

University of Groningen

## Richtlijn schildkliercarcinoom inclusief diagnostiek van de nodus

Links, Thera P; de Heide, L J M Loek; Janssen, Marcel; Smit, Johannes W A; van Nederveen, Francien H; van der Lugt, Aad; Vriens, Menno R

*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:*  
 2015

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

### *Citation for published version (APA):*

Links, T. P., de Heide, L. J. M. L., Janssen, M., Smit, J. W. A., van Nederveen, F. H., van der Lugt, A., & Vriens, M. R. (2015). Richtlijn schildkliercarcinoom inclusief diagnostiek van de nodus. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 159, Artikel A9413. <https://www.ntvg.nl/artikelen/richtlijn-schildkliercarcinoom-inclusief-diagnostiek-van-de-nodus>

### **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.*

## RICHTLIJNEN

# Richtlijn schildkliercarcinoom inclusief diagnostiek van de nodus

Thera P. Links, L.J.M. (Loek) de Heide, Marcel Janssen, Francien H. van Nederveen, Aad van der Lugt, Menno R. Vriens en Johannes W.A. Smit\*

**+** GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneesk. 2015;159:A9414

**Schildkliercarcinoom is zeldzaam. Schildkliernodi daarentegen worden frequent gediagnosticeerd door toenemend gebruik van beeldvormende diagnostiek.**

**Bij cytologisch onderzoek van kleine noduli die bij toeval worden gevonden, wordt regelmatig een micropapillair carcinoom gevonden dat waarschijnlijk klinisch niet relevant is.**

**In de nieuwe richtlijn 'Schildkliercarcinoom' wordt geadviseerd alleen op indicatie een cytologisch onderzoek te doen van deze bij toeval gevonden, niet-palpabele schildkliernodi.**

**De standaardbehandeling van patiënten met papillair of folliculair schildkliercarcinoom bestaat uit thyreoïdectomie met op indicatie lymfeklierdissectie, ablatietherapie met radioactief jodium en TSH-suppressie. De uitgebreidheid van deze behandelingen wordt bepaald op basis van bekende prognostische factoren en het resultaat van de initiële behandeling.**

**Voor patiënten met gemetastaseerde progressieve ziekte is doelgerichte ('targeted') systeemtherapie beschikbaar.**

**Om de kwaliteit van leven te optimaliseren is er meer aandacht voor de gevolgen van de behandeling op de korte en lange termijn.**

\*Namens alle leden van de werkgroep richtlijn Schildkliercarcinoom.

Universitair Medisch Centrum Groningen,  
afd. Interne Geneeskunde, Groningen.

Prof.dr. T.P. Links, internist-endocrinoloog.

Medisch Centrum Leeuwarden, afd. Interne Geneeskunde,  
Leeuwarden.

Drs. L.J.M. de Heide, internist-endocrinoloog.

Radboudumc, Nijmegen.

Afd. Nucleaire Geneeskunde: dr. M. Janssen, nucleair geneeskundige.

Afd. Interne Geneeskunde: prof.dr. J.W.A. Smit,  
internist-endocrinoloog.

Laboratorium voor Pathologie, Dordrecht.

Dr. F.H. van Nederveen, patholoog.

Erasmus MC, afd. Radiologie, Rotterdam.

Prof.dr. A. van der Lugt, radioloog.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Heelkunde, Utrecht.

Prof.dr. M.R. Vriens, chirurg.

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

**S**childkliercarcinoom is een zeldzame aandoening die ruim 2 keer zo vaak voorkomt bij vrouwen als bij mannen. De incidentie in Nederland stijgt, van 356 patiënten in 2001 tot 611 in 2011. Door de relatief gunstige prognose is ook de prevalentie toegenomen, van 2988 in 2007 naar 3821 in 2012. De relatieve 5-jaaroverleving was 15 jaar geleden 74% en bedraagt nu 84% (bron: Nederlandse Kankerregistratie, [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)).

Papillair en folliculair schildkliercarcinoom zijn de meest voorkomende vormen van gedifferentieerd schildkliercarcinoom (80-85%) met een verhouding van 4:1. Deze gedifferentieerde schildkliercarcinomen hebben specifieke tumorkenmerken, zoals het jodiumopnemende vermogen en de productie van de tumorkenmerkstof thyroglobuline. Daardoor vormen ze zowel wat betreft behandeling als follow-up een aparte groep vergeleken met andere schildkliertumoren. De richtlijn bespreekt zowel het gedifferentieerd schildkliercarcinoom als de diagnostiek van de schildkliernodus en is daarom relevant voor de eerste en tweede lijn. Medullair (5-10%) en anaplas-

tisch schildkliercarcinoom (6%) worden hierbij buiten beschouwing gelaten.

In 2007 werd de eerste Nederlandse richtlijn 'Gedifferentieerd schildkliercarcinoom' gepubliceerd en in het *NTvG* besproken. In 2012 werd een nieuwe multidisciplinaire werkgroep geïnstalleerd met zorgverleners uit verschillende medische en paramedische disciplines. Met inbreng van patiënten werd een gereviseerde richtlijn opgesteld (zie [www.oncoline.nl/schildkliercarcinoom](http://www.oncoline.nl/schildkliercarcinoom)). In februari 2015 werd deze revisie door alle betrokken wetenschappelijke verenigingen geaccordeerd.

#### DIAGNOSTIEK VAN DE SCHILDKLIERNODUS

Palpabele schildkliernodi komen voor bij 3-8% van de volwassenen. De a-priorikans op een maligniteit van een palpabele schildkliernodus waarmee een patiënt bij de huisarts komt, wordt geschat op maximaal 5%. In Nederland is de incidentie van schildkliercarcinoom bijna verdubbeld, in de Verenigde Staten verdrievoudigd en in Zuid-Korea is schildklierkanker zelfs de meest gediagnosticeerde vorm van kanker. Deze toegenomen incidentie is vooral het gevolg van het toenemende gebruik van beeldvormende diagnostiek, met name echografie.

Schildkliernodi komen voor bij meer dan 50% van de mensen ouder dan 40 jaar. In obductiestudies wordt bij 10% van de patiënten als bijkomende bevinding – en dus niet gerelateerd aan het overlijden – een papillair schildkliercarcinoom gevonden, dat meestal kleiner is dan 1 cm. Diagnostiek in de vorm van cytologisch onderzoek van dunnaaldaspiraats ('fine needle aspiration cytology', FNAC) van kleine schildkliernodi die alleen bij echografie kunnen worden vastgesteld, levert vaak een papillair schildkliercarcinoom op dat waarschijnlijk nooit klinisch relevant wordt.

Om overdiagnostiek te beperken wordt in de richtlijn onderscheid gemaakt tussen een palpabele nodus en een nodus die bij toeval wordt gevonden bij beeldvormend onderzoek. Wanneer er sprake is van een palpabele nodus en een niet-verlaagde TSH-waarde, wordt echogeleide FNAC geadviseerd, ongeacht de echografische kenmerken van de nodus. Alleen bij een cyste zonder wandverbreding kan FNAC achterwege blijven. Bij patiënten met een schildkliernodus die bij toeval wordt gevonden bij echografie, CT of MRI (schildklierincidentaloos), wordt alleen op indicatie en niet routinematig nadere diagnostiek verricht, gezien de relatief lage a-priorikans op een klinisch relevante maligniteit.

Bij 18-29% van de patiënten bij wie een schildkliernodus bij toeval wordt gevonden op een FDG-PET-scan, betreft dit wel een schildkliercarcinoom. Er wordt daarom geadviseerd echogeleide FNAC uit zo'n incidentaloos te verrichten. Uiteraard kan hiervan worden afgezien als de belasting van verdere diagnostiek en eventuele therapeu-

tische consequenties niet in relatie staan tot de comorbiditeit van de patiënt. Een nodus die wordt gevonden bij FDG-PET kan ook een autonoom functionerende, benigne schildkliernodus zijn en daarom is er geen reden FNAC te verrichten bij patiënten met een onderdrukte TSH-waarde.

De aanbeveling om geen routinematige diagnostiek te doen bij patiënten bij wie een incidentaloos wordt gevonden bij echografie, CT of MRI, betekent niet dat hier altijd van moet worden afgezien. Een combinatie van echografische kenmerken en de voorgeschiedenis van de patiënt, bijvoorbeeld uitwendige radiotherapie van de hals op jonge leeftijd of een belaste familieanamnese, kunnen argumenten zijn voor verdere diagnostiek.

#### BEHANDELING

De behandeling van patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom bestaat uit verschillende onderdelen.

**Chirurgie** De primaire behandeling is totale thyreoïdectomie en zo nodig lymfeklierdissectie. Alleen bij patiënten met unifocaal papillair schildkliercarcinoom < 1 cm zonder aanwijzingen voor lymfekliermetastasen kan volstaan worden met een hemithyreoïdectomie.

De incidentie van halskliermetastasen bij een papillair schildkliercarcinoom is hoog (20-90%), veel hoger dan bij een folliculair carcinoom (circa 15%). Halskliermetastasen lijken bij papillair schildkliercarcinoom van beperkte prognostische waarde, maar zijn wel van invloed op het locoregionale recidiefrisco.

**Ablatie met radioactief jodium** Bij de meeste patiënten die een totale thyreoïdectomie hebben ondergaan, wordt een aanvullende behandeling met radioactief jodium (<sup>131</sup>I) geadviseerd. Deze therapie is bedoeld om het resterende schildklierweefsel te ableren en eventuele micro-metastasen te eradiceren (adjuvant effect). Bij patiënten met afstandmetastasen is deze behandeling ook gericht op het terugdringen van de ziekte.

Voor laagrisicopatiënten die na adequate chirurgie in principe geen carcinoom meer in situ hebben, kan gekozen worden voor een lage dosering <sup>131</sup>I (1,1 Gbq, 30 mCi). Dit leidt tot dezelfde succeskans van ablatie als een hogere dosis, maar het is niet duidelijk of dit ook geldt voor het eventuele adjuvante effect.

Ablatie van de schildklierrest kan plaatsvinden na het onthouden of staken van schildklierhormoonsuppletie of na gebruik van recombinant humaan TSH (rhTSH). Onttrekking wordt beschouwd als gouden standaard, omdat minder bekend is over de effectiviteit van het gebruik van rhTSH op lange termijn. Voorbereiding met rhTSH wordt vooralsnog alleen geadviseerd bij dezelfde groep laagrisicopatiënten die ook in aanmerking komt voor de laaggedoseerde therapie.

De overige patiënten worden behandeld met een hogere dosis  $^{131}\text{I}$  (3,7-7,4 GBq, 100-200 mCi) na het staken van schildklierhormoonsuppletie. Om de effectiviteit van de ablatie te verhogen wordt een jodiumbeperkt dieet geadviseerd. Bij behandeling van patiënten met residuarcinoom of afstandmetastasen wordt gekozen voor een hoge dosis  $^{131}\text{I}$  (5,5-7,4 GBq, 150-200 mCi), in principe na onttrekking van het schildklierhormoon.

**TSH-suppressietherapie** Het handhaven van een lage TSH-concentratie is belangrijk bij de behandeling van patiënten met manifest schildkliercarcinoom, omdat TSH mogelijk een groeistimulerend effect heeft op gedifferentieerde schildklierkankercellen. Recent is aangetoond dat patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom tijdens de follow-up na een totale thyreoïdectomie een verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte hebben, dat gerelateerd is aan de TSH-waarde: hoe lager de TSH-waarde, hoe hoger de mortaliteit ongeacht de leeftijd, het geslacht, cardiovasculaire risicofactoren, en de soort en het stadium van het schildkliercarcinoom.

Bij laagrisicopatiënten kan daarom na curatie gestreefd worden naar een TSH-waarde tussen de onderste referentiewaarde en 2 mU/l. Bij patiënten die niet behoren tot de laagrisicocategorie en bij patiënten met actieve ziekte wordt TSH-suppressie geadviseerd, maar de voordelen en de mate van suppressie moeten wel worden afgewogen tegen de risico's hiervan.

#### FOLLOW-UP

Voor de follow-up wordt onderscheid gemaakt tussen laagrisicopatiënten en patiënten die niet tot deze categorie behoren.

**Laag risico** In de nieuwe richtlijn wordt geadviseerd om een laagrisicopatiënt te definiëren op basis van bekende prognostische factoren voor de behandeling en op basis van het resultaat van de initiële behandeling. De bepaling van thyreoglobuline speelt hierbij een grote rol en is vaak gevoeliger dan de meeste beeldvormende technieken. Slechts een klein percentage van de patiënten (0,6%) heeft een recidief zonder aantoonbare thyreoglobuline. Vaak betreft het een lymfekliermetastase in de hals van enkele millimeters.

Het is echter nooit aangetoond dat het vroeg opsporen van een dergelijk recidief de prognose beïnvloedt. Routine-echografie van de hals bij deze patiëntengroep kan daarbij leiden tot veel ongerustheid. Afwijkingen van de hals die bij palpatie worden gevonden, hebben een veel grotere kans klinisch relevant te zijn. Ook zijn recidieven bij de laagrisicogroep na een follow-upduur van 5 jaar zeldzaam. Jaarlijkse controle van deze patiëntengroep na 5 jaar lijkt daarom geen gezondheidswinst op te leveren.

**Geen laag risico** Literatuur over de juiste follow-up van patiënten met schildkliercarcinoom die niet tot de laag-

risicogroep behoren, ontbreekt. Deze patiënten dienen een uitgebreider follow-upschema te krijgen. Bij de keuze van de diagnostiek en therapie voor deze patiëntengroep speelt het multidisciplinaire overleg een belangrijke rol.

#### RECIDIEF OF PERSISTERENDE ZIEKTE

Het percentage patiënten bij wie een locoregionaal recidief of afstandsmetastase ontstaat, is relatief hoog (15-35%). Deze complicaties kunnen meer dan 10 jaar na de initiële behandeling optreden; ongeveer de helft ervan wordt binnen 2 jaar ontdekt. De therapie van deze patiënten dient in het multidisciplinaire overleg te worden bepaald en kan bestaan uit chirurgie,  $^{131}\text{I}$ -therapie, uitwendige radiotherapie, embolisatietherapie, radiofrequente ablatie of een combinatie hiervan.

Doelgerichte ('targeted') systeemtherapie kan overwogen worden bij patiënten met  $^{131}\text{I}$ -refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom met een aanzienlijk tumorvolume en duidelijke tumorprogressie binnen 12 maanden volgens de 'Response evaluation criteria in solid tumours' (RECIST). De indicatie wordt gesteld in een referentiecentrum, omdat het essentieel is dat het effect van behandeling wordt afgewogen tegen de bijwerkingen. Bij deze patiëntengroep is vaak sprake van een langzaam vorderende ziekte en goede kwaliteit van leven. Op dit moment is alleen sorafenib geregistreerd voor deze indicatie.

#### ORGANISATIE VAN ZORG

De hedendaagse literatuur toont steeds duidelijker dat behandeling in multidisciplinaire teams de kwaliteit van zorg voor patiënten met maligne tumoren verbetert. Daarnaast is er meer wetenschappelijk bewijs dat centralisatie de kwaliteit van zorg voor patiënten met schildkliercarcinoom significant verhoogt. In de eerste versie van de richtlijn werd al gesproken over ziekenhuizen van level 1 en level 2, waarin het onderscheid vooral lag in het aantal schildklieroperaties dat per ziekenhuis werd uitgevoerd.

Het KWF-signaleringsrapport 'Kwaliteit van kankerzorg in Nederland: voortgang en blik op de toekomst' rapporteert dat er in 2010 nog in 87 centra in Nederland patiënten met schildklierkanker geopereerd werden (bron: [www.kwf.nl/over-kwf/Pages/kwaliteitvankankerzorg- vervolgstudie.aspx](http://www.kwf.nl/over-kwf/Pages/kwaliteitvankankerzorg- vervolgstudie.aspx)). De huidige normering, die is ingesteld door de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, is nu 20 schildklier- of bijschildklieroperaties per instituut per jaar. Patiënten met een zeldzame vorm van schildkliercarcinoom, dat wil zeggen: medullair of anaplastisch schildklierkanker, en de kleine groep kinderen met schildklierkanker dienen in een expertisecentrum te worden behandeld.

Op basis van regionale initiatieven vinden er op dit

moment geleidelijke verschuivingen plaats, die vanuit de beroepsverenigingen ondersteund worden en die weergegeven zijn in het normeringsrapport van de Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS) (zie [www.soncos.org](http://www.soncos.org)).

#### PATIËNTENPERSPECTIEF

Ondanks het feit dat schildklierkanker vaak een goede prognose heeft, kan de behandeling voor de patiënt invloed hebben op de kwaliteit van leven. De decentralisatie van de chirurgische behandeling met daardoor een hogere kans op meerdere operaties of reoperaties in het hoofd-halsgebied, de nadelige effecten van met name cumulatief hoge doses <sup>131</sup>I-therapie, bijvoorbeeld speekselklierschade, en de lange follow-upduur door de hormonale substitutie kunnen voor een patiënt echter een aanzienlijke afname in de kwaliteit van leven betekenen. Onderzoek in Nederland heeft aangetoond dat wanneer de informatievoorziening niet adequaat is, patiënten een slechtere kwaliteit van leven rapporteren en meer angstige en depressieve gevoelens hebben. Bovendien zijn er aanwijzingen dat patiënten die zijn behandeld voor schildkliercarcinoom op langere termijn een vergelijkbare of slechtere kwaliteit van leven hebben dan de alge-

mene bevolking. In de richtlijn staat dan ook dat aandacht voor de gevolgen van schildkliercarcinoom en de gevolgen van de behandeling op zowel korte als lange termijn essentieel is en dat de kwaliteit van leven niet direct gerelateerd is aan de ernst van de kankerprognose.

#### IMPLEMENTATIE

De richtlijn bespreekt ook de diagnostiek van de schildkliernodus en adviseert duidelijk om alleen bij aanvullende argumenten diagnostiek te verrichten bij patiënten met een incidentaloom. Daarom is deze richtlijn eveneens van belang voor de eerste lijn. Voor de behandeling van patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom zullen de kwaliteitseisen de komende jaren steeds duidelijker worden.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 15 juli 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A9413

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/A9413](http://WWW.NTVG.NL/A9413)**