



Ökar sköldkörtelcancer i Halland?

Examensarbete

Kirurgkliniken, Hallands sjukhus, Varberg

Ökar sköldkörtelcancer i Halland?

Examensarbete

Tanya Malmberg

Handledare: Stefan Lindskog

Kirurgkliniken, Hallands sjukhus, Varberg



UNIVERSITY OF GOTHENBURG

Läkarprogrammet

Göteborg, Sverige 2013

Innehåll

1. Abstrakt	3
2. Bakgrund	5
3. Syfte och specifika frågeställningar	12
4. Material och metod	13
5. Etik	18
6. Resultat	19
7. Diskussion	29
8. Populär vetenskaplig sammanfattning	37
9. Referenser	39

Abstract

Master Thesis Project, Programme in Medicine

Does the incidence of thyroid cancer increase in Halland ?

Tanya Malmberg, 2013

Department of surgery, Varberg hospital, Sweden

Background

The incidence of thyroid cancer has increased in many countries in the world and it is not clear whether it is due to overdiagnosis or a true epidemiologic increase. It is possible that the use of ultrasound-guided fine-needle aspiration reveals a higher incidence of thyroid cancer. In the region of Halland both palpation-guided and ultrasound-guided fine-needle aspirations are equally performed.

Aim

The aim of this study was to investigate the frequency of thyroid cancer in Halland and the outcome of the different methods of achieving material for cytological analysis.

Methods

Medical records of patients (n= 87) diagnosed with thyroid cancer identified in local records between 2000 and 2013 in northern and southern Halland were reviewed.

Results

The number of diagnosed thyroid cancers has increased in Halland from 2009. The number of ultrasound-guided fine-needle aspirations and diagnosed T1-tumors also increased from the same time. T1-tumor was the most usual diagnosed tumor in the hospital mostly performing ultrasound-guided fine-needle aspirations (35 % of tumors) whereas it was the most unusual

tumor in the hospital that used palpation-guided fine-needle aspirations (18 %). Although not significant, almost twice as many T1-tumors were diagnosed with ultrasound-guided fine-needle aspirations as with palpation-guided.

Conclusions

The number of cases of thyroid cancer seems to increase in Halland.

Bakgrund

Knölar i tyreoidea är mycket vanligt förekommande. De kan orsakas av mängd olika sjukdomar som exempelvis sköldkörtelhyperplasi samt inflammatoriska och autoimmuna tyreoideasjukdomar. Prevalensen av knölar är större i länder med jodbrist [1]. Knölar i tyreoidea är vanligare hos äldre, kvinnor, människor med jodbrist och de som tidigare var exponerade för radioaktiv strålning. Vid graviditet kan storleken på befintliga knölar öka. Då kan även nya knölar uppstå troligen beroende på negativ jodbalans [2]. Prevalensen av knölar varierar mellan 20 - 50 % i befolkningen. [3]. Skillnaden i prevalensen beror dels på vilka åldersgrupper som undersöks och dels på undersökningsmetod [3]. Förekomst av palpabla knölar är 5 % i områden utan jodbrist. Vid ultraljudsundersökningar eller i obduktionsmaterial finner man 10 gånger fler knölar [4]. Hos kvinnor över 60 år finner man hos fler än hälften knölar med ultraljud [1]. I en studie där palpation jämfördes med ultraljud vid undersökning av tyreoidea hittades asymptomatiska knölar i 21 % av patienter via palpation och i 67 % av patienter via ultraljud [5]. Nästan upp till hälften av alla med en palpabel knöl har flera knölar vid undersökning med ultraljud [2]. De flesta knölar i sköldkörtelvävnad är benigna. Bara 5 % av palpabla knölar är cancer [3].

Finnålspunktion är idag den bästa metoden för preoperativ undersökning av tyreoideaknölar [2]. Det är en säker och kostnadseffektiv metod [6]. Den enskilt viktigaste diagnostiken av tyreoideacancer är utfallet av finnålscytologin. Runt 70 % av cytologiska analyser av finnålspunktion brukar vara benigna. Av de resterande är ca 10 % misstänkta för malignitet. Endast en liten andel, ca 4 % visar klar malignitet. Den största begränsningen av finnålscytologin är att en stor andel (15-20 % av cytologier) har otillräckligt material för diagnos [1]. Palpationsstyrd finnålspunktion har sensitivitet på 45 - 92 % och specificitet på 51 - 95 %. [7], [8], [9]. Ultraljudsstyrd finnålspunktion har sensitivitet på 62 - 97 % och specificitet på 71 - 74 % [7], [9]. Detta antyder att metodens utfall till stor del är undersökarberoende. Cytologens

erfarenhet och bedömning har också stor betydelse [10]. Flera studier har visat att det går att halvera andelen icke diagnostiska cytologier med ultraljudsvägledning [9], [7], [8]. Dessutom minskar antalet falskt negativa resultat från 1- 11% till 1- 2 % [2],[11] vid ultraljudsvägledning då provtagningsfel är den vanligaste orsaken till falskt negativa resultat. Därför är ultraljudsvägledning troligen en säkrare diagnostikmetod. Särskilt gäller detta vid icke-palpabla, cystiska noduli och noduli lokaliserade posteriot i tyreoidaloben. Överviktiga patienter, de med välutvecklade halsmuskler och de med flera knölar har säkrare utfall med hjälp av ultraljud jämfört med palpation [2], [11].

Tyreoidacancer är ovanlig och utgör mindre än 1 % av alla cancerformer. Det är däremot den vanligaste formen av endokrin cancer. Mer än 75 % av maligna noduli är så kallad differentierad tyreoidacancer d v s papillär och follikulär som utgår från follikulära epitelceller och har bra långtidsprognos [1]. Papillär cancer är den absolut vanligaste typen och utgör 65 - 80 % av all tyreoidacancer [12]. Differentierad cancer är dubbelt så vanlig hos kvinnor som hos män. Medianålder är 45 år. Follikulär cancer är vanligare i områden med jodbrist medan papillär cancer dominerar i områden med jodöverskott. Man har sett ett samband mellan ökat jodintag och ökad incidens av papillär cancer från 1970 till 2000 i Irland [12]. Radioaktiv strålning är associerad med ökad risk för tyreoidacancer. Efter olyckan i Tjernobyli ökade incidensen av tyreoidacancer hos barn under 15 år i Vitryssland från 0.3 per miljon före olycka till 30.6 per miljon 8 år senare, d v s en 100-faldig ökning [13]. Radioaktivt nedfall från kärnvapen kan också orsaka papillär cancer [12]. Extern strålbehandling mot huvud-hals regionen för en rad olika benigna åkommor mellan åren 1920 och 1950 resulterade i USA i ett linjärt samband mellan stråldos och incidensen av knölar och cancer i tyreoida. Exponering för strålning i barndomen är dessutom en större riskfaktor för tyreoidacancer än exponering för strålning i vuxen ålder troligen på grund av större mitosaktivitet hos barn. Hos ca en fjärdedel av personer som utsattes för strålning i barndomen hittades palpabla knölar, en tredjedel av de knölarerna var cancer, d v s 5 - 10 % av de som utsattes för strålning i barndomen fick tyreoidacancer. De flesta noduli

utvecklades 10 - 20 år efter strålningen men risken för utveckling av knölar kvarstod även efter 40 år [12]. Däremot har man inte sett någon högre incidens av tyreoidcancer på grund av strålning vid diagnostik med radioisotoper eller radiojodbehandling mot hypertyreos [12].

Andra typer av tyreoidcancer är mer sällsynta. Medullär cancer utgör 5 % av tyreoidcancer och utgår från neuroendokrina kalcitonin- producerande C-celler. Den är oftast sporadisk. Men ca 20 % av all medullär tyreoidcancer ingår som en del av ärftliga syndrom som MEN 2A och 2B (multipel endokrin neoplasi) [14]. Anaplastisk cancer utgör 2-14 % av tyreoidcancer och uppstår oftast som resultat av dedifferentiering av differentierad cancer [14]. Den drabbar mest äldre och har betydligt sämre prognos [1].

Prognosen för differentierad tyreoidcancer är mycket god. Enligt studier i USA var 10-års överlevnaden över 90 % för papillär och follikulär cancer. Den är sämre för medullär cancer, ca 80 % och mycket dålig för anaplastisk cancer, ca 13 %. Dålig prognos är i allmänhet associerad med hög ålder och spridd sjukdom [14].

Epidemiologi av tyreoidcancer skiljer sig mellan olika länder beroende på olika rutiner och hanteringsstrategier av knölar i sköldkörtel. Dessutom har den kliniska presentationen av differentierad cancer ändrats från avancerad cancer till cancer identifierad via ultraljud av en slump [3]. I USA har det rapporterats en ökning av incidensen sköldkörtelcancer mellan 1973 - 2002 från 3.6 till 8.7 per 100 000 sannolikt beroende på bättre diagnostik av små papillära cancrar [15]. Ingen signifikant incidensökning noterades för de andra cancertyperna såsom follikulär, medullär och anaplastisk cancer. Incidensökningen bestod av papillära cancrar under 2 cm och hälften av dessa var 1 cm eller mindre, så kallade mikrocarcinom. Ingen ökad mortalitet noterades. Ökad incidensökning berodde troligtvis på ökad upptäckt av små subkliniska cancrar och inte ökningen av den verkliga cancerförekomsten [15]. Andra studier hävdar att incidensökningen av tyreoidcancer i USA inte endast beror på bättre diagnostik eftersom bara den papillära typen har ökat [16]. Inte bara små utan även större storlekar av papillär cancer har

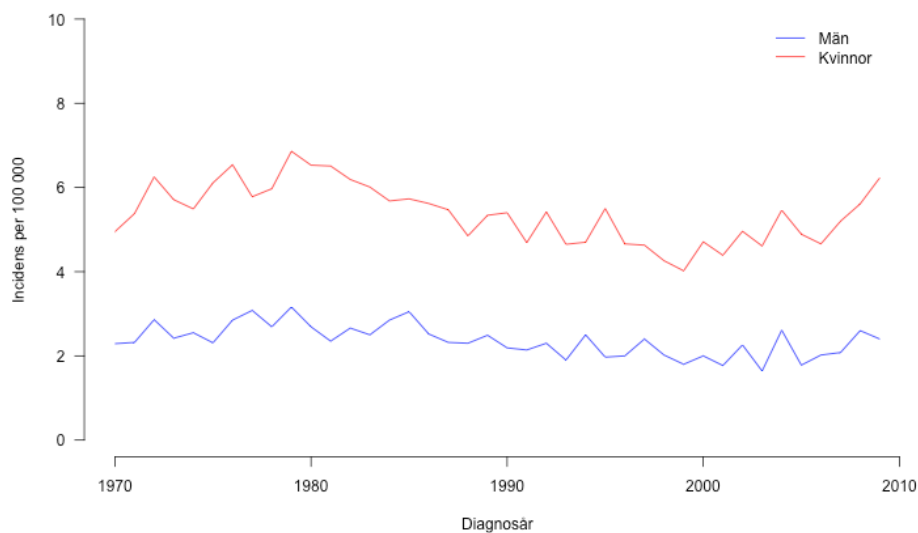
ökat också även om den ökningen inte var så snabb som för de små tumörerna [17], [18]. Andra tänkbara orsaker till incidensökningen är förändringar i reproduktiva faktorer, miljö och genetiska faktorer [19]. Vidare utgör strålning, kemikalier, ökad BMI och immigration från högincidensländer möjlig orsak till ökad incidens av tyreoidcancer [17].

Noduli mindre än 1 cm kallas för mikronoduli. Upptäckt av dessa noduli har ökad sedan ökad användning av ultraljud av hals senaste åren. Mikronoduli anses inte vara kliniskt relevanta ens vid malignitet och kräver vidare utredning bara vid misstänkta ultraljudsfynd, andra kliniska fynd eller riskfaktorer [1], [3]. Faktorer som ökar risk för malignitet i noduli är tidigare exponering för strålning i huvud-hals regionen, ärftlighet (för medullär tyreoidcancer, MEN2, papillär tyreoidcancer), ålder under 14 eller över 70 år, manligt kön, växande knuta, hård eller fast konsistens i knutan, förstörade lymfkörtlar på halsen, fixering av knölen till omgivande vävnad, röstpåverkan, dysfagi och dyspne. Thyreoidanoduli hos barn och tonåringar ökar malignitetsrisken 3 - 4 gånger jämfört med vuxna. [2].

Förutom USA har man sett incidensökning av tyreoidcancer i flera andra länder, exempelvis Frankrike [20], England [21], Spanien [22], Italien [23], Kanada [24], Australien [25] och Brasilien [26] de senaste decennierna. Incidensökningen i dessa länder bestod mest av små papillära cancrar och ansågs bero på ökad diagnostik. Det finns däremot mycket starka skillnader i incidensen av tyreoidcancer bland kvinnor i olika populationer. Enligt WHO`s rapport om senaste cancertrender är incidensen extremt hög bland kvinnor i delar av Italien med 30 per 100 000 eller i Korea med incidensen upp till 70 per 100 000. Detta står i stark kontrast till incidensen av tyreoidcancer i Nederländerna, Kina och Indien med 3 per 100 000. Det är oklart om detta är ett utslag av överdiagnostik i vissa länder eller en sann epidemiologisk ökning [49].

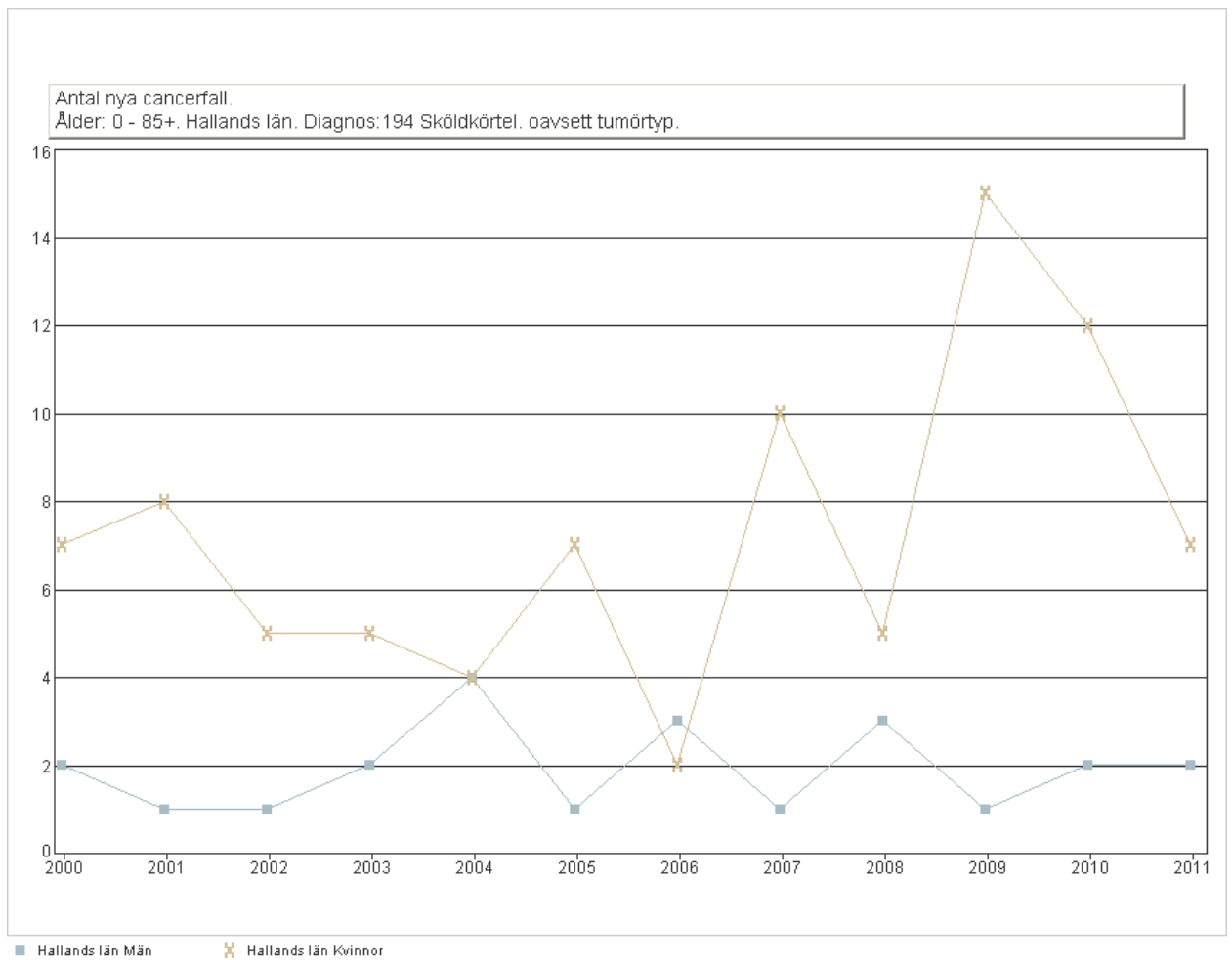
I Sverige är incidensen av sköldkörtelcancer 6.6 för kvinnor och 2.8 för män per 100. 000 invånare och år (Cancerincidens in Sweden 2011 Cancerförekomst i Sverige, Socialstyrelsen 2013). Man ser inte liknande incidensökning i Sverige som man har sett i USA och andra länder

där tyreoideacancerincidensen har mer än fördubblats. Man anar en liten ökning i incidensen hos kvinnor i Sverige från år 2000 (figur 1).



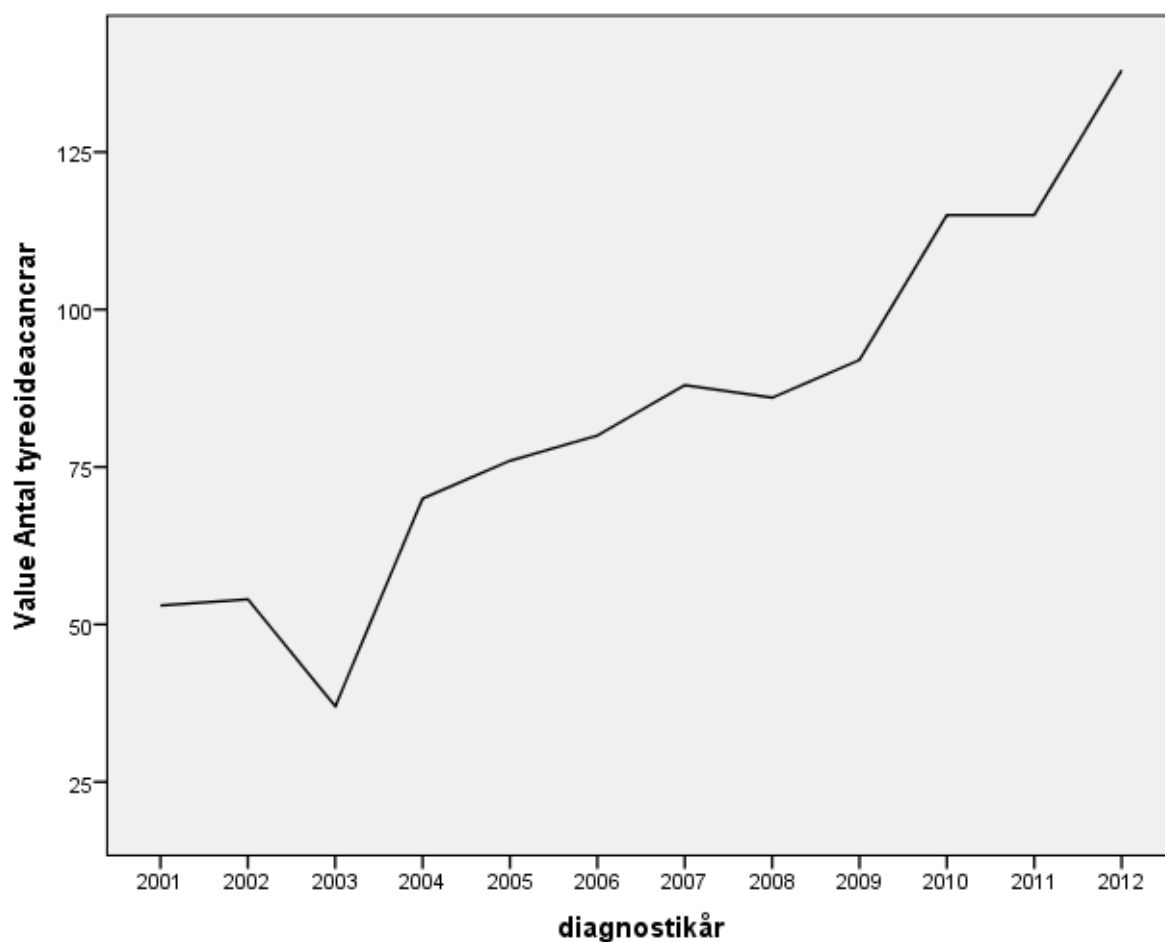
Figur 1. Åldersstandarteriserad incidens per 100 000 invånare och år för Tyreoideacancer i Sverige 1970-2009 utfärdad av Socialstyrelsen. Källa: Sköldkörtelcancer Nationellt vårdprogram.

I Hallands län kan man ana att förekomsten av tyreoideacancer ökar hos kvinnor från år 2000 till 2011 men den ökningen är inte tydlig. För män ser man ingen förändring i cancerförekomsten över tid (figur 2).



Figur 2. Antal nya tyreoidacancer fall i Hallands län från 2000 till 2011.
Källa: Socialstyrelsen

Det regionala registret för tyreoidacancer i västra Götaland startade 2001. Man ser en tydlig ökning i antalet anmälda fall av tyreoidacancer per år i västra Götaland och norra Halland från 53 fall år 2001 till 138 fall år 2012 (figur 3). Det är mer än fördubbling på 10 år. I hela landet ser man inte motsvarande ökning lika tydligt.



Figur 3. Antal nya tyreideacancer fall per år för Västra Götaland och norra Halland.
Källa: Regionala kvalitetsregistret för tyreideacancer.

Frågan är om tyreideacancer också ökar i regionen Halland såsom det framstår för hela västra Götaland. Halland är intressant för att det är en homogen region som har två sjukhus med lika stora upptagningsområden. Sjukhusen har tillhört olika regionala cancercentra och följt olika regionala vårdprogram fram till 2013. Därefter är båda sjukhusens kirurgkliniker organiserade i samma klinik med ett gemensamt journalsystem och följer samma nationella vårdprogram. I Halmstad styrs huvuddelen av cytologierna via palpation medan i Varberg dominerar ultraljudsstyrd cytologisk teknik. I Halland finns därför förutsättning att jämföra de båda metoderna för cytologisk provtagning.

Syfte

Syftet med studien är att undersöka förekomst av tyreoideacancer i Halland sedan år 2000. Vi vill dra fördel av att tyreoideacancer i Halland diagnostiseras antingen med palpations- eller ultraljudsstyrd cytologi.

Specifika frågeställningar

Ökar förekomsten av tyreoideacancer i Halland?

Skiljer sig utfallet av cytologi och TNM-stadie beroende på cytologimetod?

På vilken indikation opererades patienterna med tyreoideacancer?

Finns det skillnad i mortaliteten för tumörer diagnostiserade med olika cytologimetoder?

Hur stor är förekomsten av mikrocarcinom d v s T1a-tumörer i Halland och har den samband med cytologimetoden?

Material och metod

Denna studie är en retrospektiv studie där materialet samlades via journalsystem och patientregistreringsdatabas (tabell 1). Man gjorde sökningar i Hallands journalsystemet VAS på diagnoskoden C73.9 som står för malign tumör i tyreoidea och hittade patienter som fick denna diagnos och behandlades på sjukhus i norra Halland år 2009 - 2013 och i södra Halland år 2008 - 2013. Eftersom VAS inte existerade före 2008 i södra Halland och 2009 i norra Halland gjordes sökningar i patientregistreringssystem Elvis på diagnoskoden C73.9 för att få fram patienter som fick diagnosen före 2008 och 2009 i södra respektive norra Halland. Sedan gjordes journalgenomgång av dessa patienter i VAS. Patienter som fick cancerdiagnosen reviderad i efterhand till benign tumör samt patienter som fick cancerdiagnosen innan år 2000 exkluderades från studien. Som diagnostikår räknades det år patienten fick cancerdiagnosen via cytologi eller histologisk undersökning. Via det regionala kvalitetsregister i Göteborg framkom att 27 patienter som tillhörde Hallands län och behandlats på Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg under år 2000 till 2013 fått diagnosen tyreoideacancer. Då gjordes sökningar i Elvis i systemet på Sahlgrenska på diagnoskoden C73.9 med begränsning till Hallands län för att hitta dessa patienter. Därefter gjordes journalgenomgång av dessa 27 patienter i Melior på Sahlgrenska. För 10 av dessa patienter saknas uppgifter om cytologimetod som användes i diagnostiken av tyreoidacancer.

För bearbetning av data användes ett statistiskt program IBM SPSS statistics 21.

Journalgenomgång

Klassificering av cytologier enligt Bethesda

Klassificering av histologier enligt pTNM7-systemet

Klinisk TNM-klassificering där PAD saknades

Införande av data i SPSS-programmet

Bearbetning av data i SPSS-programmet

Litteraturgenomgång

Tabell 1. Utförandet av studien

Via Socialstyrelsens statistikdatabas fann vi att 100 patienter i Halland fått diagnosen tyreoidacancer mellan åren 2000 och 2011. Vi har funnit 75 patienter från den perioden d v s 75 %.

Vid journalgenomgång insamlades flera olika patientparametrar enligt tabell 2.

Antal	87 patienter
Ålder	16-91 år
Medelålder	54 år
Kön	66 kvinnor, 21 män
Diagnostikår	2000 - 2013
Cytologimetod	pFNP, uFNP
Cytologisk diagnos	Bethesda 1- 6
Inkonklusiv cytologi	7 cytologier
Operationsindikation	Cancer, trycksymptom, Graves, struma, en knuta som tillväxer, paratyreoideaadenom, lateral halscysta
PAD	Histologisk undersökning postoperativt, knivbiopsi, mellannålsbiopsi
TNM7	Tumörstadier
Återfall	21 patienter
Mortalitet	19 patienter har avlidit

Tabell 2. Patientkaraktistika.

Förkortningar: pFNP – palpationsstyrd finnålspunktion; uFNP – ultraljudsstyrd finnålspunktion

För de 4 patienter som inte opererades och PAD saknades samt för ytterligare 7 patienter där PAD fanns men ingen tumörstorlek var angiven gjordes klinisk TNM- klassificering utifrån uppgifter om tumören på ultraljud, CT eller palpation. För bara en liten andel av cytologierna var angivet kategorisering enligt Bethesda klassifikationen (tabell 3). Denna klassificering tydliggör den cytologiska bedömningen, uppskattar malignitetsrisken och möjliggör undersökning av samband mellan den cytologiska och histologiska diagnosen. För de cytologisvar som inte av

cytologen fått angivet en Bethesda kategori bestämdes vilken kategori cytologin tillhörde utifrån hur cytologin beskrivits.

		Malignitetsrisk
Bethesda 1	Ej diagnostiskt eller otillfredsställande utbyte	
Bethesda 2	Benigt utbyte	Mindre än 1 %
Bethesda 3	Atypi av oklar signifikans	5 - 10 %
Bethesda 4	Follikulär neoplasi eller misstanke om det	15 - 30%
Bethesda 5	Misstanke om malignitet	60 - 75 %
Bethesda 6	Malignt	97 - 99 %

Tabell 3. Bethesda klassifikation [27]

I norra Halland utfördes finnålspunktion oftast ultraljudsledd (67 %) och i södra Halland oftast palpationsstyrd (77 %) (tabell 4).

Ort	Cytologimetod	Antal	Andel av cytologier (%)
Norra Halland	Palpationsstyrd cytologi	9	25
	Ultraljudsledd cytologi	24	67
	Både palpationsstyrd och ultraljudsledd cytologi	3	8
	Ingen cytologi	3	
	Totalt	39	

Södra Halland	Palpationsstyrd cytologi	26	77
	Ultraljudsledd cytologi	7	21
	Både palpationsstyrd och ultraljudsledd cytologi	1	3
	Ingen cytologi	4	
	Totalt	38	

Tabell 4. Olika cytologimetoder i norra och södra Halland. De 10 cytologier där cytologimetoden var okänd är inte medräknade.

I de fall där ingen cytologi togs opererades patienten av andra orsaker än cancer eller fick diagnosen primärt via knivbiopsi. I fallen där både palpationsstyrd och ultraljudsstyrd punktion användes gav den första palpationsstyrda cytologin inte tillräcklig resultat (Bethesda 1 eller 3), därför kompletterades undersökningen med ultraljudsstyrd finnålspunktion.

Datainsamling och statistiska metoder

Resultatet redovisas med stapeldiagram och tabeller. Med hjälp av SPSS programmet gjordes tabeller, figurer, frekvensberäkningar och beräkningar av procentuella andelar av olika variabler.

Chi-Square test och Odds ratio (OR) med 95 % konfidensintervall användes för att beräkna om skillnaden i antalet T1- och T4- tumörer mellan norra och södra Halland var signifikant samt för att signifikant testa om samband mellan cytologimetod och diagnostisering av olika tumörstadier förelåg. P-värde under 0.05 ansågs signifikant.

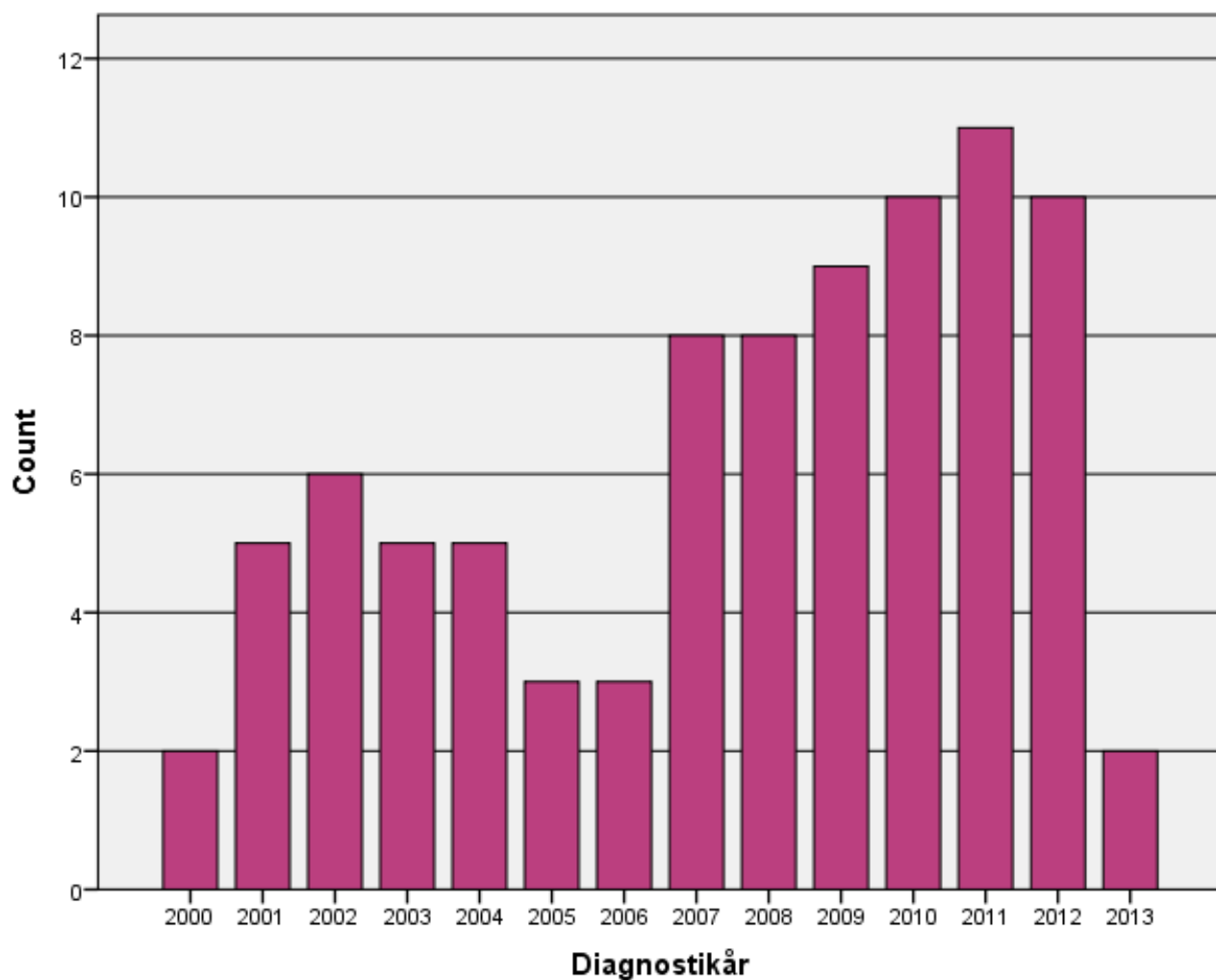
Relativ risk (RR) beräkningar med 95 % konfidensintervall användes för att beräkna risken att hitta tumörer med dödlig utgång med palpationsstyrd finnålspunktion jämfört med ultraljudsstyrd.

Etik

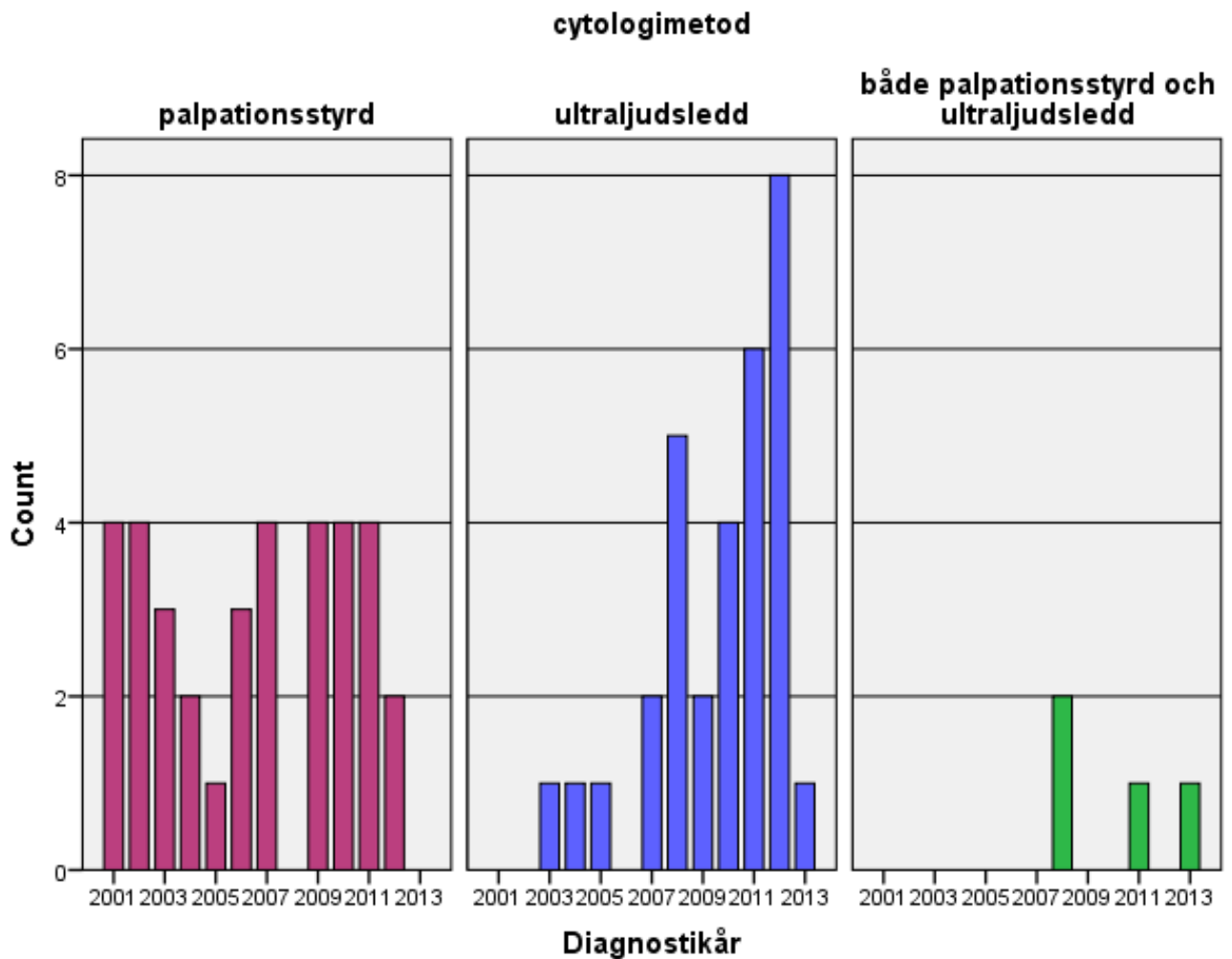
För examensarbetet krävdes inte etisk godkännande eftersom detta är en intern genomgång av patienter från egen klinik. Verksamhetschefen har gett sitt godkännande. Vi har lämnat in ansökan om etisk prövning hos Etiska prövningsnämnden i Lund eftersom vi planerar att utvidga denna studie i efterhand och komplettera data från Socialstyrelsens cancerregister då vi vet att vi har missat flera patienter via sökning i vårt egna journalsystem. Ansökan är under bearbetning och vi har inte fått slutgiltigt svar ännu.

Resultat

Under perioden 2000 - 2013 identifierades 87 fall med tyreoideacancer i våra lokala journalsystem, 49 i norra Halland och 38 i södra Halland (figur 4). Från år 2013 har vi inte funnit alla patienter då vi gjorde sökningen sommaren 2013. Dessutom finns en fördröjning i registreringen av cancerdiagnoser i journalsystemet som ofta sker efter avslutad behandling.



Figur 4. Antal tyreoideacancerfall i norra och södra Halland år 2000 - 2013.

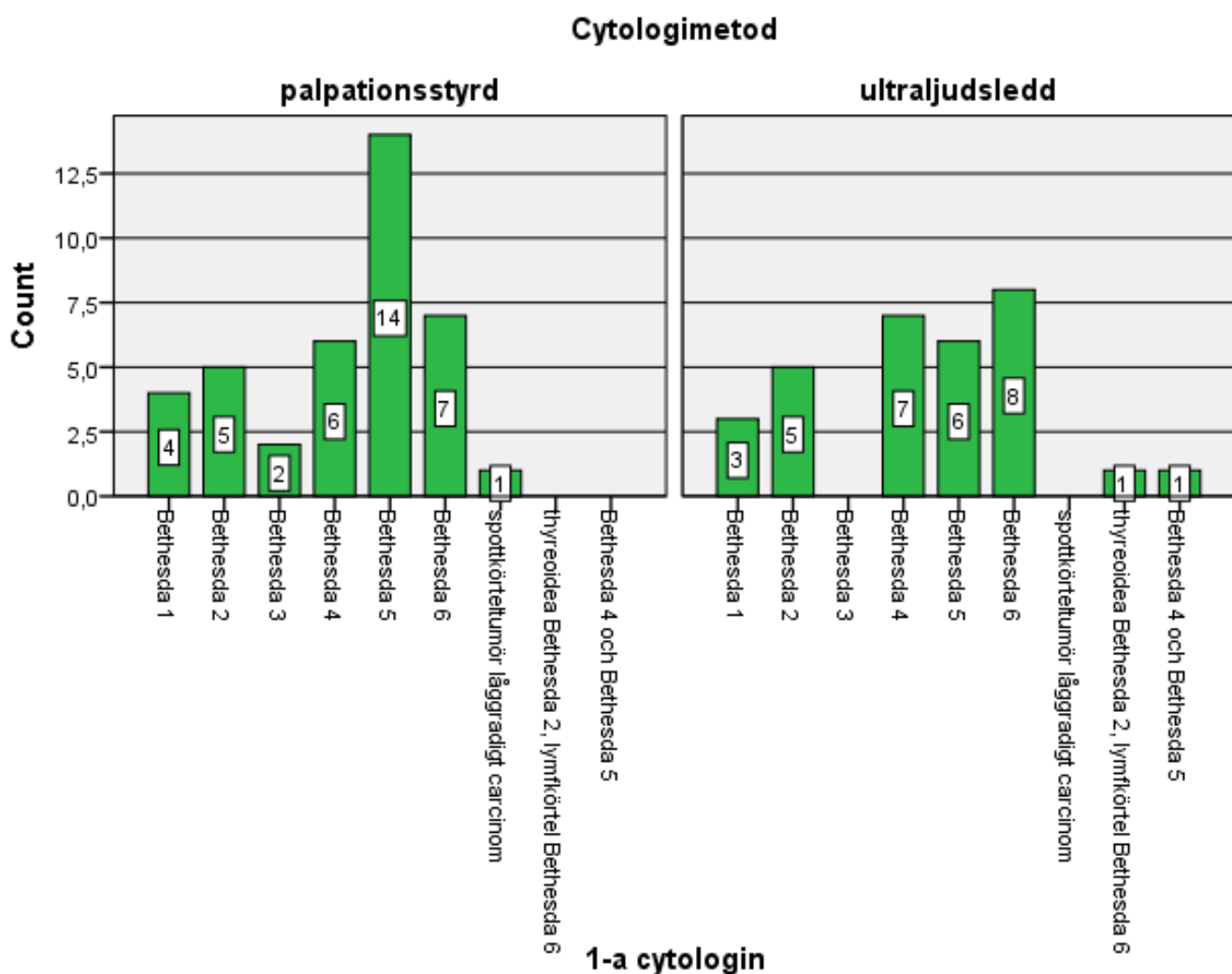


Figur 5. Fördelning av de olika cytologimetoderna i norra och södra Halland över tid (cytologier där cytologimetod saknas räknas inte med).

De cytologier som saknar uppgifter om cytologimetoden utfördes år 2000 (n = 2), 2001 (n = 1), 2002 (n = 2), 2003 (n = 1), 2004 (n = 1), 2007 (n = 1), 2009 (n = 1), 2010 (n = 1).

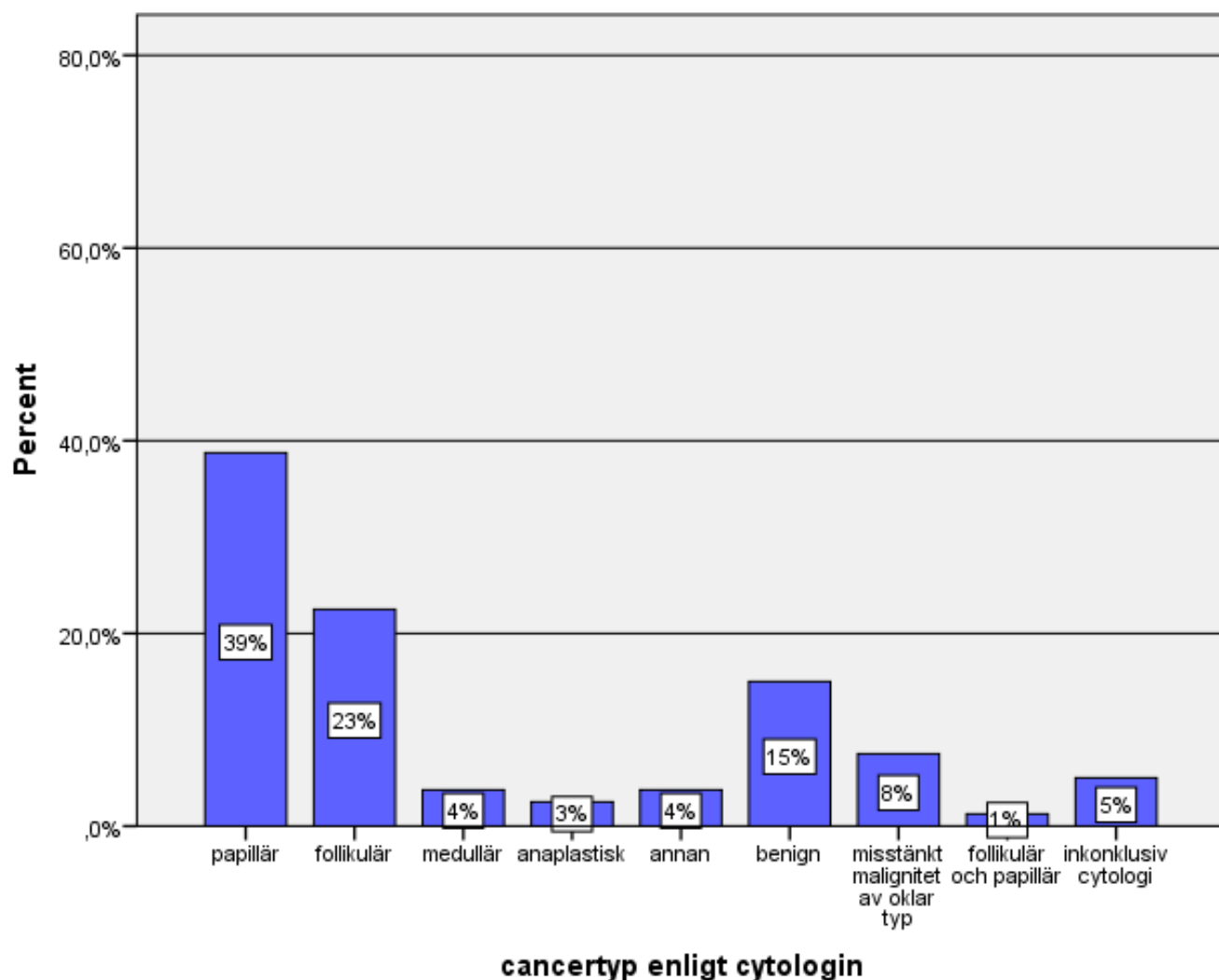
Sammanlagt togs det cytologier från 80 patienter i norra och södra Halland (figur 6). För 10 av cytologierna var cytologimetoden okänd. För 4 av de 7 patienter som inte genomgick cytologisk undersökning var operationsindikation Graves sjukdom. En av patienterna opererades på grund av paratyreoideaadenom. En patient fick cancerdiagnosen via knivbiopsi av lymfkörtelmetastasen. Den resterande patienten utan cytologi fick diagnosen via CT och opererades inte på grund av massiv spridning av cancer. Vid den första palpationsstyrda finnålspunktionen fick man 14 cytologier med Bethesda 5 vilket betyder misstänkt malignitet

och 8 cytologier med Bethesda 6 (7 stycken + 1 cytologi med spottkörteltumör) vilket betyder säker malignitet. Cytologier med Bethesda 5 och 6 utgjorde sammanlagt 56 % av cytologier utförda palpationsstyrt. Andel cytologier där malignitet kunde misstänkas (Bethesda 3, 4, 5, 6) var 77 %. Andel inkonklusiva cytologier (Bethesda 1) vid palpationsstyrd finnålspunktion var 10.3 %. Vid den första ultraljudsledda finnålspunktionen fick man 7 cytologier med Bethesda 5 (6 stycken + 1 cytologi med Bethesda 4 och 5) och 9 cytologier med Bethesda 6 (8 stycken + 1 cytologi på lymfkörtel med Bethesda 6). Cytologier med Bethesda 5 och 6 utgjorde sammanlagt 52 % av cytologier utförda ultraljudsledd. Andel cytologier där malignitet kunde misstänkas (Bethesda 3, 4, 5, 6) var 74 %. Andel inkonklusiva cytologier vid palpationsstyrd finnålspunktion var 9.7 %.

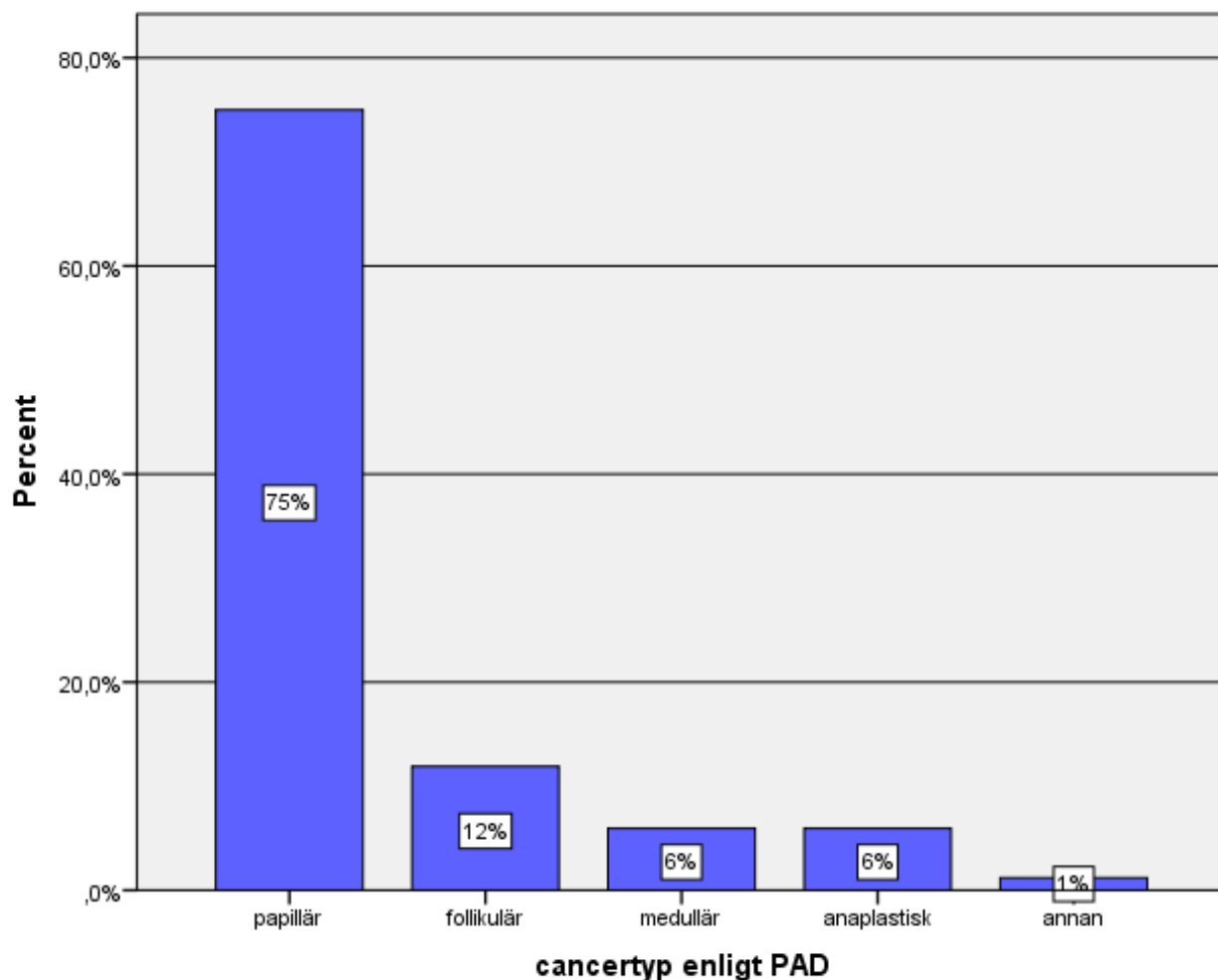


Figur 6. Den första cytologiska diagnosen beroende av cytologimetod. De 10 cytologier där cytologimetod var okänd är inte medräknade.

Alla cytologier delades in efter misstänkt cancertyp (figur 7). Av totalt 87 patienter opererades 83. Histologisk diagnos ställdes på 84 patienter eftersom det togs mellannålsbiopsi på en av de icke-opererade patienterna. Alla PAD delades också in efter cancertyp (figur 8). De patienter som opererades med benign cytologi opererades på grund av struma med trycksymptom, struma av kosmetiska skäl eller halscysta. Benigna cytologier visade sig vara papillär cancer enligt PAD i 92 % av fallen. Follikulär cancer enligt cytologi var papillär cancer enligt PAD i 67 % av fallen.

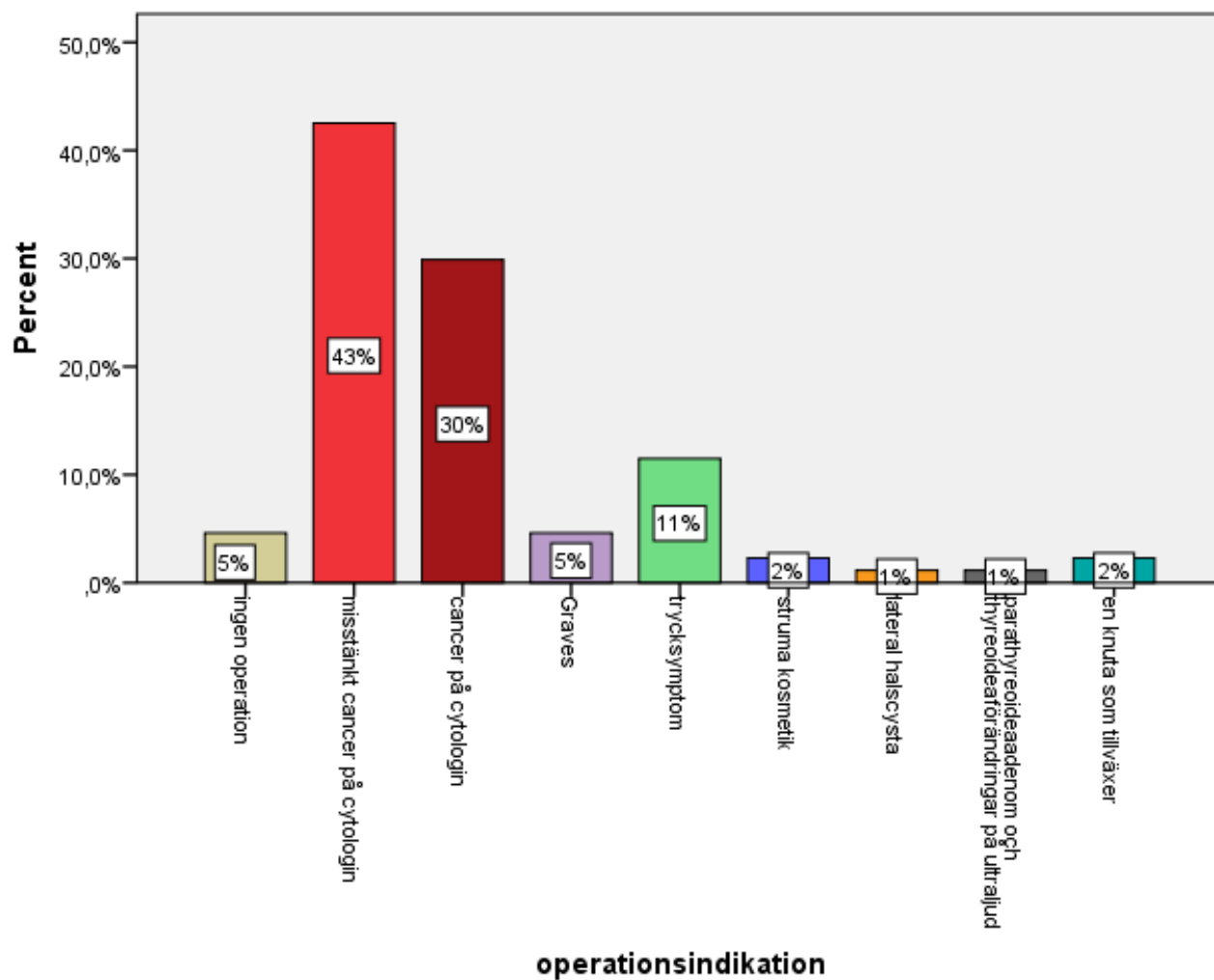


Figur 7. Misstänkt cancertyp enligt cytologi i norra och södra Halland. I de fall där flera cytologier togs från samma patient räknades cytologin med den högsta Bethesda-graden.



Figur 8. Cancertyp enligt PAD i norra och södra Halland

I 22 % av fallen (figur 9) var operationsindikationen annan än cancer. Endast 30 % opererades på grund av cancer (Bethesda 6). I 5 % av fallen opererades inte patienterna alls. Dessa var 4 äldre kvinnor. Två av dem hade anaplastisk cancer med lungmetastasering. En kvinna hade stor papillär cancer med lungmetastasering. Den fjärde kvinna dog dagen efter CT som visade stor tyreoidacancer med lungmetastasering, ingen cytologi togs. Många patienter sökte vård för en knuta på halsen vilken undersöktes med finnålspunktion men vid operationsindikation ”en knuta som tillväxer” var cytologin från knutan inkonklusiv (Bethesda 1).



Figur 9. Operationsindikationer i materialet

Skillnaden i andelen T1-tumörer mellan norra och södra Halland (tabell 5) var inte signifikant.

Chi-Square 2.43 och p-värdet 0.1. OR för att hitta fler T1-tumörer i norra Halland var 2.2 (95 %

CI 0.8 till 6.1). Skillnaden i andelen T4-tumörer mellan norra och södra Halland var signifikant.

Chi-Square 5.59 och p-värdet 0.01. OR för att hitta fler T4-tumörer i södra Halland var 3.6 (95 %

CI 1.2 till 10.8)

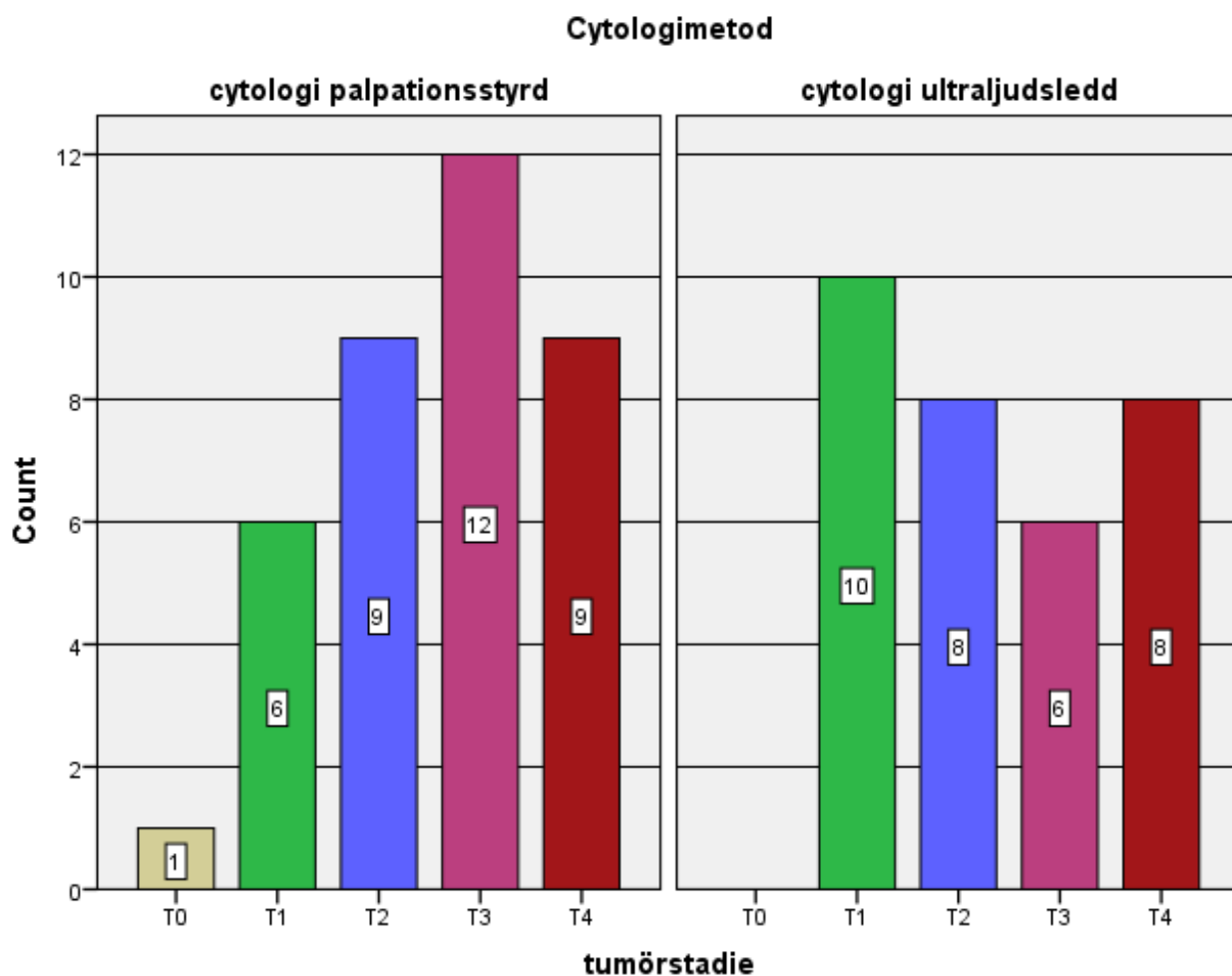
Ort				
			Antal tumörer	Andel bland alla tumörer diagnostiserade på samma ort
Norra Halland	tumörstadiet	T1-tumörer	17	35%
		T2-tumörer	15	31%
		T3-tumörer	11	22%
		T4-tumörer	6	12%
		inga lgl-metastaser	15	31%
		lgl-metastaser	21	43%
		lgl-metastaser ej undersökta	13	27%
		Totalt		49
Södra Halland	tumörstadiet	T1-tumörer	7	18%
		T2-tumörer	9	24%
		T3-tumörer	8	21%
		T4-tumörer	12	32%
		inga lgl-metastaser	7	18%
		lgl-metastaser	20	53%
		lgl-metastaser ej undersökta	10	26%
		Totalt		38

Tabell 5. Andel olika tumörstadiet av tyreoidcancer diagnostiserade i norra respektive södra Halland under 2000 - 2013. Två patienter med oklassificerade tumörer är inte medräknade.

Med hjälp av palpationsstyrd finnålspunktion diagnostiserades 6 T1-tumörer (figur 10). En av dessa var benign, 1 hade Bethesda 3, 3 hade Bethesda 4 och 1 Bethesda 5. Med hjälp av ultraljudsledd finnålspunktion diagnostiserades 10 T1-tumörer. En av dessa var benign, 3 hade Bethesda 4, 4 hade Bethesda 5 och 2 hade Bethesda 6. Fem stycken T1-tumörer upptäcktes som incidentalom via histologi när patienten opererades på en annan indikation än cancer utan cytologi tagen preoperativt, vilket är 23 % av alla T1-tumörer. Tre stycken T1-tumörer saknar uppgifter om cytologimetoden. Två av dessa cytologier hade benign cytologi och 1 hade Bethesda 5.

Skillnaden mellan antalet T1-tumörer diagnostiserade med olika cytologimetoder var inte signifikant. Chi square 2.18, p-värde 0.15. OR för att hitta fler T1-tumörer med ultraljudsledd finnålspunktion var 2.3 (95 % CI 0.7 till 7.4). Skillnaden mellan T3-tumörer diagnostiserade med

olika cytologimetoder var inte heller signifikant. Chi square 1.65, p-värde 0.2. OR för att hitta fler T3- tumörer med palpationsstyrd finnålspunktion var 2.1 (95 % CI 0.7 till 6.4).



Figur 10. Andel olika tumörstadium av tyreoidacancer diagnostiserade med olika metoder.

De flesta av T1-tumörer (23 av 24) var av papillär typ. Antal T1a-tumörer (1 cm eller under 1 cm i sin största diameter) var 11 stycken och alla var av papillär typ, alltså 11 stycken papillära mikrocarcinom (PMC). Fyra av PMC hade cytologi med misstänkt cancer. Sex upptäcktes som incidentalom postoperativt. Tre hade benign cytologi men trycksymptom. En diagnostiserades med knivbiopsi av lymfkörtelmetastas som visade papillär cancer. I 6 av fallen hade patienten symptom i form av tryck, smärta, heshet eller växande resistens. Växande resistens utgjordes av

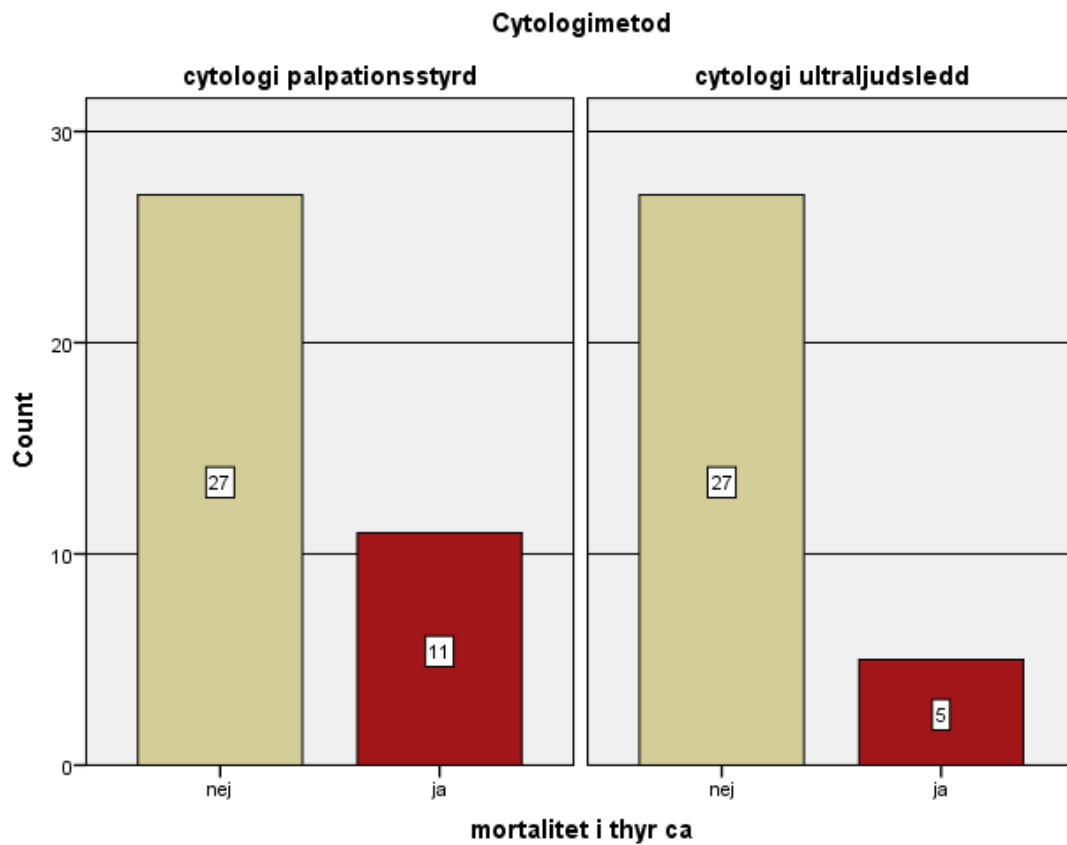
lymfkörtelmetastas på halsen eller samtidig kolloid struma eller follikulärt adenom. 38 % av T1-tumörer (tabell 6) och 46 % av T1a-tumörer hade lymfkörtelmetastaser vid diagnosen.

Tumörstadium	Metastaser till lymfkörtlar (procent)
T1a	46
T1	38
T2	42
T3	42
T4	72

Tabell 6. Metastasering av olika tumörstadier till lymfkörtlar

Bland tumörer diagnostiserade med palpationsstyrd respektive ultraljudsledd cytologi (figur 11) var mortaliteten 41 % resp. 19 %. Skillnaden i mortaliteten beroende av olika cytologimetoder är inte signifikant. Chi square 1.73 och p-värde 0.2. Av de som dog (19 personer) hade 6 stycken anaplastisk cancer, 8 papillär cancer, 2 medullär cancer, 1 Hurtelcellscarcinom, 1 malign hemangiopericytom och 1 odiagnostiserad typ. I figuren är 3 fall inte medräknade där cytologimetoden är okänd eller cytologin saknades.

RR för att hitta tumörer med dödlig utgång med palpationsstyrd finnålspunktion jämfört med ultraljudsledd var 1.9 (95 % CI 0.7 till 4.8).



Figur 11. Andel tumörer med dödlig utgång vid olika cytologimetoder. Tumörer med okänd cytologimetod är inte medräknade.

Diskussion

Syftet med studien var att undersöka förekomst av tyreoidacancer i Halland sedan år 2000. Under perioden 2000 – 2013 identifierades 87 fall i våra lokala journalsystem. Förekomsten av tyreoidacancer ökar i Halland. Antalet fall tyreoidacancer per år var dubbel så stor i slutet av studiens period d v s år 2009 – 2012 (ca 10 fall per år) jämfört med i början av perioden d v s år 2000 – 2008 (ca 5 fall per år). Antalet fall tyreoidacancer per år har ökat från 2009 och den ökningen sammanfaller med ökning av antalet ultraljudsleda cytologier och även antalet T1-tumörer från samma tid. Andel T1-tumörer var 18 % för perioden 2000 - 2008 och 35 % för perioden 2009 - 2012. Den diagnostiska metoden kan därmed ha påverkat ökningen av tyreoidacancer i Halland.

Nästa frågeställning i studien var om utfallet av cytologi och TNM - stadie skilde sig beroende på cytologimetod. Andel cytologier med Bethesda 5 och 6 var förhållandevis lika vid palpationsstyrd och ultraljudsstyrd finnålspunktion (56 resp. 52 %). Andelen cytologier med misstänkt malignitet (Bethesda 3 – 6) skilde sig inte mycket heller (77 resp. 74 %). Även andelen inkonklusiva och falskt negativa cytologier var ungefär samma för båda cytologimetoderna (10.3 resp. 9.7 % och 13 resp.16 %). Alltså den diagnostiska säkerheten i vår studie var likvärdig för båda cytologimetoderna. Fördelning av TNM-stadier påverkades inte av cytologimetod i detta material. Vi fann ingen signifikant skillnad i antalet T1-tumörer diagnostiserade med olika cytologimetoder. Det fanns fler T1-tumörer (n = 10) som diagnostiserades med ultraljudsstyrd punktion jämfört med palpationsstyrd (n = 6) men skillnaden var inte signifikant. Detta kan bero på att antalet tumörer i studien var för litet. Man borde förvänta sig att ultraljudsundersökning hittar fler små tumörer än klinisk palpation. De flesta T1-tumörer diagnostiserades de senaste åren. Om användning av ultraljudsvägledning vid finnålspunktion fortsätter öka kan man anta att tyreoidacancerincidensen och andelen T1-tumörer också kommer att öka. Det vanligaste tumörstadium som diagnostiserades i norra Halland där de flesta finnålspunktioner utfördes

ultraljudsstyrt var T1-tumörer (35 % av alla tumörstadier) medan detta stadium var det minst vanliga i södra Halland (18 %) där finnålspunktioner utfördes mest palpationsstyrt. Skillnaden i antalet T1-tumörer mellan norra och södra Halland var stor men inte signifikant (17 resp. 7).

Dubbelt så många T3-tumörer diagnostiserades med palpationsstyrd finnålspunktion jämfört med ultraljudsstyrd. Men det förelåg ingen signifikant skillnad mellan antalet T3-tumörer diagnostiserade med olika cytologimetoder. Det borde inte vara svårare att träffa en T3-tumör med ultraljudsstyrd finnålspunktion jämfört med palpationsstyrd. Lite överraskande var att andelen T4-tumörer var större i södra Halland jämfört med norra (12 resp. 6 st.) och denna skillnad var signifikant (p-värde 0.01). En av orsakerna kan vara att fler tumörer diagnostiserades med ultraljudsledd punktion i tidigare stadium i norra Halland. Man kan också spekulera kring om det skulle kunna vara demografiskt betingat där socio-ekonomisk status påverkar hälsobeteende och vana att söka vård. Enligt en studie i Halland där man delade in alla församlingar efter olika socio-ekonomiska status påverkas hälsobeteendet av den statusnivån i området man bor. Hälsobeteendet påverkas av både omgivningens socio-ekonomiska status och individens egen inkomst och utbildningsnivå. I den studien kunde man också se att socio-ekonomisk status var något högre i norra jämfört med södra Halland [28].

Cancer enligt cytologin (Bethesda 6) utgjorde endast 30 % av operationsindikationerna, alltså bara i en tredjedel av fallen visste man att det var cancer innan man opererade. Siffran är låg i jämförelse med andra tumörer som exempelvis rektal cancer där andelen klar cancerdiagnos är närmast 100 % innan man opererar. Om man räknar ihop cytologier med malignitetsrisken från 5 till 99 % utgör dessa 73 % av indikationerna. Detta skall jämföras med resultaten av en genomgång i det Skandinaviska halsregistret som visade att ca 1/3 av alla opererade patienter mellan 2004 och 2011 inte hade någon misstanke eller känd cancerdiagnos preoperativt [48]. I 22 % av fallen, d v s nästan en fjärdedel, opererades patienter av någon annan anledning än cancer, exempelvis Graves eller struma. Den siffran kan jämföras med prevalensen av ockult tyreoidcancer i obduktionsstudier på upp till 36 % [29].

Finnålscytologi oavsett cytologimetod är inte tillräcklig metod för diagnostiken av tyreoidacancer. Av de 15 % cytologier som tolkades som benigna var alla utom en papillär cancer enligt PAD. Av cytologier som tolkades som follikulär cancer var 2/3 papillär och 1/3 follikulär cancer. Vid follikulär neoplasi enligt cytologi brukar man inte kunna bedöma om det rör sig om benign eller malign tumör förrän man har gjort en histologisk undersökning [3]. Dessutom är den största begränsningen av finnålscytologin en stor andel otillräckligt material för diagnosen [1]. I vår studie var andelen inkonklusiva cytologier förhållandevis låg (10.3 % av palpationsstyrda punktioner och 9.7 % av ultraljudstyrda punktioner) vilket kan bero på att vårt material bestod enbart av cancer. Bland alla resistenser i tyreoida är det framför allt benigna cystor som resulterar i inkonklusiva cytologier. Flera studier har visat att det går att halvera antalet inkonklusiva cytologier med hjälp av ultraljud [9], [7], [8]. I vår studie minskade inte antalet inkonklusiva cytologier vid ultraljudsvägledning. Förutom för litet antal cytologier kan det också bero på att flest ultraljudstyrda punktioner utfördes i norra Halland där de flesta små tumörer hittades. Större tumörer till skillnad från de små brukar ha färre icke-diagnostiska cytologier [30]. Detta visar att cytologi ensamt inte är tillräcklig för diagnostiken av tyreoidacancer.

I vårt material var skillnaden i mortaliteten för tumörer diagnostiserade med olika cytologimetoderna inte signifikant men andelen avlidna med tumörer diagnostiserade med palpationsstyrd cytologi var mer än dubbel så stor jämfört med ultraljudsstyrd cytologi (41 resp. 19 %). Ultraljudsanvändning har ökat de senaste åren och de flesta tumörer diagnostiserade med ultraljudsstyrd punktion var från den senare perioden av studien. Det är svårt att jämföra mortaliteten för tumörer diagnostiserade med olika cytologimetoder då uppföljningstiden var olika. Andel T4-tumörer diagnostiserade med olika cytologimetoder var nästan samma. Men antalet T3-tumörer diagnostiserade med palpationsstyrd finnålspunktion var dubbel så stor jämfört med ultraljudsledd punktion. Det kan vara en av orsakerna till ökad mortalitet då prognosen är sämre ju högre stadium tumören har.

Förekomsten av mikrocarcinom påverkades inte av cytologimetoden. Vi fann 11 papillära mikrocarcinom (PMC eller T1a) vilket är 13 % av alla tumörer i Halland. Fler PMC diagnostiserades i norra Halland (n = 9) jämfört med södra (n = 2). 55 % av PMC upptäcktes som incidentalom. Bara i en tredjedel av fallen fanns misstanke om malignitet enligt cytologin, 3 av de cytologierna utfördes ultraljudsstyrt och 2 palpationsstyrt. Alltså cytologimetoden påverkade inte diagnostiken av mikrocarcinom och mer än hälften av dessa upptäcktes som incidentalom. I hälften av fallen hade patienter symptom från halsen. Men symptomen orsakades troligen av samtidig kolloidstruma eller follikulärt adenom. En del av de upptäckta PMC hade varken några symptom eller misstänkt cancer enligt cytologin. Man kan spekulera hur stor andel av befolkningen har asymptomatiska mikrocarcinom i tyreoidea och hur stor andel av dessa blir upptäckta. I vår studie upptäcktes nästan en fjärdedel av tyreoideacancer som incidentalom, nästan hälften av dem var mikrocarcinom. Incidensen av små papillära cancrar har ökat de senaste decennierna i flera länder i samband med bättre diagnostik. I USA bestod hälften av incidensökningen av mikrocarcinom [15]. I obduktionsstudier där man snittade med 2-3 mm intervall hittades cancer i upp till 6.5 % av sköldkörtlar [31],[32]. Då man snittade med tunnare snitt, 1-2 mm, i en annan studie var cancerprevalensen 8,6 % [33]. De flesta cancrar var papillära och under 1 cm [31],[32],[33]. När hela körteln undersöktes histologiskt ökade cancerprevalensen till 22 % [31]. I en finsk obduktionsstudie var prevalensen av occult papillär cancer under 15 mm 36 % när snitten var gjorda med 2-3 mm intervall. Författarna till den studien beräknade att man skulle kunna förvänta sig hitta små PMC med minsta diameter 0.15 mm i de flesta eller alla tyreoideakörtlar [29]. Frekvensen upptäckta PMC berodde på noggrannhet av den mikroskopiska undersökningen, förstöringsgraden och graden av autolys i vävnaden. Prevalensen eller storleken av occult papillär cancer påverkades inte av ålder [29], kön eller jodintag [34]. Det kan vara så att de flesta inte tillväxer eller så sker det en ständig nybildning av nya tumörer och död av de gamla [29]. Occult papillär cancer är vanligare hos

män än kvinnor trots att den kliniska papillära cancer är vanligare hos kvinnor. Troligen övergår inte de flesta i klinisk cancer [29] och kan ha olika patogenes [34]. Det är oklart vilka faktorer som påverkar det och det har spekulerats kring hormonella orsaker [31]. Det är möjligt att det finns en reservoar av tyreoidcancer i befolkningen vilket ser ut som ökad incidens när diagnostiken förbättras [34]. Det verkar som att prevalensen av ockult PMC i befolkningen är hög och att majoriteten av befolkningen lever med tyreoidcancer utan att veta om det. Vid ökad diagnostik upptäcks dessa tumörer och cancerincidensen ökar. Bara ett fåtal blir klinisk cancer. Enligt WHO definieras cancer som snabbväxande abnormal celler som kan invadera närliggande delar av kroppen och spridas till andra organ. Liten papillär cancer har god prognos och utvecklar sällan fjärrmetastaser [35, 36]. Detta tyder på att dagens diagnostik av tyreoidcancer borde förfinas.

I vårt material förekom lymfkörtelmetastaser i 38 % av T1-tumörer och 46 % av T1a-tumörer.

PMC med lymfkörtelmetastaser vid diagnosen har observerats i flera studier med frekvensen upp till 51 % [35], [37], [38], [39]. Även PMC mindre än 5 mm hade lymfkörtelmetastaser i 30 % av fallen [38]. Ockult differentierad cancer under 1.5 cm hade upp till 69 % antingen lymfkörtelmetastaser eller extratyreoidal växt vid diagnosen [40], [41]. Lymfkörtelmetastaser observerades hos upp till 50 % av dessa tumörer [40]. Frekvensen av lymfkörtelmetastaser av T1-tumörer i vår studie liknar resultat från andra studier och små tyreoidcancerer verkar ha tendens att metastasera till lymfkörtlar. PMC kan vara ofarlig även vid lokal metastasering till lymfkörtlar då 70 % av tumörer som bara observerades utan kirurgin i en studie inte tillväxte under uppföljningstid på upp till 9 år [35].

I vårt material hade inga T1-tumörer fjärrmetastaser. Enligt andra studier observerades fjärrmetastaser i upp till 3 % av papillära cancerer under 1.5 cm [42], [43]. Ingen av patienterna med T1-tumörer i vår studie har heller inte fått återfall eller dött av tyreoidcancer. Men det går inte att utvärdera återfallsfrekvens eller mortalitet i vår studie då de flesta små tumörerna

diagnostiserades de senaste åren och man kan inte dra några slutsatser om detta ännu.

Återfallsfrekvensen för PMC behandlad med kirurgi var upp till 10 % i tidigare studier [35], [42] och för papillära cancrar under 1.5 cm upp till 26 % [43], [44]. I en studie var mortalitetsfrekvensen för PMC 1 %. De patienter som dog behandlades kirurgiskt och dog i respiratorisk svikt av lungmetastaser 13-15 år efter diagnosen [42]. Det har rapporterats ett fall av PMC som metastaserat till skallen och hjärna. Den första kliniska presentationen av tumören var en skallmetastas som hade vuxit successivt inom loppet av 1 år, inga knölar i tyreoida eller lymfkörtlar kunde palperas då. Drygt ett år efter att tumören och skallmetastasen opererades bort fick patienten metastaser i hjärna och dog 2 månader senare [45].

Lymfkörtelmetastaser hos små papillära tumörer är vanligt. De flesta är stabila men en del kan ha aggressivt förlopp och leda till metastasering och döden. Hur man ska skilja mellan de ”snälla” PMC från de ”farliga” är inte helt klart. Det finns för tillfället inga bra verktyg för detta. Vissa riskfaktorer är associerade med de farliga PMC såsom växt utanför kapsel, lymfkörtelmetastaser med storlek på minst 1 cm, heshet, ålder, postoperativt tyreoglobulinvärde, Ki-67 index och TGF faktor b3 immunreaktivitet [35], [46], [47].

Sammanfattningsvis finns det idag inte några säkra metoder som kan skilja ut de små cancrarna med aggressivt förlopp från de som aldrig kommer att bli kliniska cancrar. Kirurgi är en rekommenderad behandling av tyreoidacancer oavsett tumörstorleken enligt det Nationella Vårdprogrammet. Som alla kirurgiska ingrepp medför kirurgin risker och morbiditet. Dessutom kan en cancerdiagnos för asymptomatiska individer orsaka psykisk lidande. Men faktumet att små tyreoidacancrar kan metastasera och i enstaka fall leda till döden samt att försenad diagnos fördröjer behandlingen gör det svårt att låta bli att behandla dessa cancrar. Mer kunskap behövs för att kunna identifiera de små tyreoidacancrar som kommer att följa ett invasivt och aggressivt förlopp. Således kan detta vara ett föremål för fortsatta forskningsstudier.

Det finns flera svagheter i vår studie. Som var tidigare nämnt har vi inte fått med alla tyreoidacancerfall från perioden 2000 - 2013. Vi hade inte möjlighet att få fram alla patienter från Socialstyrelsens cancerregister och därför har vi missat några patienter via sökningar i vårt lokala journalsystem. Enligt Socialstyrelsens statistikdatabas fanns det 100 tyreoidacancerfall mellan 2000 och 2011. Vi hittade 75 av dessa. Vi ville ha en helhetsbild av alla patienter med tyreoidacancer i Halland. Därför tog vi med de 27 patienter från Halland som opererades i Göteborg. Av dem fick 5 diagnosen i södra Halland och opererades i Göteborg. De övriga 22 bor i Kungälv vilket speglar närheten till Göteborg och Kungälvbornas känsla av tillhörighet till Göteborgs sjukvård snarare än till Hallands. Fem av de 22 utreddes på Kungälv sjukhus och opererades på Sahlgrenska. Andra 5 diagnostiserades på Varbergs sjukhus och opererades på Sahlgrenska. Resterande 12 utreddes och behandlades på Sahlgrenska. För 10 av dem patienter som bor i Kungälv och behandlades på Sahlgrenska var det svårt att hitta någon information om var cytologin utfördes och på vilket sätt. Så dessa 10 cytologier kunde vi inte räkna med när olika cytologimetoder undersöktes, därmed blev antalet fall att räkna på ännu färre vilket har påverkat signifikansen i våra beräkningar.

Bethesda klassificering av cytologier från tyreoida har bara funnits från år 2012 varför större andel cytologier i studien klassificerades med egen tolkning utifrån cytologitolkningen vilket kan vara en felkälla. På samma sätt var inte alla PAD - svar klassificerade enligt TNM. En del tumörer saknade PAD helt då patienter aldrig genomgick operation. På en del PAD angavs inte tumörstorleken. Så TNM klassifikation var en egen tolkning för många tumörer vilket kan också vara en felkälla. Vi hade förhållandevis litet antal patienter i vår studie. Vid jämförelser av olika grupper blev antalet tumörer ännu färre vilket gjorde att de flesta jämförelser inte var signifikanta.

Slutsats och konsekvenser

Enligt studien verkar förekomsten av tyreoidacancer ha ökat i Halland från 2009 och den ökningen sammanfaller med ökning av antalet ultraljudsstyrda finnålspunktioner och även antalet T1-tumörer från ungefär samma tid. Andelen T1-tumörer var nästan dubbel så stor för perioden 2009 - 2012 jämfört med 2000 - 2008. Av detta kan man dra slutsatsen att ökning i förekomsten av tyreoidacancer i Halland kan bero på ökad användning av ultraljudsstyrda punktioner och inte är en reell ökning av cancerincidensen. Nästan dubbelt så många T1-tumörer diagnostiserades med ultraljudsstyrd cytologi men skillnaden mellan cytologimetoderna avseende TNM-stadier visade sig inte vara signifikant. Andelen papillära mikrocarcinom var 13 % av alla tumörer och nästan hälften av dem hade lymfkörtelmetastaser vid diagnos. Cytologimetoden påverkade inte mortaliteten i tyreoidacancer även om andelen avlidna diagnostiserade med palpationsstyrd cytologi var mer än dubbelt så hög jämfört med ultraljudsstyrd cytologi. Det kan vara så att diagnos av cancer på ett tidigare stadium förhindrar eventuell tillväxt, metastasering och fördröjd behandling. I vår studie hade en relativ stor andel av T1-tumörer lymfkörtelmetastaser vid diagnos. Med stöd av tidigare studier om mikrocarcinom och deras potential att utveckla lymfkörtelmetastaser och i enstaka fall även fjärrmetastaser som leder till död bör det vara av värde att behandla dessa i tidigt stadium. Därför bör fler ultraljudsvägledda finnålspunktioner användas i diagnostiken av tyreoidacancer. Mer forskning krävs för att identifiera vilka små tumörer som kommer att bete sig aggressivt, utveckla fjärrmetastaser och leda till döden.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Förekomsten av sköldkörtelcancer ökar i Halland. Den viktigaste undersökningen i diagnostiken av sköldkörtelcancer är finnålspunktion. Vid denna undersökning tar man ut celler från en sköldkörtel med en nål, lägger de på ett objektglas och tittar på cellerna i mikroskop. Punktionen kan utföras antingen palpationsstyrt, då man sticker i en knöl som man känner för hand, eller ultraljudsstyrt, då man vägleder nålen med hjälp av ultraljud. Ökning i förekomsten av sköldkörtelcancer sammanfaller med ökad användning av ultraljudsstyrd finnålspunktion och även ökningen av andelen små sköldkörtelcancer. Små sköldkörtelcancer var det vanligaste tumörstadiet som diagnostiserades på det sjukhus i Halland som utförde de flesta finnålspunktionerna ultraljudsstyrt (35 % av tumörerna) medan dessa små tumörer var det mest ovanliga stadiet på det sjukhus som utförde de flesta finnålspunktionerna palpationsstyrt (18 % av tumörerna). Därför kan ökad förekomst av sköldkörtelcancer bero på ökad användning av ultraljudsstyrda punktioner istället för en reell ökning av cancer. Sköldkörtelcancer är ovanlig och utgör mindre än 1 % av all cancer. Däremot är knölar i sköldkörteln mycket vanliga. Förekomsten av sköldkörtelcancer har ökat i många länder de senaste decennierna, vilket anses bero på ökad användning av ultraljud och ultraljudsstyrda punktioner. Genom journalgenomgång har vi identifierat patienter som fick sköldkörtelcancer i Halland mellan år 2000 och 2013 samt samlade in uppgifter om bland annat undersökningsmetod, tumörstadium, återfall och eventuell död för varje patient. Det är troligt att cancerdiagnosen på ett tidigare stadium förhindrar eventuell tillväxt, spridning och fördröjd behandling. Vid ultraljudsstyrd finnålspunktion hittades nästan dubbelt så många små tumörer jämfört med palpationsstyrd metod. I vår studie hade nästan hälften av de små tumörerna spridning till lymfkörtlarna vid diagnosen. Med stöd av tidigare studier om små tumörers potential att spridas till lymfkörtlar och i enstaka fall även till andra organ som leder till döden bör det vara av värde att behandla dessa i tidigt stadium. Därför bör fler ultraljudsstyrda finnålspunktioner användas i diagnostiken av sköldkörtelcancer.

Ultraljudsanvändning kan medföra ökade kostnader för sjukvården men även vinst för samhället i form av ökad överlevnad på individnivå och minskade kostnader för behandling av dottertumörer och återfall.

Tack

Stort tack till min handledare Stefan Lindskog för god handledning, stöd och engagemang.

Jag vill också tacka Ann Rehnström för goda råd och åsikter om min rapport.

Referenser

1. Pacini, F., et al., *Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2004. **31**(10): p. 1443-1449.
2. Gharib, H., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules*. Endocrine Practice, 2010. **16**: p. 1-43.
3. Pacini, F., et al., *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium*. European journal of endocrinology, 2006. **154**(6): p. 787-803.
4. Morris, L.F., N. Ragavendra, and M.W. Yeh, *Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules*. World journal of surgery, 2008. **32**(7): p. 1253-1263.
5. Ezzat, S., et al., *Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography*. Arch Intern Med, 1994. **154**(16): p. 1838-40.
6. Gharib, H. and J.R. Goellner, *Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal*. Annals of internal medicine, 1993. **118**(4): p. 282-289.
7. Hatada, T., et al., *Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules*. The American journal of surgery, 1998. **175**(2): p. 133-136.
8. Krishnappa, P., et al., *Comparison of Free Hand versus Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration of Thyroid with Histopathological Correlation*. Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology, 2013. **32**(2).
9. Danese, D., et al., *Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules*. Thyroid, 1998. **8**(1): p. 15-21.
10. Braga, M., et al., *Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(9): p. 4089-4091.
11. Cooper, D.S., et al., *Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2009. **19**(11): p. 1167-1214.
12. Wartofsky, L., *Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure*. Hormones (Athens), 2010. **9**(2): p. 103-108.
13. Cardis, E., et al., *Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood*. Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(10): p. 724-732.
14. Sherma, S.I., *Thyroid carcinoma*. The Lancet, 2003. **361**(9356): p. 501-511.
15. Davies, L. and H.G. Welch, *Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002*. JAMA: the journal of the American Medical Association, 2006. **295**(18): p. 2164-2167.
16. Mulla, Z.D. and C.E. Margo, *Primary malignancies of the thyroid: epidemiologic analysis of the Florida Cancer Data System registry*. Ann Epidemiol, 2000. **10**(1): p. 24-30.
17. Enewold, L., et al., *Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2009. **18**(3): p. 784-791.
18. Chen, A.Y., A. Jemal, and E.M. Ward, *Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988–2005*. Cancer, 2009. **115**(16): p. 3801-3807.
19. Hodgson, N.C., J. Button, and C.C. Solorzano, *Thyroid cancer: is the incidence still increasing?* Ann Surg Oncol, 2004. **11**(12): p. 1093-7.

20. Leenhardt, L., P. Grosclaude, and L. Chérié-Challine, *Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee*. *Thyroid*, 2004. **14**(12): p. 1056-1060.
21. Olaleye, O., et al., *Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in South East England: 1987–2006*. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2011. **268**(6): p. 899-906.
22. Rego-Iraeta, A., et al., *Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma*. *Thyroid*, 2009. **19**(4): p. 333-340.
23. Franceschi, S., C. La Vecchia, and E. Bidoli, *High incidence of thyroid cancer in central Italy*. *International journal of cancer*, 1998. **77**(3): p. 481-482.
24. Kent, W.D., et al., *Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease*. *Canadian Medical Association Journal*, 2007. **177**(11): p. 1357-1361.
25. Burgess, J.R. and P. Tucker, *Incidence trends for papillary thyroid carcinoma and their correlation with thyroid surgery and thyroid fine-needle aspirate cytology*. *Thyroid*, 2006. **16**(1): p. 47-53.
26. Cordioli, M.I.C., M.H. Canalli, and M.H.C. Coral, *Increase incidence of thyroid cancer in Florianopolis, Brazil: comparative study of diagnosed cases in 2000 and 2005*. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2009. **53**(4): p. 453-460.
27. Cibas, E.S. and S.Z. Ali, *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. *Thyroid*, 2009. **19**(11): p. 1159-1165.
28. Almquist-Tangen, G., et al., *Influence of neighbourhood purchasing power on breastfeeding at four months of age: a Swedish population-based cohort study*. *BMC public health*, 2013. **13**(1): p. 1077.
29. Harach, H.R., K.O. Franssila, and V.M. Wasenius, *Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study*. *Cancer*, 1985. **56**(3): p. 531-538.
30. Choi, Y.J., S.M. Kim, and S.I. Choi, *Diagnostic accuracy of ultrasound features in thyroid microcarcinomas*. *Endocr J*, 2008. **55**(5): p. 931-8.
31. Martinez-Tello, F.J., et al., *Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods*. *Cancer*, 1993. **71**(12): p. 4022-4029.
32. Sobrinho-Simoes, M.A., M.C. Sambade, and V. Goncalves, *Latent thyroid carcinoma at autopsy: a study from Oporto, Portugal*. *Cancer*, 1979. **43**(5): p. 1702-6.
33. Bondeson, L. and O. Ljungberg, *Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmo, Sweden*. *Cancer*, 1981. **47**(2): p. 319-23.
34. Kovács, G.L., et al., *Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake*. *Thyroid*, 2005. **15**(2): p. 152-157.
35. Ito, Y., et al., *An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid*. *Thyroid*, 2003. **13**(4): p. 381-387.
36. Piersanti, M., S. Ezzat, and S.L. Asa, *Controversies in papillary microcarcinoma of the thyroid*. *Endocrine pathology*, 2003. **14**(3): p. 183-191.
37. Sahin, M., et al., *Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and ultrasonographic features of infracentimetric nodules in patients with nodular goiter: correlation with pathological findings*. *Endocrine pathology*, 2006. **17**(1): p. 67-74.
38. Kim, D.W., et al., *Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules smaller than 5 mm in the maximum diameter: assessment of efficacy and pathological findings*. *Korean J Radiol*, 2009. **10**(5): p. 435-40.
39. Lee, J., et al., *Frequent, aggressive behaviors of thyroid microcarcinomas in korean patients*. *Endocrine journal*, 2006. **53**(5): p. 627.

40. Nam-Goong, I.S., et al., *Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings*. *Clinical endocrinology*, 2004. **60**(1): p. 21-28.
41. Papini, E., et al., *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features*. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. **87**(5): p. 1941-1946.
42. Chow, S.M., et al., *Papillary microcarcinoma of the thyroid—prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality*. *Cancer*, 2003. **98**(1): p. 31-40.
43. Pellegriti, G., et al., *Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases*. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. **89**(8): p. 3713-3720.
44. Mazzaferri, E.L. and S.M. Jhiang, *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. *Am J Med*, 1994. **97**(5): p. 418-28.
45. Lin, K., et al., *Skull metastasis with brain invasion from thyroid papillary microcarcinoma*. *Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan yi zhi*, 1997. **96**(4): p. 280-282.
46. Sugitani, I. and Y. Fujimoto, *Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors*. *Endocrine journal*, 1999. **46**(1): p. 209.
47. Sugitani, I., et al., *Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy*. *World journal of surgery*, 1998. **22**(7): p. 731-737.
48. Kubalski L., et al., *Hur ofta är thyreoideacancer en oväntad postoperativ diagnos?*

Resultat från det Skandinaviska kvalitetsregistret för halskirurgi, svensk kirurgveckan, Linköping, 2013.
49. WHO, International Agency for Research on Cancer, *IARC releases the latest global cancer trends in five continents*, press release N° 222, 2013)