

Hanna Mäenpää, Harri Keski-Säntti, Hanna Aula, Leila Vaalavirta ja Ilkka Heiskanen

Kun kilpirauhassyöpä ei paranekaan – erilaistuneen syövän hoito

Kaulan alueella uusiutuvaa tai kaukoetäpesäkkeistä kilpirauhassyöpää sairastavia löydetään Suomessa vuosittain muutamia kymmeniä. Taudin kulku vaihtelee erittäin hitaasti etenevästä aggressiivisesti käyttäytyvään syöpään. Elinajan odote voi olla alle vuodesta vuosikymmeniin. Taidokkaalla hoidolla jopa paraneminen on mahdollista. Laadukas hoito edellyttää moniammatillista yhteistyötä. Leikkausta harkitaan ensisijaisesti paikallisesti kaulalle uusiutuneen tai etäpesäkkeisen syövän hoidossa. Sädehoito joko yksinään, leikkaukseen yhdistettynä tai radiojodihoidon jälkeen on tehokas paikallishoito. Systeemihoidoissa radiojodi on säilyttänyt asemansa. Mikäli se menettää tehonsa, käytetään tyrosiinikinaasin estäjiä, sorafenibia tai lenvatinibia. Medullaarisen karsinooman hoito eroaa muiden erilaistuneiden syöpätyyppien hoidosta. Radiojodista ei ole siinä hyötyä, eivätkä solunsalpaajatkaan tehoa. Etenemättömyysaika pidentäviä tyrosiinikinaasin estäjiä ovat vandetanibi ja kabotsantinibi, mutta niillä ei tois- taiseksi ole Suomessa korvattavuutta.

Suomessa todetaan vuosittain noin 450 erilaistunutta kilpirauhassyöpää (1). Kilpirauhassyövän hyvää ennustetta kuvaa se, että joukossamme elää lähes 9 000 siihen sairas- tunutta. Yleisin erilaistunut kilpirauhassyöpä- tyyppi on papillaarinen karsinooma, joita on noin 80 % tapauksista. Kilpirauhassyövästä noin 10 % on follikulaarisia ja vain 2 % medullaarisia.

Hyvin pienellä osalla eli alle 10 %:lla poti- laista kilpirauhasen syöpä lähettää etäpesä- keitä kaulan alueen ulkopuolelle (2). Tällaisia potilaita löydetään Suomessa vuosittain 20– 40. Papillaarisen ja follikulaarisen karsinoo- man hoitokeinot ovat samantyyppiset, mutta medullaarisen karsinooman hoito on erilaista. Tätä sairastavia potilaita todetaan vuosittain vain yksittäisiä.

Kliininen kuva

Etäpesäkkeet kaulan alueella, paikallinen uu- siutuma tai kaukoetäpesäkkeet voivat ilmaan- tua vuosien tai vuosikymmenien kuluttua leik- kauksesta. Synkronisiakin tauteja todetaan, sillä follikulaarisessa karsinoomassa luuston etäpesäke voi aiheuttaa diagnoosiin johtavan

oireen. Papillaarisessa karsinoomassa keuhko- metastasointi voi olla oireeton sivulöydös ra- diojodin hoitoannoskuvauksessa.

Yleisimmät etäpesäkkeiden sijaintipaikat ovat kaulan tai välikarsinan imusolmukkeet (74 %), kilpirauhaspeti (20 %) ja henkitorvi tai lihas (6 %). Kaukoetäpesäkkeiden osuus on 21 % (2). Tavallisimmin kaukoetäpesäke sijait- see keuhkoissa (63 %).

Merkittävä osa potilaista elää levinneen kil- pirauhassyövän kanssa vuosia niin, että hoitoja toistetaan. Tämä korostaa varsinkin nuorten potilaiden psyykkisen tuen tarvetta.

Toteaminen

Noin kolmasosalla papillaarista tai follikulaaris- ta karsinoomaa sairastavista tyroksiinihoidon aikainen tai tyreotropiinilla stimuloitu seeru- min tyreoglobuliinipitoisuus jää mitattavaksi leikkauksen ja radiojodihoidon jälkeen (3). Medullaarisen karsinooman yhteydessä see- rumin kalsitoniinin ja karsinoembryonaalisen antigeenin (CEA) pitoisuudet toimivat vastaa- vina merkkiaineina. Merkkiaineen lisääntymi- nen on osoitus syövän etenemisestä.

Kaulan kaikukuvauksessa havaittavasta epäilyttävästä, vähintään 8–10 mm:n kokoisesta imusolmukkeesta on syytä ottaa biopsia (3). Kaulan ja välikarsinan yläosan magneettikuvaus kartoittaa imusolmukealueita laajemmin. Vartalon tietokonetomografia (TT) tehdään keuhko- ja luustoetäpesäkkeiden löytämiseksi. Radiojodin hoito- tai tutkimusannoskuvauksissa voidaan löytää muissa tutkimuksissa näkymätöntä leviämistä. Fluorideoksi-glukoosi-positroniemissiotomografia-TT (^{18}F FDG-PET-TT) tehdään, kun seerumin tyreoglobuliinipitoisuus on selvästi suurentunut (yli 10 mU/l) eikä koko kehon radiojodikuvauksessa havaita poikkeavaa. Tällaisella PET-TT:llä löydetään pahanlaatuisimmat pesäkkeet. ^{18}F -DOPA-PET-TT on hyödyllinen medullaarisen karsinoman tutkimisessa. Kaikkiin kilpirauhassyövän alaryhmiin liittyviä kertymiä voidaan havaita $^{68}\text{gallium}$ -DOTANOC-PET-TT:llä.

Leikkaushoito

Uusiutumien sijaitsevat tavallisimmin kaulan imusolmukkeissa. Kirurginen hoito on aina ensisijainen. Tyypillisesti uusiutuma ilmaantuu kilpirauhasen viereisiin imusolmukkeisiin, mikäli näitä ei ole ensimmäisessä leikkauksessa poistettu. Uusiutuma voi ilmentyä kaulan sivulla sijaitseviin imusolmukkeisiin, tavallisimmin niin sanotun jugulaariketjun imusolmukkeisiin. Hoitona on molemmissa tapauksissa systemaattinen imusolmukealueiden poisto eli kauladissektio, mikäli uusiutuma sijaitsee alueella, jolle systemaattista dissektiota ei ole aikaisemmin tehty. Aikaisemman käytännön mukaisia yksittäisten imusolmukkeiden poistoa ei tule enää tehdä. Uusintaleikkausten yhteydessä komplikaatoriski on suurempi, ja hermonitorin käyttöä suositellaan.

Uusiutuma saattaa ilmentyä kaulalle alueelle, josta on jo aikaisemmin poistettu imusolmukkeet kauladissektiolla. Kyseessä on useimmiten kasvu pehmytkudoksessa imusolmukkeen ulkopuolella. Hoitona on leikkaus, jossa poistetaan kasvainkudos ja tarvittaessa rakenteet, joihin kasvain on infiltroitunut. Tällöin saatetaan joutua rekonstruoimaan poistettuja elintärkeitä rakenteita (esimerkiksi henkitorvi,

ruokatorvi tai kurkunpää). Hyvin harvoin kilpirauhassyövän takia joudutaan poistamaan koko kurkunpää.

Tauti voi uusiutua nielunviereisissä imusolmukkeissa, joita ei poisteta tavanomaisessa kauladissektiossa. Hoito on yleensä kirurginen, mutta korkealla sijaitsevien, nielunviereisten imusolmukkeiden poisto on vaativaa. Se saattaa edellyttää alaleuan katkaisua, johon liittyy jälkihaittoja. Tällaisen pesäkkeen ensisijaiseksi hoidoksi on syytä pohtia vaihtoehtoisia menetelmiä moniammatillisesti.

Kaulan imusolmukeuusiutumien paras hoito on kirurgia, mutta aktiivinen seuranta ilman rutiinimaisia ohutneulanäytteitä voi olla perusteltua hankalien perussairauksien vuoksi tai jos leikkausriski on suuri (3,4).

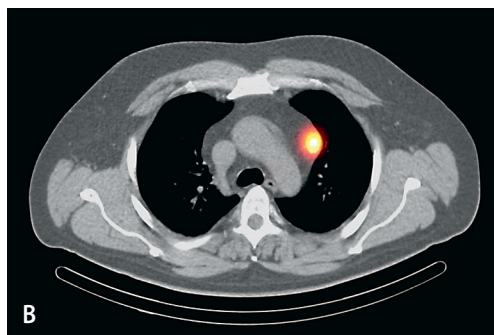
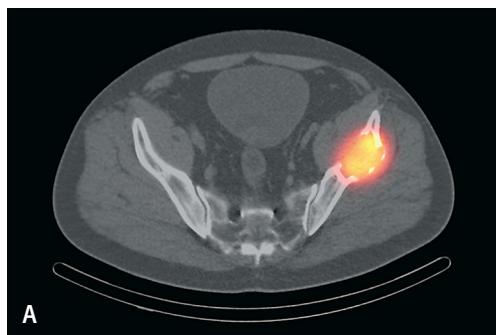
Erilaistuneen kilpirauhassyövän ennuste voi olla hyvä kaulan ulkopuolelle levinneissä tapauksissa, ja leikkausta voidaan potilaskohdasta harkita jopa yksittäisten kaukoetäpesäkkeiden hoidoksi. Kun tiedetään, ettei koko kasvainta saada pois, voi kasvainta pienentävä leikkaushoito olla perusteltu kasvaimen aiheuttamien oireiden lievittämiseksi tai kasvainmassan hermistämiseksi radiojodihoidolle.

Uusiutuneen kilpirauhassyövän diagnosointi on vaativaa ja leikkaushoito riskialtista. Potilaat on syytä ohjata moniammatillisen työryhmän arvioitavaksi kilpirauhassyöpää leikkaaviin ja hoitaviin keskuksiin.

Radiojodi

Radiojodia käytetään syövän hävittämisessä kilpirauhasen ja imusolmukkeiden poiston jälkeen sekä paikallisten uusiutumien ja etäpesäkkeiden hoidossa. Kahdella kolmasosalla potilaista, joilla on etäpesäkkeitä, on merkittäviä radiojodikertymiä (**KUVA**). Suotuisaa hoitotulosta ennustavat nuori ikä, hyvin erilaistuneet kasvaimet ja keuhkoetäpesäkkeiden pieni koko. Kuvantamalla todetun täydellisen hoitotuloksen voi saavuttaa 43 % potilaista (5).

Radiojodia käytetään varmentavana hoitona, kun kaulan imusolmukkeita on poistettu uusintaleikkauksessa etäpesäkkeiden vuoksi. Hoitopäätös on monitekijäinen ja vaatii yksi-



KUVA. Yksifotoniemissiotomografiakuvia (SPECT-TT) toisen radiojodihoiton jälkeen. Follikulaarisen kilpirauhas-syövän kaukoetäpesäkkeitä muun muassa vasemmassa suoliluussa (A) ja välikarsinan imusolmukkeissa (B).

öllistä harkintaa. Laaja leviäminen useille imusolmukealueille, patologin toteama kasvu imusolmukekapselin ulkopuolelle, seerumin tyreoglobuliinipitoisuuden suureneminen, tutkimusannoskuvauksessa havaittava poikkeava radiojodikertymä sekä esimerkiksi yli 55 vuoden ikä puoltavat hoitoa (6). Radiojodihoitoon ei päädytä, mikäli potilas on nuori, poistettut pesäkkeet ovat pienikokoisia, niitä on vain muutama ja ne ovat imusolmukkeensisäisiä.

Kaukoetäpesäkkeisen taudin hoidon edellytys on radiojodin kertyminen etäpesäke-alueille. Radiojodista ei ole hyötyä, mikäli vain osa etäpesäkkeistä kerää radiojodia. Tämä on tavallista taudin myöhemmissä vaiheissa. Mikäli radiojodin tutkimusannoskuvauksessa ei todeta lainkaan kertymää, on hoitoannoksesta hyötymisen mahdollisuus vain vähäinen. Tulos on suotuisin mikronodulaaristen keuhkoetäpesäkkeiden yhteydessä, kun etäpesäkkeet eivät erotu keuhkokuvassa mutta keräävät radiojodia. Kuvantamalla tai seerumin tyreoglobuliinipitoisuuden perusteella arvioitu stabiili etäpesäketilanne vaatii erityistä radiojodin käytön hyödyn ja haittojen harkintaa. Iäkkäiden potilaiden hitaasti vuosien saatossa etenevien keuhkoetäpesäkkeiden seuranta on paras vaihtoehto.

Radiojodia annetaan 3–4 kertaa 4–6 kuukauden välein. Hoitosarjaa voidaan jatkaa 12 kuukauden välein, kunnes kertymät häviävät, todetaan taudin radiologinen eteneminen tai seerumin tyreoglobuliinipitoisuus suurenee. Useimmiten hoitotulos saavutetaan hoitosar-

jalla, jonka kokonaisannos on alle 22 GBq. Sekundaarisen syövän riski suurenee, jos 22 GBq:n kokonaisannos ylittyy, mutta toisaalta hyvän hoitovasteen ylläpitäminen tai vasteen saavuttaminen on välttämätöntä lyhyemmällä aikavälillä.

Kerralla annettavan radiojodin aktiivisuuden osalta käytännöt vaihtelevat. Suomessa on tavallista käyttää 3,7–5,5 GBq:n aktiivisuuksia, mutta huomattavasti suurempiakin käytetään (7). Tällöin haittavaikutukset kuten sylkirauhasoireet korostuvat, mutta etäpesäkkeisiin kertyvä sädeannos on suurempi.

Hoitojen välillä tyreotropiinipitoisuus pienennetään tyreksiinilääkityksellä alle arvon 0,1 mU/l, ellei esimerkiksi eteisvärinätaipumus tätä estä (8). Tyreotropiini voi stimuloida syöpäsolukon kasvua. Raskautta ei suositella 6 kuukauden kuluessa radiojodihoitosta.

Sädehoito

Ulkoista sädehoitoa käytetään, kun kaulalla on kasvainkudosta, joka kerää huonosti radiojodia ja jota ei voi leikata, sekä toistuvien kaulan alueen leikkausten jälkeen, etäpesäkkeiden aiheuttamien oireiden hoidossa, patologisten luunmurtumien estossa ja yksittäisten etäpesäkkeiden kuratiivistavoitteisessa hoidossa.

Rutiinimaista ulkoista sädehoitoa ei suositella kaulaetäpesäkkeiden leikkauksen jälkeen, sillä sädehoidon rooli liitännäisasetelmassa on kiistanalainen sen käyttöä tukevan etenevän tutkimusnäytön puuttumisen vuoksi. Myös

Ydinasiat

- » Kaukoetäpesäkkeinen kilpirauhasen syöpä kuuluu harvinaissairauksiin.
- » Paikallisesti kaulalle uusiutuneen tai kaukoetäpesäkkeisen syövän hoidon onnistuminen edellyttää moniammatillista yhteistyötä, kokemusta ja keskittämistä.
- » Hoitokeinoja ovat kirurgian lisäksi radiojodihoito, sädehoito ja eräät tyrosiinikinaasin estäjät.

takautuva tutkimusnäyttö on vaihtelevaa ja ristiriitaista. Leikkauksenjälkeistä ulkoista sädehoitoa suositetaan yli 45-vuotiaille, joilla paikallisen uusiutumisen todennäköisyys kilpirauhassyöpäleikkauksen jälkeen on suuri ja joilla radiojodihoidon teho arvioidaan huonoksi (3,9).

Kaulaetäpesäkkeitä toistuvasti aiheuttavan kilpirauhassyövän ulkoista sädehoitoa tulisi harkita. Kohdealueen laajuus ja käytetyt annokset räätälöidään yksilöllisesti kilpirauhassyövän paikallisen ja alueellisen uusiutumisriskin perusteella. Hyväkuntoisille potilaille suositetaan 60–70 Gy:n sädehoitoa 2 Gy:n fraktioina. Huonokuntoisille potilaille palliativista pieniannoksista sädehoitoa pidetään parempana vaihtoehtona välittömien ja myöhäisten haittavaikutusten vuoksi. Kun käytetään intensiteettimuokattua sädehoitoa (IMRT) ja yli 60 Gy:n kokonaisannosta, saavutetaan haittavaikutuksiltaan vähäisempi ja pysyvämpi hoitotulos (9).

Ulkoista sädehoitoa käytetään oireita aiheuttavien etäpesäkkeiden ja kantavissa luissa sijaitsevien luustoetäpesäkkeiden hoitamiseen. Ulkoinen sädehoito helpottaa nopeasti luukipuja ja käynnistää luuetäpesäkkeen uudelleen kalkkiutumisen. Yksittäinen follikulaarisen karsinooman luustoetäpesäke kannattaa hoitaa kuratiivisella fraktioinnilla, koska se voi olla potilaan ainoa etäpesäke.

Stereotaktinen sädehoito tulee kyseeseen yksittäisten keuhkoetäpesäkkeiden hoidossa. Yksittäisiä aivoetäpesäkkeitä hoidetaan ste-

reotaktisella tekniikalla, jolloin vältetään koko aivojen sädehoidon myöhäishaitat. Elinajan odote voi aivometastasoinnista huolimatta olla pitkä, jopa vuosia. Koko aivojen sädehoitoa annetaan vain, jos potilaalla todetaan lukuisia aivoetäpesäkkeitä eikä niiden stereotaktista sädehoitoa pidetä kokonaisennusteen kannalta mielekkäänä (10).

Lääkehoidot

Levinnyttä erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavista potilaista kahdella kolmasosalla etäpesäkkeet eivät kerää radiojodia tai toistutkaan radiojodihoidot eivät hävitä tautipesäkkeitä (11,12). Radiojodihoito katsotaan tehottomaksi, jos potilaalla esiintyy radiojodia keräämättömiä pesäkkeitä tai radiojodia keräävät pesäkkeet etenevät radiojodihoidosta huolimatta. Mikäli tällaisessa tilanteessa ei saavuteta riittävää tautikontrollia leikkauksella tai ulkoisella sädehoidolla, on mahdollista yrittää hidastaa syövän etenemistä lääkkeillä.

Tavanomaisten solunsalpaajahoitojen teho kilpirauhassyöpään on heikko. Kolmannen vaiheen tutkimuksissa tyrosiinikinaasin estäjät sorafenibi ja lenvatinibi pidensivät etenemättömyysaikaa, kun radiojodi ei enää tehonnut (11,12). Sorafenibia saaneiden potilaiden taudin etenemättömyysaika oli keskimäärin 10,8 kuukautta ja lumetta saaneiden 5,8 kuukautta. Lenvatinibitutkimuksessa vastaavat luvut olivat 13,8 ja 3,9 kuukautta.

Lääkityksen aloitusajankohta tulee harkita tarkkaan, jotta vältytään altistamasta potilasta haitoille tilanteessa, jossa taudin luontainen eteneminen on hidasta. Lääkitys tulisi aloittaa vasta, kun tautitaakka on merkittävä ja kun havaitaan taudin radiologinen eteneminen tai potilas on oireinen. Pelkkä tyreoglobuliinipitoisuuden suureneminen ei ole riittävä syy aloittaa lääkitystä. Kerran aloitetun lääkityksen optimaalisinta lopetusajankohtaa ei ole määritelty, vaan lääkitystä tulisi jatkaa niin kauan kuin sen haitat eivät ole hyötyjä suuremmat. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ripuli, iho-oireet sekä verenpaineen nousu.

Hitaasti etenevän taudin lääkitystä jatketaan, ja soveltuviin yksittäisiin eteneviin etäpesäkkei-

siin voidaan harkinnan mukaan antaa sädehoitoa (10). Sekä sorafenibi että lenvatinibi ovat suun kautta otettavia, ja sorafenibi on erityiskorvattava, kun taas lenvatinibi on rajoitetusti peruskorvattava. Kun tyrosiinikinaasin estäjien teho menetetään, on tavanomaisista solunsalpaajista käytetty doksorubisiinia. Vaste on parhaimmillaankin lyhytkestoinen.

Medullaariseen kilpirauhassyöpään radiojodi tai solunsalpaajat eivät tehoa. Paikallishoidolla kurissa pysymättömän levinneen syövän etenemistä voidaan tutkimusten mukaan merkittävästi jarruttaa kabotsantinibilla ja vandetanibilla (13,14). Kabotsantinibia saaneiden etenemättömyysaika oli 11,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneiden 4,0 kuukautta. Vandetanibihoiton tulokset olivat vastaavasti 30,5 kuukautta ja 19,3 kuukautta. Levinneen medullaarisen kilpirauhassyövän hidas taudinkulku on mahdollinen, ja koska lääkitys aiheuttaa haittoja, potilasvalinnassa tulee noudattaa tarkkaa harkintaa. Taudin harvinaisuuden vuoksi lääkkeen aloitus on tarpeen vain yksittäisille potilaille vuodessa.

Ennuste

Poistetun kilpirauhasen alueelle tai paikallisiin imusolmukkeisiin uusiutumisen jälkeen 85 % potilaista paranee (3). Kaukoetäpesäkkeisen taudin yhteydessä viiden vuoden elossaolo-osuus on 35 % ja kymmenen vuoden elossaolo-osuus 25 %. Kaukoetäpesäkkeistä tautia sairastavista paras ennuste on alle 40-vuotiailla potilailla, joilla on pienet radiojodia keräävät keuhkoetäpesäkkeet ja joilla ei havaita kertymiä FDG-PET-TT:ssä.

Lopuksi

Valtakunnallinen papillaarisen ja follikulaarisen kilpirauhassyövän ohjeisto valmistui loppuvuodesta 2017 (6). Se tarjoaa ohjausta tavanomaisiin tilanteisiin.

Kaulan alueelle uusiutuneen tai kaukoetäpesäkkeisen erilaistuneen kilpirauhassyövän hoidon keskittäminen olisi monin tavoin hyödyllistä. Leikkaushoidon tavoitteiden saavuttaminen vaatii pitkäaikaista kokemusta, taidon kertymistä ja seuranta. Harvinaisissa tilanteissa olisi sijaa hoidon suunnittelulle valtakunnallisissa kokouksissa. Keskitetty moniammatillinen käsittely karsisi turhia tutkimuksia ja kustannuksia sekä optimoisi diagnostiikkaa, esimerkiksi PET-valintaa. Tällaiset hoitosuosituksot karsisivat turhia radiojodihoitoja mutta toisaalta tehostaisivat hoitoa ja yhdenmukaistaisivat uusien kalliiden syöpälääkkeiden käytön. Keskitetty hoitotulosten seuranta auttaisi lääkkeiden oikea-aikaisessa käytössä ja mahdollisesti helpottaisi korvauskäsittelyä. Levinneen medullaarisen karsinooman hoitoon tarkoitettuihin suun kautta otettaviin lääkkeisiin ei ole saatu korvattavuutta huolimatta siitä, että niiden hyöty on osoitettu satunnaistetuissa tutkimuksissa. Lisäksi osa potilaista on perinnöllisen taustan vuoksi nuoria, eikä solunsalpaajista tai radiojodista ole hyötyä.

Alan nopea kehitys vaatii jatkuvaa uuden tutkimustiedon seuranta ja monipuolista arviointia. Harvinaisten syöpien osalta tämä ei ole itsestäänselvyys. Kilpirauhassyövänkin immunologisia hoitoja tutkitaan. Erityisen mielenkiintoisia ovat radiojodiin reagoimattomat syövät, joissa on BRAF V600 -mutaatio (15). ■

SUMMARY

When thyroid cancer is not cured – treatment of thyroid cancer

Only some dozens of locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancers are diagnosed annually. Aggressive growth or very slow progression are both possible. Survival varies from less than a year to decades. Even cure is possible with skillful treatment. The need for multidisciplinary tumor boards is evident. Surgery can be useful when the cancer recurs locally or becomes metastatic. Most of the thyroid cancers are radiosensitive. Radioiodine continues to possess a central role in systemic treatment. If it is no longer effective, tyrosine kinase inhibitors sorafenib or lenvatinib can be used. Systemic treatment of medullary thyroid cancer differs from papillary or follicular cancer because it has no radioiodine uptake. Chemotherapy is ineffective. Progression-free survival is increased by vandetanib and cabozantinib, but these are so far not reimbursed.

KIRJALLISUUTTA

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, ym. NORDCAN – a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol* 2010;49:725–36.
2. Schlumberger M, Lebourdoux S. Treatment of distant metastases from follicular cell-derived thyroid cancer. *F1000 Prime Rep* 2015;7:22–35.
3. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, ym. American Thyroid Association guidelines on the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without invasion to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid* 2017;27:481–3.
4. Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer* 2017;24:R13–26.
5. Durante C, Haddy N, Baudin E. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular

- thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892–9.
6. Papillaarisen ja follikulaarisen karsinooman hoito-ohjeisto. Suomen kilpirauhas-syöpäryhmä. Terveyskylä, ammattilais-osio. www.terveyskyla.fi.
7. Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, ym. Patient-specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 2004;45:1366–72.
8. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev* 2014;35:433–512.
9. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang K, ym. Post-operative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1083–91.
10. Benard DM, Sperduto PW, Souhami L, ym. Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases from primary thyroid cancers. *J Neurooncology*

- 2010;98:249–52.
11. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, ym. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319–28.
12. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, ym. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621–30.
13. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, ym. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3639–46.
14. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, ym. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134–41.
15. Bai Y, Guo T, Huang X, ym. In papillary thyroid carcinoma, expression by immunohistochemistry of BRAF V600E, PD-L1, and PD-1 is closely related. *Virchows Arch* 2018;472:779–87.

HANNA MÄENPÄÄ, syöpätautien dosentti
HYKS Syöpäkeskus

HARRI KESKI-SÄNTTI, LT, erikoislääkäri
HYKS Pää- ja kaulakeskus

HANNA AULA, LL, kliininen opettaja
Tampereen yliopisto

LEILA VAALAVIRTA, osastonylilääkäri, syöpätautien dosentti
HYKS Syöpäkeskus

ILKKA HEISKANEN, LT, apulaisylilääkäri
HYKS Vatsakeskus

SIDONNAISUUDET

Hanna Mäenpää: Apuraha (AbbVie), luento-/asiantuntijapalkkio (Orion, Abbvie, Bayer, Eisai, Ipsen, Amgen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche)

Harri Keski-Säntti: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Orion)

Hanna Aula: Luento-/asiantuntijapalkkio (Eisai, Sanofi, Orion Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi, Amgen)

Leila Vaalavirta: Luento-/asiantuntijapalkkio (MSD, Roche, Astra Zeneca), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pierre Fabre, BMS)

Ilkka Heiskanen: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen