

Beleid SCHILDKLIERCARCINOMA

SCHILDKLIERNODULI

1. Inleiding

Schildkliernoduli komen zeer frequent voor. De meeste zijn goedaardig.

De prevalentie van maligne schildkliernoduli in België is 1/100.000/jaar voor mannen en 3/100.000/jaar voor vrouwen.

De doelstelling hier is om – op basis van alle beschikbare gegevens – de maligniteiten uit te selecteren en te behandelen zonder dat te veel kleine, goedaardige letsels geopereerd worden.

Indicaties van functionele of esthetische aard vallen buiten dit bestek.

2. Diagnose

2.1 Anamnese

- Patiënten onder de 20 jaar en boven de 60 jaar hebben meer kans op maligniteiten.
- Vrouwen hebben meer kans dan mannen op maligniteit.
- Heesheid is een alarmsymptoom.
- Voorheen (bij kinderen en adolescenten) radiotherapie van de hals geeft frequente maligniteiten na een 20-tal jaren. Ook radiojoodblootstelling (Chernobyl).
- Hashimoto: verhoogde kans op schildklierlymfoom.
- Thyroïdnodulus bij de ziekte van Graves: hoger kankerrisico.

2.2 Klinisch onderzoek

- Bimanuele palpatie.
- Noduli boven de 4 cm zijn verdacht.
- Slechte mobiliteit van de nodulus is verdacht.
- Hardere of onregelmatige letsels hebben meer kans op maligniteit.
- Recurrensverlamming met een schildkliernodulus aan dezelfde zijde wijst bijna met zekerheid op een maligniteit.
- Adenopathieën, voelbaar in de jugularisgoot en supraclaviculair, kunnen ook wijzen op maligniteit.

2.3 Technische onderzoeken

- Bloedanalyse: schildklierfunctie. Bij lage TSH →scintigrafie
- Echografie:
 - EUTIRADS-score als leidraad voor uitvoeren van puncties
 - Hulp bij opvolging afmetingen
 - Hulp bij fijne-naaldbiopsie (FNA)
- Isotopenonderzoek (uitgevoerd voor andere doeleinden):
in een koude nodulus komt tot 20% maligniteit voor – geeft enkel extra argument voor punctie (omgekeerd sluit afwezigheid van koude nodus maligniteit niet uit – dus wordt niet systematisch gedaan om beleid te bepalen voor al dan niet punctie)
- PET-tekenende letsels (PET voor andere doeleinden uitgevoerd):
30 tot 50% risico op maligniteit
- Fijne-naaldaspiratie (FNA) als:
 - Echografisch of scintigrafisch verdachte nodulus/PET-tekenende nodus
 - Obv EUTIRADS-score :
 - EUTIRADS 2: geen diagnostische punctie nodig
Controle echo na 3 tot 5 jaar zo > 1 cm
 - EUTIRADS 3: nodules > 20mm FNAC uit te voeren
nodules 10-20mm controle echo na 3 tot 5 jaar

EUTIRADS 4: nodules > 15 mm FNAC uit te voeren

Nodules < 15 mm controle echo na 1 jaar

EUTIRADS 5: FNAC uit te voeren voor nodules > 10 mm

Nodules <10 mm na 6-12 maanden

Resultaten:

Bethesda classificatie:

I. Bethesda I: onvoldoende materiaal

II. Bethesda II: benigne

III. Bethesda III: atypie van onzekere betekenis/folliculaire laesie (10-15% maligne)

IV. Bethesda IV: folliculaire neoplasie (20-30% maligne)

V. Bethesda V: verdacht maligne

VI. Bethesda VI: maligne

Beleid:

- Onvoldoende staal (Bethesda I): herhaling van punctie.

- Benigne (Bethesda II) :

 - > EUTIRADS 3 en 4: controle echo na 3 tot 5 jaar

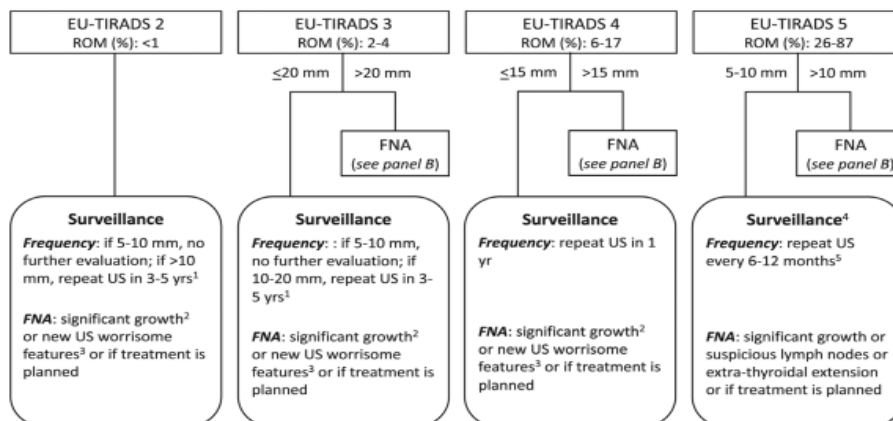
 - > EUTIRADS 5: controle FNAC na 6 maanden

- Grijze zone: Bethesda III : controle punctie, zo resultaat idem:
hemithyroidectomie

Bethesda IV: hemithyroidectomie voor verdere diagnostiek

- Maligne (Bethesda V en VI): totale thyroidectomie (met centraal
halsklierevidement bij papillair schildklier carcinoom)

A 1st line approach: perform neck US and stratify the thyroid nodule risk according to EU-TIRADS



B 2nd line approach: perform FNA cytology

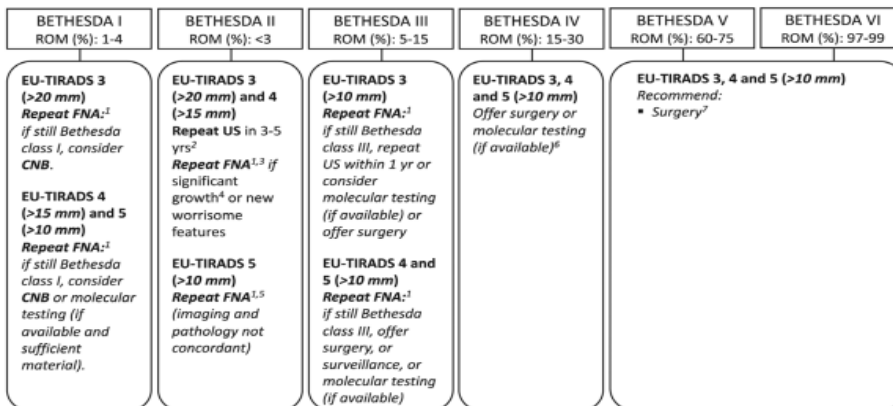


Fig 2 ETJ Durante, Hegedüs et al, 12:5 e230067

3. Behandeling

3.1. Thyroidectomie

Voor de staging van bewezen schildkliertumoren is beeldvorming van de hals ahv CT hals met contrast wenselijk om adenopathieën uit te sluiten, maar ook om eventueel het duikend karakter van de schildklier te beoordelen.

3.1.1 Papillair carcinoom (79,5%):

- Zo vooraf gekend best volledige thyroïdectomie
- Zo er slechts een hemithyroidectomie gebeurde en het definitief anatomopathologisch onderzoek toch een papillair carcinoom toont, wordt er in een tweede tijd een totale thyroïdectomie uitgevoerd
- Gezien lymfogene metastasering (ipsilateraal, paratracheaal, longen) ook centraal halsklierevidement (of meer uitgebreid obv CT/perioperatieve bevindingen)

3.1.2 Folliculaire neoplasie (12,5%) en Hürthlecelletsel (3%):

- Hemithyroidectomie (vriescoupe is zinloos daar deze bij dit soort letsels maligniteit niet uitsluit).
- Indien bij definitief anatomopathologisch onderzoek toch maligniteit, kan er in een tweede tijd een totale thyroïdectomie uitgevoerd worden afhankelijk van risico (bij laag risico is echografische follow-up van contralaterale lob te overwegen)
- Hematogene metastasering (voornamelijk longen en bot) igv folliculair schildkliercarcinoom

3.1.3 Medullair (3,5%):

- Zo medullair carcinoom wordt ontdekt bij een aspiratiecytologie, dient in eerste instantie preoperatief een feochromocytoom uitgesloten te worden en – zo aanwezig – behandeld te worden. (24-uurs urinecatecholaminen-bepaling)
- Gezien de meer-frequente aanwezigheid van metastase op afstand is pre-operatieve staging met PET/CT nodig.
- Genetisch onderzoek naar erfelijke vorm (30%) is aangewezen (twee bloedbuisjes via labo naar KUL-genetica ter opsporing van mutaties in het RET-oncogen).
- Pre-op (of zo snel mogelijk post-op) bepaling van calcitonine en CEA, als tumormarker.

- MEN2-syndromen. Andere endocriene tumoren moeten uitgesloten worden.
 - **MEN 2A** (Medullair skca, Feochromocytoma= screening met 2 4 u catecholaminurie(+ nor-en metanefrine), Hyperparathyroidie 10-25% van de MEN2A-syndromen = screening met hoog calciemie en PTH-dosage
 - **MEN 2B** (Medullair skca, Feochromocytoma, Mucosale neuromen(lippen en tong), intestinale ganglioneuromen) decreased upper/lower body ratio, skeletal deformations (kyphoscoliosis or lordosis), joint laxity, Marfanoid habitus, and myelinated corneal nerves. Disturbances of colonic function are common, including chronic constipation and megacolon
- Lymfogene metastasering
- Totale thyroïdectomie met eventueel functioneel halsevidement (bij T2 of hoger)
- Indien inoperabel of gemetastaseerd medullair ca: Vandetanib (een inhibitor van meerdere kinasen, commerciële naam: Caprelsa 300 mg / dag po.)

3.1.4 Anaplastisch (1,5%)

- Eerst CT-scan hals of MRI hals om de operabiliteit te beoordelen.
- Zo intracapsulair: totale thyroïdectomie, eventueel gevolgd door radiotherapie (hoewel vaak weinig sensibel voor radiotherapie) en chemotherapie/immunotherapie
- Zo extracapsulair: inoperabel. Eventueel palliatief radiotherapie en chemotherapie/immunotherapie

3.1.5 Andere

Sarcomen, lymfomen, enz. Individuele beoordeling.

3.2. Postoperatief

3.2.1 Goed-gedifferentieerd carcinoom (papillair& folliculair) - mogelijk ook bij Hürthlelcarcinoom

1. Substitutietherapie initieel:

Laag risico: TSH 0.5-2 mU/L

Intermediair risico: TSH 0.1-0.5 mU/L

Hoog risico: TSH < 0.1 mU/L

(Risicostratificatie volgens ATA risk of recurrence 2016)

Streefwaarden aan te passen aan leeftijd en medische toestand

2. I-131-Ablatie:

1-3 maanden na de totale thyroidectomie kan er een ablatie van de schildklierresten en van eventuele carcinoomhaarden plaatsvinden.

Bijkomend voordeel: thyroglobuline bruikbaar als tumormarker en diagnostische post-ablatie scan. Deze toediening gebeurt onder stimulatie met Thyrogen®. Momenteel wordt hiervoor samengewerkt met Dr. Ciska-Anne Van Keerberghen/ dr. Marleen Keyaerts (Jessa-Hasselt).

Afhankelijk van APO -TNM stadium:

T1aN0M0: geen ablatie

pT1/2bN0 of pT1/2bN1a-b zonder extracapsulaire uitbreiding:

Ablatie 30 mCi I-131.

pT1/2N1a-b met extraxapsulaire uitbreiding:

Ablatie 100 mCi I-131

pT3a N0 30 of 100 mCi te overwegen

Vanaf pT3aN1 : ablatie met 100 mCi I-131 (soms 150 mCi) – zo nodig te herhalen

Thyrogen/onttrekking?

Onttrekking altijd bij extracapsulaire uitbreiding en vanaf stadium pT3b

	Nx (cN0)	N0	N1a-b* no ECS [‡]	N1a-b ECS [‡]	General comment:
					This matrix can be used as a guide for treatment.
pT1a	(-)	(-)	30 T*	100 W	T = Thyrogen™ W = L-thyroxine withdrawal 30 = 30 mCi (1110 MBq) 100 = 100 mCi (3700 MBq) ECS = extra capsular spread
pT1b	30 T May be considered [#]	30 T May be considered [#]	30 T	100 W	
pT2	30 T May be considered [#]	30 T May be considered [#]	30 T	100 W	
pT3a	30/100 T	30*/100 T	100 T	100 W	Any pT: R1 upstaged to T3; R2 upstaged to T4 [#] : in individual patients, the decision taken will be the responsibility of the multidisciplinary oncology consultation, taking into account specific risk factors (i.e. previous radiation, unfavorable histology, vascular or lymphatic invasion, genetic variants and familial history), the general condition of the patient and factors associated with a favorable prognosis (i.e. undetectable post-operative thyroglobulin and no detectable anti-Tg antibody). *: if complete lymphadenectomy and < 5 LN < 2mm, to be considered as N0 *: very unlikely situation, pT1a are usually incidental findings during thyroidectomy for other reasons; unless multiple microcarcinomas are found, even with small lymph nodes extension (<3 cm without ECS), low dose radioiodine is sufficient. [‡] : for patients with distant metastases or large (>3 cm) lymph nodes extension, activities up to 150mCi/treatment can be proposed in individual patients.
pT3b-pT4	100 W	100 W	100 W	100 W	
M+ [‡]	100 W	100 W	100 W	100 W	

3.2.2 Medullair schildkliercarcinoom:

1. Substitutietherapie

Bij blijvend hoge tumormarkers (CRA en calcitonine) of bij een verdubbeling binnen 12 maanden: recidiefhaard opsporen (PET-CT, MRI lever en botscan) en zo mogelijk lokale heekunde.

2. Chemotherapie (15% efficiëntie).

3. Radiotherapie op indicatie.

3.2.3 Anaplastisch schildkliercarcinoom:

1. Substitutietherapie

2. Lokale radiotherapie en/of chemotherapie

4. Staging

TABLE 1: TNM classification [19]

T1	≤ 2cm (T1a ≤1 cm, T1b >1 - ≤2 cm)	N0	No node involvement
T2	> 2 - ≤4 cm	N0a	Cyto/histo benign LN
T3a	> 4 cm limited to thyroid	N0b	No RX or clin LN meta
T3b	Gross invasion: strap muscles	N1a	Central (level VI, VII)
T4a	Gross invasion: subcutaneous, larynx, trachea, esophagus, nerves	N1b	Other (level I-V)
T4b	Gross invasion: prevertebral fascia or vessels	M0 M1	No distant meta's distant meta's

DIFFERENTIATED THYROID CANCER			
AGE AT DIAGNOSIS <55 YEARS			
Stage I	any T	any N	M0
Stage II	any T	any N	M1
AGE AT DIAGNOSIS ≥ 55 YEARS			
Stage I	T1	N0/NX	M0
	T2	N0/NX	M0
Stage II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a/T3b	any N	M0
Stage III	T4a	any N	M0
Stage IVA	T4b	any N	M0
Stage IVB	any T	any N	M1

TABLE 2: ATA risk of recurrence [19]

ATA low risk	• Papillary thyroid cancer (with all of the following): – No local or distant metastases; – Macroscopic tumor has been resected – No tumor invasion of loco-regional tissues or structures – The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) – If 131I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI – No vascular invasion – Clinical N0 or ≤ 5 pathologic N1 micrometastases (<0.2 cm in largest dimension)^a • Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer • Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion • Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including BRAFV600E mutated (if known)^a
ATA intermediate risk	• Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues • RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan • Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) • Papillary thyroid cancer with vascular invasion • Clinical N1 or >5 pathologic N1 with all involved lymph nodes <3 cm in largest dimension^a • Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and BRAFV600E mutated (if known)^a
ATA high risk	• Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE) • Incomplete tumor resection • Distant metastases • Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases • Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥ 3 cm in largest dimension^a • Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)

5. Opvolging

1) Frequentie

- De follow-up moet levenslang zijn omdat er soms zeer laattijdige metastasen optreden tot 20 jaar na ontdekking van de tumor.
- Het 1^e jaar gebeurt er een controle om de 3 à 6 maanden, in functie van de TNM-classificatie
- Nadien jaarlijkse controle.

2) Onderzoeken

- Bimanuele palpatie van de hals (recidief, adenopathieën).
- Thyroglobulinebepaling (< 0.2 ng/ml) bij goed-gedifferentieerde carcinomata (papillair en folliculair). Zo de patiënt vooraf anti-thyroglobuline + is kan de thyroglobuline niet gebruikt worden, doch kan wel de antistof-titer zelf als (minder gevoelige) marker gebruikt worden.
- Echografie van de hals.
- CEA, calcitonine en calcium bij medullair carcinoom.
- Jood 123 scan 1 jaar na radiojoodtherapie

3) Recidief of metastase

- Bij goed-gedifferentieerd carcinoma (papillair, folliculair en Hürthlecel) kan een nieuwe ablatie van dit maal 150 mCi131 overwogen worden, preferentieel na chirurgische resectie van alle macroscopisch aangetoonde haarden.
- Bij een medullair of een aplastisch schildkliercarcinoom zijn de middelen beperkt. Eventueel nieuwe heilkunde ofwel palliatieve therapie.

Multidisciplinair oncologisch schildklierteam

Bronnen:

- Cancer of the Head & Neck, 2003, Eugene N. Myers, James Y. Suen, Jeffrey N. Myers, Ehab Y.N. Hanna, p 431-465
- Head & Neck Cancer: a multidisciplinary approach, 2004, Louis B. Harrison, Roy B. Sessions, Waun Ki Hong, p 3-49, p 203-228, p 714-785
- Surgery of the Thyroid en Parathyroid Glands, 2003, Randolph, p179-264
- Surgical pathology of the Head and Neck, volume 3, 2001, Leon Barnes, p 1673-1718
- Schildklierziekten, 1998, prof. dr. W.M. Wiersinga, prof. dr. E.P. Krenning, p192-228
- Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Antonino Belfiore and Giacomo Lucio La Rosa, volume 30, N°2, juni 2001
- Papillary and follicular thyroid carcinoma, Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism, MJ Schlumberger, Vol. 14, N°14, pp. 601-613, 2000
- Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment, Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism, CA Meier, Vol. 14, N° 4: pp. 559-575, 2000
- Management of a solitary thyroid nodule, the New England Journal of Medicine, El Mazzaferri, Vol. 328, N°8, pp. 553-559
- NCCN, Practice Guidelines in Oncology – v.1.2003
- Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid, volume 19, nr 11, 2009
- British Thyroid association guidelines for the management of thyroid cancer, Clinical endocrinology, volume 81, suppl 1, 2014
- 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

- Belgian National Expert- Based Practical Guidelines Differentiated
Thyroid Cancer – College of Oncology – Guidelind V1.2020
- European Thyroid Association for the Clinical Practice Guidelines for
thyroid nodules management - European Thyroid Journal – Durante,
Hegedüs et al, 12:5 e230067