa strategier är dock litet [134].

## 15.4 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.

### 15.4.1 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 [137].

Kortfattat:

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

### 15.4.2 Central lymfkörtelutrymning

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

### 15.4.3 Modifierad lateral lymfkörtelutrymning (nivå II–V)

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

### 15.4.4 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 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 kan suturmarkeras.

## 15.5 Operation av återfall

Inför reoperation görs en noggrann utredning för stadieindelning av tumören inklusive mätning av S-kalcitonin. 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 [134].

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

## 15.6 Tyroxinsubstitution

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

## 15.7 Onkologisk behandling

### 15.7.1 Strålbehandling

#### Rekommendationer

- Postoperativ lokoregional strålbehandling kan övervägas för patienter med hög risk för recidiv (+)
- Extern strålbehandling mot metastaser kan övervägas som vid DTC (++) se [avsnitt 14.3 Extern strålbehandling](#).

Vid icke-radikal kirurgi kan postoperativ lokoregional strålbehandling övervägas till utvalda patienter med hög risk för lokoregionala återfall såsom utbredd lymfkörtelmetastasering, extratyreoidal utbredning, inväxt i luft- eller matstrupe och makroskopisk eller mikroskopisk resttumör. Postoperativ strålbehandling har i retrospektiva studier visat minskad risk för lokoregionala återfall, men har ingen signifikant påverkan på total överlevnad [138, 139].



Vid icke-resektabel tumör rekommenderas extern strålbehandling. Erfarenheter av denna är baserade på små retrospektiva studier. För behandlingsvolymen och stråldos, se [avsnitt 14.3 Extern strålbehandling](#).

Ablation av normal tyreoidavvävnad med radiojod är inte indicerad efter operation av MTC.

## 15.7.2 Systemisk behandling

### Rekommendationer

- Selperkatinib bör övervägas som förstahandsbehandling mot RET-muterad MTC (++++)
- Kabozantinib och vandetanib kan övervägas efter sjukdomsprogression på Selperkatinib (+++)
- Somatostatinanaloger och/eller exokrina pankreasenzymer kan prövas vid hormonella symtom eller vid höga kalcitoninnivåer (+)
- Bred genomisk profilering för mutationsinriktade behandlingar (+++) och kan användas inom kliniska prövningar (++)

Systemisk behandling vid metastaserande MTC 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.

### 15.7.2.1 Tyrosinkinashämmare

Ett antal nya läkemedel i denna grupp är under prövning. Särskilt intresse knyts till tyrosinkinashämmare med hög affinitet till RET.

På grund av långsam sjukdomsprogress bör insättning av tyrosinkinashämmare balanseras mellan en förväntad effekt på sjukdomsrelaterade symtom versus risken för biverkningar av dessa mediciner.

#### 15.7.2.1.1 RET-muterad tumör: Selektiv RET-hämmare

För patienter med RET-muterad avancerad medullär tyreoidacancer är första linjens behandling den selektiva RET-hämmaren [selperkatinib \(Retsevmo\)](#) indicerad baserad på data från LIBRETTO531-studien som visade förbättrad överlevnad och mindre biverkningar jämfört med multikinashämmare [140]. Läkemedlet ingår nu i högkostnadsskyddet och bör överväga som förstahandsbehandling.

Vanliga biverkningar av RET-hämmare är högt blodtryck, förhöjt ALAT/ASAT, diarré, muntorrhet och fatigue. Biverkningarna är mindre uttalade för denna selektiva RET-hämmare jämfört med multikinashämmare (vandetanib och kabozantinib).

#### **15.7.2.1.2 Multikinashämmare**

Multikinashämmarna kabozantinib ([Cometriq](#)) och vandetanib ([Caprelsa](#)) är godkända för behandling av vuxna med progressiv, icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoidacancer oberoende av RET-mutationsstatus [[141](#)], och kan övervägas efter behandlingssvikt eller betydande biverkningar på selperkatinib.

Vid ställningstagande till individuell behandling för patienter som är RET-mutationsnegativa, eller där status är inte känd, ska man beakta att nyttan av behandlingen kan vara lägre. Det finns ett antal biverkningar relaterade till dessa läkemedel såsom diarré, högt blodtryck, hudutslag, munsår, viktnedgång och sårläkningsproblem.

#### **15.7.2.1.3 NTRK-hämmare**

Användning av NTRK-hämmare ([entrectinib](#), [larotrectinib](#)) är godkänd för patienter med solida tumörer som uttrycker en NTRK-genfusion och som har fått all etablerad behandling [[80](#), [81](#)]. Förekomsten av NTRK-genfusion vid medullär tyreoidacancer är dock mycket låg.

#### **15.7.2.1.4 Övriga multikinashämmare**

I enskilda fall kan övriga antiangiogena multikinashämmare övervägas, t.ex. lenvatinib, sunitinib, sorafenib och everolimus, för patienter som har progredierat på behandling med vandetanib och kabozantinib.

### **15.7.2.2 Cytostatikabehandling**

Behandling med cytostatika är inte indicerat efter operation för MTC. Cytostatika kan prövas som palliativ behandling i vissa situationer vid högproliferativ MTC, framför allt vid intolerans av kinashämmare eller sjukdomsprogress efter försök med kinashämmare. Dakarbazinbaserade regimer såsom cyklofosfamid-vinkristin-dakarbazin kan föredras. Vid högre proliferation kan man prova kombinationen kapecitabin-temozolomid. Det finns studier som visar god behandlingsrespons vid NET (neuroendokrina tumörer) inkluderat MTC, och även fallstudier med metastaserad MTC visar bra behandlingseffekt [[142-144](#)].

### 15.7.2.3 Immunccheckpointhämmare

Singel checkpointhämmare har inte visat övertygande resultat vid behandling av medullär tyreoidacancer, däremot i kombination med en målinriktad behandling. I en prospektiv studie [92] presenterades lovande resultat och vältolererad kombination av durvalumab och tremelimumab vid medullär tyreoidacancer efter progress på vandetanib eller efter behandling med två tidigare TKI:er, men studien har inte publicerats i en peer-reviewed vetenskaplig tidskrift än [92]. Immunterapi rekommenderas inte för användning utanför kliniska prövningar.

## 15.8 Symtomatisk behandling

Vid svår diarré som bedöms bero på höga kalcitoninnivåer, eller vid hormonella symtom beroende på sekretion av andra peptidhormoner (exempelvis ACTH), bör somatostatinanaloger och/eller exokrina pankreasenzymer provas för att lindra symtomen.

## 15.9 Skelettförstärkande behandling

Intravenös bisfosfonat- eller denosumabbehandling bör övervägas för att förebygga skelett-relaterade händelser i fall det finns lytiska skelettmetastaser. Kompletterande tillskott av kalcium och vitamin D rekommenderas då dessa läkemedel kan associeras med svår hypokalcemi. Kontroll av tandstatus rekommenderas inför start av behandling med benresorptionshämmare för att minska risken för osteonekros [22].

## 15.10 Postoperativ uppföljning efter tyreoidektomi

### 15.10.1 PAD visar MTC

Cirka 2–3 månader postoperativt görs klinisk kontroll med basalt S-kalcitonin och CEA utöver rutin-lab.

Vid omätbara värden upprepas provtagningen var 6:e månad. När sjukdomen 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 kalcitoninnivåer avspeglar kvarvarande tumörvävnad 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 kalcitoninvärdets ökning (fördubblingshastigheten) kan användas i algoritmer för ställningstagande till onkologisk behandling.

Vid normalt S-kalcitonin samt CEA och negativ RET-analys kan tumörkontrollerna avslutas efter 10 år. Är S-kalcitonin omätbart postoperativt är risken för återfall mycket låg [\[137\]](#).

### 15.10.2 PAD är normalt eller visar C-cellshyperplasi

I fall där man utför profylaktisk tyreoidektomi och PAD visar normalt fynd eller C-cellshyperplasi bör man mäta basalt S-kalcitonin postoperativt. Om S-kalcitonin som förväntat då är lågt eller icke-mätbart föreslås nytt prov efter 5 år.

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

## KAPITEL 16

# Behandling av höggradig follikelcellsderiverad tyreoidacancer

### 16.1 Diagnostik

Differentierad höggradig tyreoidacancer (DHGTC) och lågt differentierad tyreoidacancer (PDTC – poorly differentiated thyroid cancer) är follikelcellsdifferentierad malign tumör som morfologiskt och beteendemässigt intar en intermediär position mellan differentierad (follikulär eller 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. Flertalet fall utgår från en befintlig DTC genom stegvis ökat antal mutationer [145].

### 16.2 Preoperativ utredning

I den preoperativa utredningen bör det ingå ultraljudsundersökning av halsen samt DT torax, som kan göras med jodkontrastförstärkning om optimal resolution av bilderna är avgörande för stadiering. 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 koronar- och sagittalplanen.

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

## 16.3 Kirurgi

Behandlingsprinciperna följer i stort behandlingsprinciperna för PTC och FTC, se [avsnitt 14.1 Kirurgi](#). Målet med kirurgin är lokal tumörkontroll. Om DT och/eller MRT visar förstörade 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 och FTC, se behandlingsöversikter i [avsnitt 2.2.1 Differentierad tyreoideacancer](#).

Aktuella behandlingar kan vara följande:

- Radiojodbehandling (jodupptaget vid lågt differentierad cancer varierar i olika studier men majoriteten av tumörerna tar upp radiojod).
- Behandlingen kan upprepas efter total tyreoidektomi enligt gängse rutiner för motsvarande behandling av DTC. Behandlingsaktiviteten är 3,7 GBq upp till 7,4 GBq vid metastaser. Spårämnesupptag på postterapeutisk skintigrafi och nedgång i tyreoglobulinnivåer är tecken på behandlingsrespons och att upprepad radiojodbehandling är indicerad.
- Extern strålbehandling.
- Tyroxin-suppressionsbehandling.
- Tyrosinkinashämmare/målinriktade läkemedel (enligt diskussion i avsnitt om ATC).
- Cytostatika har ingen etablerad plats för behandling av PDTC.

## KAPITEL 17

# Behandling av anaplastisk tyreoidcancer (ATC)

Se även behandlingsöversikt i [avsnitt 2.2.3 Anaplastisk tyreoidcancer \(ATC\)](#).

Denna sjukdom är förenad med mycket dålig prognos och bör diskuteras på regional MDK enligt nivå C på ett sjukhus med högspecialiserad enhet för tyreoidcancer för multidisciplinär handläggning och behandlingsplanering. Behandlingar kan vid behov läggas på nivå B. Handläggning av patienter med misstanke om ATC ska alltid betraktas som ett akut onkologiskt ärende. Vid misstanke om ATC ska patienten utredas skyndsamt (< 48 timmar) och vid konstaterad ATC ska behandling påbörjas snarast (inom 1-3 dagar) utan att standardiserat vårdförlopp initieras.

Prognosen för ATC är historiskt mycket dålig med en medianöverlevnad på < 12 månader [146]. Tidigare avled en stor del av dessa patienter med lokalt okontrollerad tumörsjukdom (högt andningshinder och/eller stora tumörulcerationer). Numera är systemisk spridning den viktigaste orsaken till att patienter avlider i ATC. Cytostatikabehandling är effektiv hos 10–20 % av patienterna med ATC. Multimodal behandling förlänger överlevnaden upptill 4–5 månader. De senaste åren har dock noterats en förbättring i prognosen, som förklaras av möjligheten för molekylärpatologisk testning och målinriktade läkemedel riktade mot specifika molekylära förändringar som leder till förlängd progressionsfri överlevnad [146]. Överlevnaden är bättre vid BRAFV600E-muterad sjukdom. Cirka 70 % av ATC har inga specifika behandlingsbara mutationer eller fusioner. Fas 1–2-studier visar bättre respons och överlevnad med målinriktad behandling eller immunterapi.

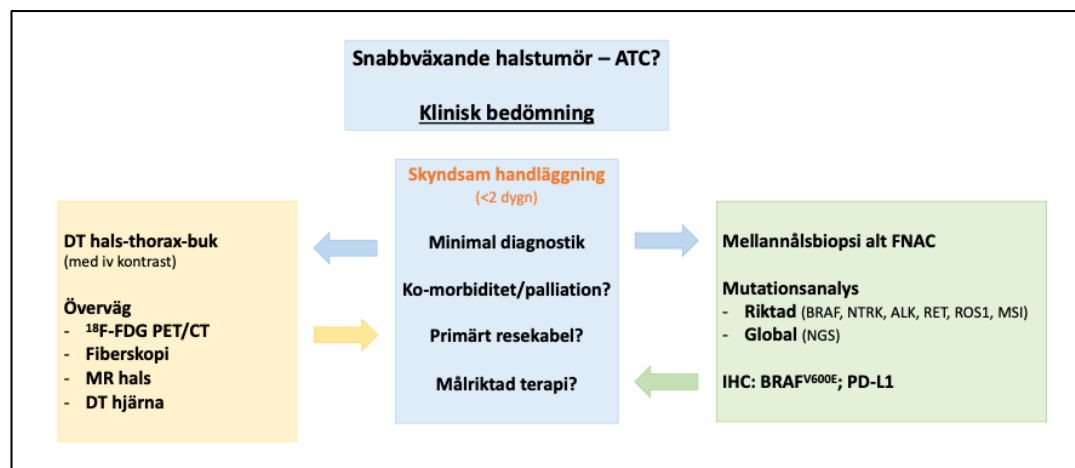
För ATC-patienter med spridd sjukdom är det angeläget att göra en noggrann avvägning mellan nytta och risk avseende aktiva behandlingsinsatser. Att avstå onkologisk behandling till förmån för palliativ vård kan efter individuell bedömning i vissa fall vara rätt beslut och där kan vårdprogrammet för palliativ vård [147] ge vägledning.

## 17.1 Diagnostik

### Rekommendationer

- Alla kliniskt misstänkta ATC:er rekommenderas direkt mellannålsbiopsi med snabbsvar PAD (+++).
- Nydiagnostiserade ATC-patienter bör få snabbtestning för BRAFV600E (+++).
- Val av behandling enligt bedömning av resektabilitet och funktionsstatus (+++).

**Figur 7. Sammanfattning av minimal diagnostik vid anaplastisk tyreoidacancer för att kartlägga sjukdomens utbredning och patologi som underlag för beslut om bästa behandlingsstrategi.**



Det är avgörande att alla patienter med ATC handläggs multidisciplinärt för att snabbast möjligt komma fram till en individuell behandlingsstrategi. Teamet består av specialister inom tyreoidakirurgi, onkologi, patologi och radiologi.

### 17.1.1 Bilddiagnostik vid misstänkt ATC

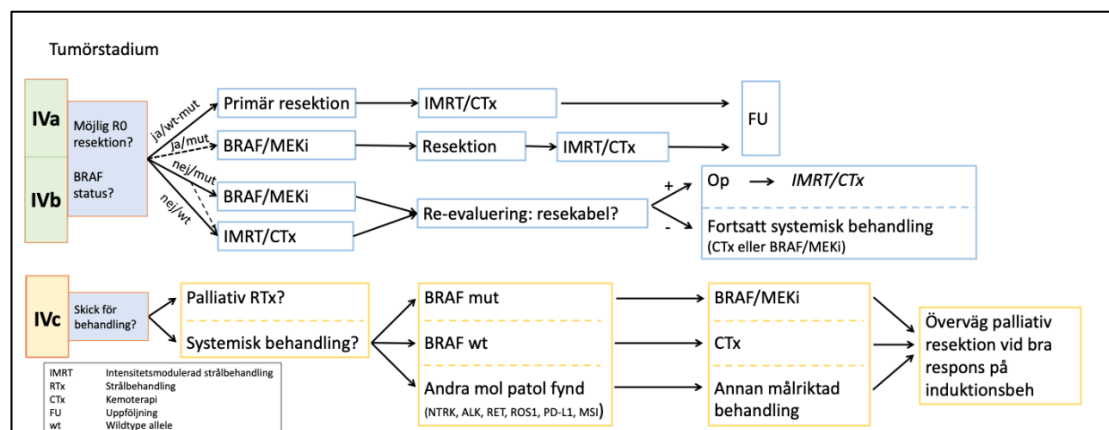
Datortomografi (DT) hals-torax-buk med intravenös kontrast är förstahandsvalet för kartläggning av sjukdomsstadium. Vid neurologiska symtom som inger misstanke om hjärnmetastaser bör DT eller MRT hjärna utföras. I de fall där primär kirurgi övervägs (se nedan) är <sup>18</sup>F-FDG-PET-DT viktigt för att bedöma spridning som inte tydligt framgår av DT. Undersökning med magnetkamera (MRT) av halsen ger likvärdig information som DT hals.



## 17.2 Val av behandling

Standardbehandling för patienter med god funktionsstatus med lokaliserad sjukdom eller enstaka fjärrmetastaser är en kombination av onkologisk behandling och kirurgisk behandling. Lokoregional tumörkontroll är mycket betydelsefull vid stadium IVc-sjukdom och kan uppnås genom lokoregional strålbehandling eller tumörreducerande kirurgi, särskilt om inga mutationer vägledande för målinriktad behandling kan påvisas.

**Figur 8. Sammanfattning av behandlingsalgoritmen utifrån sjukdomens utbredning och patologi som underlag för beslut om bästa behandlingsstrategi.**



## 17.3 Kirurgisk behandling

### Rekommendationer

- Inför operation görs operations- och resektabilitetsbedömning inkluderande DT hals-torax (+++).
- Operation bör ske inom 2–3 veckor från strålbehandlingens avslutande om lokalstatus så tillåter (++)
- Radikal kirurgi ger långtidsöverlevnad (+++).
- Profylaktisk trakeostomi bör undvikas (+++).

Operation av ATC är sällan botande utan syftar till lokal tumörkontroll. Resektabilitet bedöms utifrån genomförda radiologiska undersökningar, ibland kompletterad med laryngotrakeoskopi och en samlad klinisk bedömning av en erfaren kirurg. I retrospektiva kohorter har patienter som opererats radikalt en bättre långtidsöverlevnad jämfört med icke-opererade [146, 148]. Erfarenhetsmässigt utgör denna grupp en minoritet. Nyttan med kirurgi, utöver att uppnå långvarig sjukdomskontroll för ett fåtal, är framför allt palliativ.

Operationen bör inte genomföras om det finns utbredd fjärrmetastasering som innebär att patienten bedöms avlida av fjärrmetastaser innan lokal tumörproblematik uppstår. Enstaka eller långsamt växande metastaser utgör inte några kontraindikationer för operation, framför allt om patientens allmäntillstånd är gott.

Halskirurgi vid ATC innebär en ökad risk för komplikationer inklusive recurrensnervskador. Vid ensidig tumör finns ingen anledning för total tyreoidektomi; målet är i första hand att avlägsna primärtumör och lymfkörtelmetastaser radikalt. Vid radiologisk regress efter onkologisk behandling kan sekundär kirurgi övervägas. Man bör så långt som möjligt undvika trakeostomi, som ofta medför lokala komplikationer till men för patientens livskvalitet.

### **17.3.1 Resektabel stadium IVa-IVb**

Vid tumörstadium IVa och IVb kan direkt kirurgi övervägas vid resectabel tumör hos patienter med gott allmäntillstånd (performance status, PS  $\leq$  2). Postoperativ kombinerad strål- och cytostatikabehandling bör erbjudas. Det finns ingen vetenskaplig evidens för efterföljande adjuvant cytostatikabehandling efter kemoradioterapi.

## 17.4 Onkologisk behandling

### 17.4.1 Vid resektabel ATC, stadium IVA-B och WHO PS ≤ 2

#### Rekommendationer

Patienter i gott skick med stadium IVA–IVB eller enstaka fjärrmetastaser stadium IVC bör erbjudas:

- Preoperativ radiokemoterapi (RCT) med strålbehandling 45 Gy givet med 3 Gy/fraktion med tre konkomitanta veckovisa paklitaxel (60 mg/m<sup>2</sup>) eller fastdos doxorubicin 20 mg under 3 veckor vid BRAF-vildtyp-tumör (++)
- Postoperativ behandling i 4–6 månader efter preoperativ behandling om patienten har opererats radikalt (+)
- Postoperativt bör RCT övervägas om det inte givits preoperativt (++)
- Perioperativ BRAF-/MEK-hämmare vid BRAF-muterad tumör (+++++) kan övervägas som off-label

Generellt:

- Allmäntillstånd, luftvägsstatus och nutritionsstatus monitoreras och optimeras före, under och efter preoperativ behandling så att patienten är i skick för kommande kirurgi (+++)

#### 17.4.1.1 Preoperativ behandling

##### 17.4.1.1.1 BRAF-muterad tumör: BRAF-/MEK-hämmare

BRAF/MEK-hämmare, i första hand [dabrafenib \(Tafinlar\)](#) eller [trametinib \(Mekinist\)](#), har visat god effekt vid ATC och bör övervägas till alla patienter med BRAF-drivande mutation oavsett tumörstadium [149] enligt flödesschemat i [Figur 2 Rekommendationer radiojodbehandling efter kirurgi enligt riskstratifiering](#), trots att godkännande ännu saknas hos EMA.

För patienter med primärt resektabla tumörer (stadium IVa) kan förväntas att preoperativ behandling snabbt krymper primärtumören så att efterföljande kirurgi blir mindre omfattande. Det saknas dock tillräckligt med vetenskapligt underlag för att föredra BRAF/MEK-hämmare före primär resektion vid resektabla tumörer. För patienter med lokalt avancerad sjukdom (stadium IVb) finns chans att behandlingen – ifall den ger tillräcklig regress av primärtumören – tjänar som en överbryggnings till eventuell operation. Samma gäller för PDTC-patienter med BRAF-mutation. Det bör dock betonas att, även om

resultaten verkar lovande, baseras denna rekommendation på icke-randomiserade fas 2-studier.

Preoperativ kombinationsbehandling av BRAF-muterade tumörer med BRAF- och MEK-hämmare kan medföra snabb regress och möjliggöra kirurgi [147]. En retrospektiv studie som undersöker 479 patienter med ATC under perioden 2000–2019 visar en klar förändring i median total överlevnad oavsett tumörutbredning hos de patienter som behandlats med målinriktade behandlingar (median total överlevnad 10,6 månader) eller immunterapi i kombination med målinriktade behandlingar eller cytostatikabehandling (median total överlevnad 15,7 månader) jämfört med konventionell cytostatikabehandling (median total överlevnad 8,0 månader). En subgrupp av patienter i denna studie som hade BRAFV600E-muterad tumör behandlades med målinriktade behandlingar och det visar att BRAF-inriktad behandling är mycket effektivt sätt för att få icke-resektabla tumörer att krympa och därmed möjliggöra kirurgi [146]. Det uppdaterade resultatet av ROAR-studien ger ytterligare evidens för potentialen av denna kombination vid behandling av BRAFV600E-muterade tumörer. Det visar att av 36 behandlade patienter med lokalt avancerad eller metastaserad BRAFV600E-muterad ATC uppvisas en förbättrad total behandlingsrespons hos 56 % (17 PR; 3 CR), en median progressionsfri överlevnad på 6,7 månader och en median total överlevnad på 14,5 månader [150, 151]. FDA har godkänt denna behandlingsindikation och senaste konsensus i AHNS ITOG 2022 rekommenderar denna kombination i preoperativ situation för att uppnå bättre lokoregional tumörkontroll [84]. Användningen av BRAF/MEK-hämmare vid ATC är inte godkänd av EMA, dock bedöms det rimligt utifrån starka vetenskapliga evidens, internationella rekommendationer, och att det endast gäller ett fåtal patienter med gott allmäntillstånd och extremt dålig prognos, rekommenderas som off-label användning såväl som neoadjuvant och som första linjers behandling. Denna behandling har nu också framgångsrikt kombinerats med efterföljande kirurgi och postoperativ sekventiell extern strålbehandling [148].

#### **17.4.1.1.2 BRAF-vildtyp tumör: Kombinerad strål- och cytostatikabehandling**

Extern strålbehandling i kombination med cytostatika syftar till att ha bättre sjukdomskontroll inför kirurgi och kan erbjudas vid ATC i stadium IVa–b vid okänd BRAF-status eller BRAF-vildtyp tumörer om tumören inte är resektabel primärt.

#### **17.4.1.1.3 Preoperativ extern strålbehandling**

Förlagsvis ges hyperfraktionerad behandling med 3 Gy fraktioner till 45 Gy med parallell veckovis cytostatika (paklitaxel 60 mg/m<sup>2</sup>/vecka (cytostatika som ”radiosensitizer”), (se [avsnitt 17.4.1.1.4 Preoperativ cytostatikabehandling](#)).

#### **17.4.1.1.4 Preoperativ cytostatikabehandling**

Som förstahandsval för cytostatika parallellt med strålbehandling rekommenderas paklitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> som ges veckovis (dag 1, 8, 15), alternativt doxorubicin 20 mg/vecka (dag 1, 8, 15). Det finns inga jämförande studier till stöd för det ena eller andra alternativet, så valet av preparat får styras av lokal erfarenhet och eventuella kontraindikationer.

Om operation bedöms vara riskfylld på grund av svår lokal strålreaktion kan intervallet förlängas. Det är dock viktigt att patienten opereras så snart detta är genomförbart för att reducera tiden utan generell behandling.

### **17.4.1.2 Postoperativ behandling**

#### **17.4.1.2.1 BRAF-muterad tumör**

De patienter som fått preoperativ behandling med BRAF/MEK-hämmare för BRAF-muterade tumörer rekommenderas postoperativ kombinerad strål- och cytostatikabehandling vid stadium IVa–b-tumörer i adjuvant syfte. Det saknas vetenskaplig evidens för fortsatt adjuvant systemisk behandling med BRAF/MEK-hämmare efter ovanstående behandling, dock undantag om R2-resektion för sjukdomskontroll [\[149\]](#)..

#### **17.4.1.2.2 BRAF-vildtypytumör**

##### **1. Postoperativ extern strålbehandling**

Retrospektiva kohortstudier har visat förlängd överlevnad för ATC-patienter som behandlades med postoperativ strålbehandling eller kombinerad strål- och cytostatikabehandling efter R0/R1-resektion av primärtumören [\[152\]](#).

Postoperativ kombinerad strål- och cytostatikabehandling erbjuds för de patienter som har genomgått direkt kirurgi. För patienter med ett tillräckligt bra allmäntillstånd kan strålbehandling upp till en slutdos på 65–70 Gy erbjudas.

##### **2. Postoperativ cytostatikabehandling**

Om patienter (stadium IVa–b) genomgått direkt kirurgi bör postoperativ kombinerad strål- och cytostatikabehandling tilläggas. Det finns ingen vetenskaplig evidens för att rekommendera fortsatt cytostatikabehandling

Om kombinerad strål- och cytostatikabehandling blir aktuell postoperativt kan parallell veckovis cytostatika ges enligt ovan (se [avsnitt 17.4.1.1.4 Preoperativ cytostatikabehandling](#)).

DT kontrolleras regelbundet, till exempel varannan månad, för att utesluta återfall.

## 17.4.2 Vid icke-resektabel ATC, stadium IVB-C och WHO PS ≤ 2

### Rekommendationer:

Patienter i gott skick (WHO PS ≤ 2) och icke-resektabel tumör bör erbjudas:

- BRAF/MEK-hämmare vid BRAF-muterad tumör (++++)
- Palliativ kombinerad strål- och cytostatikabehandling med strålbehandling 45 Gy givet med 3 Gy/fraktion och tre konkomitanta veckodoser paklitaxel (mg/m<sup>2</sup>) eller fastdos doxorubicin 20 mg/dag vid BRAF-vildtyptumör (++)
- **NTRK-hämmare vid NTRK-genfusionspositiv tumör eller cytostatika vid progress av första linjens behandling (+++)**
- Övriga målinriktade behandlingar eller immunchekpointhämmare **kan användas** vid progress **och** fortsatt gott allmäntillstånd **inom ramen för kliniska prövningar** (++)

Lokoregional tumörkontroll är mycket betydelsefull vid stadium IVc-sjukdom och kan uppnås genom lokoregional strålbehandling eller tumörreducerande kirurgi, särskilt om inga mutationer vägledande för målinriktad behandling kan påvisas.

Extern strålbehandling i kombination med cytostatika syftar till att krympa en initialt icke-resektabel ATC och underlätta en eventuell operation [153, 154]. Palliativ kombinerad strål- och cytostatikabehandling [3–45 Gy med parallell veckovis cytostatika \(paklitaxel 60 mg/m<sup>2</sup>/vecka eller 20 mg doxorubicin fast dos i.v./vecka\)](#) ges i första hand om det saknas behandlingsbara mutationer eller vid progress av målinriktad behandling. Därefter rekommenderas fortsatt enbart cytostatika veckovis eller var 3–4:e vecka som singel i kombination (paklitaxel ± karboplatin eller doxorubicin ± docetaxel).

Behandlingseffekten utvärderas varannan månad med DT hals-torax-buk och vid behov görs DT hjärna.

### 17.4.3 Systemisk målinriktad behandling vid ATC och PDTC – nya möjligheter

#### 17.4.3.1 BRAF/MEK-hämmare

Systemisk behandling med målinriktade läkemedel, särskilt BRAF/MEK-hämmare, kan vara av potentiellt stort värde för utvalda patienter med ATC i stadium IVc och förlänga både den progressionsfria och totala överlevnaden [19, 146, 149, 155, 156]. Kombinationsbehandling av *BRAF*-muterade tumörer med BRAF- och MEK-hämmare kan medföra snabb regress och möjliggöra kirurgi [147].

Kombinationsbehandling med specifika BRAF- och MEK-kinashämmare följer samma principer och protokoll som redan är etablerade för andra BRAF-muterade tumörer, t.ex. metastaserat malignt melanom. Samtidig behandling med MEK-hämmare har visats motverka resistensutveckling mot BRAF-hämmare [157]. Om resektion blir aktuell bör man överväga återstart av BRAF/MEK-hämmare för stadium IVc BRAF-muterade tumörer och inte ge postoperativ strålbehandling med tanke på risk för sjukdomsprogress under lång behandlingspaus.

Relativt snabb tumörrespons kan förväntas. En fas 2-studie som inkluderade patienter med *BRAF*V600E-mutation oberoende av tumördiagnos visade en tydlig behandlingseffekt av BRAF-hämmaren [dabrafenib \(Tafinlar 150 mg x 2\) i kombination med MEK-hämmaren trametinib \(Mekinist 2 mg x 1\)](#) på tumörprogression [151]. I patientgruppen med ATC (n = 36) hade 56 % en objektiv tumörrespons på behandlingen och 31,5 % av patienterna levde efter 24 månader. Användning av BRAF-inriktad behandling i kombination med immunterapi ges ett starkt stöd i en retrospektiv studie [146] men kan erbjudas endast inom studie. Vid mixed respons kan precisionsstrålbehandling mot oligoprogressiva lesioner ges. BRAF/MEK-hämmare ska pausas under strålbehandling och återupptas efter strålbehandling [146]. Denna behandling rekommenderas att använda som off-label mot BRAF-muterad ATC och PDTC även om det inte är godkänd av EMA.

#### 17.4.3.2 NTRK-hämmare

Vid NTRK-fusionspositiv tumör övervägs NTRK-hämmare ([larotrektnib](#), [entrectinib](#)) (se [Tabell 17 Översikt av målinriktade läkemedel för behandling av ATC och PDTC. Kliniska studier med högsta evidensgraden för respektive target och läkemedel som är utförda på patienter med ATC och/eller PTDC](#)) [19, 80, 81, 149, 158] NTRK-fusioner kan förekomma hos 2,8 % av ATC-

patienterna. Rozlytrek ([entrectinib](#)) ingår sedan maj 2020 i läkemedelsförmånerna för vuxna och barn från 12 års ålder och Vitrakvi ([larotrectinib](#)) sedan april 2022 i läkemedelsförmånerna högkostnadsskyddet för vuxna och barn patienter med solida tumörer med NTRK-genfusion. Immuncheckpointhämmare

PD1- och PD-L1-antikroppar är numera en hörnsten i systemisk behandling av många solida tumörer. Det finns ett fåtal rapporter om singelbehandling [[159](#)] och i kombination med andra läkemedel för patienter med ATC/PDTC. Användning av målinriktad behandling i kombination med immunterapi ges ett starkt stöd i en retrospektiv studie (bestående av 76 ATC-patienter) och visar en klart högre total överlevnad på 23,9 månader jämfört med endast målinriktad behandling (14,4 månader) [[146](#)] men kan erbjudas endast inom studie.

I en fas 2-studie erhöll 42 ATC-patienter, samtliga med sjukdomsprogress trots annan systemisk behandling, PD1-hämmaren spartalizumab var 4:e vecka [[159](#)]. Svarsfrekvensen var 19 % för hela gruppen och 35 % hos patienter med  $\geq 50$  % PD-L1-uttryck i primärtumören. Inga oförväntade behandlingsrelaterade biverkningar noterades.

Kombinationsbehandling med receptortyrosinkinashämmaren lenvatinib och PD1-hämmaren [pembrolizumab](#) gav lovande resultat för åtta ATC-patienter i en retrospektiv kohortstudie [[160](#)]. I den fas 2 ATLEP-studie som presenterades vid ESMO 2022 och ännu inte har publicerats undersökte man prospektivt samma behandlingskombination med preliminärt jämförbara resultat [[91](#)]. Dubbel immunterapi (durvalumab + tremelimumab allmän svarsfrekvens 33,3 %, ipilimumab + nivolumab 30 %) är en lovande, men mycket toxisk, behandlingskombination som inte har en etablerad position i klinisk rutin än [[91](#), [161](#), [162](#)].

Tillägg av checkpointhämmare kan fördröja progress på BRAF/MEK-hämmare. Det pågår en fas 2-studie [[163](#)] med kombination av BRAF-hämmare (vemurafenib) eller MEK-hämmare (kobimetinib) och checkpointhämmare (atezolizumab) för patienter med BRAF-muterad ATC (n = 19) och det visar lovande resultat med förbättrad objektiv svarsfrekvens (ORR) 72 %, 2-årsöverlevnad 67 % och median överlevnad har inte uppnåtts vid median uppföljning 36,6 månader (enligt data från kohort 1 som presenteras av Cabanillas M et al. på "ATA annual meeting 2022" och "World Congress on Thyroid Cancer 2023"). I en annan studie visar komplett



patologisk respons i 8 av 17 patienter och median OS 63 månader n=23) med neoadjuvant Vemurafenib+kobimetinib+Pembrolizumab [164].

ATA:s riktlinjer 2021 resp. ESMO:s riktlinjer 2022 rekommenderar immunterapi som första linjens behandling om inga behandlingsbara mutationer finns men tumörer påvisats med högt PD-L1-uttryck, MSI-high/dMMR och/eller hög TMB  $\geq 10$  mutationer/ Mb [19, 149]. Ingen sådan behandling är godkänd i Sverige än. Behandlingsval bör alltid diskuteras på MDK.

### 17.4.3.3 Andra målinriktade läkemedel

Tabell 17 sammanfattar vad som hittills utvärderats i kliniska prövningar vid systemisk behandling av ATC och PDTC med kinashämmare av *TRK* (Tropomyocin Kinase Receptor), multireceptortyrosinkinaser, *RET* (Rearranged during Transfection), *ALK* (Anaplastic-Lymphoma Kinase) och mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) hämmare. Behandlingseffekt har observerats för RET-hämmare ([selperkatinib](#), [pralsetinib](#)) när motsvarande mutationer påvisats i tumören [79, 158] RET-fusioner är ovanligt vid ATC. Retsevmo ([selperkatinib](#)) är godkänt av EMA sedan juli 2022, dock saknas subvention för RET-fusionspositiv ATC. Målinriktad behandling t.ex. selektiv RET-hämmare rekommenderas i både ATA:s riktlinjer 2021 och ESMO:s riktlinjer 2022 vid förekomst av RET-fusioner vid ATC [19, 149].

Behandling med receptortyrosinkinashämmare, t.ex. [lenvatinib](#) och sorafenib, som är etablerad vid radiojodrefraktär DTC, har begränsad klinisk nytta för patienter med ATC/PDTC [165-168]. Dock har en metaanalys visat upp till 63 % sjukdomskontroll av [lenvatinib](#) för sammanlagt 176 patienter [166], vilket talar för användbarhet i utvalda fall.

**Tabell 17. Översikt av målinriktade läkemedel för behandling av ATC och PDTC. Kliniska studier med högsta evidensgraden för respektive target och läkemedel som är utförda på patienter med ATC och/eller PTDC**

| Target                           | Specifik molekylär förändring | Behandling                           | Antal patienter | Tidigare system-behandlingar | BRAF mutation status | Effekt             | Evidens*                         |
|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------|------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------------------|
| BRAF, RET, NTRK, ALK, EGFR, VGFR | BRAFV600E (101 ATC)           | Målinriktad behandling               | 156 ATC         | 1L                           |                      | Median OS 15,7 mån | Retrospektiv singel-center [146] |
|                                  |                               | Målinriktad behandling + immunterapi | 76 ATC          | 2 preoperativ, 1L            |                      | Median OS 23,9 mån |                                  |

|                   |                             |   |                  |  |   |  |  |
|-------------------|-----------------------------|---|------------------|--|---|--|--|
| <b>BRAF</b>       | BRAFV600E                   | Dabrafenib + trametinib   | 13 ATC           | Nej. Preoperativ                                 | Enbart BRAF mut                             | 1-års OS 94 %, median OS ej uppnått  | Retrospektiv singel-center, stadium IVa–c <a href="#">[146]</a>                              |
|                   |                             | Vemurafenib + kobimetinib   | 7 ATC            |  |   |  |  |
| <b>BRAF</b>       | BRAFV600E                   | Dabrafenib + trametinib   | 36 ATC           | Ja (kirurgi/RCT/cytostatika)                     | Enbart BRAF mut                             | ORR 56 % (95 % KI 38,1–72,1 %), median PFS 6,7 mån, OS 14,5 mån. 24 mån OS 31,5 %  | Fas 2 "basket"-studie, stadium IVc <a href="#">[151]</a>                                     |
| <b>BRAF</b>       | BRAFV600E                   | Dabrafenib och trametinib   | 17 ATC           | Ja 9 pat.  | Enbart BRAF mut                             | Median PFS 6,38 mån, OS 14,21 mån  | Retrospektiv multi-center, 1L/2L <a href="#">[155]</a> , stadium IVa–c <a href="#">[155]</a> |
|                   |                             | Vemurafenib   | 4 ATC            | Ja 3 pat.  |   | Median OS 14,91 mån  |  |
| <b>BRAF</b>       | BRAFV600E                   | Dabrafenib + trametinib ± Pembrolizumab (DTP)                                   | 71 ATC           | Nej. 23 preoperativ                              |   | pCR 8/17<br>DTP: mOS 17 mån, mPFS 11 mån (neoadj mOS 63 mån)   | Fas 2 <a href="#">[164]</a>  |
|                   |                             | Vemurafenib/kobimetinib + Atezolizumab (VCA) vs Atezolizumab + kobimetinib (AC) | 17 ATC vs 14 ATC | Nej 1L   |   | VCA: median OS ej uppnått<br>AC: median OS 18,23 mån   | <a href="#">[169]</a>  |
| <b>PD1/ PD-L1</b> | PD-L1-uttryck (22C3-klonen) | Spartalizumab   | 42 ATC           | Ja   | Oselekterad, både BRAF-mutation och vildtyp | ORR 19 % (7 % CR i BRAF-vildtyp). RR PD-L1 positiva gruppen 29 %. 1-årsöverlevnad PD-L1-positiva gruppen 52,1 %                                      | Fas 1–2 basket-studie <a href="#">[159]</a>  |
|                   |                             | Pembrolizumab eller nivolumab   | 13 ATC           | Ja (kirurgi, cytostatika, RCT, BRAF/MEK-hämmare) |   | 16 % PR, 23 % SD<br>Median PFS 1,9 mån, median OS 3,9 mån<br>1-års OS 38 %.<br>PD-L1 CPS ≥1  | Fas 2 <a href="#">[161]</a>  |
| <b>PD-1 + TKI</b> |                             | Pembrolizumab och lenvatinib  | 27 ATC<br>8 PDTC | Ja   | Oselekterad                                 | ATC: 51,9 % PR, 48,1 % SD<br>PDTC: 75 % PR, 25 % SD<br>ATC: median PFS 9,5 mån, median OS 10,25 mån<br>PDTC: median PFS 20 mån, median OS ej uppnått | Retrospektiv singel-center ATLEP trial <a href="#">[91]</a>                                  |

|                      |                |                           |                              |           |                      |  |  |
|----------------------|----------------|---------------------------|------------------------------|-----------|----------------------|--|--|
|                      |                |                           |                              |           |                      | Längst respons vid TMB hög eller PD-L1 CPS > 50 %  |  |
| <b>PD-L1 + CTLA4</b> |                | Durvalumab + tremelimumab | 12 ATC<br>37 DTC<br>19 MTC   |           |                      | ATC: ORR 33,3 % (50 % median PD-L1 + ve), median PFS 4 mån, median OS 13,8 mån   | Fas 2 DUTHY trial <a href="#">[159]</a>                          |
|                      |                | Nivolumab + ipilimumab    | 10 ATC, 32 DTC, 7 MTC        |           |                      | ATC och Hjärthlellscancer: ORR 9,4 %   | Fas 2 <a href="#">[170]</a>                                      |
| <b>NTRK</b>          | NTRK1/3-fusion | Larotrekatinib            | 7 ATC                        | Ja        | BRAF-mutation och WT | ORR 29 %. 2-års PFS/OS 17 %  | Sammanfoga de data från tre fas 1–2-studier <a href="#">[81]</a> |
|                      |                |                           | 22 PTC, FTC                  |           |                      | ORR 86 %. 2-års PFS/OS 84 %  |  |
| <b>NTRK</b>          | NTRK1, NTRK3   | Entrekatinib              | 1 ATC, 10 PTC, 1 SC, 1 okänd | Ja        |                      | ORR 54 %. Median PFS 19,9 mån. Median OS 19,9 mån  | STARTRK-2 fas 2 basket-studie <a href="#">[80]</a>               |
| <b>VEGF</b>          |                | Lenvatinib                | 176 ATC                      | Ja        | Oselekt-terad        | 15 % PR. 42 % SD. 63 % sjukdomskontroll. 1-års överlevnad 18,9 %   | Meta-analys 10 trials <a href="#">[166]</a>                      |
|                      |                | Sorafenib                 | 20 ATC                       | Ja        | Oselekt-terad        | Median PFS 1,9 %, 1-årsöverlevnad 1,9 mån  | Fas 2 <a href="#">[168]</a>                                      |
|                      |                | Sunitinib                 | 4 ATC                        | 1:a linje | Oselekter.           | ORR 0 %  | Fas 2 <a href="#">[167]</a>                                      |
|                      |                | Pazopanib                 | 16 ATC                       | Ja        | Oselekt-terad        | Studien stängd i förtid p.g.a. dålig respons med progress hos 12 av 16 patienter. Median tid till sjukdoms-progress 66 dagar | Fas 2 <a href="#">[165]</a>                                      |
| <b>ALK/ROS1</b>      | ALK-mutation   | Crizotinib                | 1                            | Ja        | BRAF WT              |  |  |
| <b>RET</b>           | RET-fusion     | Selperkatinib             | 2                            | Ja        | BRAF-mutation och WT | 1 patient med SD, 1 patient med PR   | Fas 1–2 biomarkör-driven studie <a href="#">[79]</a>             |
| <b>mTOR</b>          |                | Everolimus                | 7                            | Ja        | Oselekter.           | Median PFS 2,2 mån   |  |

Förkortningar: Allmän svarsfrekvens (Overall Response Rate, ORR), konfidensintervall (KI), progressionsfri överlevnad (PFS), total överlevnad (Overall Survival, OS), månader (mån), svarsfrekvens (Response Rate, RR), komplett remission (Complete Remission, CR), stabil sjukdom (Stable Disease, SD), partiell respons (PR), radiokemoterapi (RCT) tumörmutationsbörda (TMB), Combined Positive Score (CPS), Wildtype (WT).

#### 17.4.4 Palliativ behandling för patienter med omfattande tumörsjukdom och/eller kraftigt nedsatt allmäntillstånd (WHO PS > 2)

För palliativa patienter bör vårdnivå diskuteras och en noggrann och individualiserad avvägning av nytta-riskbalansen bör göras, baserad på en multidisciplinär bedömning och i samråd med patienten och/eller närstående. Palliativa insatser bör prioriteras för att optimera patientens välbefinnande, och aktiva behandlingsmöjligheter inklusive eventuell strålbehandling för att förhindra kvävningsdöd eller motverka stor tumörluceration diskuteras ovan. Se [kapitel 20 Palliativ vård och insatser](#) eller Se det [nationella vårdprogrammet för palliativ vård](#).

#### 17.4.5 Förebyggande och/eller symtomlindrande extern strålbehandling vid stadium IVc

De patienter som inte kan behandlas enligt ovan, på grund av för omfattande metastasering och/eller för påverkat allmäntillstånd, kan bli aktuella för palliativ strålbehandling lokalt. För att uppnå lokal kontroll, förebygga obstruktion och förhindra fistulering eller malign sårbildning kan strålbehandling ges mot tyreoidtumören och eventuella halslymfkörtelmetastaser i 5 Gy fraktioner till 25 Gy (alt. 3 till 30 Gy) mot tumörområdet med en rekommenderad marginal på 0,5 cm till CTV och 0,5 cm till PTV. Vid symptomgivande metastaser från andra lokaler kan sedvanlig palliativ strålbehandling 5 Gy x 5 eller vid skelettmastaser 8 Gy x 1 erbjudas som vid andra cancersjukdomar.

##### 17.4.5.1 Dosplanering

Datortomografi rekommenderas som underlag för 3D-dosplanering. Behandling ges med dynamisk teknik (IMRT, VMAT) för att uppnå en effektiv dos till tumörområdet och samtidigt minimera dosen till frisk vävnad och därmed minimera risken för strålningsrelaterade biverkningar, men kan ges med en enklare dosplan med statiska fält när snabb strålstart bedöms viktigt.

Behandlingsvolymen inkluderar primärtumören, cervikala lymfkörtlar och fossa supraclavicularis bilateralt samt främre övre mediastinum (nedre gräns 4 cm nedanför jugulum). Dessa avgränsningar ger enligt klinisk erfarenhet en stor behandlingsvolym och kan även vid användande av dynamiska behandlingstekniker ge uttalade strålningsrelaterade 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.

## KAPITEL 18

# Komplikationer efter kirurgi

### 18.1 Blödning

Postoperativ blödning efter tyreoidkirurgi är en allvarlig komplikation med en incidens på cirka 2 % [171]. Risken är störst under de första timmarna efter ingreppet. Innefattande övervakning rekommenderas under del av första postoperativa dygnet där antalet timmar av observation beslutas efter beaktande av operationstyp, patientfaktorer och logistiska faktorer.

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 eller 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 tyreoidkirurgi. Profylax med lågmolekylärt heparin rekommenderas därför inte rutinmässigt, men kan övervägas vid risk för ett mer långdraget kirurgiskt ingrepp (vid lokalt avancerad tyreoidcancer, utbredd lymfkörtelmetastasering). Profylax ska ges till patienter med hög risk för tromboembolisk sjukdom.

### 18.2 Hypoparatyreoidism

Risken för hypoparatyreoidism i samband med tyreoidkirurgi i allmänhet och tyreoidcancerkirurgi i synnerhet har underskattats. Enligt årsrapport från SQRTPA 2023, hade 8,7 % hypokalcemi 6 veckor postoperativt av alla patienter som genomgått bilateral tyreoidkirurgi [172]. Tillståndet är i de flesta fall är övergående, men kan vara besvärligt för patienten. SQRTPA rapporterar inte frekvens av hypokalcemi 6 månader postoperativt

på underrapportering. Analys av PTH någon timme efter avslutad operation predikterar kliniskt relevant postoperativ hypokalcemi [173] 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 tyreoidkirurgi.

### 18.3 Nerv pares

Skador på nervus laryngeus recurrens 6 veckor efter tyreoidkirurgi är förhållandevis ovanligt (3 %) [174] vilket indikerar god kvalitet nationellt vid såväl malign som benign tyreoidkirurgi. Initial nervpåverkan är i regel övergående och majoriteten av de patienter som drabbas av en skada på denna nerv får en temporär stämbandspares som går i spontan regress efter i regel 3–6 veckor. Flertalet är återställda inom 6 månader, men det kan ibland ta längre tid. Vid bestående röstbesvär bör logoped och foniatr anlitats. Bilateral recurrenspares är mycket ovanligt.

Skador på nervus laryngeus superioris externa gren är mer svårdiagnostiserade och här kan det finnas ett mörkertal. Postoperativ röstansamnes, särskilt hos patienter med höga röstkrav, kan ge vägledning för ytterligare utredning hos foniatr.

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

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

Om en patient med bilateral skada på nervus laryngeus recurrens drabbas av högt andningshinder postoperativt ska reintubation göras akut. 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 tyreoidcancer, eftersom subjektiv röstbedömning inte är pålitlig för att upptäcka nervskador.

Vid konstaterad nervskada ska foniater och logoped kopplas in snarast möjligt för att bedöma sväljfunktion och hjälpa patienten hitta övningar och strategier för att minska felsväljningsrisken under den tidiga postoperativa perioden, samt för att undvika framtida röstproblem.

## 18.4 Infektion

Postoperativ sårinfektion är ovanlig efter tyreoidaekirurgi (cirka 2 %) [[175](#)].

Risken är inte förhöjd vid tyreoidektomi på grund av tyreoidaekancer.

Lymfkörtelutrymning i samband med tyreoidaekirurgi innebär dock en förhöjd risk, varför profylaktisk antibiotikabehandling kan övervägas.



## KAPITEL 19

# Behandling av återfall

Se respektive avsnitt.

## KAPITEL 20

# Palliativ vård och insatser

Målet inom den palliativa vården är att lindra lidande samt främja livskvaliteten för patienter med progressiv, obotlig sjukdom, vilket innebär beaktande av de fysiska, psykiska, sociala och existentiella behov samt organiserat stöd till närstående. En individuell vårdplan i samråd med patienten och de närstående är av stor vikt och en förutsättning för en god palliativ omvårdnad.

Patienter med livshotande sjukdom eller där all onkologisk behandling är uttömd eller olämplig på grund av att nyttan med behandling inte förväntas vara till gagn, bör remitteras till ett palliativt team eller hospis. Palliativ vård kräver en holistisk människosyn och att symtomlindrande åtgärder anpassas individuellt. Var god se [nationella vårdprogrammet för palliativ vård](#).

## KAPITEL 21

# Omvårdnad och rehabilitering

### 21.1 Psykosociala aspekter

Att få en cancerdiagnos kan innebära påfrestningar för patienten och de 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 fortlöpande. Även en 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 samhällliga rättigheter, kontaktvägar till olika myndigheter samt vägledning om ekonomiskt stöd. Ett ytterligare stöd kan vara kontakt med en patientförening.

Den process som 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 tyreoidcancer. 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 [176-179].

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.

Det ger en trygghet och känsla av kontroll, som kan hjälpa patienten att bearbeta sjukdomen [[178](#)].

Ett flertal studier har också visat att många patienter har oro, ångest samt en rädsla för återfall, både vid diagnos och många år senare, när de har avslutat sina kontroller [[176](#), [177](#)].

Det är viktigt att patientens upplevelser identifieras och fångas upp, så att psykosocialt stöd kan erbjudas till alla patienter som önskar det [[178](#), [179](#)].

## 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](#)).

Alla patienter med sköldkörtelcancer bör få en kontaktsjuksköterska och en individuell vårdplan. Kontaktsjuksköterskan har ett övergripande ansvar för patienten och närstående under hela cancervårdförloppet. I uppdraget ingår att ha särskild tillgänglighet, att ansvara för att Min vårdplan upprättas och uppdateras, informera om kommande steg i behandlingen, samt för aktiva överlämningar. Kontaktsjuksköterskan ska vid behov kunna förmedla kontakt med enhet för psykosocialt stöd. Att patienten har erbjudits en kontaktsjuksköterska och att Min vårdplan har upprättats ska journalföras och registreras i kvalitetsregister.

För mer information om kontaktsjuksköterskans roll och uppdrag, se [RCC:s webbplats](#).

## 21.3 Min vårdplan

Min vårdplan är ett av RCC:s kunskapsstöd. Planen ägs av patienten, och upprättas och utformas gemensamt av patient och vårdprofession. Min vårdplan är patientens verktyg för att få delaktighet, trygghet och förståelse genom vårdprocessen. När nationell Min vårdplan finns ska den användas och erbjudas patienten. Nationell Min vårdplan finns tillgänglig digitalt på 1177:s e tjänster och för pappersutskrift från cancercentrum.se. Läs mer om Min vårdplan på sidan Min vårdplan på [RCC:s webbplats](#).

Min vårdplan ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, vård och behandling, kontaktuppgifter och råd om egenvård. Om behov finns ska den även innehålla en rehabiliteringsplan med åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning. Läs mer om rehabiliteringsplan i det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering på [RCC:s webbplats](#).

Efter avslutad behandling görs en sammanfattning av vården, biverkningar och tydlig information om uppföljning och vem som är ansvarig för fortsatt vård.

Individanpassning av innehållet förutsätter ett strukturerat arbetssätt med återkommande behovsbedömningar, bedömningssamtal och uppdatering av innehåll i Min vårdplan vid nyckeltillfällen i vårdprocessen. Via Min vårdplan ges möjligheter att hålla samman information och skapa tydlighet kring vem som gör vad.

Min vårdplan Cancer kan användas i det digitala systemet för min vårdplan, kopplat till 1177. Där kan vårdplanen både aktiveras i Stöd och behandling eller skrivas ut på papper. Det möjliggör också att viss information är densamma oavsett var patienten bor. I Min vårdplan Cancer finns också generell information kopplat till cancerrehabilitering.

Min vårdplan Sköldkörtelcancer, en speciellt framtagen Min vårdplan för sköldkörtelcancerpatienter, är under uppbyggnad och kommer att lanseras inom snar framtid.

Mer information om Min vårdplan finns på [RCC:s webbplats för Min vårdplan](#).

## 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 möjligt.

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. För att kunna kartlägga rehabiliteringsbehovet på ett adekvat sätt bör man använda ett bedömningsinstrument. Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering rekommenderar Hälsoenkätningen och Distresstermometern.

Vissa rehabiliteringsbehov kan kräva behandling livet ut.

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

### 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, dietist, logoped och personal med sexologisk kompetens. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

### 21.5.3 Barn som närstående

Vårdpersonal är enligt lag skyldiga att uppmärksamma när det finns barn som närstående, och det är verksamhetschefens ansvar att det finns lokala rutiner

framtagna. För information om gällande lagar samt vägledning, se det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

## **21.6 Omvårdnadsaspekter vid kirurgisk behandling**

### **21.6.1 Sårskötsel**

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

### **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 stilla, 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 sina levotyroxintabletter i direkt anslutning till mat, då det minskar upptaget från tarmen. Även koffeinhaltiga drycket, fiberrik kost och sojaprodukter kan påverka upptaget negativt. Tillskott av kalcium, järn och magnesium bör tas med 4 timmars mellanrum från levotyroxin. Levotyroxin bör tas fastande på morgonen, 30–60 minuter innan frukost, alternativt på kvällen, 3 timmar efter måltid. Diskutera med patienten vilken rutin som passar bäst.

### **21.6.4 Smärta**

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

### **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 samt eventuella risker [180]. Speciell hänsyn ska tas för att minimera exponering av barn och gravida.

Patienten bör rekommenderas att äta kost med låg jodhalt under 7 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 [bilaga 6 Råd och information om kost inför radiojodbehandling](#).

Radiojodbehandling ges normalt i kapselform, men kan också ges i flytande form eller intravenöst vid sväljsvårigheter. Patienten kan behöva vårdas i strålskärmad rum under 1–3 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 [181].

Radiojodbehandling är väl tolererat. Biverkningarna är få, se [avsnitt 14.2.6 Risker och biverkningar med radiojod](#) 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-HT<sub>3</sub>)-antagonist.

Vid lokal svullnad på halsen ges kortikosteroider.

Det saknas evidens för att ge generella rekommendationer om salivstimulerande medel förebyggande mot muntorrhet.



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

### 21.7.2 Extern strålbehandling

De vanligaste biverkningarna vid extern strålbehandling lokoregionalt på halsen är inflammation i munslemhinna och svalg inklusive lokal smärta (debuterar normalt 7–10 dagar efter påbörjad behandling), hudreaktion, ökad slembildning och fatigue [182-184]. Det finns även risk för komplikationer i form av minskat matintag, viktnedgång, förstoppning vid användning av opiaterna samt infektioner. Normal läkningstid är 4–12 veckor efter avslutad behandling [185, 186].

Patientens allmäntillstånd samt uppkomna biverkningar bör bedömas, åtgärdas och följas upp regelbundet. För bedömning av hud- och slemhinnereaktioner kan bedömningsinstrumenten Revised oral assessment guide [187] och Grading system for mucositis användas, se [Vårdhandboken – Riskbedömning av ohälsa i munnen](#).

Nutritionsscreening bör göras inför start av strålbehandling och dietistkontakt bör etableras vid behov. Nasogastrisk sond med sondnäring rekommenderas vid nutritionssvårigheter och viktnedgång, se [Vårdhandboken – riskidentifiering och riskbedömning](#).

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:s webbplats](#).

### 21.7.3 Medicinsk onkologi

Vid palliativ behandling med cytostatika förekommer biverkningar i form av matleda, illamående, kräkning, ökad infektionskänslighet, eventuellt håravfall samt fatigue [175, 188].

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 de närstående om förväntade biverkningar inför behandlingsstarten, samt att etablera kontakt med stödfunktioner inklusive kontaktsjuksköterska, eventuellt dietist, kurator samt palliativt team [189].

För mer information om symtomhantering vid palliativt vårdbehov och behandling, se [RCC:s webbplats](#).

## 21.8 Sex och samlevnad

Patienter med cancer kan ha olika typer av problem som kan påverka det sociala umgänget och samlivet inklusive det sexuella samlivet. Sexuell påverkan vid tyreoidcancer finns knappt studerat, men en saudiarabisk studie visar påverkan av livskvalitet inklusive tillfredsställelse med sexuallivet [190].

Inflammation i munslemhinna och svalg, liksom smärta i käken vilket inte sällan förekommer hos patienter som behandlats för tyreoidcancer kan påverka sexualiteten på flera sätt, varför man kan förvänta sig att tyreoidcancerpatienter drabbas. När munslemhinnan gör ont är det svårt att njuta av kyssar som för många är en viktig del av det sexuella samspelet. Det kan också vara svårt att ge oralsex. Man vet att patienter med sexuella svårigheter sällan tar upp dem med vårdpersonal men uppskattar att bli tillfrågade. Det är därför lämpligt att sexualiteten förs på tal av t ex kontaktsjuksköterska eller behandlande läkare.

Se även avsnittet om sexualitet i det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

## KAPITEL 22

# Egenvård

För egenvård i samband med radiojodbehandling, se [bilaga 5 Patientinformation om radiojodbehandling](#) och [bilaga 6 Råd och information om kost inför radiojodbehandling](#).

### 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.

Svensk sjuksköterskeförenings broschyr ”[Hälsosamma levnadsvanor för dig som har eller har haft cancer](#)” utgår ifrån Socialstyrelsens [Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor](#) och har anpassats för personer som har eller har haft cancer. Broschyren kan vara ett bra stöd vid samtal med patienterna kring levnadsvanor.

### 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 [[191-197](#)]. Patienten kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 ([Slutarökalinjen](#)).

### 22.3 Komplementär och integrativ medicin (KIM)

Många personer med cancer använder metoder som inte tillhandahålls inom den vanliga hälso- och sjukvården (komplementär medicin). I regel sker denna användning i egenvårdssyfte för förbättrat välmående och symtomlindring. I och med ökande forskning på området integreras en del av de komplementärmedicinska metoderna allt mer inom cancervården (integrativ medicin). Gränsen mellan komplementär- och integrativ medicin (KIM)

är flytande. Studier visar att två av tre patienter som använder komplementär medicin inte pratar om detta med cancervården, trots att majoriteten av patienter vill kunna diskutera detta [[198-200](#)].

För att möta patienters behov och värna om patientsäkerheten behöver cancervården kunna bemöta frågor om KIM och ge situationsanpassade råd.

Se mer information på [RCC:s webbplats för KIM](#) och [avsnitt 14 Komplementär och alternativ medicin \(KIM\)](#) i [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

## 22.4 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör råda patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [[201-203](#)].

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 ([Alkohollinjen](#)).

## 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.

För att lindra symtom och biverkningar bör patienten rekommenderas fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet, både aerob och muskelstärkande, minskar fatigue (sjukdomsrelaterad trötthet) samt förbättrar fysisk funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet. 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. Se det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

Det är dock viktigt att säkerställa att patienten har tillräckliga nivåer av T3 och T4, då otillräckligt behandlad postoperativ hypotyreos begränsar både muskelstyrka och energinivå.

## 22.6 Matvanor

Patienten bör informeras om att inte ta sina levotyroxintabletter i direkt anslutning till mat, då det minskar upptaget från tarmen. Även koffeinhaltiga drycket, fiberrik kost och sojaprodukter kan påverka upptaget negativt.

Tillskott av kalium, järn och magnesium bör tas med 4 timmars mellanrum från levotyroxin. Levotyroxin bör tas fastande på morgonen, 30-60 minuter innan frukost, alternativt på kvällen, 3 timmar efter måltid. Diskutera med patienten vilken rutin som passar bäst.

## KAPITEL 23

# Uppföljning

### 23.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har två huvudsakliga syften: Att tidigt upptäcka återfall, metastasering eller ny primärtumör samt att följa patientens behov av rehabilitering. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete. För uppföljning, se respektive diagnos och behandling.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning och plan för rehabilitering
- en uppdaterad behovsbedömning för stöd vid ohälsosamma levnadsvanor
- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

#### 23.1.1 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#), vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument och en dokumenterad rehabiliteringsplan.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen.
- Planerade insatser och vem som är ansvarig för att insatserna genomförs.
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd.

- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov.
- Nästa avstämning.

Vid en förnyad bedömning av patientens levnadsvanor ska följande klargöras:

- Har patienten en eller flera ohälsosamma levnadsvanor?
- Föreligger risk för undernäring eller nedsatt fysisk förmåga?
- Patientens motivation och förmåga att förändra.

I det fall patienten har en eller flera ohälsosamma levnadsvanor ska stöd erbjudas enligt lokala rutiner. Patienten ska få information om vart hen kan vända sig vid frågor.

### 23.1.2 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar:

### 23.1.3 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inkl. livslånga behov, risker och egenvårdsråd. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov.

### 23.1.4 Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning

Överlämning till primärvården bör vara aktiv, vilket 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 kontakt tagits med patienten.

## KAPITEL 24

# Underlag för nivåstrukturer

Nivåstrukturer av cancervård (och annan sjukvård) är ett relativt nytt begrepp. Struktureringen syftar till 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 finnas 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 MDK.
- C. Universitetssjukhus. MDK inom sjukhuset med väl subspecialiserad specialistsjukvård.

Många patienter med tyreoidacancer söker som första instans primärvården på grund av en 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. Det finns emellertid vissa kategorier av patienter med tyreoidacancer som endast bör handläggas på nivå C. Till dessa hör avancerad differentierad tyreoidacancer, anaplastisk tyreoidacancer samt medullär tyreoidacancer. Tyreoidacancer 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).



## 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 vårdprogrammets 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 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 webbformulär men i vissa fall även via filöverföring där uppgifter redan insamlats i ett annat system. Funktioner för återrapportering i INCA ger möjlighet att momentant via rapportmallar visa kvalitetsindikatorer och andra uppgifter på nationell, regional och sjukhusnivå.

#### 25.2.1 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till cancerregistret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

För de tumörer som inte rapporteras till kvalitetsregistret behövs separat canceranmälan göras och skickas till RCC.

För ytterligare information, se [RCC:s webbplats](#).

## 25.3 Nationellt kvalitetsregister för sköldkörtelcancer

Nationellt kvalitetsregister för sköldkörtelcancer är ett register via INCA-portalen med stödteam från RCC Väst. Registret startade 1 januari 2013. Totalt tio årsrapporter har utkommit 2013–2023. Senaste årsrapporten finns tillgänglig på [RCC:s webbplats](#).

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

## 25.4 Registervariabler och inrapportering av data

### 25.4.1 Registervariabler

Registreringen i Nationellt kvalitetsregister för sköldkörtelcancer sker i tre steg, se [Formulär Kvalitetsregister](#).

#### Formulär 1

Formulär 1 är kopplat till diagnostik och behandlingsplanering. I detta formulär ingår den obligatoriska canceranmälan som kompletteras med

ledtider, riskklassificering, behandlingsintention och rekommenderad behandling.

### **Formulär 2**

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

### **Formulär 3**

Formulär 3 är uppföljningen. Formuläret 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 behandlingen 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 (till exempel samsjuklighet) inte ha fått någon behandling alls. Tyreoideacancer som diagnostiserats 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. 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 begära kompletterande information till Nationellt kvalitetsregister för sköldkörtelcancer.

## KAPITEL 26

# Kvalitetsindikatorer och målnivåer

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

- > 90 % av patienterna med tyreoideacancer ska handläggas enligt det nationella vårdprogrammets riktlinjer.
- Täckningsgraden ska vara > 95 % för primärregistrering i Svenskt kvalitetsregister för sköldkörtelcancer.
- Enhetligheten i histopatologisk klassificering enligt gällande TNM-klassificering ska vara > 90 %.
- > 80 % av cytologierna vid icke-ockult, icke-follikulär tyreoideacancer ( $\geq$  T1b) ska vara 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 ( $\geq$  T1b) ska ha en namngiven kontaktssjuksköterska.

## KAPITEL 27

# Patientföreningar och stödfunktioner

Patientorganisationer har stor betydelsefull roll på flera olika sätt, till exempel genom att stödja och förmedla kontakt med andra som har samma/liknande diagnos och deras närstående. Som patientföreträdare har organisationerna en värdefull roll när det gäller att ge vården kunskap om vad det innebär att leva med tyreoidesjukdom. Dessutom har de en viktig funktion som påverkande kraft, genom att peka på brister i vården och arbeta för förbättringar. Organisationerna är också viktiga som förmedlare av information och kunskap, bland annat om vilka rättigheter till stöd som patienter och närstående har.

[Sköldkörtelförbundet](#) är en ideell organisation för personer med tyreoidesjukdom, anhöriga, andra närstående och de som vill stödja förbundets verksamhet. Förbundet har cirka 6 500 medlemmar organiserade i rikstäckande länsföreningar.

- E-post: [info@skoldkortelforbundet.se](mailto:info@skoldkortelforbundet.se)
- Webbplats: [www.skoldkortelforbundet.se](http://www.skoldkortelforbundet.se)

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 patienter och närstående tillgänglig på följande webbplatser:

- [Sköldkörtelförbundet](#) som är medlem i en internationell patientförening tillhandahåller tillförlitlig, evidensbaserad information.
- Vårdguiden [1177.se](http://1177.se) tillhandahåller information om sköldkörtelcancer.
- [Cancerfonden](#) tillhandahåller information riktad till samtliga cancerpatienter och närstående på sin webbplats.
- [Cancerfonden tillhandahåller information om sköldkörtelcancer.](#)

- [Regionala cancercentrum i samverkan.](#)
- [Anhörigas Riksförbund.](#)

För mer information, läs [avsnitt 11.9 Diagnosbesked.](#)

## 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-varld/>

**Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering**

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/cancerrehabilitering/varldprogram>

**National Comprehensive Cancer Network**

<https://www.nccn.org/>

**Regionala cancercentrum i 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**

Se [Kapitel 27 Patientföreningar och stödfunktioner](#)

## KAPITEL 29

# Referenser

1. Petranović Ovčariček P, Kreissl MC, Campenni A, de Keizer B, Tuncel M, Vrachimis A, et al. SNMMI/EANM practice guideline vs. ETA Consensus Statement: differences and similarities in approaching differentiated thyroid cancer management-the EANM perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(12):3959-63.
2. 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.
3. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours* Wiley-Blackwell; 2017.
4. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):55-63.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Griebeler ML, Gharib H, Thompson GB. Medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pract*. 2013;19(4):703-11.
9. 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.
10. 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.
11. 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.



12. 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.
13. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-6.
14. 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.
15. 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.
16. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J.* 2023;12(5).
17. Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* 2019;26(5):266-74.
18. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J.* 2022;11(6).
19. Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(7):674-84.
20. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(8):925-51.
21. 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.
22. 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†. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856-83.
23. 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.
24. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):27-63.
25. 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.
26. 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/>.
27. Agrawal N AR, Aksoy A, Ally A, Arachchi H, Asa SL, Auman JT et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
  28. Yang H, Park H, Ryu HJ, Heo J, Kim JS, Oh YL, et al. Frequency of TERT Promoter Mutations in Real-World Analysis of 2,092 Thyroid Carcinoma Patients. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022;37(4):652-63.
  29. Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer. *Bmj*. 2016;355:i6312.
  30. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(3):307-15.
  31. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007;246(3):375-81; discussion 81-4.
  32. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*. 1998;124(6):958-64; discussion 64-6.
  33. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447-63.
  34. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. 2011;33(5):645-9.
  35. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(1):81-9.
  36. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(11):1055-61.
  37. Salem FA, Bergenfelz A, Nordenström E, Almquist M. Central lymph node dissection and permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy for papillary thyroid cancer: population-based study. *Br J Surg*. 2021;108(6):684-90.
  38. Ahn JH, Kwak JH, Yoon SG, Yi JW, Yu HW, Kwon H, et al. A prospective randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2022;171(1):182-9.
  39. Hartl D, Godbert Y, Carrat X, Bardet S, Lasne-Cardon A, Vera P, et al. ESTIMation of the ABiLity of prophylactic central compartment neck dissection to modify outcomes in low-risk differentiated thyroid cancer: a prospective randomized trial. *Trials*. 2023;24(1):298.
  40. Nylén C, Eriksson FB, Yang A, Aniss A, Turchini J, Learoyd D, et al. Prophylactic central lymph node dissection informs the decision of radioactive iodine ablation in papillary thyroid cancer. *Am J Surg*. 2021;221(5):886-92.

41. Huang H, Wu L, Liu W, Liu J, Liu Y, Xu Z. Long-term outcomes of patients with papillary thyroid cancer who did not undergo prophylactic central neck dissection. *J Cancer Res Ther.* 2020;16(5):1077-81.
42. Takada H, Kikumori T, Imai T, Sawaki M, Shibata A, Kiuchi T. Patterns of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma: results from consecutive bilateral cervical lymph node dissection. *World J Surg.* 2011;35(7):1560-6.
43. Baud G, Chereau N, De Ponthaud C, Santucci N, Sebag F, Goudet P. Scope of prophylactic lymph node dissection in the surgical treatment of differentiated thyroid cancer. Recommendations of the AFCE (Association francophone de chirurgie endocrinienne) with the SFE (Société française d'endocrinologie) and the SFMN (Société française de médecine nucléaire). *J Visc Surg.* 2023;160(3s):S84-s7.
44. De Napoli L, Matrone A, Favilla K, Piaggi P, Galleri D, Ambrosini CE, et al. Role of Prophylactic Central Compartment Lymph Node Dissection on the Outcome Of Patients With Papillary Thyroid Carcinoma and Synchronous Ipsilateral Cervical Lymph Node Metastases. *Endocr Pract.* 2020;26(8):807-17.
45. Yan B, Hou Y, Chen D, He J, Jiang Y. Risk factors for contralateral central lymph node metastasis in unilateral cN0 papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2018;59:90-8.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5):418-28.
51. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(8):618-26.
52. Yang Z, Flores J, Katz S, Nathan CA, Mehta V. Comparison of Survival Outcomes Following Postsurgical Radioactive Iodine Versus External Beam Radiation in Stage IV Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2017;27(7):944-52.
53. Guo H, Zhang N, Hu Y, Zhang F, Huang T, Shen N. Radioactive iodine therapy strategies for distinct types of differentiated thyroid

- cancer: a propensity score-matched analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1158581.
54. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2748-53.
  55. Hay ID, Kaggal S, Thompson GB. Radioiodine remnant ablation in stage I adult papillary thyroid carcinoma: does it improve postoperative outcome? *Eur Thyroid J*. 2022;11(4).
  56. Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, Zerdoud S, Al Ghuzlan A, Catargi B, et al. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):923-32.
  57. Lamartina L, Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet C, Zerdoud S, Cao C, et al. Estimabl2 trial: Thyroidectomy without radioiodine in patients with low-risk thyroid cancer, 5 years of follow-up. *Annales d'Endocrinologie*. 2023;84:557-8.
  58. 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.
  59. 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.
  60. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, Lawson SA, Luster M, Van Nostrand D, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. *J Nucl Med*. 2022;63(6):15n-35n.
  61. 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.
  62. Deandreis D, Rubino C, Tala H, Leboulleux S, Terroir M, Baudin E, et al. Comparison of Empiric Versus Whole-Body/-Blood Clearance Dosimetry-Based Approach to Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 2017;58(5):717-22.
  63. Giuliani M, Brierley J. Indications for the use of external beam radiation in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(1):45-50.
  64. 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.

65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Wiersinga WM, Duntas L, Fadjev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1(2):55-71.
75. 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.
76. 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.

77. 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.
78. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, Jarzab B, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer*. 2022;128(24):4203-12.
79. 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.
80. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):271-82.
81. 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.
82. Busaidy NL, Konda B, Wei L, Wirth LJ, Devine C, Daniels GA, et al. Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multicenter Trial. *Thyroid*. 2022;32(10):1184-92.
83. Gouda MA, Subbiah V. Expanding the Benefit: Dabrafenib/Trametinib as Tissue-Agnostic Therapy for BRAF V600E-Positive Adult and Pediatric Solid Tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e404770.
84. Shonka DC, Jr., Ho A, Chintakuntlawar AV, Geiger JL, Park JC, Seetharamu N, et al. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and International Thyroid Oncology Group consensus statement on mutational testing in thyroid cancer: Defining advanced thyroid cancer and its targeted treatment. *Head Neck*. 2022;44(6):1277-300.
85. Leboulleux S, Benisvy D, Taieb D, Attard M, Bournaud C, Terroir-Cassou-Mounat M, et al. MERAIODE: A Phase II Redifferentiation Trial with Trametinib and (131)I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory RAS Mutated Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2023;33(9):1124-9.
86. Tchekmedyian V, Dunn L, Sherman E, Baxi SS, Grewal RK, Larson SM, et al. Enhancing Radioiodine Incorporation in BRAF-Mutant, Radioiodine-Refractory Thyroid Cancers with Vemurafenib and the Anti-ErbB3 Monoclonal Antibody CDX-3379: Results of a Pilot Clinical Trial. *Thyroid*. 2022;32(3):273-82.
87. Van Nostrand D, Veytsman I, Kulkarni K, Heimlich L, Burman KD. Redifferentiation of Differentiated Thyroid Cancer: Clinical Insights from a Narrative Review of Literature. *Thyroid*. 2023;33(6):674-81.
88. Weber M, Kersting D, Riemann B, Brandenburg T, Führer-Sakel D, Grünwald F, et al. Enhancing Radioiodine Incorporation into Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer with MAPK Inhibition

- (ERRIT): A Single-Center Prospective Two-Arm Study. *Clin Cancer Res.* 2022;28(19):4194-202.
89. Oh DY, Algazi A, Capdevila J, Longo F, Miller W, Jr., Chun Bing JT, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Cancer.* 2023;129(8):1195-204.
  90. Genutis LK, Tomsic J, Bundschuh RA, Brock PL, Williams MD, Roychowdhury S, et al. Microsatellite Instability Occurs in a Subset of Follicular Thyroid Cancers. *Thyroid.* 2019;29(4):523-9.
  91. Dierks C, Ruf J, Seufert J, Kreissl M, Klein C, Spitzweg C, et al. 1646MO Phase II ATLEP trial: Final results for lenvatinib/pembrolizumab in metastasized anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Annals of Oncology.* 2022;33:S1295.
  92. Capdevila J PM, Castelo B et al,. 1645O Durvalumab (D) plus tremelimumab (T) for the treatment of patients with progressive, refractory advanced thyroid carcinoma: The DUTHY (GETNE-T1812) trial - *Annals of Oncology VOLUME 33, SUPPLEMENT 7, S1294-S1295, 2022* [Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2022/durvalumab-d-plus-tremelimumab-t-for-the-treatment-of-patients-with-progressive-refractory-advanced-thyroid-carcinoma-the-duthy-getne-t1812>.
  93. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;20(2):135-46.
  94. 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.
  95. 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.
  96. Park S, Kim WG, Han M, Jeon MJ, Kwon H, Kim M, et al. Thyrotropin Suppressive Therapy for Low-Risk Small Thyroid Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Thyroid.* 2017;27(9):1164-70.
  97. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4576-83.
  98. Xu S, Huang Y, Huang H, Zhang X, Qian J, Wang X, et al. Optimal Serum Thyrotropin Level for Patients with Papillary Thyroid Carcinoma After Lobectomy. *Thyroid.* 2022;32(2):138-44.
  99. Klubo-Gwiedzinska J, Auh S, Gershengorn M, Daley B, Bikas A, Burman K, et al. Association of Thyrotropin Suppression With Survival Outcomes in Patients With Intermediate- and High-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *JAMA Netw Open.* 2019;2(2):e187754.

100. Tian T, Huang R, Liu B. Is TSH suppression still necessary in intermediate- and high-risk papillary thyroid cancer patients with pre-ablation stimulated thyroglobulin <1 ng/mL before the first disease assessment? *Endocrine*. 2019;65(1):149-54.
101. Diessl S, Holzberger B, Mäder U, Grelle I, Smit JW, Buck AK, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):586-92.
102. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006;16(12):1229-42.
103. 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.
104. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751.
105. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubeau M, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1352-9.
106. Chindris AM, Diehl NN, Crook JE, Fatourehchi V, Smallridge RC. Undetectable sensitive serum thyroglobulin (<0.1 ng/ml) in 163 patients with follicular cell-derived thyroid cancer: results of rhTSH stimulation and neck ultrasonography and long-term biochemical and clinical follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2714-23.
107. Hu HY, Liang J, Zhang T, Zhao T, Lin YS. Suppressed thyroglobulin performs better than stimulated thyroglobulin in defining an excellent response in patients with differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 2018;39(3):247-51.
108. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human tsh-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):82-7.
109. Han JM, Kim WB, Yim JH, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, et al. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. *Thyroid*. 2012;22(8):784-90.
110. Nordell F, Hallal G, Asp P, Almquist M. Optimization of follow-up in patients with papillary thyroid cancer who show no evidence of disease 9-12 months after treatment. *BJS Open*. 2021;5(6).
111. Steinschneider M, Pitaro J, Koren S, Mizrakli Y, Benbassat C, Muallem Kalmovich L. Differentiated Thyroid Cancer with Biochemical



- Incomplete Response: Clinico-Pathological Characteristics and Long Term Disease Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21).
112. 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.
  113. Zern NK, Clifton-Bligh R, Gill AJ, Aniss A, Sidhu S, Delbridge L, et al. Disease Progression in Papillary Thyroid Cancer with Biochemical Incomplete Response to Initial Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(9):2611-6.
  114. 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.
  115. 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.
  116. 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.
  117. 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.
  118. Hoofnagle AN, Roth MY. Clinical review: improving the measurement of serum thyroglobulin with mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1343-52.
  119. 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.
  120. 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.
  121. 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.
  122. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg*. 2014;38(1):68-79.
  123. Noda T, Miyauchi A, Ito Y, Kudo T, Sano T, Sasaki T, et al. Observational management of papillary microcarcinoma appearing in

- the remnant thyroid after hemithyroidectomy. *Endocr J*. 2022;69(6):635-41.
124. Xu S, Huang H, Zhang X, Huang Y, Guan B, Qian J, et al. Predictive Value of Serum Thyroglobulin for Structural Recurrence Following Lobectomy for Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2021;31(9):1391-9.
  125. Jang A, Jin M, Kim CA, Jeon MJ, Lee YM, Sung TY, et al. Serum thyroglobulin testing after thyroid lobectomy in patients with 1-4 cm papillary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2023;81(2):290-7.
  126. Park S, Jeon MJ, Oh HS, Lee YM, Sung TY, Han M, et al. Changes in Serum Thyroglobulin Levels After Lobectomy in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2018;28(8):997-1003.
  127. 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.
  128. 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.
  129. Kim HO, Lee K, Lee SM, Seo GH. Association Between Pregnancy Outcomes and Radioactive Iodine Treatment After Thyroidectomy Among Women With Thyroid Cancer. *JAMA Intern Med*. 2020;180(1):54-61.
  130. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89.
  131. Dekker BL, Newbold KL, Führer D, Waguespack SG, Handkiewicz-Junak D, Links TP. Survey on Paediatric Differentiated Thyroid Cancer Care in Europe. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(1):58-62.
  132. Ibrahimovic T, Ghossein R, Carlson DL, Chernichenko N, Nixon I, Palmer FL, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma presenting with gross extrathyroidal extension: 1986-2009 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Thyroid*. 2013;23(8):997-1002.
  133. Besic N, Dremelj M, Schwartzbartl-Pevac A, Gazic B. Neoadjuvant chemotherapy in 13 patients with locally advanced poorly differentiated thyroid carcinoma based on Turin proposal - a single institution experience. *Radiol Oncol*. 2015;49(3):271-8.
  134. 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.

135. Network NCC. Professionals/physician\_gls 2023 [Available from: <https://www.nccn.org/home>.
136. Tran K, Khan S, Taghizadehasl M, Palazzo F, Frilling A, Todd JF, et al. Gallium-68 Dotatate PET/CT is superior to other imaging modalities in the detection of medullary carcinoma of the thyroid in the presence of high serum calcitonin. *Hell J Nucl Med*. 2015;18(1):19-24.
137. 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.
138. 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. *Endocr Connect*. 2019;9(1):1-8.
139. 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.
140. Hadoux J, Elisei R, Brose MS, Hoff AO, Robinson BG, Gao M, et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(20):1851-61.
141. Kochler VF, Adam P, Frank-Raue K, Raue F, Berg E, Hoster E, et al. Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021;31(3):459-69.
142. Lacin S, Esin E, Karakas Y, Yalcin S. Metastatic medullary thyroid cancer: a dramatic response to a systemic chemotherapy (temozolomide and capecitabine) regimen. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1039-42.
143. Owen DH, Alexander AJ, Konda B, Wei L, Hemminger JA, Schmidt CR, et al. Combination therapy with capecitabine and temozolomide in patients with low and high grade neuroendocrine tumors, with an exploratory analysis of O(6)-methylguanine DNA methyltransferase as a biomarker for response. *Oncotarget*. 2017;8(61):104046-56.
144. Priya SR, Dravid CS, Digumarti R, Dandekar M. Targeted Therapy for Medullary Thyroid Cancer: A Review. *Front Oncol*. 2017;7:238.
145. Paulsson JO, Backman S, Wang N, Stenman A, Crona J, Thutkawkorapin J, et al. Whole-genome sequencing of synchronous thyroid carcinomas identifies aberrant DNA repair in thyroid cancer dedifferentiation. *J Pathol*. 2020;250(2):183-94.
146. Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL, Wang JR, Ferrarotto R, Lu C, et al. Evaluation of Overall Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1397-404.
147. Zhao X, Wang JR, Dadu R, Busaidy NL, Xu L, Learned KO, et al. Surgery After BRAF-Directed Therapy Is Associated with Improved Survival in BRAF(V600E) Mutant Anaplastic Thyroid Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Thyroid*. 2023;33(4):484-91.
148. 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.
149. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, Jr., et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021;31(3):337-86.
  150. 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.
  151. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Gazzah A, Lassen U, Stein A, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med*. 2023;29(5):1103-12.
  152. Chen J, Tward JD, Shrieve DC, Hitchcock YJ. Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results 1983-2002. *Am J Clin Oncol*. 2008;31(5):460-4.
  153. Nilsson O, Lindeberg J, Zedenius J, Ekman E, Tennvall J, Blomgren H, et al. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. *World J Surg*. 1998;22(7):725-30.
  154. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, Bergenfelz A, Grimelius L, Akerman M, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer*. 2002;86(12):1848-53.
  155. De la Fouchardière C, Jannin A, Giudici F, Wassermann J, Chougnet C, Drui D, et al. 1647MO BRAF mutated anaplastic thyroid carcinoma: Clinical characteristics and outcome under BRAF inhibitors and chemotherapy in real-life practice, a multicentric retrospective study of the French ENDOCAN TUTHYREF network. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1295.
  156. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer*. 2006;106(6):1286-95.
  157. Ghosh C, Kumar S, Kushchayeva Y, Gaskins K, Boufragech M, Wei D, et al. A Combinatorial Strategy for Targeting BRAF (V600E)-Mutant Cancers with BRAF(V600E) Inhibitor (PLX4720) and Tyrosine Kinase Inhibitor (Ponatinib). *Clin Cancer Res*. 2020;26(8):2022-36.
  158. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, Brose MS, McDermott R, Almubarak M, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(6):631-43.
  159. Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, Ponce Aix S, Lin CC, Ramlau R, et al. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(23):2620-7.
  160. Dierks C, Seufert J, Aumann K, Ruf J, Klein C, Kiefer S, et al. Combination of Lenvatinib and Pembrolizumab Is an Effective

- Treatment Option for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2021;31(7):1076-85.
161. Hatashima A, Archambeau B, Armbruster H, Xu M, Shah M, Konda B, et al. An Evaluation of Clinical Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2022;32(8):926-36.
  162. Lorch J, Barletta J, Nehs M, Uppaluri R, Alexander E, Haddad R, et al. A phase II study of nivolumab (N) plus ipilimumab (I) in radiiodine refractory differentiated thyroid cancer (RAIR DTC) with exploratory cohorts in anaplastic (ATC) and medullary thyroid cancer (MTC). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:6513-.
  163. Cabanillas M, Dadu R, Ferrarotto R, Liu S, Fellman B, Gross N, et al. Atezolizumab combinations with targeted therapy for anaplastic thyroid carcinoma (ATC). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:6514-.
  164. Hamidi S, Iyer PC, Dadu R, Gule-Monroe MK, Maniakas A, Zafereo ME, et al. Checkpoint Inhibition in Addition to Dabrafenib/Trametinib for BRAF(V600E)-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2024;34(3):336-46.
  165. Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, Smallridge RC, Molina JR, Maples WJ, et al. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3179-84.
  166. Huang D, Zhang J, Zheng X, Gao M. Efficacy and Safety of Lenvatinib in Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:920857.
  167. Ravaud A, de la Fouchardière C, Caron P, Doussau A, Do Cao C, Asselineau J, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;76:110-7.
  168. Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, Fu P, Wright JJ, Chapman R, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2013;23(5):600-4.
  169. Cabanillas M. Improving outcomes in Anaplastic Thyroid Cancer. 2023.
  170. Lorch J, Posner M, Goloubeva O, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Long-term results from TAX324: A phase III trial of sequential therapy comparing TPF to PF in locally advanced (LA) squamous cell cancer of the head and neck (HNC). *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:5512-.
  171. 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. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(7):815-23.
  172. Scandinavian Quality Register for Thyroid Parathyroid and Adrenal Surgery. Årsrapporter 2023 [Available from: <https://sqrtpa.se/arsrapporter>.

173. 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.
174. SQRTPA. Scandinavian Quality Register for Thyroid. Parathyroid and Adrenal Surgery -Årsrapport 20202020.
175. 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.
176. 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 Oncol.* 2016;55(3):365-9.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. Beck M. Radiation safety in the management of patients undergoing radioactive iodine ablation therapy. *Clin J Oncol Nurs.* 2015;19(1):44-6.
182. Poirier P. The impact of fatigue on role functioning during radiation therapy. *Oncol Nurs Forum.* 2011;38(4):457-65.
183. 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.
184. 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.
185. Wochna Loerzel V. Symptom Experience in Older Adults Undergoing Treatment for Cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2015;42(3):E269-78.
186. 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.
187. Vårdhsndboken. Revised Oral Assessment Guide (ROAG). (2012). Bedömningsinstrument ROAG. <http://vardhandboken.se/Texter/Munhalsa/Oversikt>.
188. 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.
189. Rigdon AS. Development of patient education for older adults receiving chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14(4):433-41.
  190. Alnefaie SM, Alotaibi MS, Alsobaie AE, Alotaibi WB, Alwuthaynani MI, Alotibi AR, et al. Assessment of Patients' Quality-of-Life Post-Thyroidectomy. *Cureus*. 2024;16(1):e52744.
  191. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucalfate 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.
  192. 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.
  193. 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.
  194. 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.
  195. Jaggi 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.
  196. 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.
  197. 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.
  198. Hietala M, Henningson M, Ingvar C, Jönsson PE, Rose C, Jernström H. Natural remedy use in a prospective cohort of breast cancer patients in southern Sweden. *Acta Oncol*. 2011;50(1):134-43.
  199. Wode K, Henriksson R, Sharp L, Stoltenberg A, Hök Nordberg J. Cancer patients' use of complementary and alternative medicine in Sweden: a cross-sectional study. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):62.
  200. Källman M, Bergström S, Carlsson T, Järås J, Holgersson G, Nordberg JH, et al. Use of CAM among cancer patients : Results of a regional survey in Sweden. *BMC Complement Med Ther*. 2023;23(1):51.
  201. 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.

202. 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.
203. 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.



## KAPITEL 30

# Vårdprogramgruppen

### 30.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen som tagit fram vårdprogrammet 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*, överläkare, kirurgi, RCC Väst

Joakim Hennings, universitetslektor, kirurgi, RCC Norr

Carl Fredrik Warfvinge, onkologi, RCC Syd

Oliver Gimm, professor, kirurgi, RCC Sydöst

Gabriella Bjerring, kontaktsjuksköterska, RCC Stockholm Gotland

Catharina Ihre-Lundgren, docent, kirurgi, RCC Stockholm Gotland

Martin Almquist, docent, kirurgi, RCC Syd

Olov Norlén, docent, kirurgi, RCC Mellansverige

Göran Wallin, professor, kirurgi, RCC Mellansverige

Christofer Juhlin, docent, patologi, RCC Stockholm Gotland

Basel Sitohy, överläkare, onkologi, RCC Norr

Johanna Svensson, överläkare, onkologi, RCC Väst

Renske Altena, överläkare, onkologi, RCC Stockholm Gotland

Daniel Nordanstig, överläkare, ÖNH, RCC Syd

Martin Claesson, kirurgi, RCC Norr

Matilda Annebäck, kirurgi, RCC Mellansverige

Joachim Nilsson, sjukhusfysiker, nuklearmedicin, RCC Stockholm Gotland

Anna Jakobsson, patientföreträdare, RCC Stockholm Gotland

Hanna Nilsson, patientföreträdare, RCC Väst

## 30.3 Adjungerade författare

Tanweera Khan, onkologi, RCC Mellansverige

**Språkgranskning** Karolin Olsson

**Referenshanterare** Malin Nyqvist Persson

### Stödjande RCC: RCC Väst

Astrid Carling, utvecklingsledare vård, nationell vårdprogramhandläggare

Michelle Lemvik, administrativ koordinator

Christian Staf, statistiker

Tim Säll, statistiker

## 30.4 Jäv och andra bindningar

Medlemmarna har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv.

Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer kan fås från Regionalt cancercentrum Väst.

## 30.5 Vårdprogrammets förankring

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

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för att få kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för att få 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.

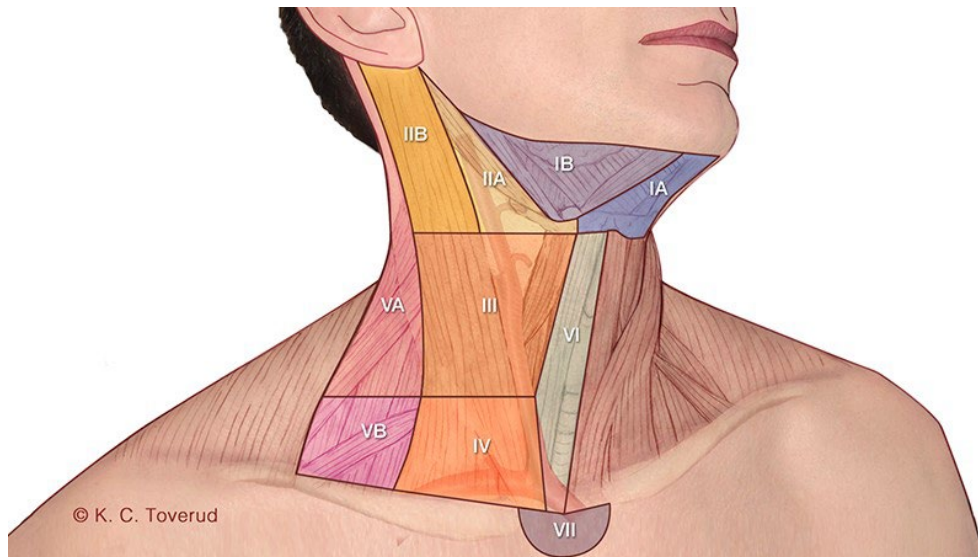
- Region Halland
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Värmland
- Region Västmanland

- Region Örebro län
- Västra Götalandsregionen
- Samlat svar från Norra sjukvårdsregionen
- Samlat svar från Sydöstra sjukvårdsregionen (Region Jönköpings län, Region Kalmar län och Region Östergötland)
- Arbetsgruppen för tyreoidacancer RCC norr
- CanINCA (RCC)
- Logopedförbundet
- NAC (Nationell Arbetsgrupp Cancerläkemedel)
- Nationell arbetsgrupp för cancergenomik och molekylär patologi
- Nationell arbetsgrupp prevention/RCC
- Nationella primärvårdsrådet
- Nationella vårdprogramgruppen för cancerrehabilitering
- PNR RCC Väst
- PrimärvårdsKvalitet
- RCC Vårdprocessgrupp Sköldkörtelcancer Mellansverige
- Regionalt programområde barn och ungdomars hälsa (RPO BU), Region Stockholm
- Sahlgrenska CCC, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
- Samordningsråd kirurgi
- Samordningsråd Rehabilitering VGR
- SFPM: Svensk Förening för Palliativ Medicin
- SFPO
- Sköldkörtelförbundet
- Svensk förening för sexolog
- Svensk sjuksköterskeförening och Sjuksköterskor i cancervård
- Svenska Endokrinologföreningen
- Samlat svar från myndighet: Regionhälsan
- Samlat svar från myndighet: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)
- Samlat svar från myndighet: Tandvårds - och läkemedelsförmånsverket

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

## BILAGA 1

# Anatomisk bild över lymfkörtelnivåer på halsen



### Benämning på nivåer:

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

## BILAGA 2

# Riktlinjer för <sup>131</sup>I-behandling

### Differentierad tyreoidacancer

S-TSH ska överstiga 25 mIE/L vid endogen stimulering (30 mIE/L vid exogen stimulering) för att man ska få en tillräckligt hög absorberad stråldos i resterande tyreoidavävnad vid <sup>131</sup>I-behandling. Det finns två olika strategier för att höja S-TSH. Den rekommenderade strategin är att ge 2 intramuskulära injektioner med rhTSH före <sup>131</sup>I-behandling, se [avsnitt 14.2 Radiojodbehandling](#) och [bilaga 12 Protokoll för <sup>131</sup>I-behandling med rhTSH-stimulering](#). 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 <sup>131</sup>I-behandling (minst 5 veckor vid långvarig fullständig TSH-suppressiv behandling) liksom före undersökning av endogent TSH-stimulerat tyreoglobulin +/- <sup>123</sup>I-helkroppsskintigrafi. För att minska besvären med hypotyreos, kan patienten under de första veckorna av tyroxinutsättning stå på trijodtyronin 20 µg 1 + 0,5 + 0,5 tills 14 dagar före behandling eller undersökning. Se [bilaga 11 Protokoll TSH-stimulering utsvällningsmetod för administrering av radiojodbehandling till patienter med differentierad tyreoidacancer](#). Protokoll TSH-stimulering utsvällningsmetod för administrering av radiojodbehandling till patienter med differentierad tyreoidacancer

## BILAGA 3

# Klassificering av tyreoideacytologi enligt Bethesda

### I. Ej diagnostiskt eller otillfredsställande utbyte

- Enbart cystvätska
- Inget bedömande cellutbyte
- Andra (skymmande blodrikt utbyte, koagulerad artefakt etc.)

### II. Benigt utbyte

- Godartad follikulär resistens (inklusive 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-Hodgkins lymfom
- Övrigt

## BILAGA 4

# 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 550 sköldkörtelcancer (år 2022). 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.

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 (OTC)
- medullär sköldkörtelcancer (MTC)
- höggradig follikelcellderiverad tyreoidcancer
- anaplastisk sköldkörtelcancer (ATC).

Den vanligaste formen är papillär sköldkörtelcancer, som utgör omkring tre fjärdedelar av alla fall. Follikulär och onkocytär sköldkörtelcancer utgör cirka 10–15 % av alla fall. 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 höggradig follikelcellderiverad tyreoidcancer 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 sköldkörtelcanceren börjar i någon av de celler som tillverkar sköldkörtelhormon. Även follikulär cancer börjar i en hormonproducerande cell.

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

Medulla är beteckningen på den inre, centrala delen av en del organ. Medullär tyreoidcancer har sitt ursprung i sköldkörteln C-celler som tillverkar hormonet kalcitonin. Kalcitonin har ingen funktion hos människor och behöver inte ersättas med medicin om hela sköldkörteln opereras bort.

Vid anaplastisk tyreoidcancer har cellerna helt tappat förmågan att utvecklas till full mognad. De hakar upp sig i ett mycket omoget stadium och delar sig snabbt.

## Undersökningar

Läkarundersökningen (palpatorisk undersökning) kompletteras oftast med ultraljud och cellprov. Om cellprovet 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 körteln 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 om tumören är större än 1 cm. Efter operationen kan man vanligtvis lämna sjukhuset samma dag eller nästa dag. Anaplastisk cancer behandlas med en kombination av strålbehandling, cytostatika och operation. Ibland kan även målriktad behandling med sk tyrosinkinashämmare vara aktuellt.

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 tyreoidcancer

Vid papillär, follikulär och onkocytär sköldkörtelcancer opereras antingen halva eller hela sköldkörteln bort. Vilket man väljer beror på olika faktorer så som tumörstorlek, om det finns tumörer på båda sidor av sköldkörteln, typ av tumör, förekomst eller frånvaro av spridning till lymfkörtlar samt patientens eget önskemål. Ibland måste man operera i två steg. I ett första steg opereras ena loben på sköldkörteln bort för att få en säker diagnos. Om mikroskopiundersökningen visar att det finns cancer i den delen tar man ibland bort resten av sköldkörteln 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 canceren har spridit sig till närbelägna lymfkörtlar tas de också bort.

Om tumören är 1 cm eller mindre och cellprov har visat papillär tyreoidcancer kan man välja att enbart följa med ultraljud, så kallad aktiv exspektans. Studier från Japan och USA har visat att de flesta patienter med papillär tyreoidcancer mindre än 1 cm och utan andra riskfaktorer så som tex misstänkta lymfkörtelmetastaser eller överväxt mot näraliggande organ, på ett säkert sätt kan avstå kirurgisk behandling så länge tumören inte växer. Beslut om operation eller aktiv exspektans bör tas i samråd mellan patient och läkare.

Om hela sköldkörteln har opererats bort, erbjuds tilläggsbehandling med radiojod om man bedömer att det minskar risken för återfall. 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 sedan en skintigrafi för att se var i kroppen radiojod tagits upp. Efter behandlingen kan

patienten antingen gå hem direkt, alternativt ligga inne i ett blyisolerat rum på sjukhuset under 1–3 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. Patienter som bedöms ha en låg risk för återfall får i regel inte radiojodbehandling. Om patienten är under 18 år reduceras mängden radiojod.

Om cancer 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 stora biverkningar erbjuds detta endast när sjukdomen ger symtom som är mer besvärande än biverkningarna.

Cytostatika (cellgiftsbehandling) används inte vid papillär, follikulär eller onkocytär sköldkörtelcancer.

## Höggradig follikelcellderiverad tyreoidcancer

Höggradig follikelcellderiverad tyreoidcancer är ett samlingsnamn för lågt differentierad tyreoidcancer och differentierad höggradig tyreoidcancer. Dessa tumörer behandlas i princip som papillär, follikulär och onkocytär cancer.

## Medullär tyreoidcancer

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 tyreoidcancer

Anaplastisk cancer i sköldkörteln brukar växa mycket fort och därför inleds antingen onkologisk eller kirurgisk behandling så snart det finns en säker

diagnos. Om strålbehandling ges får patienten cytostatika i låg dos. Målet med behandlingen är att hejda cancers tillväxt. Operation sker om möjligt 2–3 veckor efter avslutad strålbehandling. I enstaka fall med begränsad tumörväxt på halsen och utan tecken till fjärrspridning kan det vara aktuellt med behandling som syftar till bot.

## 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 kan i vissa fall minska risken för återfall i papillär, follikulär och onkocytär cancer. Därför består behandlingen för en del av dessa patienter av operation, radiojodbehandling samt nedpressning av TSH med hjälp av levotyroxin (Levaxin, sköldkörtelhormon). Dosen av levotyroxin minskas efter ett år om det inte finns tecken på kvarvarande sjukdom eller återfall.

## 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 överklighet. 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.

## Orsaker till tyreoidacancer

I de flesta fall finns ingen känd orsak till tyreoidacancer. 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 allvarigare anaplastiska formen minskat.

## BILAGA 5

# Patientinformation om radiojodbehandling

## Om behandlingen

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

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

Behandlingen 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 allmänheten eller dina närstående för en onödig stråldos kommer du antingen att få restriktioner vid hemgång eller vara inneliggande på en vårdavdelning efter behandlingen. Du kommer att 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 att ligga i en sal som är strålningsskärmad. Du får lämna avdelningen när strålningsaktiviteten i din kropp understiger bestämda gränsvärden. Oftast är detta efter 1–2 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 vilken mängd radioaktivitet som finns kvar i din kropp när 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 när man sover) på två minst meters avstånd. En sjukhusfysiker kan ge dig närmare information om hur många dagar du bör tänka på att hålla avstånd till personer i din närhet. Strålningsintensiteten från din kropp kan också mätas innan du går hem för att ge mer anpassade restriktioner.

Oftast varar dessa restriktioner några dagar, och möjligen lite längre om du umgås med små barn eller gravida kvinnor. Det är ovanligt att man behöver restriktioner mer än en vecka efter behandling.

## BILAGA 6

# Råd och information om kost inför radiojodbehandling

## Råd och information om kost inför radiojodbehandling

Vi rekommenderar att du äter kost med låg jodhalt under en vecka, 7 dagar, före din radiojodbehandling. Syftet är att inte mätta sköldkörtelcellerna med jod samt att undvika goitrogener, det vill säga ämnen som minskar jodupptaget vid behandling. Exempel på goitrogena livsmedel är broccoli, kål, sötpotatis och majs.

Målet är att dra ner på intaget av jod från kosten, så 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 p g a högt jodinnehåll:

- salt med tillsatt jod
- alla typer av havssalt samt smaksatt salt
- mjölkprodukter – inta högst 25 ml (cirka 2 msk) mjölk om dagen
- smör och margarin
- äggula
- fisk och skaldjur
- sojaprodukter som till exempel tofu och sojaburgare
- havsalger och tång
- vitaminer och kosttillskott
- industriellt bakat bröd och bageriprodukter
- burkmat och konserverad mat
- te, fruktjuice och rödvin.



Exempel på livsmedel med lågt jodinhåll:

- ojoderat salt
- olivolja och matolja
- nötkött, griskött och kyckling
- pasta, ris, potatis, gröt, vitt knäckebröd och hembakat bröd
- sylt och marmelad, socker, gurka, örter, majs, paprika, tomat, banan, päron, apelsin och kiwi
- vatten, kaffe (normal konsumtion)
- Vitt vin och öl i normal mängd är okej, uteslutande av alkohol är dock alltid ett hälsosammare val.

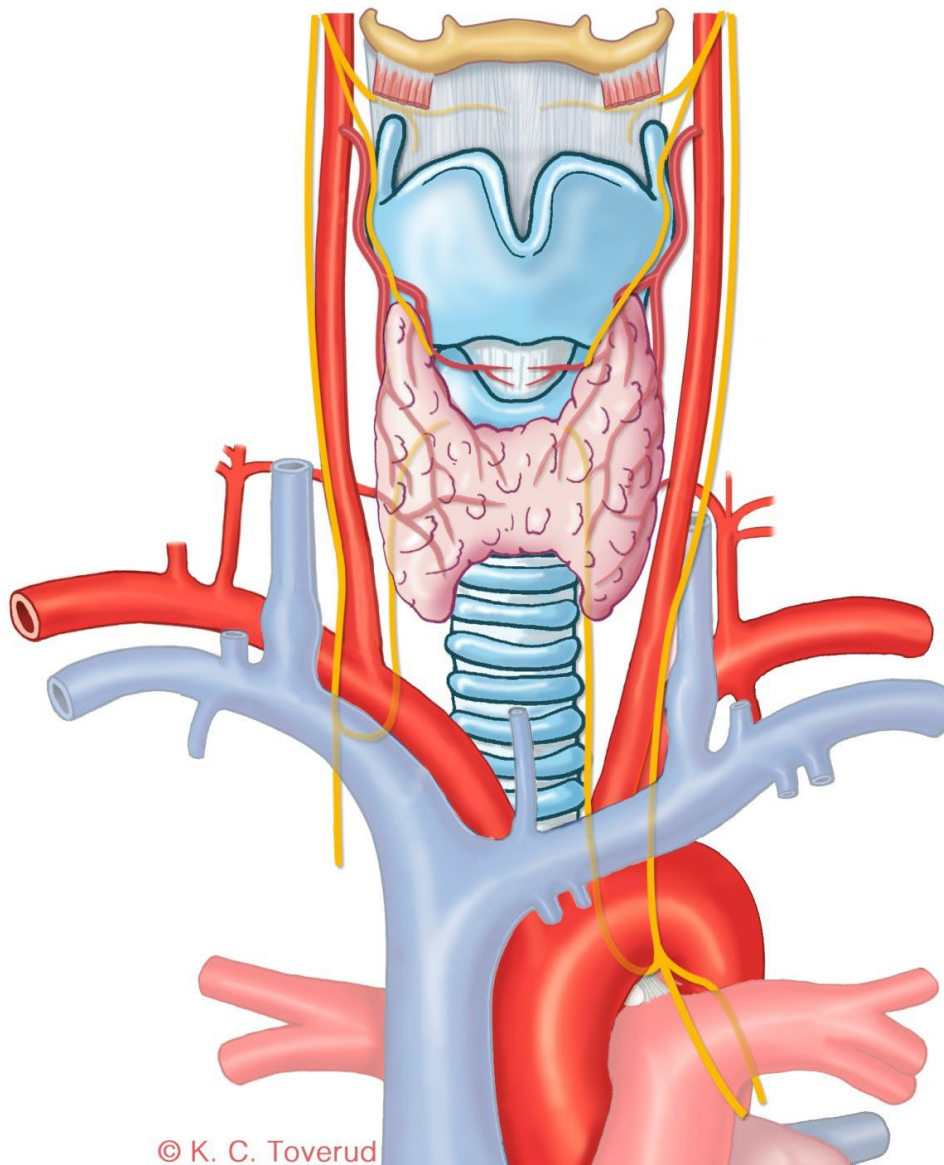
Vi rekommenderar dig att dricka 6–8 glas vätska om dagen.

Ett dygn efter radiojodbehandlingen kan du återgå till vanlig kost.

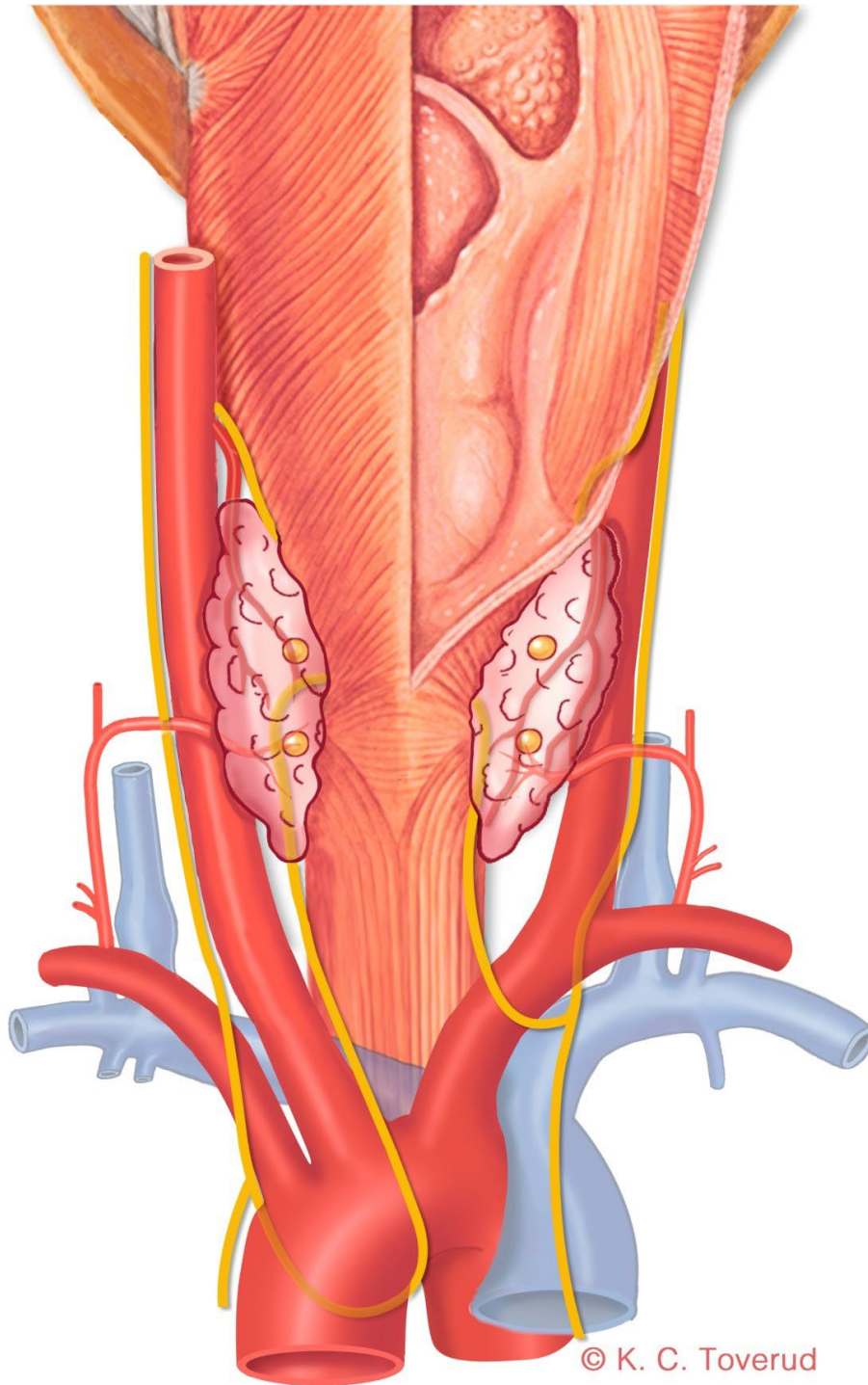
## BILAGA 7

# Illustrationer

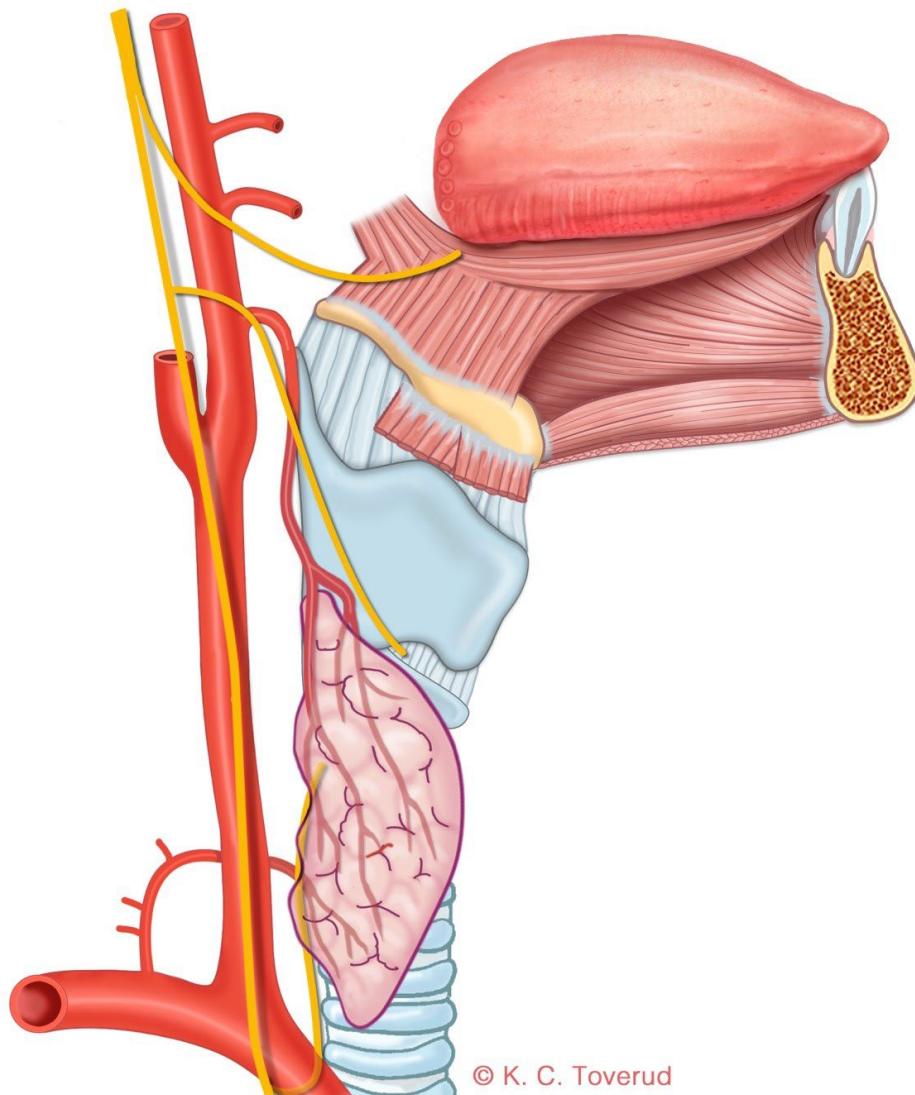
Figur 9. Frontalt



**Figur 10. Dorsalt**



**Figur 11. Lateralt**



## BILAGA 8

# Riskenivåer för biverkan

Tabell 18. Risknivåer för biverkan

|  |   |   |
|--|---|---|
| <b>Spinal cord<br/>(ryggmärg)</b>  | Maxdos konventionell fraktionering<br>Artscanfraktionering<br>Kraniell begränsning – dess kraniella del | 50 Gy (Kirkpatrick et al., 2010)<br>48 Gy                           |
| <b>Brain stem<br/>(hjärnstam)</b>  | D2 %<br>Kaudal begränsning – dess kraniella del<br>Kraniellt så långt man kan se hjärnstammen           | ≤ 54 Gy (Mayo et al., 2010)   |
| <b>Parotid R/L<br/>(öronspottkörtel)</b>   | Målnivå medeldos<br>Om bara en parotis kan sparas   | < 25 Gy (Deasy et al., 2010)<br>< 20 Gy                             |
| <b>Submandibular R/L<br/>(underkäksspottkörtel)</b>                                      | Målnivå medeldos  | < 39 Gy (Murdoch-Kinch et al., 2008)                                |
| <b>Larynx<br/>(struphuvud)</b>   | Målnivå medeldos  | < 40 Gy   |
| <b>Oral cavity<br/>(munhåla)</b>   | Målnivå medeldos  | < 24 Gy   |
| <b>PharynxConst<br/>(faryngeala konstriktorer)</b>                                       | Målnivå medeldos  | < 50 Gy   |
| <b>Pharynx<br/>(svalg)<br/>Konstriktor- och tungbasvolymerna ligger i farynxvolymen.</b> | Målnivå medeldos  | < 50 Gy   |
| <b>Optic nerve R/L<br/>(synnerv)</b>   | Maxdos  | 54 Gy (Mayo et al., 2010)   |
| <b>Optic chiasm<br/>(synnervskorsning)</b>   | Maxdos  | 54 Gy (Mayo et al., 2010)   |
| <b>Eye R/L<br/>(öga)</b>   | Maxdos bakre ögat<br>Maxdos främre ögat   | 45 Gy<br>30 Gy  |
| <b>Cochlea R/L<br/>(inneröra)</b>  | Målnivå maxdos<br>Om cisplatin parallellt   | < 40 Gy (Bhandare et al., 2010)<br>< 10 Gy (Hitchcock et al., 2009) |

## BILAGA 9

# Vårdprogramgruppens medlemmar version 2, 2021

Jakob Dahlberg, *ordförande*, överläkare, kirurgi, RCC Väst  
Joakim Hennings, universitetslektor, kirurgi, RCC Norr  
Pernilla Asp, överläkare, onkologi, RCC Syd  
Oliver Gimm, professor, kirurgi, RCC Sydöst  
Gabriella Bjerring, sjuksköterska, RCC Stockholm Gotland  
Anders Höög, docent, patologi, RCC Sydöst  
Catharina Ihre-Lundgren, docent, kirurgi, RCC Stockholm Gotland  
Martin Almquist, docent, kirurgi, RCC Syd  
Maria Sandström, universitetslektor, onkologi, RCC Norr  
Olov Norlén, docent, kirurgi, RCC Mellansverige  
Jan Tennvall, professor, onkologi, RCC Syd  
Viveka Bergman, överläkare, onkologi, RCC Sydöst  
Göran Wallin, professor, kirurgi, RCC Mellansverige  
Christofer Juhlin, docent, patologi, RCC Stockholm Gotland  
Karin Jogeland, kontaktsjuksköterska, RCC Väst  
Peter Lakwijk, patientgruppsrepresentant, Svenska sköldkörtelföreningen

### Adjungerade författare

Henryk Domanski, docent, cytologi, RCC Syd  
Anders Isaksson, docent, klinisk kemi, RCC Syd  
Anders Sundin, professor, radiologi, RCC Mellansverige  
Joachim Nilsson, sjukhusfysiker, nuklearmedicin, RCC Stockholm Gotland

**Språkgranskning** Anki Mattson, Språkkonsulterna

**Referenshanterare** Anna Pedersen, Lihme Research och Healthcare

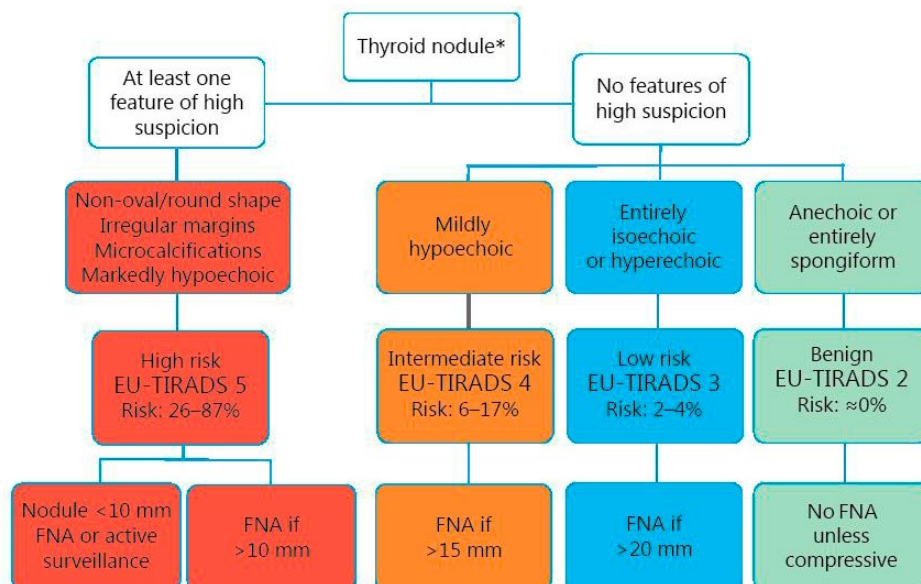
### Stödjande RCC: RCC Väst

Malin Samuelsson, utvecklingsledare vård  
Susanne Amlser Nordin, administrativ koordinator  
Christian Staf, statistiker  
Claudia Adok, statistiker



## BILAGA 10

# Beslutsstöd för ultraljudsledd cytologi enligt EU-TIRADS



Figur 12. Beslutsstöd enligt EU-TIRADS för cytologisk undersökning. Vid förekomst av lymfkörtlar som misstänks vara maligna utförs cytologi även av mindre noder än vad som anges i figuren. Eur thyroid j 2017;6:225-237.

## BILAGA 11

# Protokoll TSH-stimulering utsättningsmetod för administrering av radiojodbehandling till patienter med differentierad tyreoideacancer

Tabell 19. Protokoll för endogen TSH-stimulering vid radiojodbehandling.

|                       | Vecka<br>-4           | Vecka<br>-3 | Vecka<br>-2     | Vecka<br>-1    | Dag 0<br>isolering   | Dag 4–9<br>Helkroppsscan<br>+ SPECT-DT | Vecka<br>5            | Vecka<br>6 |
|-----------------------|-----------------------|-------------|-----------------|----------------|--|--|-----------------------|------------|
| TSH, T4,<br>Tg, Tg-Ak |                       |             |                 | TSH            | TSH, T4,<br>Tg, Tg-Ak,<br>blodstatus,<br>neutr,<br>Na, K, krea,<br>leverstatus |  | TSH, T4, Tg,<br>Tg-Ak |            |
| L-T4<br>Subs.         | L-T4-utsättning       |             |                 |                | L-T4-substitution  |  |                       |            |
|                       | L-T3-<br>substitution |             | L-T3-utsättning |                |  |  |                       |            |
|                       |                       |             |                 | Jodlåg<br>kost | Start normal diet  |  |                       |            |
|                       |                       |             |                 |                | Administrera<br><sup>131</sup> I-behandling                                    |  |                       |            |

L-T4 och L-T3 indikerar ersättning av levotyroxin respektive liotyronin.



## BILAGA 12

# Protokoll för <sup>131</sup>I-behandling med rhTSH-stimulering

Tabell 20. Protokoll för rhTSH-stimulering vid radiojodbehandling.

| Förberedelser*   |                                 | Dag 1   | Dag 2                         | Dag 3  | Dag 4                                   | Dag 6–11<br>(4–9 d postterapi) |
|--|---------------------------------|---|-------------------------------|--|---|--------------------------------|
| Baseline blodprover<br>TSH, T4, Tg, Tg-Ak  | Fortsatt L-T4-substitution      | Blodprover<br>TSH, T4, Tg, Tg-Ak<br>Graviditetstest | Blodprover<br>TSH             | Blodprover<br>TSH, T4, Tg, Tg-Ak<br>Blodstatus, neutr, Na, K, krea, leverstatus  |   | Helkroppsscan + SPECT-DT       |
|  | Start jodlåg kost under 1 vecka | rhTSH-injektion (0,9 mg im)                         | rhTSH - injektion (0,9 mg im) | Administrera <sup>131</sup> I-behandling   | Start normal diet<br>Fortsatt hydrering |                                |
| Granska patologi<br>Granska blodprover<br>Planera <sup>131</sup> I-behandling<br>Förklara fynd, prognos<br>Diskutera indikationer för <sup>131</sup> I-behandling<br>Diskutera logistik av <sup>131</sup> I-behandling<br>Informera om strålskyddsåtgärder<br>Informera om biverkningar av <sup>131</sup> I-behandling |                                 |   |                               | Granska blodprover<br>Patientutbildning om strålskyddsåtgärder<br>Dokumentera patientens förståelse för och följsamhet till rekommendationer |   | Granska bilder                 |

\* Rekommenderas diskussion om förberedelseprotokoll med patient och familj och förklara logistik kring och förväntningar på <sup>131</sup>I-behandling och strålskyddsåtgärder. T4 = Levotyroxin.

## BILAGA 13

# Förändringar i tidigare versioner

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

**Klassifikation enligt pTNM 8<sup>th</sup> edition enligt AJCC och UICC (2017) har införts:**

Detta innebär framför 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 inte räknas som cancer, men är borderlinetumörer och ska diskuteras på MDK:
- hyaliniserad trabekulär tumör
- follikulär tumör av oklar (uncertain) malignitetspotential
- völdifferentierad tyreoidetumör av oklar (uncertain) malignitetspotential
- icke-invasiv follikulär tyreoidetumör med ”papillary-like” kärnor (NIFTP).

WHO 2017 har definierat tyreoidetumör enligt nedanstående typer:

- Papillär cancer
- Follikulär cancer
- Onkocytär cancer

- Medullär cancer
- Blandad medullär och follikulär cancer
- Lågt differentierad cancer
- Anaplastisk cancer

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

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

Ett underavsnitt 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 Avsnitt 14 ändrad till Papillär, follikulär och onkocytär tyreoidacancer.

### **Version 2.0 fastställd 2021-09-07**

- Indelningen av tyreoidatumörer har anpassats till 2022 års WHO-klassifikation. Se [avsnitt 12.1 Patologins roll i den diagnostiska processen](#). PTC bör subklassificeras vilket vägs in vid riskgruppering. Se [avsnitt 12.3 Klassificering av tumören](#).
- Cytologiskt verifierad PTC  $\leq 1$  cm utan andra riskfaktorer kan följas med aktiv expektans alternativt hemityreoidectomi. Se [Kapitel 14 Behandling av differentierad tyreoidacancer](#).
- Lågrisk DTC med primärtumör  $< 4$  cm kan antingen genomgå hemityreoidectomi eller total tyreoidectomi. För denna patientgrupp rekommenderas ingen onkologisk behandling oavsett omfattning av kirurgisk behandling förutsatt att det inte finns någon misstanke om resttumör. Se [Kapitel 14 Behandling av differentierad tyreoidacancer](#)

- Lågrisk DTC > 4 cm (pT3) som genomgår total tyreoidektomi rekommenderas radiojodbehandling 1,1 GBq jämfört med tidigare rekommendation 3,7 GBq. Se [Kapitel 14 Behandling av differentierad tyreoidcancer](#)
- Rekommendationer om diagnostik och behandling av ATC har reviderats. Se [avsnitt 12.3.8 Molekylärgenetiska tilläggsanalyser](#). Huvudsakliga förändringar är följande:
  - mellannålsbiopsi rekommenderas som alternativ till finnålscytologi vid klinisk misstanke om ATC
  - testning för BRAF-mutation (IHC), PD-L1 (IHC) och fokuserad NGS
  - rekommendationer om målstyrd behandling, t.ex. med BRAF/MEK-hämmare
  - kirurgi utan föregående onkologisk behandling kan vara aktuellt i utvalda fall.
- Avsnitt 15 Medullär tyreoidcancer har reviderats. Den viktigaste förändringen är att selektiva RET-hämmare (selperkatinib) rekommenderas som första linjens behandling vid RET-muterad tumör då indikation för onkologisk behandling föreligger. Tidigare har multikinashämmare rekommenderats (vandetanib, kabozantinib).

Förändringar i tidigare versioner, se [bilaga 13 Förändringar i tidigare versioner](#).



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.  
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.  
[www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)