

University of Groningen

## Medullair schildkliercarcinoom, een tumor met vele gezichten

Verbeek, Hans H G; de Groot, Jan Willem B; Plukker, John T M; Hofstra, Robert W M; Brouwers, Adrienne H; Kerstens, Michiel N; Links, Thera P

*Published in:*  
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Verbeek, H. H. G., de Groot, J. W. B., Plukker, J. T. M., Hofstra, R. W. M., Brouwers, A. H., Kerstens, M. N., & Links, T. P. (2010). Medullair schildkliercarcinoom, een tumor met vele gezichten. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 154, ???articleNumberLabel??? A1818.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Medullair schildkliercarcinoom, een tumor met vele gezichten

Hans H.G. Verbeek, Jan Willem B. de Groot, John T.M. Plukker, Robert M.W. Hofstra, Adrienne H. Brouwers, Michiel N. Kerstens en Thera P. Links

## Dames en Heren,

Medullair schildkliercarcinoom (medullair thyroidcarcinoom, MTC) is een zeldzame endocriene tumor die uitgaat van de calcitonine-producerende C-cellen in de schildklier. De serumconcentratie van calcitonine heeft dan ook grote diagnostische waarde als tumormerkstof. Ook de serumconcentratie van carcino-embryonaal antigeen (CEA) is vaak verhoogd, maar dit is minder specifiek voor MTC. In Nederland wordt de diagnose jaarlijks bij 20-30 patiënten gesteld. De ziekte kan sporadisch voorkomen (75% van de gevallen) of familiair als onderdeel van het multipele-endocriene-neoplasie-type 2-syndroom (MEN-2). Bij dit syndroom, veroorzaakt door een mutatie in het 'REarranged during Transfection'(RET)-gen, worden een MEN-2A- en MEN-2B-variant onderscheiden (tabel).<sup>1</sup>

In deze klinische les illustreren wij het brede spectrum van de presentatie en het beloop van MTC aan de hand van 3 ziektegeschiedenissen. Daarnaast beschrijven we de stand van zaken met betrekking tot de diagnostiek en behandeling.

**Patiënt A**, een 41-jarige vrouw, presenteerde zich elders met een multinodulair struma. Herhaalde cytologische schildklierpuncties leverden geen aanwijzingen voor een maligniteit. 4 jaar later meldde ze zich met diarree en pijn in de onderbuik en was ze 13 kg afgevallen. Aanvullend onderzoek, inclusief gastroduodenoscopie, colonoscopie, abdominale en transvaginale echografie, leverde geen diagnose op. Vervolgens ontwikkelde patiënte een gestoord looppatroon met sensibiliteitsstoornissen in beide benen. MRI-onderzoek toonde een ruimte-innemend proces bij de 6e thoracale wervel met myelumcompressie.

Chirurgische verwijdering vond vervolgens plaats in ons centrum en de patholoog diagnosticeerde een metastase van een MTC. De concentraties van calcitonine en CEA in serum waren sterk verhoogd, respectievelijk 143.150 ng/l (referentiewaarde: 0,3-12 ng/l) en 1.400 µg/l (referentiewaarde: 0,5-5 µg/l). De serumconcentratie van calcium was niet afwijkend en biochemische aanwijzingen voor een feochromocytoom ontbraken. Aanvullend onderzoek toonde geen mutatie van het RET-gen. Stadiëringsonderzoek middels positronemissietomografie met fluor-18-

Universitair Medisch Centrum Groningen,

Groningen.

Afd. Endocrinologie: Bsc H.H.G. Verbeek,

coassistent; dr. M.N. Kerstens en

prof.dr. T.P. Links, internisten-endocrinologen.

Afd. Medische Oncologie: dr. J.W.B. de Groot,

arts in opleiding tot internist-oncoloog.

Afd. Chirurgische Oncologie:

prof.dr. J.T.M. Plukker, oncologisch chirurg.

Afd. Moleculaire Genetica:

prof.dr. R.M.W. Hofstra, moleculair geneticus.

Afd. Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire

Beeldvorming:

dr. A.H. Brouwers, nucleair-geneeskundige.

Contactpersoon:

prof.dr. T.P. Links (t.p.links@umcg.nl).

**TABEL** Klinische kenmerken van patiënten met familiair medullair schildklier carcinoom, multipele endocriene neoplasie (MEN) type 2A en MEN-type 2B

klinisch kenmerk	prevalentie van het kenmerk; %		
	familiaire MTC*	MEN-2A	MEN-2B
medullair schildklier carcinoom	100	100	100
C-cel-hyperplasie	100	100	100
feochromocytoom	0	10-60	50
hyperparathyroidie	0	10-25	0
neurofibromatose	0	0	60-90
habitus als van patiënten met het syndroom van Marfan	0	0	100

MTC = medullair schildklier carcinoom.

\* Er zijn families beschreven waarin alleen MTC voorkomt, zonder andere endocriene neoplasieën.

deoxyglucose (FDG-PET) en fluor-18-dihydroxyfenylalanine (DOPA-PET) toonde de primaire tumor in de schildklier met uitgebreide skeletmetastasering (figuur). Er werd een totale thyreoïdectomie met lymfeklierdissectie van het centrale halscompartiment uitgevoerd. Daarbij werden de lymfeklieren en al het vetweefsel tussen beide Aa. carotes verwijderd, van het os hyoïdeum craniaal tot de V. brachiocephalica caudaal. Daarna kreeg patiënte wegens aanhoudende diarree eenmalig 5550 MBq radioactief gelabeld jodium-131-jodogluconaat toegevend, met een subjectief goed effect. 2 jaar na deze behandeling was de ziekte langzaam progressief en begon patiënte in onderzoeksverband met een zogenaamde multikinaseremmer (zie verder).

**Patiënt B**, een 64-jarige vrouw, presenteerde zich elders met een pijnlijke nodus in de hals en een pijnlijke rechter schouder. Een punctaat van de nodus toonde een MTC. Echografie van de lever, CT-onderzoek van het abdomen en skeletscintigrafie toonden voor metastase verdachte afwijkingen in de lever en het skelet, waarop verwijzing naar ons centrum volgde.

Bij aanvullend onderzoek met FDG-PET werden behalve haarden in de lever ook aanwijzingen gevonden voor metastasen in de hals en longen. De calcitonineconcentratie in serum was sterk verhoogd (650 ng/l); de CEA-concentratie werd niet bepaald en er waren geen biochemische aanwijzingen voor een feochromocytoom of hyperparathyroidie. *RET*-mutatie-analyse werd niet verricht omdat patiënte ouder was dan 50 jaar en er geen klinische verdenking op een MEN-2-syndroom bestond. Om de primaire tumor lokaal onder controle te krijgen werd een totale thyreoïdectomie met centrale en laterale

halsklierdissectie verricht en werd postoperatief externe radiotherapie op de hals en het mediastinum gegeven (70 Gy in 35 fracties). Biochemisch en met FDG-PET en DOPA-PET was echter progressie aantoonbaar van met name skeletmetastasen, waarvoor patiënte palliatief werd bestraald. Vanwege haar slechte conditie zag zij af van systemische behandeling. Patiënte overleed 14 maanden na de initiële presentatie.

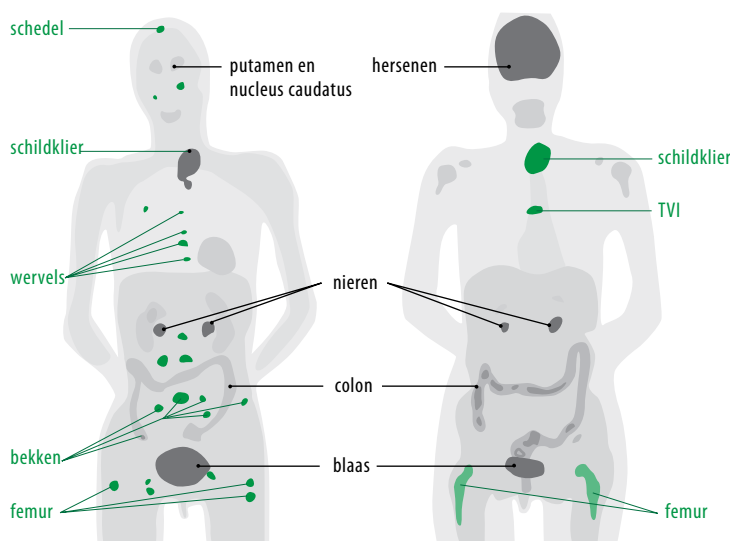
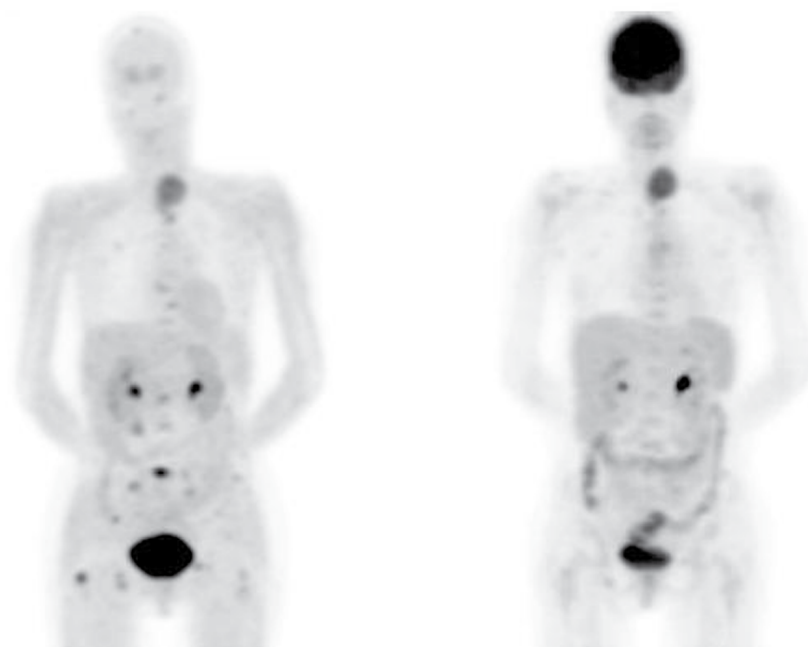
**Patiënt C**, een 81-jarige vrouw, had elders op een leeftijd van 67 jaar een subtotaal thyreoïdectomie en parathyreoïdectomie ondergaan wegens een primaire hyperparathyroidie en een struma. Bij histopathologisch onderzoek werd bij schildklierhyperplasie en bij toeval MTC vastgesteld; gegevens over de grootte van de tumor ontbraken. Hierna vond een aanvullende totale thyreoïdectomie zonder lymfeklierdissectie plaats.

Patiënte werd naar ons centrum verwezen voor nadere analyse van een stijgende calcitonineconcentratie in het serum (149 ng/l); de concentratie van het CEA was niet verhoogd. Sinds 4 jaar had zij last van aanvalsgewijs optredende warmtesensaties zonder begeleidende verschijnselen. De bloeddruk bedroeg 170/74 mmHg, het overig lichamelijk onderzoek was zonder bijzonderheden. Biochemisch onderzoek toonde behalve een verhoogde calcitonineconcentratie in serum ook verhoogde waarden van metanefrines in plasma en urine, passend bij een feochromocytoom. Afb beeldend onderzoek toonde grote lymfeklieren beiderzijds in de hals en aanwijzingen voor een bijniertumor links.

Een laparoscopische adrenalectomie volgde, waarbij een feochromocytoom werd verwijderd. Er werd DNA-analyse verricht vanwege de klinische presentatie, ondanks de hogere leeftijd. Patiënte bleek draagster van een Cys618Phe-mutatie van het *RET*-gen; dit is een puntmutatie in codon 618, gelegen in exon 10, resulterend in de aminozuursubstitutie van cysteine door fenylalanine. Dit bevestigde de klinische diagnose 'MEN-2A'. Gezien de hoge leeftijd en het ontbreken van klachten voerden wij een expectatief beleid ten aanzien van het MTC. Bij de familie van patiënte deden wij genetisch onderzoek in 4 generaties. Van de 40 onderzochte personen bleken er 19 drager te zijn van de Cys618Phe-mutatie.

## BESCHOUWING

De besproken patiënten tonen het gevarieerde klinische beeld van MTC. De presentatie van patiënten A en B is vrij kenmerkend voor een sporadisch MTC, waarbij ten tijde van de diagnose al uitgebreide metastasering heeft plaatsgevonden. Het is aannemelijk dat een MTC al aanwezig was toen patiënt A zich presenteerde met een struma. Daaruit blijkt dat patiënten met een gemetasta-



**FIGUUR** Positronemissietomogram met fluor-18-dihydroxyfenylalanine (DOPA-PET, links) en fluor-18-deoxyglucose (FDG-PET, rechts) van patiënt A. De DOPA-PET-scan toont duidelijke opname van de merkstof in de primaire tumor in de hals. Uitgebreide skeletmetastasen in de schedel, wervels, het bekken en de femora zijn zichtbaar. De opname van fluor-18-DOPA in het putamen, de

nucleus caudatus, nier en blaas is fysiologisch. De FDG-PET-scan toont eveneens duidelijke opname in de primaire tumor (linker schildklierkwab) en focale opname in het bekken en het rechter femur. Door chirurgische debulking in het gebied van de 6e thoracale wervel, 6 weken vóór de scan, is de opname daar gering. De opname in hersenen, nieren, blaas en colon is fysiologisch.

seerd MTC nog jaren kunnen overleven. Dat het MTC ook snel progressief en fataal kan zijn, illustreert de casus van patiënt B.

De ziektegeschiedenis van patiënt C toont het soms milde beloop van MTC bij een *RET*-mutatie. De meeste

*RET*-mutaties gaan gepaard met een agressief biologisch gedrag, maar bij sommige patiënten is het beloop gunstiger. Bij onze patiënte had de mutatie grote gevolgen voor haar familie, omdat dragers van de mutatie in aanmerking komen voor een profylactische thyreoïdectomie, al

dan niet met centrale compartimentsdissectie en levenslange controle op eventueel ontstaan van een feochromocytoom en primaire hyperparathyreoïdie.

#### KLINISCHE MANIFESTATIES

Patiënten met MTC komen meestal vanwege een zwelling in de hals naar de arts. Meer dan 50% van hen heeft op dat moment al lymfekliermetastasen en 15% heeft afstandsmetastasen.<sup>2</sup> Patiënt A presenteerde zich uiteindelijk met diarree, een symptoom dat kan optreden bij hypersecretie van calcitonine door het MTC.<sup>1</sup> Bij patiënten met langdurige onbegrepen diarree kan MTC worden overwogen in de differentiaaldiagnose. Achteraf beschouwd presenteerde patiënt C zich met op dat moment niet onderkende manifestaties van MEN-2A. Het niet tijdig herkennen van dit syndroom kan leiden tot inadequate diagnostiek en therapie. Patiënte bleek een nog niet ontdekt feochromocytoom te hebben en had hierdoor een verhoogd risico op een potentieel fatale hypertensieve crisis.<sup>3</sup>

#### DIAGNOSE

Bij een solitaire nodus in de schildklier dient men volgens de huidige richtlijnen bij voorkeur een echografisch geleide punctie te verrichten.<sup>4</sup> Bij 63-89% van de patiënten geeft dit de juiste diagnose en in 91-100% van de gevallen heeft de uitslag een operatie tot gevolg.<sup>1</sup> Wanneer een punctie niet conclusief is, kan bepaling van de calcitonine- en CEA-concentratie in het serum behulpzaam zijn. Calcitonine is een sensitieve tumormarker (sensitiviteit: 98%), maar er is nog steeds onduidelijkheid over de kosteneffectiviteit van screening met een calcitoninebepaling, aangezien schildkliernodi frequent voorkomen, MTC betrekkelijk zeldzaam is en er relatief veel fout-positieve bevindingen zijn.<sup>5</sup>

Morfologische beeldvorming met CT of MRI kan worden toegepast voor stadiëring. Voor de behandeling is het van belang te weten of en waar MTC-metastasen aanwezig zijn. Hiervoor kan functionele beeldvorming met FDG-PET en DOPA-PET worden gebruikt, want morfologische beeldvorming is in dit kader minder sensitief. Fluor-18-DOPA is een relatief nieuwe tracer voor het afbeelden van neuroendocriene tumoren. DOPA is een voorloper in de catecholaminesynthese, die specifiek in veel van deze tumoren plaatsvindt. DOPA-PET heeft de hoogste sensitiviteit; FDG-PET is vaker positief bij patiënten met een progressieve tumor.<sup>6</sup>

Wegens het risico op MEN-2, dat autosomaal dominant overerft, komt elke patiënt met een sporadisch MTC onder de 50 jaar in aanmerking voor genetische screening. Preoperatief dienen bij alle patiënten met MTC de concentraties van calcium in serum en van metanefrines in plasma of 24-uursurine te worden bepaald om een

hyperparathyreoïdie en feochromocytoom uit te sluiten. Manifestaties van MEN-2 kunnen dan tijdig worden gediagnosticeerd en behandeld.

Als bij een patiënt een *RET*-mutatie is vastgesteld, is genetisch onderzoek van de familie noodzakelijk om dragers – ook kinderen – een profylactische thyreoïdectomie aan te bieden.<sup>7</sup> De leeftijd van kinderen bij wie deze ingreep plaatsvindt, varieert van het 1e levensjaar tot het 10e jaar en is afhankelijk van de gevonden mutatie. Tijdige herkenning en adequate behandeling van MTC kan op deze manier ernstige morbiditeit en sterfte voorkomen.

#### BEHANDELING

**Primaire tumor** De behandeling van MTC is primair chirurgisch en bestaat uit een totale thyreoïdectomie en een aanvullende lymfeklierdissectie.<sup>8</sup> De uitgebreidheid van de dissectie hangt af van de uitbreiding van de tumor en de aan- of afwezigheid van metastasen, al dan niet in lymfeklieren.

**Recidief** De behandeling van locoregionale recidieven is eveneens operatief. Als curatie de intentie van de behandeling is, wordt een uitgebreide systematische centrale en bilaterale halsklierdissectie uitgevoerd. Als er metastasen op afstand zijn, is de ingreep minder uitgebreid, vooral gericht op regionale controle,<sup>9</sup> eventueel gevolgd door locoregionale radiotherapie. Bij metastasen op afstand kan men overwegen te behandelen met jodium-131-jobenguaan als opname van deze radioactieve stof in de tumor bewezen is.<sup>1</sup> Verder is therapie met radioactief gelabeld octreotide mogelijk.<sup>10</sup> Beide therapieën geven echter bescheiden resultaten. Op dit moment is geen effectieve systemische therapie beschikbaar en wordt behandeling alleen in studieverband aanbevolen.<sup>2</sup>

**Follow-up** Meting van de calcitonine- en CEA-concentratie in het serum neemt een belangrijke plaats in bij de follow-up van patiënten met een MTC. Een verhoogde of stijgende waarde van deze tumormerkstoffen duidt dan op een lokaal recidief of metastase. Door verder morfologisch en functioneel beeldvormend onderzoek kan de lokalisatie hiervan bepaald worden, waarna eventuele behandeling kan plaatsvinden.

**Prognose** De 10-jaarsoverleving van MTC ligt rond de 75%.<sup>1</sup> De belangrijkste prognostische factoren zijn de uitgebreidheid van de primaire tumor op het moment van diagnose en de aanwezigheid van lymfekliermetastasen of metastasen op afstand. Ondanks de uitgebreide diagnostische mogelijkheden wordt MTC nog altijd in een laat stadium gediagnosticeerd en is de overleving de afgelopen decennia nauwelijks toegenomen.<sup>1</sup>

**NIEUWE THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN**

Een groot gedeelte van de patiënten met sporadisch MTC heeft persisterende ziekteactiviteit met locoregionale recidieven en metastasen op afstand. Voor deze patiënten bieden tyrosinekinaseremmers nieuwe perspectieven. Deze middelen grijpen aan op de tyrosinekinase-gemedieerde signaal-transductie in maligne C-cellen. De RET-receptor is een tyrosinekinase die in een groot deel van de patiënten met MTC continu geactiveerd is, wat leidt tot ongeremde proliferatie van C-cellen.<sup>1,7</sup> De RET-receptor zou daarom een goed aangrijpingspunt voor deze antiproliferatieve therapie kunnen zijn.

**Multikinaseremmers** Multikinaseremmers zoals vandetanib en XL-184, die niet alleen op de RET-receptor aangrijpen, maar ook op andere receptoren, zoals de vasculair-endotheliale-groefactorreceptor (VEGFR) en de mesenchymaal-epitheliale-transitiefactor (MET)-receptor, lijken veelbelovend; ze geven een tumorrespons bij 20-33% van de patiënten en leiden tot stabiele ziekte bij 25-53%.<sup>11,12</sup> Bij een deel van de patiënten echter blijft het effect uit. Daarom is de ontwikkeling van nieuwe middelen of combinatietherapie noodzakelijk.<sup>1,7</sup>

**Dames en Heren,** MTC is een zeldzame tumor die op verschillende manieren tot uiting kan komen. Omdat een schijnbaar sporadisch MTC de eerste manifestatie kan zijn van een MEN-2-syndroom moeten preoperatief altijd een feochromocytoom en hyperparathyreoïdie worden uitgesloten met biochemische bepalingen. Ook moet *RET*-mutatie-analyse worden uitgevoerd, in ieder geval bij MTC-patiënten jonger dan 50 jaar en bij klinische verdenking ook op latere leeftijd, zodat ook familie-

- **Het medullair schildkliercarcinoom kan sporadisch of familiair voorkomen, de familiaire vorm vaak als onderdeel van het multi-pele-familiaire-neoplasieën-(MEN)-type 2-syndroom.**
- **Een medullair schildkliercarcinoom kan op zeer verschillende manieren tot uiting komen, van een zwelling in de hals tot diarree door hypersecretie van calcitonine.**
- **Calcitonine is een sensitieve tumormarker voor medullair schildkliercarcinoom.**
- **PET-scans met fluor-18-deoxyglucose (FDG-PET) en fluor-18-DOPA (DOPA-PET) zijn beter in staat om de uitgebreidheid van het medullair schildkliercarcinoom te detecteren dan CT- of MRI-scans.**
- **Tyrosinekinaseremmers zijn potentiële nieuwe geneesmiddelen voor deze tumor.**

leden gescreend en profylactisch behandeld kunnen worden als een mutatie gevonden is. Patiënten met MTC behandelt men bij voorkeur multidisciplinair in een centrum met uitgebreide ervaring op het gebied van schildklierchirurgie, endocrinologie, genetica en nucleaire geneeskunde.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 28 april 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1818

[Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

**LITERATUUR**

- 1 Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19:565-612.
- 2 Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000;88:1139-48.
- 3 Milos IN, Frank-Raue K, Wohlk N, et al. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:1035-41.
- 4 Links TP, Huysmans DA, Smit JW, et al. Richtlijn 'Gedifferentieerd Schildkliercarcinoom', inclusief de diagnostiek van de schildkliernodus. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2007;151:1777-82.
- 5 Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;5:35-44.
- 6 Koopmans KP, de Groot JW, Plukker JT, et al. 18F-dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation. *J Nucl Med*. 2008;49:524-31.
- 7 De Groot JW, Links TP, Plukker JT, Lips CJ, Hofstra RM. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev*. 2006;27:535-60.
- 8 De Groot JW, Links TP, Sluiter WJ, Wolffenbuttel BH, Wiggers T, Plukker JT. Locoregional control in patients with palpable medullary thyroid cancer: results of standardized compartment-oriented surgery. *Head Neck*. 2007;29:857-63.
- 9 Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clark OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *Arch Surg*. 2000;135:895-901.
- 10 Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA o,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26:2124-30.

- 11 Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:767-72.
- 12 Kurzrock R, Sherman S, Hong D, et al. A phase 1 study of XL184, a MET, VEGFR2, and RET kinase inhibitor, administered orally to patients (pts) with advanced malignancies, including a subgroup of pts with medullary thyroid cancer (MTC). *Proc. 20th EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics*, p 119 (abstract 379). Genève: EORTC; 2008.