

ZOL	- KNO - ENDOCRINO - NUCLEAIRE - ONCO	Oncologische guidelines MOC 06-10-2015
------------	---	---

SCHILDKLIERNODULI

Schildkliernoduli komen zeer frequent voor. De meeste zijn goedaardig.

De prevalentie van maligne schildkliernoduli in België zijn 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 teveel kleine, goedaardige letsels geopereerd worden.

Indicaties van functionele of esthetische aard vallen buiten dit bestek.

A. Diagnose

1) Anamnese-elementen:

- Patiënten onder de 20 jaar en boven de 60 jaar hebben meer kans op maligniteiten.
- Mannen hebben meer kans dan vrouwen 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) 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.

3) Technische onderzoeken:

- Bloedanalyse: schildklierfunctie. Bij lage TSH
→scintigrafie
- Isotopenonderzoek: in een koude nodulus komt tot 20% maligniteit voor.
- Echografie: dit laat toe ook kleine noduli en adenopathieën vast te stellen. Geeft geen zekerheid van maligniteit maar is wel bruikbaar voor follow-up van de letsels.
Hulp bij het vaststellen van dominante nodulus, evenals hulp bij fijne-naaldbiopsie (FNA)

4) Fijne-naaldaspiratie (FNA):

- Wanneer?
Solitaire nodulus > 4 cm (niet functionerend): HK (maligniteit aanwezig > 40%)
Echografisch of scintigrafisch verdachte nodulus: aspiratiecytologie
In multinodulaire goiter: nodulus > 1,5 cm of meest verdachte nodus of deze met recent significante groei: aspiratiecytologie.
- Resultaten:
 1. Onvoldoende staal: herhaling van punctie.
 2. Benigne: klinisch/echografisch opvolgen en herprikken als noduli > 50% groeien.
 3. Maligne: heekunde
 4. Verdacht: 15-30% van alle noduli, waarvan 10-20% maligne.

Bethesda classificatie:

I. Bethesda I: onvoldoende materiaal

II. Bethesda II: benigne

III. Bethesda III: atypie van onzekere betekenis/ folliculaire laesie

IV. Bethesda IV: folliculaire proliferatie

V. Bethesda V: verdacht maligne

VI. Bethesda VI: maligne

B. Behandeling

I) Thyroidectomie

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

NMR verdient de voorkeur op CT zonder contrast.

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), dient de jugularisketen altijd geïnspecteerd te worden op aanwezigheid van verdachte adenopathieën.

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

- Hemithyroïdectomie (vriescoupe is zinloos daar deze bij dit soort letsels maligniteit niet uitsluit).
- Bij definitief anatomopathologisch onderzoek toch maligniteit, wordt er in een tweede tijd een totale thyroïdectomie uitgevoerd.
- Hematogene metastasering (voornamelijk longen en bot).

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 urinecatecholaminenbepaling)
- Gezien de meer-frequente aanwezigheid van metastase op afstand is préoperatieve 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).
- Préop (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 24 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.)

4) Anaplastisch (1,5%)

- Eerst CT-scan hals of MRI hals om de operabiliteit te beoordelen.
- Zo intracapsulair: totale thyroïdectomie, eventueel gevolgd door radiotherapie en chemotherapie.
- Zo extracapsulair: inoperabel. Palliatief radiotherapie en chemotherapie.

5) Andere: Sarcomen, lymfomen, enz. Individuele beoordeling.

II) Postoperatief

- a) Goed-gedifferentieerd carcinoom (papillair& folliculair)mogelijk ook bij Hürthlecelcarcinoom
- 1) Substitutie therapie:
We streven naar een zo laag mogelijke TSH zonder majeure hyperthyroidie klachten. Streefwaarde TSH tussen 0.01 en 0.1 mU/L bij hoog risico en tussen 0.1 en 0.2 bij laag risico patiënten.
 - 2) I-131-Ablatie:
1-3 maanden na de totale thyroïdectomie 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©. In afwachting van de installatie van eigen therapiekamers in het ZOL wordt hiervoor samengewerkt met Dr. J-L Coolens (Salvator-Hasselt) of KUL.

Bij laag risico (T1aN0M0, <1cm en zonder negatieve factoren): geen ablatie

Bij intermediair risico (> 1cm, doch N0 en volledige resectie):

Ablatie met 30 mCi I-131.

Bij hoog risico (> 4 cm, multifocaal, onvolledige resectie, kapsel doorbraak of N+ of M+): Ablatie met 100 mCi I-131 (soms 150 mCi)

b) 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 heilkunde.

2) Chemotherapie (15% efficiëntie). Radiotherapie op indicatie

c) Anaplastisch

1) Substitutietherapie

2) Lokale radiotherapie en/of chemotherapie

C. Staging

TNM Classification for Thyroid Cancer

Primary tumor (T)

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor is found

T1 Tumor size ≤ 2 cm in greatest dimension and is limited to the thyroid

T1a Tumor ≤ 1 cm, limited to the thyroid

T1b Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid

T2 Tumor size > 2 cm but ≤ 4 cm, limited to the thyroid.

T3 Tumor size > 4 cm, limited to the thyroid or any tumor with minimal extrathyroidal extension (eg, extension to sternothyroid muscle or perithyroid soft tissues)

T4a Moderately advanced disease; tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve

T4b Very advanced disease; tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessel

All anaplastic carcinomas are considered stage IV:

T4a Intrathyroidal anaplastic carcinoma

T4b Anaplastic carcinoma with gross extrathyroid extension

Regional lymph nodes (N)

NX Regional nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Regional lymph node metastasis

N1a Metastases to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)

N1b Metastases to unilateral, bilateral, or contralateral cervical (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal or superior mediastinal lymph nodes (level VII)

Distant metastasis (M)

M0 No distant metastasis is found

M1 Distant metastasis is present

Stage grouping

Papillary and follicular thyroid cancer (age < 45y):

Stage	T	N	M
I	Any T	Any N	M0
II	Any T	Any N	M1

Papillary and follicular; differentiated (age ≥ 45y):

Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IVA	T1-3	N1a	M0
	T4a	N1b	M0
IVB	T4b	Any N	M0
IVC	Any T	Any N	M1

Anaplastic carcinoma (all anaplastic carcinomas are considered stage IV):

Stage	T	N	M
IVA	T4a	Any N	M0
IVB	T4b	Any N	M0
IVC	Any T	Any N	M1

Medullary carcinoma (all age groups):

Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0
III	T1-T3	N1a	M0
	T4a	N0	M0
IVA	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
	T4a	N0, N1b	M0
	T1-T4a	N1b	M0
IVB	T4b	Any N	M0
IVC	Any T	Any N	M1

D. Follow-up

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 (< 2 ng/ml) bij goed-gedifferentieerd 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.

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 heelkunde ofwel palliatieve therapie.

Multidisciplinair oncologisch schildklierteam

Dokter Yves Staelens, radiotherapeut

Dokter Yves Kockaerts, endocrinoloog

Dokter Jos Tits, endocrinoloog

Dokter Ine Lowyck, endocrinoloog

Dokter Olivier Drieskens, Nucleaire geneeskunde

Dokter Peter Lemkens, dienst KNO

Dokter Griet Laureyns, dienst KNO

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