

ZORG

Behandelen we goed gedifferentieerde schildklierkanker te agressief?

HEMITHYREOÏDECTOMIE VERSUS TOTALE THYREOÏDECTOMIE

Pim J. Bongers, Wouter P. Kluijfhout, Menno R. Vriens, Walter J. Mastboom en Martijn F. Lutke Holzik

Volgens recente literatuur is een hemithyreoïdectomie een veilig alternatief voor een totale thyreoïdectomie als behandeling van patiënten met goed gedifferentieerde schildklierkanker tot 4 cm diameter en een laag risico op recidief. Ruim 28% van de patiënten met goed gedifferentieerde schildklierkanker uit een Nederlands cohort zou volgens een nieuwe internationale richtlijn in aanmerking komen voor een hemithyreoïdectomie in plaats van de totale thyreoïdectomie die zij hebben ondergaan. Standaardisatie en hoge kwaliteit van pre- en postoperatieve diagnostiek is wel noodzakelijk om deze nieuwe richtlijn verantwoord te kunnen implementeren in de Nederlandse gezondheidszorg.

Een gezonde, 31-jarige vrouw had een zwelling aan de voorzijde van haar hals ontdekt en werd door haar huisarts verwezen naar de endocrinoloog. Zij was nooit blootgesteld aan radioactieve straling en er kwam geen schildklierkanker voor in de familie. Aanvullend onderzoek toonde niet-afwijkende waarden voor TSH, T₃ en T₄. Echografie toonde een linkszijdige, solitaire schildkliernodus van 3,3 cm zonder verdachte lymfeklieren in de hals. Fijne-naaldaspiratie van de nodus leverde cellen op die verdacht waren voor een folliculaire neoplasmie (Bethesda-klasse 4), met een maligniteitsrisico van ongeveer 25%.¹ Voor nadere diagnostiek werd de linker helft van de schildklier operatief verwijderd (hemithyreoïdectomie). Pathologisch onderzoek toonde een papillair schildkliercarcinoom met een diameter van 3,0 cm. De tumor was unifocaal, vertoonde geen vaso-invasieve groei, agressieve morfologie of doorgroei buiten de schildklier en er waren geen lymfekliermetastasen. Is het verantwoord om bij deze patiënte te volstaan met een hemithyreoïdectomie, of dient de gehele schildklier verwijderd te worden?

Conform de huidige Nederlandse richtlijn werd in een tweede operatie de achtergebleven schildklierhelft verwijderd. Dit werd gecompliceerd door hematoomvorming, waarvoor patiënte 2 dagen opgenomen bleef. Pathologisch onderzoek van het resectiepreparaat van de tweede operatie toonde geen afwijkingen. Na een jodiumarm dieet werd patiënte aanvullend behandeld met radioactief jodium. De postablatiescan was negatief voor restweefsel van de schildklier. Vanwege de complete resectie van de schildklier werd de patiënte levenslang afhankelijk van schildklierhormoonvervangende medicatie. Nu, 2 jaar later, zijn er geen aanwijzingen voor een recidief.

Deze casus gaat over een patiënte bij wie volgens Nederlandse standaard de gehele schildklier werd verwijderd (totale thyreoïdectomie) en die aanvullend behandeld werd met radioactief jodium. Volgens

Ziekenhuisgroep Twente, afd. Heelkunde, Almelo en Hengelo.

Drs. P.J. Bongers, arts-assistent heelkunde; dr. M.F. Lutke Holzik, chirurg.

Meander Medisch Centrum, afd. Heelkunde, Amersfoort.

Dr. W.P. Kluijfhout, arts-assistent heelkunde.

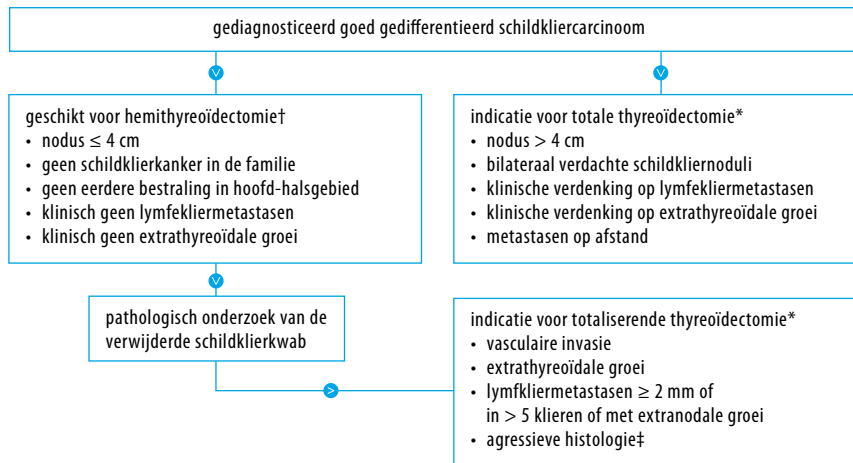
Universitair Medisch Centrum, afd. Heelkunde, Utrecht.

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

Medisch Spectrum Twente, afd. Heelkunde, Enschede.

Dr. W.J. Mastboom, chirurg.

Contactpersoon: drs. P.J. Bongers (pimbongers@gmail.com).



FIGUUR Behandelalgoritme voor goed gedifferentieerde schildklierkanker, afgeleid van de 'Guidelines for differentiated thyroid cancer' van de American Thyroid Association uit 2015.10 RAI = radioactief jodium.

* Met of zonder RAI.

† Andere overwegingen kunnen een rol spelen bij de keuze, zoals aanwezigheid van hyperthyroïdie, comorbiditeiten die een eventuele re-operatie belemmeren of de wens van de patiënt.

‡ Voorbeelden zijn 'hobnail'-, 'tall cell'- en 'columnar cell'-varianten.

recente internationale richtlijnen zou een minder agressieve behandeling echter aanvaardbaar zijn. Wereldwijd is de behandeling van patiënten met goed gedifferentieerde schildklierkanker in ontwikkeling. Het dogma van een maximale chirurgische resectie met nabehandeling maakt plaats voor een behandeling die gebaseerd is op een schatting van het patiënt-specifieke risico, met als doel zowel de oncologische als functionele uitkomsten te maximaliseren. In dit artikel plaatsen wij deze ontwikkelingen in het perspectief van de Nederlandse gezondheidszorg.

GOED GEDIFFERENTIEERDE SCHILDKLIERCANKER

Meer dan 90% van de schildklier maligniteiten is goed gedifferentieerd. Deze groep bestaat uit het papillair en het folliculair schildkliercarcinoom; beide hebben een goede prognose.² De zeldzame overige maligniteiten, waaronder het medullair en het anaplastisch schildkliercarcinoom, hebben een agressiever beloop en vereisen een andere behandeling, die wij hier niet bespreken. De incidentie van goed gedifferentieerde schildklierkanker is de laatste decennia sterk gestegen. Zo is in de Verenigde Staten het jaarlijkse aantal diagnoses verviervoudigd in de periode 1975-2014.³ Een van de oorzaken is de toename van beeldvormend onderzoek waarbij toevallig afwijkingen in de schildklier worden ontdekt.⁴ Eén studie voorspelt dat in 2019 het goed gedifferentieerd schildklierkanker de derde meest voorkomende maligni-

teit bij vrouwen in de Verenigde Staten zal zijn, met 2,4 miljard dollar aan totale kosten voor de gezondheidszorg.⁵ Met 613 nieuwe diagnoses in 2015 stijgt ook in Nederland de incidentie; toch blijft de mortaliteit gelijk.⁶ De behandeling van patiënten met schildklierkanker vereist samenwerking tussen huisarts, endocrinoloog, radioloog, patholoog, nucleair geneeskundige en chirurg. In Nederland bestaat de therapie voor goed gedifferentieerde schildkliercarcinomen die groter zijn dan 1 cm uit een totale thyreoïdectomie gevolgd door ablatie van eventueel resterende tumorcellen met radioactief jodium.⁷ Vaak wordt ter bevestiging van de diagnose eerst een helft van de schildklier (hemithyreoidectomie) verwijderd en bij aanwezigheid van maligniteit op een later tijdstip een totaliserende thyreoïdectomie uitgevoerd.

De fundamenten voor dit beleid zijn mede gelegd door een grote studie van de National Cancer Data Base in 2007.⁸ Bij 52.173 patiënten werd een significant betere overleving gezien na een totale thyreoïdectomie dan na een hemithyreoidectomie. De laatste jaren is er echter toenemend bewijs dat er bij een geselecteerde groep laagrisicopatiënten geen verschil is in ziektevrije overleving na een hemithyreoidectomie of totale thyreoïdectomie.⁹ Dit heeft geleid tot recente aanpassingen in toonaangevende internationale richtlijnen, waaronder richtlijn voor goed gedifferentieerde schildklierkanker bij volwassenen van de American Thyroid Association (ATA).¹⁰⁻¹²

Volgens deze richtlijn van de ATA komen patiënten met een maligniteit tot 4 cm diameter zonder hoogrisicokenmerken in aanmerking voor een hemithyreoidectomie in plaats van een totale thyreoidectomie met aanvullend radioactief jodium. De risicoschatting vindt plaats op basis van pre-, intra- en postoperatieve kenmerken volgens het algoritme dat in de figuur is weergegeven. Een beperktere behandeling heeft voordelen voor de patiënt en verlaagt mogelijk de kosten in de gezondheidszorg.¹³ Zo is er minder kans op letsel van de stembandzenuw, een lager risico op het ontwikkelen van hypocalciëmie, potentieel behoud van de eigen schildklierfunctie en zijn er geen bijwerkingen van het radioactieve jodium.¹⁴⁻¹⁶ Een mogelijk nadeel van een hemithyreoidectomie als definitieve behandeling zou kunnen zijn dat de patiënt onzekerheid en angst ervaart voor schildklierkanker in de achtergebleven schildklierkwab.

Wij hebben onderzocht wat de impact zou zijn wanneer de nieuwe ATA-richtlijn in Nederland wordt overgenomen. Dit hebben wij gedaan door in een regionaal cohort te analyseren hoeveel patiënten met goed gedifferentieerd schildklierkanker volgens de nieuwe ATA-richtlijn adequaat behandeld zouden zijn met een hemithyreoidectomie.

REGIONALE ANALYSE

De casus aan het begin van dit artikel is er één uit een cohort van 60 volwassen patiënten met goed gedifferentieerde schildklierkanker die vanaf 2013 behandeld zijn in 3 Oost-Nederlandse ziekenhuizen. Deze ziekenhuizen zijn samen verantwoordelijk voor de volledige zorg voor patiënten met goed gedifferentieerde schildklierkanker in een gebied met ongeveer één miljoen inwoners. Zoals weergegeven in de tabel hadden de patiënten een gemiddelde leeftijd van 53 jaar en was 68,3% vrouw. Van 8 patiënten waren onvoldoende gegevens beschikbaar voor een volledige risicoschatting volgens de ATA-richtlijn (zie de figuur). Voorbeelden zijn het niet rapporteren van contralaterale noduli in het echografieverslag, of het niet rapporteren van angio-invasieve groei en van de grootste diameter van lymfekliermetastasen in het pathologieverslag.

Volgens de ATA-richtlijn zou bij 17 patiënten een hemithyreoidectomie een aanvaardbaar alternatief geweest zijn voor de uitgevoerde totale thyreoidectomie en behandeling met radioactief jodium. Dit betekent dat bij 28,3% van alle patiënten die waren behandeld voor goed gedifferentieerde schildklierkanker de morbiditeit en de zorgkosten mogelijk lager hadden kunnen zijn als zij een hemithyreoidectomie als definitieve behandeling hadden ondergaan.

TABEL Patiëntkarakteristieken van een cohort patiënten die werden behandeld voor goed gedifferentieerd schildklierkanker

kenmerk	n (%) [*]
aantal patiënten	60
leeftijd; gemiddeld in jaren (uitersten)	53 (26-79)
vrouw	41 (68,3)
totale opnameduur; gemiddeld aantal nachten (uitersten)	2,67 (0-10)
type schildklier carcinoom	
papillair carcinoom	32 (53,3)
folliculair carcinoom	11 (18,3)
folliculaire variant van papillair carcinoom	17 (28,3)
behandeling	
• hemithyreoidectomie	15 (25,0)
• hemi- + totaliserende thyreoidectomie met of zonder radioactief jodium	32 (53,3)
totale thyreoidectomie met of zonder radioactief jodium	13 (21,7)
tumorstadium (TNM)	
T-stadium	
Ia	11 (18,3)
Ib	13 (21,7)
II	15 (25,0)
III	16 (26,7)
IV	5 (8,3)
N-stadium	
0/X	42 (70,0)
Ia	10 (16,7)
Ib	8 (13,3)
M-stadium	
0/X	59 (98,3)
I	1 (1,7)

* Tenzij anders vermeld.

BESCHOUWING

Met dit cohortonderzoek hebben we geprobeerd de wereldwijde ontwikkelingen in de behandeling van goed gedifferentieerde schildklierkanker in het perspectief van de Nederlandse patiëntenzorg te plaatsen. Zoals gezegd zou 28,3% van de patiënten uit ons cohort in aanmerking zijn gekomen voor een hemithyreoidectomie volgens de nieuwe ATA-richtlijn, met mogelijke voordelen voor zowel de patiënt als de gezondheidszorg. In de discussie over herziening van het nationale behandelbeleid bij goed gedifferentieerde schildklierkanker met laag risico op een recidief zijn er echter meerdere factoren die meegenomen moeten worden.

De behandeling wordt voorafgegaan door een complex diagnostisch traject waar echografie en fijne-naaldaspiratie van de schildklierafwijking onderdeel van uitma-

ken. Bij een onzekere uitslag van de fijne-naaldaspiratie wordt een diagnostische hemithyreïdectomie uitgevoerd. Door echografie van hoge kwaliteit en strikte naleving van echografische criteria voor aanvullende diagnostiek met fijne-naaldaspiratie kan het aantal onzekere uitslagen van de fijne-naaldaspiratie omlaag gebracht worden; secundair hieraan zal het aantal diagnostische hemithyreïdectomieën dalen. Daarnaast wordt momenteel in een Nederlandse trial onderzocht of PET-CT het aantal diagnostische hemithyreïdectomieën op een kosteneffectieve wijze kan verminderen.¹⁷ Moleculaire testen op de aanwezigheid van bijvoorbeeld *BRAF*-, *RAS*- of *TERT*-mutaties en *RET/PTC*-translocaties kunnen bijdragen aan de verbetering van zowel preoperatieve diagnostiek van schildkliernoduli als de risicostratificatie van schildklierkanker.

In de hedendaagse gezondheidszorg wordt de patiënt zo compleet mogelijk geïnformeerd over de verschillende behandelopties, om vervolgens in overleg een weloverwogen behandelkeuze te maken. Dit principe staat bekend als 'shared decision making'. Goed gedifferentieerde schildklierkanker tot 4 cm zonder relevante voorgeschiedenis en klinische verdenking op contralaterale maligniteit, extrathyreïdale groei of metastasen, kan volgens de huidige literatuur adequaat behandeld worden met een hemithyreïdectomie. Toch kunnen bezorgdheid van de patiënt voor de aanwezigheid van ziekte in de achtergebleven schildklierkwab of de belasting van langdurige controles na een hemithyreïdectomie redenen zijn om te kiezen voor een totale thyreoïdectomie als behandeling van schildklierkanker met een laag risico op een recidief.

Traditioneel wordt als argument voor een totale thyreoïdectomie aangevoerd dat de thyreoglobulineconcentratie in serum na deze ingreep een betrouwbare tumormarker is voor een recidief. Thyreoglobuline is de precursor van schildklierhormoon (thyroxine). Omdat na een hemithyreïdectomie nog schildklierweefsel in het lichaam aanwezig is dat thyreoglobuline produceert, werd voorheen aangenomen dat de thyreoglobulineconcentratie in serum na deze ingreep een onbetrouwbare marker was. Technologische ontwikkelingen van thyreoglobuline-assays maken het nu echter mogelijk om aan de hand van trends in opeenvolgende thyreoglobuline-metingen betrouwbaar en vroegtijdig een recidief te voorspellen bij patiënten die een hemithyreïdectomie hebben ondergaan.¹⁸

De duur van de follow-up blijft een dilemma dat niet vol-

ledig opgehelderd wordt door de nieuwe internationale richtlijnen. Recidieven, zowel locoregionaal als in de vorm van metastasen op afstand, kunnen 10 jaar na de operatie nog optreden.¹⁹ Dit is een argument om patiënten langdurig te vervolgen met echografie van de hals en bepaling van thyreoglobuline in serum, zowel na hemi- als na totale thyreoïdectomie.

TERUG NAAR DE CASUS

Bij de patiënte aan het begin van dit artikel betrof het een carcinoom dat kleiner was dan 4 cm zonder hoogrisico-kenmerken. Na pathologisch onderzoek van de verwijderde schildklierkwab was volgens de huidige ATA-richtlijn geen verdere behandeling noodzakelijk (zie de figuur). Het advies zou zijn om de patiënte langdurig periodiek te controleren met echografie van de hals en bepaling van thyreoglobuline in het serum.¹⁰

LAAT DE DISCUSSIE BEGINNEN

Terughoudend zijn in de chirurgische behandeling van patiënten met laagrisicoschildklierkanker kan alleen als de risicoschatting verantwoord gemaakt wordt. Echografisch en pathologisch onderzoek hebben hierin een prominente rol. Daarom is standaardisatie en kwaliteitswaarborging van deze onderdelen van belang. Hogere kwaliteit gaat veelal samen met vergroting van expertise, bijvoorbeeld door centralisatie van de zorg. Centralisatie en het invoeren van kwaliteitsnormen voor zowel diagnostiek als behandeling is in overeenstemming met aanbevelingen uit het recente signaleringsrapport dat het KWF heeft uitgegeven.²⁰

In navolging van de aangepaste internationale richtlijnen, maar ook rekening houdend met de kenmerken van onze gezondheidszorg, willen we graag een discussie starten om het landelijk beleid bij goed gedifferentieerde schildklierkanker te optimaliseren. Onzes inziens kan bij geselecteerde laagrisicopatiënten met schildklierkanker een hemithyreïdectomie overwogen worden als aanvaardbaar alternatief voor een totale thyreoïdectomie met radioactief jodium.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 9 augustus 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1852

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1852**

LITERATUUR

- 1 Bongiiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012;56:333-9.
- 2 Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet.* 2003;361(9356):501-511.
- 3 Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140:317-22.
- 4 Brito J, Morris J, Montori V. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ.* 2013;347.
- 5 Aschebrook-Kilfoy B, Schechter RB, Shih YC, et al. The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:1252-9.
- 6 Integraal Kankercentrum Nederland. www.cijfersoverkanker.nl, geraadpleegd op 1 februari 2017.
- 7 Werkgroep richtlijn schildkliercarcinoom. Landelijke richtlijn Schildkliercarcinoom versie 2.0. Integraal Kankercentrum Nederland; 2015.
- 8 Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007;246:375-81.
- 9 Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg.* 2014;260:601-5.
- 10 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.
- 11 Watkinson JC; British Thyroid Association. The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults. *Nucl Med Commun.* 2004;25:897-900.
- 12 Takami H, Ito Y, Okamoto T, Onoda N, Noguchi H, Yoshida A. Revisiting the guidelines issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: a gradual move towards consensus between Japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2014;38:2002-10.
- 13 Lang BH, Wong CKH. Lobectomy is a more cost-effective option than total thyroidectomy for 1 to 4 cm papillary thyroid carcinoma that do not possess clinically recognizable high-risk features. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3641-52.
- 14 Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:3844-52.
- 15 Walter MA, Turtzsch CP, Schindler C, Minnig P, Müller-Brand J, Müller B. The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med.* 2007;48:1620-5.
- 16 Kandil E, Krishnan B, Noureldine SI, Yao L, Tufano RP. Hemithyroidectomy: a meta-analysis of postoperative need for hormone replacement and complications. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2013;75:6-17.
- 17 De Koster EJ. FDG-PET/CT bij schildkliernodi na onzekere cytologie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2015;159:A9888.
- 18 Kashat L, Orlov S, Orlov D, Assi J, Salari F, Walfish PG. Serial post-surgical stimulated and unstimulated highly sensitive thyroglobulin measurements in low- and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma patients not receiving radioactive iodine. *Endocrine.* 2016;54:460-6.
- 19 Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg.* 2014;38:68-79.
- 20 Signaleringscommissie Kanker. Kwaliteit van kankerzorg in Nederland: voortgang en blik op de toekomst. Bijlage C. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland; 2014.