

Ote kansallisesta hoitosuosituksesta: kilpirauhassyöpä

Suomalainen kansallinen kilpirauhassyövän hoidon asiantuntijaryhmä

Finnish Thyroid Cancer Group FTCCG

Kansallinen hoitosuositus julkaistaan syksyllä 2017, Suomen Kirurgiyhdistys r.y. on saanut käyttöönsä kilpirauhasen leikkaushoitoon liittyvät suositusten kappaleet asiantuntijaryhmän vetäjältä ja puheenjohtajalta. Asiantuntijaryhmän puheenjohtajana toimii syöpätautien dosentti, oyl Hanna Mäenpää, HYKS Syöpäkeskus.

Asiantuntijaryhmässä on sekä moniammatillinen että alueellinen edustavuus. Mukana olevat erikoisalajat: kilpirauhaskirurgia, onkologia, endokrinologia, patologia, radiologia, endokrinologia, kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede.

2. 1. Kirurginen primaarihoito

Ingressi:

Leikkausten keskittäminen kirurgeille, jotka tekevät vähintään 25 tyreoidektomiaa vuodessa ja ovat moniammatillisen tiimin jäseniä on nähty tarpeelliseksi (STM:n esitys). Kilpirauhassyövän leikkaaminen sisältää vaaran recurrens-hermon sekä lisäkilpirauhasten vaurioitumisesta (ks 2.2).

Yliopistosairaaloihin keskitettävät tautimuodot: kookkaat, >2-3cm papillaariset ja follikulaariset kilpirauhassyövät, ympäristöönsä kasvavat, komplisoituneet tilanteet, imusolmukedissectiot, residiivit (ks luku 9)

2.1. 1. Ennen leikkausta

2.1.1.1. Leikkausintormaatio

- leikkauksen kulku, riskit ja jälkihoito

2.1.1.2. Laryngoskopia (fiberoskooppi): aina potilaan ja kirurgin arvio

- jos ääni poikkeava
- aiempi kaula- tai ylätoraxkirurgia
- epäily kasvusta kapselin ulkopuolelle

2.1.2. Preoperatiiviset riskitekijät

- 2.1.2.1. Matala riski:
- yksittäinen kyhmy < 2cm
 - ikä < 45 v
 - ei levinneisyyttä kilpirauhasen ulkopuolelle
 - ei sukutaustaa
 - ei imusolmukeinvaasiota
 - ei etäpesäkkeitä

2.1.3. Leikkaustapa

2.1.3.1. Avoleikkaus

- leikkauksen laajuus riskiarvion perusteella
- potilaskohtainen suunnitelma

2.1.3.2. Aina rekurrens-hermon paikantaminen

2.1.3.3. Suositellaan neuromonitoria

- ainakin kun uusintaleikkaus, iso kasvain, poikkeava anatomia

2.1.3.4. Lisäkilpirauhaset

- paikanna, säilytä, istuta tarvittaessa

2.1.4. Milloin jääleike

- ONB:ssä follikulaarinen neoplasia tai epäily maligniteetista
- kliinisesti tai radiologisesti syöpäepäily

2.1.5. Papillaarisen karsinoman leikkaushoito

2.1.5.1. Primaarileikkaus

Mikrokarsinoma - lohkonpoisto

Lobektomia harkinnanvarainen primaaristi, jos

- tuumori radiologisesti > 1cm - < 4cm ja ikä < 45 v (NIFTP mahdollisuus)
- ei alla kuvattuja tekijöitä

Tyreoidektomia primaarihoitona ainakin jos

- > 4 cm tai
- ikä > 45 v ja radiologisesti 1 -4 cm tai
- radiologisesti monipesäkkeinen tai
- kaulalla suurentuneita imusolmukkeita tai
- ympäristöönsä invasiivinen tai

- sukutausta tai
- aiempi kaulan sädehoito tai
- metastasoitunut tauti

2.1.5.2. Täydentävä lohkonpoisto

Kyllä: lobektomian PAD osoittaa, että

- tuumori > 10 mm tai
- N + tai
- monipesäkkeinen tai
- invasiivinen (T3-4)

Ei:

- yksittäinen kyhmy ja
- intratyroidaalinen < 10 mm eikä metastaattisia imusolmukkeita
- eikä verisuoni-invaasiota
- eikä tietoa etäpesäkkeistä

Papillaarinen kilpirauhassyöpä tai sen epäily kilpirauhasen kyhmyn UÄ:ssä ja/tai ONB:ssa

TYREOIDEKTOMIA suoraan ainakin jos

- tuumori radiologisesti >4cm tai
- ikä >45 v ja radiologisesti 1-4 cm tai
- radiologisesti monipesäkkeinen tai
- kaulalla suurentuneita imusolmukkeita tai
- ympäristöönsä invasiivinen tai sukutausta tai
- aikaisempi kaulan sädetys tai
- metastasoinut tauti

LOHKONPOISTO*

- mikrokarsinoomassa (≤ 1 cm)
- harkinnanvarainen, jos tuumori radiologisesti 1-4 cm ja ikä <45 v (NIFTP-mahdollisuus)
- eikä tyreoidektomian kriteerejä

**TÄYDENTÄVÄ
LOHKONPOISTO: PAD**

- >1cm:n papillaarinen karsinooma -ei NIFTP! tai
- monipesäkkeinen tai
- ympäristöönsä kasvava papillaarinen

**EI TÄYDENTÄVÄÄ
LOHKONPOISTOA: PAD**

- yksittäinen ja
- <1cm papillaarinen karsinooma ja
- kilpirauhasen sisäinen ja
- ei N+ ja
- ei verisuoni-invaasiota
- ei tietoa etäpesäkkeistä

*Kaksivaiheinen leikkaus tehdään NIFTP-kasvaimen poissulkemiseksi. **Mikäli tähän ei halukkuutta, on tuumorin kokoraja tyreidektomialle 1 cm.**

2.1.6. Follikulaarisen karsinooman leikkaushoito

2.1.6.1. Primaarileikkaus

Lohkonpoisto

- ei invaasiota ympäristöön eikä
- eikä metastaattisia imusolmukkeita
- eikä kaukometastaaseja

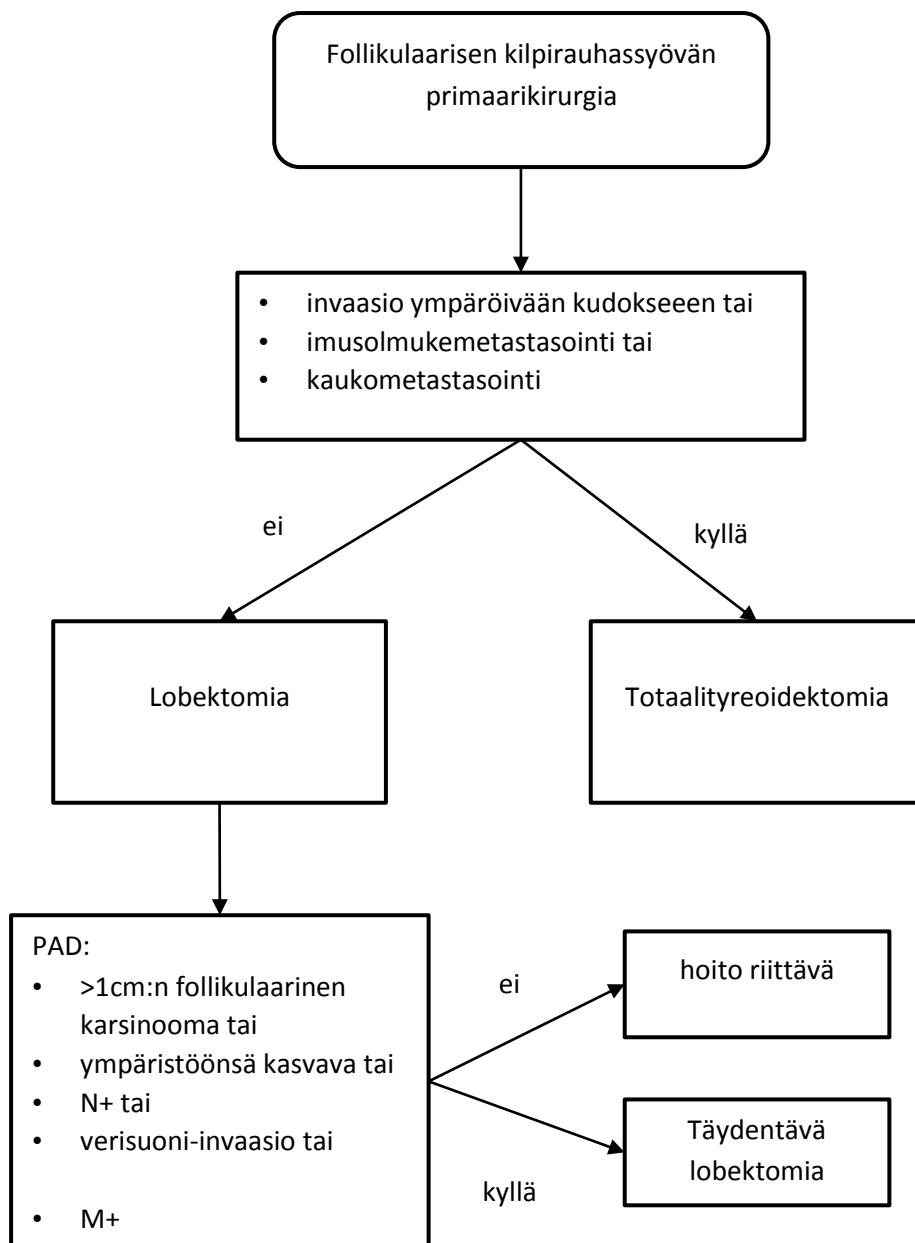
Tyreidektomia primaaristi

- invaasio ympäristöön tai
- metastaaseja (imusolmuke tai kaukometastaaseja)

2.1.6.2. Täydentävä lohkonpoisto: lobektomian PAD osoittaa, että kyseessä

- >1cm:n follikulaarinen karsinooma tai
- ympäristöönsä kasvava tai
- imusolmukemetastasointi tai
- verisuoni-invaasio

tai löytyy kaukometastaaseja



2.1.7. Imusolmukedissectiot

Perustuu riskiarvioon

- iso kasvain (T3 – 4)
- ikä > 45 v tai < 15 v
- miessukupuoli
- molemminpuolinen tai monipesäkkeinen
- lateraalisesti todettu imusolmuke

Keskitettävä dissektiota tekeville kirurgeille

- imusolmukedissectio aina
- jos harkitaan imusolmukedissectiota

2.1.8. Profylaktinen imusolmukedissectio

- vain riskiarvion perusteella
- sentraalinen (alue VI) – aina jos lateraalinen metastaasi
harkitse jos T3 / T_x
- lateraalinen - ei

2.1.9. Terapeuttinen imusolmukedissectio

Kyseessä varmennettu tai kliinisesti vahva epäily

- sentraalinen metastaasi – alue VI
- lateraalinen metastaasi – alue IIa – Vb potilaskohtaisesti + aina alue VI
I / Va vain jos niissä tauti

2.1.10. Esofagus/trakeainfiltraatio

- suositeltava jos on teknisesti mahdollista ja makroskooppisesti infiltraatio
(trakea / esofagusresektio, kurkunpään poisto)
- liitettävissä muuhun hoitoon
- moniammatillinen työryhmä: postoperatiivisen hoidon nopea aloitus tärkeää

2.1.11. Primaaristi metastasoinut kilpirauhassyöpä

- pyritään aina kirurgiseen hoitoon
(terve kilpirauhaskudos imee muutoin kaiken radiojodin; metastasointi hillittävässä usein radiojodilla)
- yksilöllisesti

- moniammatillinen työryhmä

2.1.12. Leikkauksen jälkeen

- leikkausinformaatio
- laryngoskopia
 - o epäily n. recurrens –vauriosta
 - o ääni poikkeava
 - o kotiuttamisen jälkeen ääniongelmaa

2.1.13. Lähteet

German guidelines	2013
European Society of Endocrine Surgeons (ESES) guidelines	2014
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) version 2.	2015
American Thyroid Association (ATA) guidelines	2016
UK guidelines	2016

Patient volumes and complications in thyroid surgery. *McHenry C Br J Surg 2002*

Minimally invasive surgery of the thyroid and parathyroid gland. *Henry J Br J Surg 2006*

Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. *Robbins et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008*

Is lobectomy enough? *Shaha A Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010*

Anaplastic thyroid cancer. *Siironen P et al. Oncology 2010*

Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Adam M et al Ann Surg 2015*

Is there a minimum number of thyroidectomies a surgeon should perform to optimize patient outcomes? *Adam M et al Ann Surg 2017*

2.2. Kirurgiaan liittyvät komplikaatiot; esto ja hoito

2.2.1. Leikkauskomplikaatiot

2.2.1.1. Kilpirauhasleikkauksen jälkeiset komplikaatiot

Tavallisimmat komplikaatiot:

- lisäkilpirauhasen vajaatoiminta
- palaavan kurkunpäähermon eli recurrens-hermon vaurio
- Harvinaisempia komplikaatioita
- ylemmän kurkunpäänhermon vaurio,
- sympaattisen hermorungon vaurio (Hornerin syndrooma),
- frenikus- tai akessoriushermon vaurio,
- trakeomalasian aiheuttama hengitysteiden ahtautuminen
- imutiehyeiden vauriot
- Seurannassa ilmeneviä kirurgisia komplikaatioita
- leikkauksen jälkeinen vuoto
- leikkausalueen turvotus
- seroomamuodostus
- haavan paranemisongelmat ja tulehdukset
- leikkasentoon ja kaulan hyperekstensioon liittyvät leikkauksen jälkeiset kivut ja päänsärky

Lisäkilpirauhasen vajaatoimintaa esiintyy kilpirauhasen syöpäkirurgian (koko kilpirauhasen poisto) jälkeen noin 14 %:lla

Kilpirauhasleikkaukseen perehtyneissä yksiköissä pysyvän vajaatoiminnan määrä on 2 % tai alle

Recurrens-hermon vaurioriski vaihtelee 0,4 -18 %:n välillä

Suurin osa vaurioista on toispuoleisia ja ohimeneviä

Pysyvien vaurioiden osuus on syöpäkirurgiassa 1,2 – 8 %

2.2.1.2. Leikkauskomplikaatioiden esto

1. Leikkausten keskittäminen kirurgeille, jotka leikkaavat yli 25 kilpirauhasleikkausta vuodessa
 2. Rutiininomainen recurrens-hermon identifiointi leikkauksessa
 3. Lisäkilpirauhasen identifiointi ja verenkierron säästäminen
 4. Hermomonitoroinnin käyttö
 5. Huolellinen hemostaasi
 6. Laaturekisteri
- Kokeneen kirurgin paremmat tulokset korostuvat erityisesti korkean riskin potilaiden leikkaushoidossa.

- Hermovaurion estossa kultaisena standardina pidetään recurrens-hermon systemaattista paljastamista leikkauksessa. Hermoa ei ole tarpeen irroittaa ympäröivästä kudoksesta, mutta sen kulku kurkunpään tulee selvittää.
- Lisäkilpirauhaset saavat verenkiertonsa pääasiassa alemmista kilpirauhas-valtimoista. Kilpirauhaseen tuleva suonitus tulee katkaista ja sitoa mahdollisimman läheltä kilpirauhaskapselin pintaa, niin etteivät lisäkilpirauhaseen menevät suonet vaurioitu. Verenkierron vaurioitumisen voi aiheuttaa myös suoneen kohdistunut venytys. Mikäli lisäkilpirauhaseen menevä päätevaltimo vaurioituu, on rauhanen istutettava esimerkiksi sternokleidomastoideuslihakseen tehtyyn taskuun.
- Hermomonitorointi auttaa hermon anatomisen sijainnin määrittämisessä ja samalla saadaan tietoa hermon toiminnasta toimenpiteen aikana. Monitorointia voidaan suositella erityisesti tilanteissa, missä on kookas tuumori, uusintaleikkaus tai muutoin haastava anatomia.
- Leikkauksen jälkeinen vuoto voi kaulan alueella johtaa nopeasti hengitysvaikeuteen. Tämän vuoksi leikkauksen aikainen huolellinen hemostaasi on tärkeä osa turvallista kirurgiaa.
- Laadukas kirurginen toiminta edellyttää, että leikkaava yksikkö on luotettavasti perillä omista komplikaatioluvuistaan. Tämä edellyttää reaaliaikaista laaturekisteriä. Seurattavia asioita ovat esim. leikkaukseen pääsyyn liittyvät viipeet, hermovaurioiden sekä lisäkilpirauhasen vajaatoiminnan määrät

2.2.1.3. Komplikaatioiden hoito

- Leikkauksen jälkeinen seuranta

Vuoto, verenpurkauma tai serooma voivat ahtauttaa hengitysteitä, ja vaatia nopeita toimenpiteitä esim. kirurgisen haavan avauksen.

- Leikkaushaavojen yleinen hoito

Leikkaushaavojen yleinen hoito noudattaa tavallisia kirurgisen haavanhoidon periaatteita.

Poikkeuksetta infektiotuneetkin haavat paranevat varsin nopeasti, mutta jättävät usein kosmeettisesti häiritsevän arven.

- Lisäkilpirauhasen vajaatoiminta

Lisäkilpirauhasen vajaatoiminnan aiheuttama hypokalsemia on seurausta lisäkilpirauhashormonin riittämättömyydestä. Hypokalsemian oireena esiintyy neuromuskulaarista yliaktiivisuutta, lihaskouristuksia, suun ympäröivien, sormien ja varpaiden puutumista ja vaikeammassa hypokalsemiassa tetaniaa, kouristuksia, larynxin spasmi ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä. Hoito perustuu kalsium-lisän ja tarvittaessa aktiivisen D-vitamiinin antoon. Postoperatiivisen hypoparatyreoosin jatko-seuranta tulee suunnitella potilaan kotiutuessa kirurgiselta osastolta.

- Recurrens-hermon vaurio

Recurrens-hermon vaurion hoito tähtää äänen laadun ja heikkouden korjaamiseen sekä mahdollisen aspiraatoriskin vähentämiseen. Alussa on oleellista ääniterapiaa. Mikäli tilanne ei yhdessä vuodessa korjaudu, voidaan harkita kajoavaa hoitoa. Toisaalta kajoavaa hoitoa voidaan harkita jo hyvin varhaisessakin vaiheessa, esimerkiksi tilanteessa, jossa työkyvyn palauttaminen olisi mahdollista resorboituvalla materiaalilla tehtävällä injektio-laryngoplastialla. Mikäli kyseessä on molemminpuoleinen vaurio, joudutaan etsimään kompromissi riittävän hengitystien ja äänen välillä.

2.2.1.4. Kirjallisuutta

- Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Hyslop T, Reed SD, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Is there a minimum number of thyroidectomies a surgeon should perform to optimize patient outcomes? *Ann Surg* 2017;265:402-407
- Al-Qurayshi Z, Robins R, Hauch A, Randolph GW, Kandil E. Association of surgeon volume with outcomes and cost savings following thyroidectomy. A National Forecast. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(1):32-39
- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015;173:G1-G20
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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;26:1–133.
- Hujala K, Koivu M, Mäkinen K, Isojärvi J, Mäkelä M, Keränen T. Recurrens-hermon monitorointi kilpirauhas- ja lisäkilpirauhasleikkauksissa. HALO-katsaus. *Suomen Lääkärilehti* 2015;34:39-44.
- Huusko T. Konservatiivisten erikoisalojen järjestämisestä koskevia periaatteita 2020-luvulla. Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskuksen raportteja ja muistioita 2017:10. Helsinki 2017.
- Lo C, Lam K. Postoperative hypocalcemia in patients who did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparison study. *Surgery* 1998;124:1081
- Oertli D, Udelsman R (eds). *Surgery of the thyroid and parathyroid glands.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2007
- Pisanu A, Porceddu G, Podda M, Cois A, Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. *J Surg Res* 2014;188:152-61
- Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: How to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World Journal Of Surgery* 2000;24:971-975.
- Roh JL, Yoon YH, Park CI. Recurrent laryngeal nerve paralysis in patients with papillary thyroid carcinoma: evaluation and management of resulting vocal dysfunction. *Am J Surg* 2009;197:459-65.
- Rosato L, Avenia N, Bernante P et al. Complications of thyroid surgery: Analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004;28:271-276
- Schlosser K, Zeuner M, Wagner M, Slater EP, Fernández ED, Rothmund M, Maschuw K. Laryngoscopy in thyroid surgery— essential standard or unnecessary. routine? *Surgery* 2007;142:858-64
- Schneider R, Sekulla C, Machens A, Lorenz K, Nguyen Thanh P, Dralle H. Postoperative vocal fold palsy in patients undergoing thyroid surgery with continuous or intermittent nerve monitoring. *BJS* 2015;102:1380-1387
- Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, Bigenzahn W. Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope* 2002;112:124-33.
- Stojadinovic A, Shaha A, Orlikoff R et al. Prospective functional voice assessment in patients undergoing thyroid surgery. *Ann Surg* 2002;236:823-832.

Toniato A, Boschin IM, Piotto A et al. Complications in thyroid surgery for carcinoma: One institution`s surgical experience. World J Surg 2008;32:572-575

Wagner HE, Seiler C. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroid gland surgery. Br J Surg 1994;81:226-8.

Wong KP, Mak KL, Wong CK, Lang BH. Systematic review and meta-analysis on intra-operative neuro-monitoring in high-risk thyroidectomy. Int J Surg. 2016 Dec 26;38:21-30. doi: 10.1016/j.ijso.2016.12.039. [Epub ahead of print]

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

2.3. Postoperatiivisen hypokalsemian lääkehoito kilpirauhasleikkausten tai kaulan alueen imusolmukedisektion jälkeen

- Jokaiselta potilaalta mitataan ensimmäisenä postoperatiivisena päivänä seerumin kalsium ja parathormonipitoisuus (PTH).
- Pienentynyt 1. pop PTH-pitoisuus (< 12 – 15 ng/l) on itsenäinen hypoparatyroosin ennustekijä. Plasman kalsiumpitoisuuden minimi saavutetaan vasta 24-72 tunnissa, joten tätä ennen myös normokalseemisille potilaille aloitetaan profylaktinen kalsium-D-vitamiinivalmiste.
- Tyroksiini tulee ottaa vähintään neljä tuntia ennen kalsiumvalmistetta imeytymisen varmistamiseksi
- Kalsiumpitoisuudesta riippuen aloitetaan kalsiumia ja D-vitamiinia sisältävä valmiste (*Ideos[®]*, *Kalcipos[®]*, *Calci-ChewD₃ Forte[®]*, *Minisun Calcium[®]*) seuraavin annoksin:

Plasman/Seerumin Ca ⁺⁺ 1 POP-päivänä	Kalsium-D-vitamiinivalmiste
> 1.30 mmol/l	ei lainkaan
1.16-1.30 mmol/l	1x1-2
1.05-1.15 mmol/l	2x2

Hypokalsemia vuodeosastolla

- Jos Ca^{++} on < 1.05 mmol/, potilasta ei kotiuteta vaan kalsium-D-vitamiinivalmisteen rinnalle aloitetaan Etalpa® (0,50 ug:n kapseli) annoksella 2x2
- Ionisoitunut kalsium tutkitaan joka aamu. Ennen aktiivisen D-vitamiinin vaikutuksen alkua saatetaan vaikean hypokalsemian yhteydessä tarvita tilapäisesti kalsiuminfuusiota. Tällöin kannattaa mitata myös plasman magnesiumpitoisuus ja/tai aloittaa tilapäinen magnesiumlisä.
- Potilas voidaan kotiuttaa Etalphan ja kalsium-D-vitamiinivalmisteen kanssa vasta, kun Ca^{++} on ≥ 1.05 mmol/l. Jos kirjoittaa 100 kappaleen reseptin, se riittää 25 pv annoksella 2x2 (SIC! merkintä)
- Potilaat, joiden Ca^{++} on kotiutettaessa 1.05 -1.15 mmol/l ohjataan oman sairaanhoitoalueen endokrinologian poliklinikan seurantaan ja kalsium+D-vitamiinivalmiste jatkuu 1-3 viikon sisällä tehtävään kontrolliin asti.

Pysyvä postopratiivinen hypoparatyreoosi

- Pysyvän hypoparatyreoosin seuranta tapahtuu tavanomaiseen tapaan yhdistettynä kilpirauhassyövän seurantaan.
- B-todistus kalsium- ja D-vitamiinivalmisteiden erityiskorvattavuutta tulee laatia, jos hypoparatyreoosi jatkuu yli $> 1-2$ kk.

Normokalsemia vuodeosastolla

- Normokalseemiset (S- Ca^{++} 1.16-1.30) potilaat ohjataan omille terveysasemille (tai jatkohoitoyksikköön) kontrolliin 1-2 kk:n kuluttua ja he jatkavat kalsium+D-vitamiinivalmisteen käyttöä siihen asti.

Viite: Brendan C. Stack, Jr., David N. Bimston, Donald L. Bodenner, Elise M. Brett, Henning Dralle, Lisa A. Orloff, Johanna Pallota, Samuel K. Snyder, Richard J. Wong, and Gregory W. Randolph (2015) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism - definitions and management. Endocrine Practice: June 2015, Vol. 21, No. 6, pp. 674-685.

9. Uusiutunut tai etenevä kilpirauhassyöpä

Ingressi

Suurin osa papillaarista tai follikulaarista kilpirauhassyöpää sairastavista paranee ensilinjan hoidolla. Osalla syöpää jää jäljelle tai ainakin tätä voidaan eri kriteerein epäillä. Kilpirauhassyöpä voi uusia vuosienkin päästä joko imuteitse levinneenä kaulan imusolmukealueilla tai hematogeenisesti levinneenä, tavallisimmin keuhkoihin. Papillaarisen karsinooman etäpesäkkeet löytyvät tavallisesti imusolmukealueilta tai keuhkoista. Follikulaarisen karsinoomassa levinneisyyttä on papillaarista karsinoomaa harvemmin imusolmukkeissa, mutta pesäkkeitä voi löytyä keuhkoista, luustosta ja kaulan pehmytkudoksista. Seuraavassa ohjeistoa näiden tilanteiden hoidosta.

9.1. Erilaistuneen kilpirauhassyövän uusintaleikkaukset

Uusiutuneen ja metastasoituneen kilpirauhassyövän hoito keskitettävä yliopistosairaaloihin

- Uusiutuma primaarihoidon jälkeen todetaan lähes aina kaulan imusolmukkeissa - paikallisesti infiltroitavat ja pehmytkudos-metastaasit mahdollisia mutta harvinaisia
 - Sentraalinen – tasolla VI
 - Lateraalinen – tavallisimmin tasoilla III-IV
 - Usein uusiutuma sekä sentraalisissa että lateraalisissa imusolmukkeissa
 - Uusiutumaa ennakoivia tekijöitä: kookas primaarikasvain, metastasoinut tauti primaarivaiheessa, kasvu kilpirauhasen kapselin ulkopuolelle, verisuoni-invaasio, koholle jäävä tyreoglobuliinitaso, aggressiivinen histologia: tall cell, kolumnaarinen, hob nail
- Uusiutumien hoito on ensisijaisesti kirurginen
 - Pyritään ONB varmistukseen, kaulan MRI (tai TT) ennen leikkausta
 - Aina systemaattinen imusolmukealueiden poisto, jos uusiutuma ennen leikkaamattomalla alueella
 - Leesion poisto, jos aikaisemmin systemaattisesti leikatulla alueella
 - Vaikka distantti metastaasi niin kirurginen hoito aina ensisijaisesti harkittava, joko kuratiivistavoitteisesti tai tuumorimassan pienentämiseksi.
 - Palliatiivinen kirurgia aina tarvittaessa

- Pieniä, mutta suspekteja imusolmukkeita (suurin läpimitta: sentraaliset < 8 mm ja lateraaliset < 10 mm) voi myös seurata UÄ:llä ja leikata vasta mikäli progressiota

Uusintaleikkauksen laajuus

- **Sentraalialueen uusiutuma, ei aikaisempaa systemaattista imusolmukealueen tyhjennystä**
 - **Suositus:**
 - Kyseisen puolen tason VI tyhjennys (pre- ja paratrakeaalinen rasva imusolmukkeineen).
 - Molemmin puolin vain, mikäli uusiutuma osoitettu kummallakin puolella; riskinä bilateraalinen recurrenspareesi ja hypoparatyreoosi
 - Komplikaatoriski uusintaleikkauksissa kohonnut, neuromonitorin käyttö aiheellista
 - Kasvaimen infiltroimien rakenteiden poisto tarvittaessa
- **Uusiutuma lateraalisella kaulalla, ei aikaisempaa systemaattista imusolmukealueen tyhjennystä**
 - Lateraalisen kaulaleikkauksen laajuudesta kansainvälisesti ei selvää konsensusta
 - Tavallisimmin uusiutuma todetaan tasoilla III-IV, kuitenkin tällöin usein myös tasoilla IIa ja
 - Vb tautia histopatologisesti
 - Uusintaleikkauksen jälkeen tyreoglobuliini usein jää koholle, uudet uusiutumukset ovat melko tavallisia ja lisäksi pitkissä seurannoissa uusiutumalla on ollut myös vaikutusta ennusteeseen
 - Em. seikoista johtuen nykyään suositellaan usein varsin perusteellista lateraalista kauladissektiota, kun residivi todetaan lateraalisesti kaulalla
 - **Suositus:**
 - Kauladissektio tasoille IIa-III-IV-Vb (+VI, mikäli ei aiemmin poistettu). Taso IIb poistetaan vain, mikäli todettu metastasointi tasolla IIa tai IIb
 - Potilaskohtaista harkintaa käyttäen voidaan tehdä rajatumpikin dissektio
 - Tasoilla I ja Va metastastaasit harvoin ja ko. tasot poistetaan vain, mikäli niissä tautia todettu
 - Ei-lymfaattisten rakenteiden (lihakset, suonet, hermot) poisto vain, mikäli niissä kasvaininfiltraatio
- **Uusiutuma alueella, joka aikaisemmin systemaattisesti leikattu**
 - **Suositus:**
 - leesion poisto, kasvaimen infiltroimien rakenteiden poisto tarvittaessa

Kirjallisuus

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.

- Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
- Lee HS, Roh JL, Gong G, et al. Risk factors for re-recurrence after first reoperative surgery for locoregional Recurrent/Persistent papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2015.
- Liu FH, Kuo SF, Hsueh C, Chao TC, Lin JD. Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *J Surg Oncol*. 2015;112(2):149-154.
- Merdad M, Eskander A, Kroeker T, Freeman JL. Metastatic papillary thyroid cancer with lateral neck disease: Pattern of spread by level. *Head Neck*. 2013;35(10):1439-1442.
- Onkendi EO, McKenzie TJ, Richards ML, et al. Reoperative experience with papillary thyroid cancer. *World J Surg*. 2014;38(3):645-652.
- Young S, Harari A, Smooke-Praw S, Ituarte PH, Yeh MW. Effect of reoperation on outcomes in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2013;154(6):1354-61; discussion 1361-2.

9.2. Radiojodihoitojen toistaminen

Periaate:

Hoidetaan todennäköisesti tai varmasti jäljellä olevaa syöpää. Radiojodin pitkäaikaishaitat korostuvat kumulatiivisen aktiivisuuden noustessa.

Päätös uusitusta radiojodihoidosta on monitekijäinen.

Hoitopäätökseen vaikuttavia tekijöitä:

-Potilaa ikä: >45/>65 –vuotiaalla syöpä voi käyttäytyä aggressiivisemmin kuin nuoremmilla.

-Seerumin tyreoglobuliini, tyroksiinin aikainen tai stimuloitu ja tyreoglobuliinin vasta-aineet: taso ja muutos ajassa. Noususuunta puoltaa hoitoa.

-Uusintaleikkauksen jälkeen: histologinen aggressiivisuus, kasvutapa ympäristöön, esim. imusolmukekapselin ulkopuolelle.

-Kuvantamislöydökset: mikronodulaarinen/makronodulaarinen keuhkometasointi.

-Keräävätkö syöpäpesäkkeet radiojodia. Metastaasien kyky kerätä radiojodia vaihtelee samallakin potilaalla. Mikäli olennaiset metastaasit eivät kerää, uusittu hoito ei kannata. Huom! Vähäinen keuhkometastasointi voi tulla näkyviin vasta toistetussa hoidossa, kun tervettä kilpirauhaskudosta ei enää ole keräämässä suurta osaa radiojodista.

Tyypillisiä tilanteita:

Koholla oleva seerumin tyreoglobuliini eikä muuta affiisiota kuvantaen ole todettu (biokemiallisesti epätäydellinen vaste)

Tehty kaulan UÄ/MRI ja keuhkojen TT

(TT-varjoainetta ei käytetä, jos radiojodihoito mahdollinen 1-2 kk sisällä).

Radiojodihoito toistetaan, mikäli stimuloitu tyreoglobuliini rhTSH:n jälkeen on ≥ 5 $\mu\text{g/l}$.
Erytyistä: Tutkimusannoskuvauksessa käytettävä radiojodin aktiivisuus on vähäinen ja hennot kertymät voivat jäädä näkymättä. Tämä on kuitenkin harvinainen tilanne.

Stimuloitu tyreoglobuliini kontrolloidaan 6-12kk kuluttua, mikäli stimuloitu tyreoglobuliini rhTSH:n jälkeen on ≥ 1 - <5 $\mu\text{g/l}$. **Mikäli selvä noususuuntaa, hoito annetaan.**

Mikäli tyroksiinin aikainen seerumin tyreoglobuliini on selvästi noususuuntainen ja ≥ 2 $\mu\text{g/l}$, annetaan toinen hoito.

Mikäli seerumin tyreoglobuliini tyroksiinin aikana on edelleen mitattavissa, mutta <2 $\mu\text{g/l}$ määritetään stimuloitu tyreoglobuliini. Mikäli taso on ≥ 5 $\mu\text{g/l}$, radiojodihoito toistetaan.

Nouseva seerumin tyreoglobuliinin vasta-ainetaso viittaa aktiiviin kilpirauhassyöpään ja on indikaatio radiojodihoidolle. Mittauksia tarvitaan useita, esim. 3-6kk välein, hyvin nopeassa nousussa riittää tuloksen kontrollointi.

Pelkkä radiojodin tutkimusannoskuvauksessa näkyvä kertymä ilman UÄ/MRI-vahvistusta ja koholla olevaa seerumin tyreoglobuliini-arvoa ei ole indikaatio radiojodihoidolle, mutta edellyttää seuranta. Tällainen kertymä häviää usein vuosien saatossa. Piilevät tyreoglobuliinin vasta-aineet ovat kuitenkin ongelma ja siksi potilasta on seurattava. Tämä tilanne on harvinainen.

Radiojodihoito kaulan imusolmukemetastaasien poistoleikkauksen jälkeen.

Hoitopäätös on yksilöllinen. Huomioidaan potilaan ikä, imusolmukemetastasoinnin laajuus ja kasvutapa imusolmukkeen ulkopuolelle, histologinen alatyyppe, seerumin tyreoglobuliini-taso sekä raja-tapauksissa radiojodin tutkimusannoskuvauksessa näkyvä kertymä. Mikäli radiojodin tutkimusannoskuvaus on tehty eikä kertymää näy, eikä seerumin tyreoglobuliini ole koholla, on radiojodihoidosta tuskin hyötyä.

Mikronodulaarinen keuhkometastasointi

Ei erotu keuhkokuvassa, mutta näkyy TT-tutkimuksessa, tyypillisesti <2mm noduluksia.

Hoito: Radiojodi kolmesti 4-6kk välein, jatko harkinnan mukaan radiojodihoitoja toistaen. Huomioidaan ikä, seerumin tyreoglobuliini-taso ja TT-löydös. **Kuratiivinen tulos mahdollinen.**

Makronodulaarinen keuhkometastasointi. Näkyy thorax-kuvassa.

Hoito: Radiojodihoito, kuten yllä, mutta vastearviointi TT-kuvauksella (ei varjoainetta) ja seerumin tyreoglobuliini-määrityksellä tehdään viimeistään toisen hoidon jälkeen. Hoitoa voi jatkaa harventaen (6-)12 kk välein antaen niin kauan kuin kertymiä esiintyy ja TT-kuvan ja seerumin tyreoglobuliinin perusteella vaste säilyy tai lisääntyy. Näissä tilanteissa turvallisuusrajaa 33Gy on ylitetty. Hoitopäätökset ovat yksilöllisiä, hyödyt ja haitat huomioivia.

Luustometastaasit

Folikulaarisen kilpirauhaskarsinooman luustometastaasit keräävät usein radiojodia. Hyvään paikalliskontrolliin tarvitaan lisäksi ulkoista kuratiivistavoitteista sädehoitoa, radiojodi ei yksin riitä.

Kirjallisuutta:

Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of Thyroid Cancer: United Kingdom national Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngology & Otology* 2016;130,S2, 150-160.

Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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;26:1–133.

9.3. Kaulan alueen ulkoinen sädehoito

Kilpirauhassyövän hoidossa ulkoista sädehoitoa harkitaan, jos kaulalla on kasvainkudosta, joka kerää huonosti radiojodia ja jota ei voi leikata.

Myös toistuvasti kaulaetäpesäkkeitä aiheuttavassa kilpirauhassyövässä harkitaan kaulan alueen ulkoista sädehoitoa.

Hyväkuntoisille potilaille suositellaan 60-70 Gy:n sädehoitoa 2 Gy:n fraktioissa, mutta huonokuntoisemmille potilaille palliatiivinen matala-annoksisempi sädehoito on suositeltavampi vaihtoehto. Kun käytetään intensiteettimuokattua sädehoitoa (IMRT) ja kokonaisannosta > 60 Gy, saavutetaan todennäköisimmin parempi ja pitkäaikaisempi hoitotulos.

Taulukko: Kaulan alueen sädehoidon kumulatiivinen annossuositus 1.8-2 Gy:n fraktioin

Hoitoannos kohdealueella	Kohdealue
70 Gy	Makroskooppinen kasvain
66 Gy	Eriyisen korkean uusimisriskin alue (mm. leikkausmarginaaleiltaan positiiviselle alueelle)
60 Gy	Korkean uusimisriskin alue
54Gy	Kilpirauhasen alue ja elektiiviset imusolmukealueet (käsittäen tason II-VII imusolmukealueet)

Modifioitu hoitosuosituksista Kiess ym.2016

Etäpesäkkeiden sädehoito

Ulkoista sädehoitoa tulisi harkita oireita aiheuttavien etäpesäkkeiden hoitamiseen tai niiden luustopesäkkeiden hoitamiseen, jotka sijaitsevat nk. kantavissa luissa. Joskus luustometastaaseja esiintyy vuosikausia vain yksittäisinä ja tällöin kuratiivistavoitteinen fraktiointi kannattaa. Follikulaarinen karsinoma on sädeherkempi kuin papillaarinen karsinoma.

Palliatiivisen sädehoidon annos ja fraktiointi riippuvat potilaan kokonaistilanteesta ja etäpesäkkeen aiheuttamista oireista. Luustometastaasien kuratiivinen paikallishoito edellyttää radiojodin lisäksi aina ulkoista sädehoitoa.

Yksittäisiä aivometastaaseja suositellaan harkittavaksi hoidettavan stereotaktisella sädehoidolla tai leikkaushoidolla mieluummin kuin kokoavoston sädehoidolla.

Yksittäisten keuhkometastaasien sädehoitoon päädyttäessä suositellaan harkitsemaan potilaan soveltuvuutta vartalon stereotaktiseen sädehoitoon.

Kirjallisuutta:

Haugen 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 Jan;26(1):1-133.

Kiess et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. *Head Neck*. 2016 Apr;38(4):493-8

NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 1/2016

9.4. LÄÄKEHOITO

Papillaarisen ja follikulaarisen kilpirauhaskarsinooman lääkehoito on pitkäkestoinen, usein elinikäinen. Päätös hoidon aloittamisesta on monitekijäinen. Lääkehoito ei poissulje paikallishoitoa, esim. luustometastaasien sädehoitoa tai leikkausta.

Hoitoa puoltavia seikkoja:

- Radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä: Radiojodia keräämättömiä potilaan vointia uhkaavia leesioita tai radiojodia kerääviä leesioita, jotka radiojodihoidosta huolimatta kuvantaen etenevät.
- Syöpä ei ole hallittavissa paikallishoidolla (sädehoito, leikkaus).

Hoitoa puoltaa lisäksi:

- Potilas on oireinen.
- Merkittävä tautitaakka. Pienten metastaasien oireeton eteneminen riittää hyvin harvoin indikaatioksi.

Huom! Pelkkä seerumin tyreoglobuliinin nousu ei ole riittävä indikaatio.

Käytettävät lääkkeet:

- sorafenibi 400 mg x 2
 - Erytyiskorvattavuus erillisellä B-lausunnolla
 - Varovaisuutta noudatettava, jos veriyskää tai trakea-fisteliriski
 - Tyroksiinin tarve voi kasvaa
 - Taipumus hypokalsemiaan mahdollinen
 - Taudinkulkua hidastava vaikutus mahdollinen, vaikka vähäistä etenemistä nähdäänkin
 - Kun lääke lopetetaan, tauti saattaa edetä nopeasti.
 - Haittavaikutukset ja hyöty punnittava potilaskohtaisesti
- Viikko-doksorubisiinia voidaan harkita, esim. doksorubisiini 20 mg/vk, pitkässä hoidossa tauko joka 4. viikko.
 - Eteneminen voi joillakin pysähtyä, mutta hyöty on usein lyhytaikainen.

(Lisäksi: Lenvatinibi 24 mg x 1, myyntilupa, mutta ei toistaiseksi korvattavuutta)

Lähteet:

Brose et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9940): 319–328.

Schlumberger et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30.

Haugen 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 Jan;26(1):1-133.

OBJ:

Schlumberger et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30.