

Schildklier carcinoom

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat er bij patiënten, zowel bij mannen als bij vrouwen, met FAP geen indicatie voor surveillance op schildklier carcinoom bestaat, ook niet bij personen met een eerste- of tweedegraads familielid met schildklier carcinoom.

Literatuurbespreking:

Inleiding

Een van de extra-intestinale aandoeningen die bij familiale adenomateuze polyposis (FAP) wordt beschreven is het schildklier carcinoom. De literatuur betreft veelal kleine en retrospectieve studies. Zeer wisselende prevalenties worden genoemd, variërend van 0.4% tot 11.8% en relatieve risico's tot 160, waarbij met name vrouwen met FAP een verhoogd risico op schildklier carcinoom lijken te hebben [Giardello 1993 [619](#), Plail 1987 [620](#), Hizawa 1997 [622](#), Perrier 1998 [623](#), Truta 2003 [624](#), Van der Linde 1998 [625](#), Herraiz 2007 [626](#), Steinhagen 2012 [647](#), Bulow 1988 [628](#)]. Omdat het voornamelijk retrospectieve studies betreft waarin geen sprake was van routinematige screening van FAP-patiënten op schildklier carcinoom, is de bewijsvoering lastig te interpreteren. Er zijn slechts twee studies waarin kleine aantallen patiënten met FAP middels schildklierechografie op schildklier carcinoom werden gescreend. Hierin werden opvallende prevalenties van respectievelijk 2.6% (5/192 FAP patiënten) en 11.8% (6/51 FAP patiënten) gevonden [Herraiz 2007 [626](#), Jarrar 2011 [629](#)]. Deze hoge percentages zouden wellicht kunnen duiden op subklinische vormen van schildklier carcinoom, aangezien retrospectieve studies in het algemeen veel lagere prevalenties noemen. Dit vermoeden wordt versterkt door het grotendeels indolente karakter van schildklier carcinoom bij FAP [Herraiz 2007 [626](#), Ito 2011 [630](#), Tomoda 2004 [631](#)]. Wellicht dat dergelijke percentages ook zouden worden gevonden als een gezonde populatie op schildklier carcinoom zou worden gescreend.

Over de prevalentie van schildkliercarcinoom bij andere vormen van adenomateuze polyposis is weinig bekend. In een Europees cohort van 276 patiënten met MYH-associated polyposis coli (MAP) werd in een retrospectieve studie slechts één patiënt met een schildkliercarcinoom gevonden. Hierbij dient vermeld te worden dat de patiënten in dit cohort vermoedelijk niet standaard werden gescreend op schildkliercarcinoom [Vogt 2009 [632](#)]. Behoudens enkele andere case reports is er weinig onderzoek gedaan naar schildkliercarcinoom bij andere vormen van adenomateuze polyposis. Onderstaande is dan ook alleen gebaseerd op studies bij FAP patiënten en deze betreffen meestal kleine aantallen FAP patiënten.

Klinisch-pathologische kenmerken

Schildkliercarcinomen bij FAP zijn vaak bilateraal en multifocaal of multicentrisch [Perrier 1998 [623](#), Truta 2003 [624](#), Herraiz 2007 [626](#), Bulow 1988 [628](#), Jarrar 2011 [629](#), Ito 2011 [630](#), Cetta 1998 [633](#), Chong 2013 [634](#)]. Histologisch gaat het hierbij veelal om een '*cribriform-morular*' variant van het papillair schildkliercarcinoom [Perrier 1998 [623](#), Herraiz 2007 [626](#), Tomoda 2004 [631](#), Harach 2003 [635](#), Cameselle-Teijeiro 1999 [636](#)]. Dit type is zeldzaam en betreft < 1 op de 500 papillaire schildkliercarcinomen, terwijl het een ruime meerderheid van de gevallen van schildkliercarcinoom bij FAP lijkt in te nemen [Tomoda 2004 [631](#)]. De precieze prognose van dit type schildkliercarcinoom is onbekend, maar in het algemeen lijkt er sprake te zijn van een indolent beloop [Herraiz 2007 [626](#), Ito 2011 [630](#), Tomoda 2004 [631](#)]. Extra-thyroïdale uitbreiding en lymfekliermetastasering worden weinig beschreven en uit verschillende studies komt naar voren dat slechts enkele personen zijn overleden aan de gevolgen van dit type schildkliercarcinoom [Perrier 1998 [623](#), Levy 2014 [637](#), Fenton 2001 [638](#)].

Risicofactoren

Met name vrouwelijke patiënten met FAP lijken een verhoogd risico op schildkliercarcinoom te hebben, waarbij relatieve risico's tot 160 worden genoemd [Giardello 1993 [619](#), Plail 1987 [620](#), Perrier 1998 [623](#), Van der Linde 1998 [625](#), Herraiz 2007 [626](#), Steinhagen 2012 [627](#), Iwama 1993 [639](#), Cetta 2000 [640](#), Kennedy 2014 [641](#)]. Dit verhoogde risico wordt bevestigd in één van de twee prospectieve studies, waarin alle zes patiënten met schildkliercarcinoom vrouw waren [Herraiz 2007 [626](#)]. De andere prospectieve studie laat een minder evident verhoogd risico zien voor vrouwen (drie van de vijf patiënten waren vrouw) [Jarrar 2011 [629](#)].

Schildkliercarcinoom wordt bij patiënten met FAP veelal gediagnosticeerd tussen de 20 en 30 jaar, maar is ook bij oudere (tot 66 jaar) en jongere (vanaf 15 jaar) patiënten beschreven [Giardello 1993 [619](#), Perrier 1998 [623](#), Truta 2003 [624](#), Van der Linde 1998 [625](#), Herraiz 2007 [626](#), Steinhagen 2012 [627](#), Jarrar 2011 [629](#), Cetta 2000 [640](#), Kennedy 2014 [641](#)]. In de twee prospectieve studies waren de gemiddelde leeftijden resp. 33 (range 18-51) jaar en 44 (range 35-60) jaar [Herraiz 2007 [626](#), Jarrar 2011 [629](#)]. Deze hogere gemiddelde leeftijd in laatstgenoemde studie kan deels verklaard worden door een hogere gemiddelde leeftijd van de patiënten die screening ondergingen.

In een studie wordt congenitale hypertrofie van het retinale pigment epitheel (CHRPE) als een mogelijke risicofactor voor schildkliercarcinoom bij FAP genoemd, evenals mutaties gelokaliseerd in de 5'-kant van exon 15 [Cetta 2000 [640](#)].

Het is niet duidelijk of patiënten met FAP met een eerste- of tweedegraads familielid met schildkliercarcinoom en FAP een verhoogd risico hebben op schildkliercarcinoom. Familiair voorkomen van deze aandoening binnen FAP-families werd in enkele case reports beschreven [Soravia 1999 [642](#), Civitelli 1996 [643](#), Delamarre 1988 [644](#), Kashiwagi 1996 [645](#), Kameyama 2001 [646](#)]. In één kleine prospectieve studie waren vier van de zes patiënten met schildkliercarcinoom verwant aan elkaar (tweedegraads familieleden), terwijl in een andere grotere prospectieve studie geen van de vijf patiënten met schildkliercarcinoom verwant waren aan elkaar [Herraiz 2007 [626](#), Jarrar 2011 [629](#)].

Diagnostiek

Lichamelijk onderzoek lijkt op basis van beperkte literatuur geen betrouwbare methode om schildklierafwijkingen op te sporen [Hizawa 1997 [622](#), Herraiz 2007 [626](#), Jarrar 2011 [629](#)]. Echografie van de schildklier zou een betere methode kunnen zijn om schildkliercarcinoom te detecteren. Men dient er echter wel bedacht op te zijn dat afwijkingen met een echografisch benigne aspect (zoals kleine noduli) toch maligne kunnen blijken [Herraiz 2007 [626](#), Chong 2013 [634](#)].

Behandeling

De behandeling van schildkliercarcinoom bij FAP valt buiten het kader van deze richtlijn. In verschillende

studies wordt als primaire behandeling veelal een totale of unilaterale thyreoïdectomie verricht [Herraiz 2007 [626](#), Ito 2011 [630](#), Tomoda 2004 [631](#), Kennedy 2014 [641](#)]. Na behandeling zijn er in het algemeen weinig recidieven [Van der Linde 1998 [625](#), Herraiz 2007 [626](#)].

Screeningsadviezen

Er zijn geen eenduidige adviezen over het al dan niet screenen op schildklierafwijkingen bij patiënten met FAP [Hizawa 1997, Van der Linde 1998 [625](#), Herraiz 2007 [626](#), Cetta 1998 [633](#), Iwama 1993 [639](#)]. Ook de screeningsmethoden variëren tussen lichamelijk onderzoek en echografie [Plail 1987 [620](#), Herraiz 2007 [626](#)].

Benigne afwijkingen

Naast schildklier carcinoemen worden ook benigne schildklierafwijkingen veelvuldig gevonden bij patiënten met FAP, met een prevalentie variërend tussen 9.1% en 38% [Herraiz 2007 [626](#), Steinhagen 2012 [627](#), Jarrar 2011 [629](#)]. De klinische relevantie van deze benigne schildkliernoduli is niet bekend, maar ze vergen wel extra diagnostiek en follow-up.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met FAP een verhoogd risico op schildklier carcinoom hebben. Jarrar 2011 [629](#), Herraiz 2007 [626](#)

Er zijn aanwijzingen dat vrouwen met FAP een groter risico op schildklier carcinoom hebben dan mannen met FAP.

Truta 2003 [624](#), Bülow 1997 [621](#), Herraiz 2007 [626](#)

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat patiënten met FAP met een eerste- of tweedegraads familielid met schildklier carcinoom een evident verhoogd risico hebben op schildklier carcinoom.

Overwegingen:

Schildklier carcinoom lijkt vaker voor te komen bij FAP, maar blijft zeer zeldzaam. Verder zijn er geen prospectieve studies die surveillance strategieën hebben vergeleken. Zowel lichamelijk onderzoek als echografie hebben nadelen en er is voornamelijk dan ook geen ideale screeningsmethode. Er is dus geen duidelijke indicatie voor screening op schildklier carcinoom.

Voor personen met een eerste- of tweedegraads familielid met schildklier carcinoom is evenmin bewijs dat zij een duidelijk verhoogd risico hebben. De werkgroep is van mening dat ook deze situatie voornamelijk geen indicatie is voor screening op schildklier carcinoom. Meer onderzoek is nodig. Toekomstige prospectieve studies zullen moeten uitwijzen in hoeverre het risico op schildklier carcinoom bij patiënten met FAP verhoogd is en wat vervolgens specifieke risicofactoren zijn (geslacht, mutatie, leeftijd, familiair voorkomen van schildklier carcinoom). De meest geschikte diagnostische methode dient tevens te worden onderzocht, omdat lichamelijk onderzoek en echografie geen volledige zekerheid over het bestaan van een schildkliermaligniteit kunnen geven. Informatie over het natuurlijk beloop van deze ziekte, de voordelen van een vroege detectie en kosteneffectiviteit spelen eveneens een rol.