

Endocrinologische oncologie

ONCOLOGISCH CENTRUM

ONCOLOGISCH HANDBOEK DEEL 3 – HOOFDSTUK 2



Inhoud

1. Samenstelling tumorwerkgroep endocrinologische oncologie	3
2. Schildkliercarcinomen	4
2.1. Stagering van schildkliercarcinomen	4
2.2. Therapeutisch beleid bij schildkliercarcinomen	6
2.2.1. Heelkunde	6
2.2.2. Radiojoodbehandeling	6
2.2.3. Aanvullende behandelingen	8
2.3. Follow-up van schildkliercarcinomen	8
2.4. Beleid bij medullair schildkliercarcinoom	8
2.4.1. Heelkunde	9
2.4.2. Aanvullende behandelingen	11
2.5. Referenties	12
3. Bijnier	13
3.1. Stagering van bijniercarcinomen	13
3.2. Bijnierincidentaaloorm	13
3.2.1. Differentiaaldiagnose	13
3.2.2. Therapeutisch beleid	14
3.3. Maligne feochromocytoom (adrenaal/extra-adrenaal)	14
3.3.1. Therapeutisch beleid	14
3.4. Bijniercortex-Carcinoma	15
3.4.1. Therapeutisch beleid	15
3.5. Referenties	15

1. Samenstelling tumorwerkgroep

De deelnemers aan de MOC Endocrinologische Oncologie noch het UZ-Gent kunnen op enige wijze verantwoordelijk worden gesteld bij gebruik van dit protocol buiten het UZ-Gent.

Endocrinologie

Prof. dr. Jean-Marc Kaufman

Prof. dr. Bruno Lapauw

Prof. dr. Guy T'Sjoen

Endocrinologie Kinderen

Prof. dr. Martine Cools

Hoofd-, hals en maxillofaciale heelkunde

Prof. dr. Hubert Vermeersch

Dr. Wouter Huvenne

Neurochirurgie

Dr. Frank Dewaele

Neus-, keel- en oorheelkunde

Prof. dr. Thibault Van Zele

Algemene en hepatobiliaire heelkunde

Prof. dr. Frederik Berrevoet

Thoracale en vasculaire heelkunde

Dr. Karen Randon

Dr. Liesbet Desender

Medische Oncologie

Dr. Vibeke Kruse

Nucleaire geneeskunde

Prof. dr. Ingeborg Goethals

Prof. dr. Boudewijn Brans

Radiotherapie

Prof. dr. Tom Boterberg

Interventionele radiologie

Dr. Frans Van Den Bergh

Pathologische anatomie

Prof. dr. Marleen Praet

Prof. dr. Jo Van Dorpe

Klinische biologie

Dr. Tom Fiers

Medische genetica

Prof. dr. Bruce Poppe

2. Schildklier carcinoomen

Voor de diagnostiek van schildklierletsels, behandeling en opvolging van gedifferentieerde schildklier carcinoom wordt het beleid gebaseerd op de herziene ATA Management Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer (Haugen *et al.*, Thyroid 2016). Voor aanpak en behandeling van medullair schildklier carcinoom gebeurt dit a.h.v. de herziene ATA Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma (Wells *et al.*, Thyroid 2015)

Preoperatief dient onderscheid gemaakt te worden of potentieel verdachte letsels geen medullair schildklier carcinoom betreffen a.h.v. calcitonine dosage gezien dit een andere heelkundige aanpak betreft (profylactische centrale halsklieruitruiming + screening naar concomitant feochromocytoom en primaire hyperparathyreoïdie i.k.v. MEN2 syndroom). Tevens dient voorafgaand elke heelkundige ingreep voor een verdacht schildklierletsel gescreend te worden naar lokale lymfekliermetastasen d.m.v. echografie (in overleg met behandelend endocrinoloog). Algemeen is totale thyroïdectomie (al dan niet met klieruitruiming) de voorkeursaanpak voor verdachte schildklierletsels, in functie van cytologische resultaten kan in overleg met de patiënt en behandelend arts een hemithyroïdectomie overwogen worden die i.g.v. anatoompathologische bevestiging van de maligniteit dan in tweede tijd vervolledigd kan worden. Dit gebeurt bij voorkeur binnen 8 dagen na initiële ingreep; indien deze termijn vestreken is, dient eerst het individuele risico/baten-profiel van een heringreep voor de patiënt geëvalueerd te worden.

Gezien het belang van adjuvante radiojoodbehandeling voor gedifferentieerd schildklier carcinoom dient het gebruik van joodhoudende contrastmiddelen rondom de periode van ingreep vermeden te worden! (geldt niet voor medullair schildklier carcinoom). Postoperatief dient i.g.v. goed gedifferentieerd schildklier carcinoom (folliculair dan wel papillair schildklier carcinoom), afgewacht te worden met opstarten van schildklierhormoon substitutiebehandeling tot het definitieve anatoompathologisch verslag, dit met oog op eventueel aanvullende radiojoodbehandeling.

Postoperatieve staging van patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom dient te gebeuren a.h.v. de AJCC 7th TNM classificatie.

2.1. Staging van schildklier carcinoomen

Tabel 1: parameters voor staging van de primaire tumor

T	Uitgebreidheid.v.d..primaire.tumor
N	Af-.of.aanwezigheid.en.de.uitgebreidheid.van regional lymfekliermetastasen
M	Af-.of.aanwezigheid.van.metastasen.op.afstand

De staging vóór de behandeling wordt de klinische classificatie genoemd en wordt aangeduid met cTNM. De post-chirurgische, pathologische staging wordt aangeduid met pTNM. Per parameter wordt een omschrijving gedefinieerd (tabel 2):

Tabel 2: definiëring van TNM-parameters

Primaire tumor (T)	
Tx	Niet evalueerbaar
T0	Geen bewijs van primaire tumor
T1a	Tumor ≤ 1 cm, geen extrathyroïdale uitbreiding
T1b	Tumor ≥ 1 cm maar ≤ 2 cm, geen extrathyroïdale uitbreiding
T2	Tumor ≥ 2 cm maar ≤ 4 cm, geen extrathyroïdale uitbreiding
T3	Tumor ≥ 4 cm intrathyroïdaal of tumor van gelijk welke grootte maar met beperkte extrathyroïdale uitbreiding (vb. ingroei in musculus sternocleidomastoideus of perithyroïdaal zacht weefsel)
T4a	Tumor van gelijk welke grootte, uitbreidend doorheen schildklierkapsel met invasie van subcutaan weefsel, larynx, slokdarm, trachea of nervus laryngeus recurrens
T4b	Tumor met uitbreiding in prevertebrale fascia of omheen arteria carotis of mediastinale vaten
Lymfonodi (N)	
Nx	Niet evalueerbaar
N0	Geen metastastische lymfeklieren

N1a	Metastatische lymfeklieren beperkt tot regio VI (pretracheaal, paratracheaal en prelaryngeaal)
N1b	Metastatische lymfeklieren uni-, bi- of contralateraal in regio I, II, III, IV of V cervicaal, or retropharyngeaal of mediastinaal (regio VII)
Metastasen (M)	
Mx	Niet evalueerbaar
M0	Geen metastasen op afstand
M1	Metastasen op afstand

Tabel 3: Stadia

Stage	T	N	M
Leeftijd < 45 jaar bij diagnose			
I	Any	Any	0
II	Any	Any	1
Leeftijd ≥ 45 jaar bij diagnose			
I	1a	0	0
	1b	0	0
II	2	0	0
III	1a	1a	0
	1b	1a	0
	2	1A	0
	3	0	0
	3	1a	0
IVa	1a	1b	0
	1b	1b	0
	2	1b	0
	3	1b	0
	4a	0	0
	4a	1a	0
	4a	1b	0
IVb	4b	Any	0
IVc	Any	Any	1

Tabel 4: Opmerkingen

Alle anaplastische carcinoma			
T4, T4a	intrathyroïdaal (chirurgisch reseceerbaar)		
T4b	extra-thyroïdale uitbreiding (inoperabel)		
Medullair schildkliercarcinoom			
Stage	T	N	M
I	1	0	0
II	2-4	0	0
III	Any	1	0
IV	Any	Any	1

Aan de hand van deze staging, samen met o.a. histopathologische eigenschappen en patiëntkarakteristieken, wordt het risico op herval of persisterende ziekte ingeschat. Aan de hand hiervan wordt vervolgens het postoperatieve beleid (adjuvante radiojoodablatie of –behandeling, schildklierhormoon suppressie therapie en opvolging) voor een gedifferentieerd schildklier carcinoom bepaald. Concreet worden drie risicoklassen weerhouden:

Figuur 1

TABLE 11. ATA 2009 RISK STRATIFICATION SYSTEM WITH PROPOSED MODIFICATIONS	
ATA low risk	Papillary thyroid cancer (with all of the following): • No local or distant metastases; • All macroscopic tumor has been resected • No tumor invasion of loco-regional tissues or structures • The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) • If ^{131}I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan • No vascular invasion • Clinical N0 or ≤ 5 pathologic N1 micrometastases (<0.2 cm in largest dimension)^a Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer^a Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion^a Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)^a
ATA intermediate risk	Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) Papillary thyroid cancer with vascular invasion Clinical N1 or >5 pathologic N1 with all involved lymph nodes <3 cm in largest dimension^a Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)^a
ATA high risk	Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE) Incomplete tumor resection Distant metastases Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥ 3 cm in largest dimension^a Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)^a

2.2. Therapeutisch beleid bij schildkliercarcinomen

2.2.1. Heelkunde

Heelkunde onder vorm van een totale thyroïdectomie is steeds de eerste stap in de behandeling. Het al dan niet verwijderen van lymfeklieren hangt af van de uitgebreidheid van de tumor en klinisch vermoeden van lymfekliermetastasering. Preoperatief dient men bij patiënten verdacht voor maligniteit steeds een echografie van de centrale en laterale halsregio's verrichten, teneinde eventueel verdachte lymfeklieren te visualiseren. Een fijnnenaal aspiratie met cytologisch nazicht kan overwogen worden. Bij klinisch uitgebreide ziekte dient de beeldvorming aangevuld te worden (MRI, CT +/- contrast) voor visualisatie van dieper gelegen regio's. In geval een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom pas postoperatief wordt gediagnosticeerd, dan geniet herinterventie met totale thyroïdectomie binnen de 8 dagen de voorkeur. Mocht de periode van 8 dagen verstreken zijn, dan dient het individueel risicoprofiel van de patiënt beoordeeld te worden.

Bij vermoeden of pathologisch bewijs van de aanwezigheid van een medullair schildkliercarcinoom dient steeds een profylactische halsuitruiming te gebeuren. Minimaal dient een uitruiming van regio IV te gebeuren, met uitruiming van de laterale compartimenten op geleide van beeldvorming en kliniek. Specifieke heelkunde bij familiale vormen van schildkliercarcinoom (MEN, FMTC,...) dient in multidisciplinair overleg beslist te worden en is afhankelijk van de mutatie binnen de familie.

2.2.2. Radiojoodbehandeling

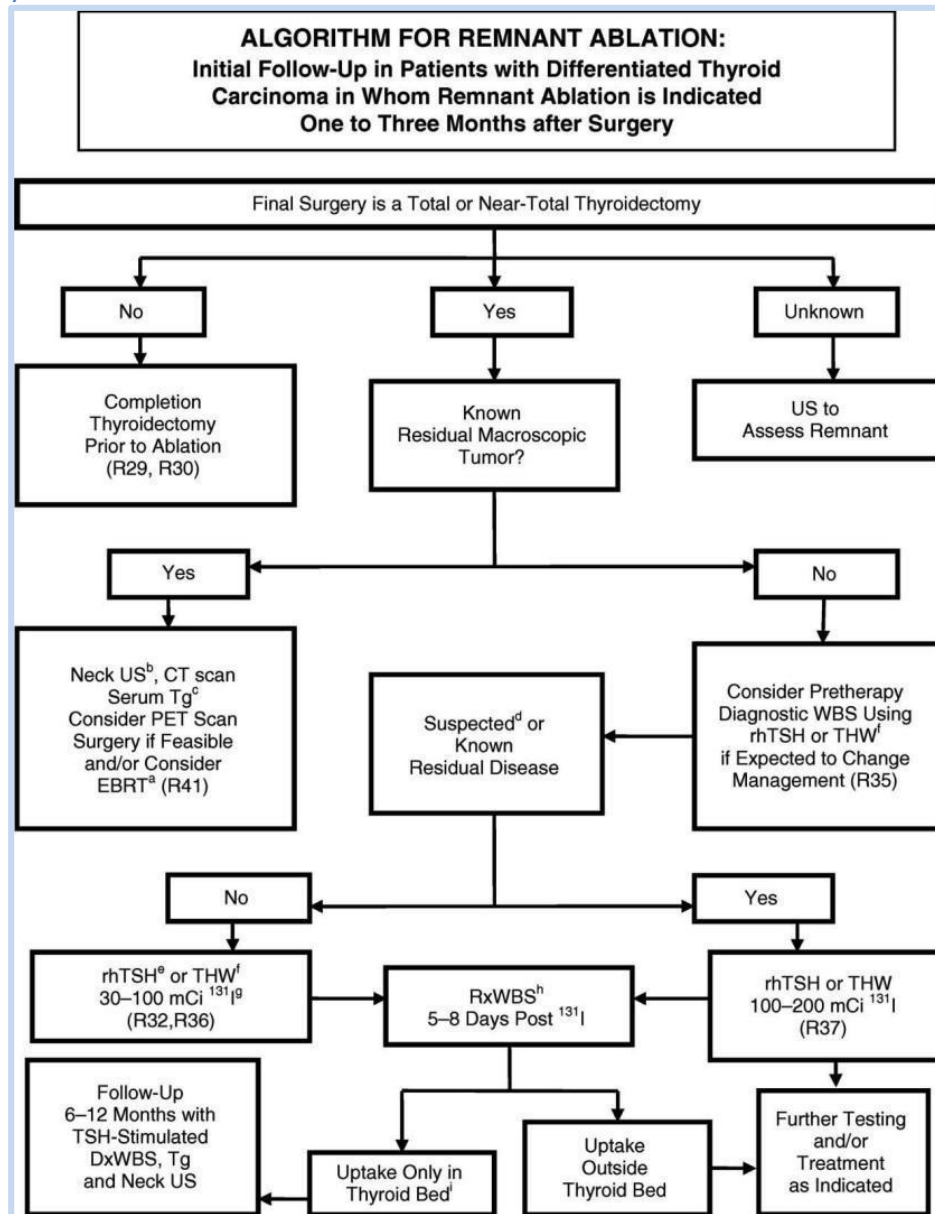
Aanvullend is een behandeling met ablatieve dosis radiojood aangewezen bij papillaire of folliculaire tumoren tenzij er gunstige prognostische factoren aanwezig zijn zoals:

- tumorgrootte <1 cm;
- mannen <40 j en vrouwen <50 j; geen voorgeschiedenis van lokale radiotherapie
- geen tumorkapseldoorbraak of metastatische lymfonodi;
- geen metastasen op afstand;
- geen Hürthlecel tumor of andere negatief prognostische histopathologische kenmerken;
- ondetecteerbaar thyreoglobuline postoperatief

Bij afwezigheid van metastasen op afstand en laag risico wordt een ablatieve activiteit van 30 mCi radiojood

toegediend. Het gebruik van recombinant humaan TSH (rhTSH (Thyrogen®)) bij therapeutisch gebruik en ablatie van laag-risico schildklier carcinoemen is evenwaardig aan ablatie onder withdrawal van schildklierhormoon, en geniet mogelijk zelfs de voorkeur bij bepaalde patiënten (met name de fragiele oudere). Bij recidieven, metastasen op afstand of hoog risico patiënten zullen we de voorkeur geven aan hogere activiteiten (100-200 mCi) en therapie na schildklierhormoon onttrekking. De richtlijn tot het gebruik van radiojodium van de American Thyroid Association is weergegeven in figuur 2 en tabel 5.

Figuur 2: Richtlijn voor ablatie na thyroïdectomie (rhTSH: recombinant human TSH (Thyrogen R), THW: Thyroid hormone withdrawal)



Tabel 5

ATA risicoklasse	Bijkomende beschrijving	Evidentie voor RAI benefiet op ziektespecifieke overleving?	Evidentie voor RAI benefiet op ziektevrije overleving?	Indicatie tot RAI
Low risk (T1a)	Tumor ≤ 1 cm	Nee	Nee	Nee

Low risk (T1b-T2)	Tumor 1-4 cm	Nee	Conflicting data	Niet routinematig
Low tot intermediate risk (T3)	Tumor > 4 cm, minimale extra-thyroïdale uitbreiding	Conflicting data	Conflicting data	Te overwegen
Low tot intermediate risk (T1-3)	Metastatische Inn in centraal compartiment	Mogelijk bij ptn > 45 jaar	Conflicting data	Te overwegen (meestal wel)
Low tot intermediate risk (T1-3)	Metastatische Inn in lateraal of mediastinaal compartiment	Mogelijk bij ptn > 45 jaar	Conflicting data	Te overwegen (meestal wel)
High risk (T4)	Majeure extra-thyroïdale uitbreiding; metastasen op afstand	Ja (observationale data)	Ja (observationale data)	Ja

2.2.3. Aanvullende behandelingen

Externe radiotherapie kan van toepassing zijn bij radiojoodrefractaire ziekte (stadium 3 of 4) of voor de palliatieve behandeling van metastasen.

Bij solitaire metastasen (huid, lymfeklier, lever, long, bot) op afstand dient steeds een nieuwe heekundige interventie overwogen te worden.

Bij patiënten met meerdere skeletmetastasen kan aanvullende anti-resorptieve behandeling (zoledronaat of denosumab) overwogen worden. Aandacht dient hierbij gegeven te worden aan adequate calcium- en vitamine D inname.

Er is slechts een beperkte plaats voor chemotherapie binnen de behandeling van gedifferentieerd schildklier carcinoom. In 25% van de gevallen wordt een beperkte respons gezien na behandeling met doxorubicine of cisplatinum.

Er is wel een plaats voor adjuvante behandeling met tyrosine kinase inhibitoren (vb. sorafenib) in de behandeling van radiojoodrefractaire, progressieve, gemetastaseerde ziekte. Hierbij kan in een belangrijk deel van de patiënten een partiële respons of stabiele ziekte bekomen worden. Dit gebeurt in overleg met de dienst Medische Oncologie.

2.3. Follow-up van schildklier carcinoomen

Verdere opvolging gebeurt a.h.v. dosage van serum thyreoglobuline-spiegels (bijzonder specifiek), echografie van de hals (na 3-6 maand) en een rhTSH-stimulatie test ten laatste 1 jaar na de heekundige ingreep. Hierbij is aandacht vereist voor mogelijke seropositiviteit voor anti-thyreoglobuline antilichamen die tot vals verlaagde thyreoglobulinewaarden kunnen leiden. In dergelijke gevallen kan gebruik gemaakt worden van I-123 beeldvorming voor verdere opvolging.

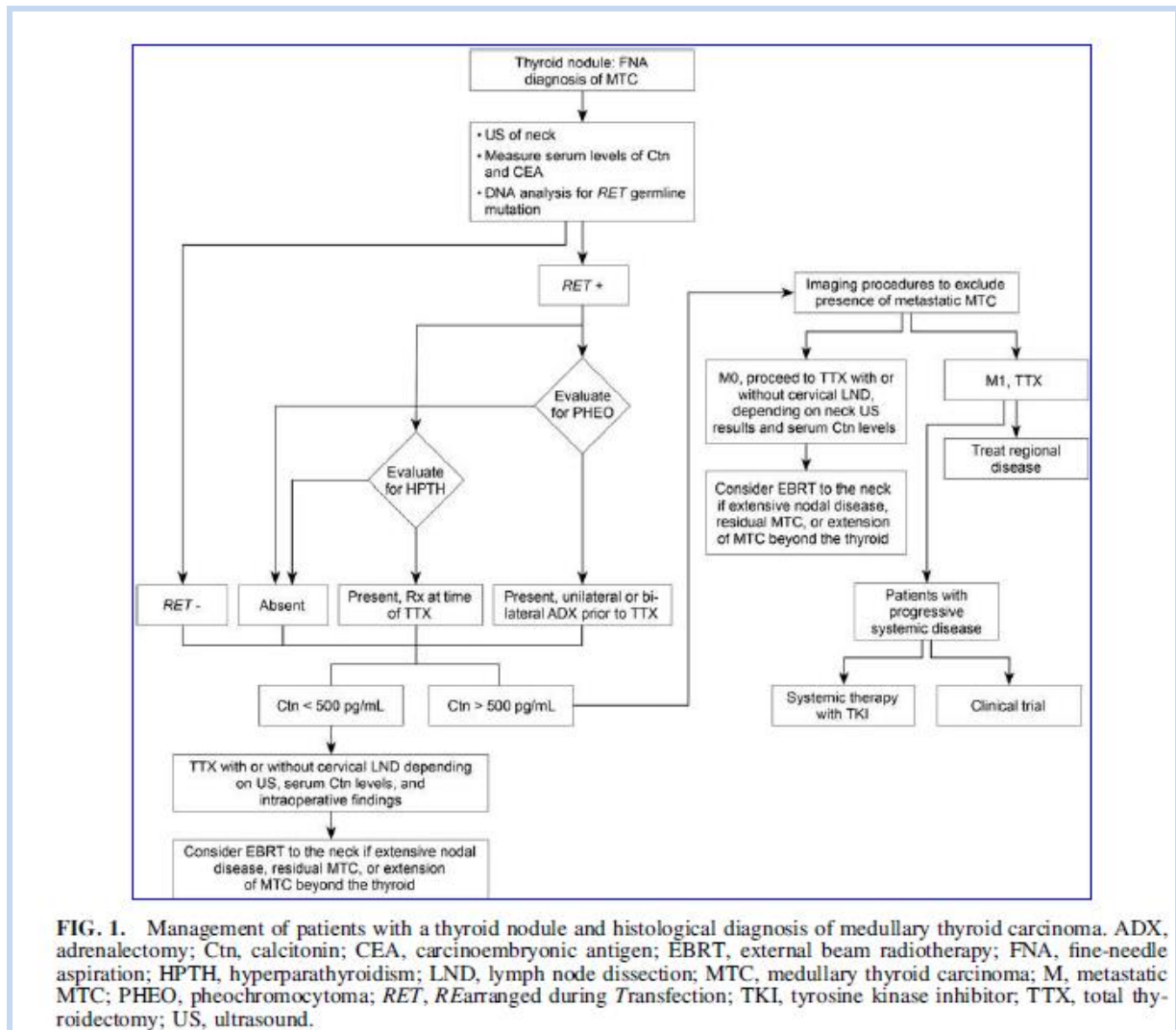
2.4. Beleid bij medullair schildklier carcinoom

Gezien hier geen plaats is voor aanvullende radiojoodbehandeling, dient na de totale thyroïdectomie onmiddellijk gestart te worden met schildklierhormoon substitutie in niet-suppressieve dosis.

Bij ieder bevestigd medullair schildklier carcinoom dient genetisch gescreend te worden naar een onderliggend genetisch syndroom (MEN2 of FMTC). Van belang hierbij is dat er een belangrijke genotype-fenotype correlatie bestaat die info geeft over het geassocieerde risico alsook mogelijke respons op behandeling met tyrosine kinase inhibitoren.

De initiële aanpak bij medullair schildklier carcinoom is afhankelijk van het ziektestadium (geëvalueerd a.h.v. de tumormerker calcitonine en eventuele bijkomende beeldvorming). Voorafgaand elke behandeling dient een

actief feochromocytoom (d.m.v. bepaling van metanefrinespiegels in 24-uurs urinecollectie of op plasma) en primaire hyperparathyreoïdie (o.b.v. serum calciëmie) uitgesloten te worden.



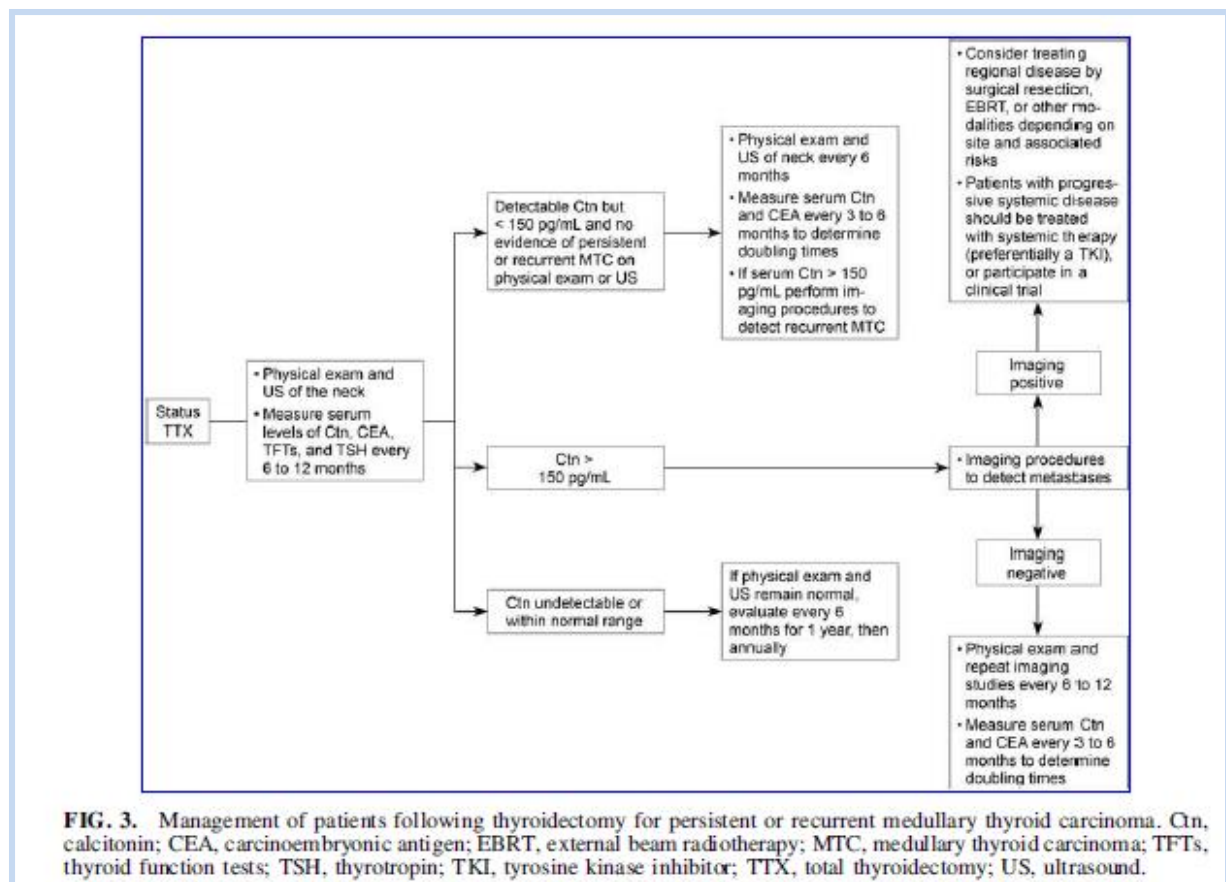
2.4.1. Heelkunde

Bij gelokaliseerde ziekte is totale thyroïdectomie met centrale halsklieruitruiming de voorkeursbehandeling. I.f.v. de preoperatieve screening naar halskliermetastasen (d.m.v. echografie) kunnen ook andere halsklier compartimenten uitgezuigd worden. In geval van vermoeden van gevorderde ziekte (calcitonine > 500 pg/ml) dient gescreend te worden naar metastatische ziekte (d.m.v. CT thorax + abdomen; FDG-PET/CT; MIBG-SPECT). Bij heel vergevorderde ziekte lijkt lokale heelkunde futiel, tenzij bij lokale klachten waarbij ook externe radiotherapie overwogen moet worden.

Postoperatieve staging gebeurt eveneens a.h.v. de TNM classificatie:

TABLE 5. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER TNM CLASSIFICATION (THYROID CANCER)	
	Description
Primary tumor (T)^a	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor 2 cm or less in greatest dimension, limited to the thyroid
T1a	Tumor 1 cm or less, limited to the thyroid
T1b	Tumor more than 1 cm, but not more than 2 cm, in greatest dimension, limited to the thyroid
T2	Tumor more than 2 cm, but not more than 4 cm, in greatest dimension, limited to the thyroid
T3	Tumor more than 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid, or any tumor with minimal extrathyroid extension (e.g., 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 vessels
Regional lymph nodes (N)^b	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
N1a	Metastasis to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)
N1b	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral cervical (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal or superior mediastinal lymph nodes (level VII)
Distant metastases (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Anatomic stage/prognostic groups	
Stage I	T1, N0, M0
Stage II	T2, N0, M0
	T3, N0, M0
Stage III	T1, N1a, M0
	T2, N1a, M0
	T3, N1a, M0
Stage IVA	T4a, N0, M0
	T4a, N1a, M0
	T1, N1b, M0
	T2, N1b, M0
	T3, N1b, M0
	T4a, N1b, M0
Stage IVB	T4b, any N, M0
Stage IVC	Any T, any N, M1
Modified from the 7th Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, with permission of Springer-Verlag New York, Inc., 175 Fifth Avenue, New York, NY 10010, USA.	
^a All categories may be subdivided: (s) solitary tumor and (m) multifocal tumor (the largest determines the classification).	
^b Regional lymph nodes are the central compartment and the lateral cervical and upper mediastinal lymph node compartments.	

Verdere opvolging na initiële heekunde is gebaseerd op periodieke echografie van de hals en dosage van de serum calcitonine- (bijzonder specifiek) en CEA-spiegels (minder specifiek). De verdubbelingstijd van met name calcitonine is goed voorspellend voor de mate van progressieve ziekte.



2.4.2. Aanvullende behandelingen

I.g.v. lokaal irradicale resectie of bij hoog risico op persisterende ziekte kan aanvullende externe, gefractioneerde radiotherapie t.h.v. de hals en mediastinum overwogen worden. Dit gebeurt best na voldoende genezing van de postoperatieve wonde. Externe radiotherapie heeft ook een plaats in de palliatieve behandeling van symptomatische metastasen.

Bij solitaire metastasen (huid, lymfeklier, lever, long, bot) op afstand dient steeds een nieuwe heelkundige interventie overwogen te worden.

Bij patiënten met meerdere skeletmetastasen kan aanvullende anti-resorptieve behandeling (zoledronaat of denosumab) overwogen worden. Aandacht dient hierbij gegeven te worden aan adequate calcium- en vitamine D inname.

Er is slechts een beperkte plaats voor chemotherapie binnen de behandeling van medullair schildkliercarcinoom. Na behandeling met doxorubicine, 5-FU of dacarbazine werd slechts een matige respons geobserveerd.

Er is wel een plaats voor adjuvante behandeling met tyrosine kinase inhibitoren (vb. vandetanib of cabozantinib) in de behandeling van progressieve, gemetastaseerde ziekte. Hierbij kan in een belangrijk deel van de patiënten een partiële respons of stabiele ziekte bekomen worden. Dit gebeurt in overleg met de dienst Medische Oncologie.

In specifieke gevallen kan er bij sommige patiënten een plaats zijn voor een nucleaire behandeling (vb. PPRT met radioactief gelabeld octreotide). Gezien dit echter een experimentele behandeling is, gebeurt dit best in kader van een klinische trial.

Tot slot dient opgemerkt dat bij gemetastaseerde ziekte sprake kan zijn van paraneoplastische fenomenen, o.a. een secretoire diarree i.g.v. hoge calcitonineproductie of een paraneoplastisch syndroom van Cushing als gevolg van ectopische ACTH- of CRH-productie. Beide fenomenen dienen gericht behandeld te worden.

2.5. Referenties

- 1) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. *Thyroid*. November 2009, 19: 1167-1214
- 2) Simpson WJ, Carruthers JS. The role of external radiation in the management of papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Surg* 1978;136(4):457-460.
- 3) Noguchi M et al. *Impact of neck dissection on survival in well-differentiated thyroid cancer : a multivariate analysis of 218 cases*. *Int Surg* 1990;75:220-224.
- 4) Solomon BL, Wartofsky, L, Burman KD. *Current trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:333-339.
- 5) Schlumberger MJ. *Papillary and follicular thyroid carcinoma*. *N Engl J Med* 1998;5:297-306.
- 6) Haugen BR et al. *A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer*. *J Clin Endocrinol metab* 1999;84:3877-3885.
- 7) Thyroid Carcinoma Task force. *AACE/AAES Medical/Surgical guidelines for clinical practice : management of thyroid carcinoma*. *Endocrine Practice* 2001;3:202-220.
- 8) Vini L, Harmer C. *Management of thyroid cancer*. *Lancet Oncol* 2002;3:407-414.
- 9) Schlumberger M, Pacini F. *Monografie, Thyroid Tumors, Second Edition, Nu-cléon, Paris, 2003-ISBN 2-84332-006-2*.
- 10) Mazzaferri EL et al. *A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma*. *Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-1441.
- 11) Pacini F et al. *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium*. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
- 12) British Thyroid Association, Royal College of Physicians. *Guidelines for the management of thyroid cancer 2007*. ISBN 978-1-86016-309-8. www.british-thyroid-association.org.

3. Bijnier

3.1. Staging van bijniercarcinomen

Tabel 6: Definiëring van TNM parameters

Primaire tumor (T)	
T1	Tumor <5cm, geen invasie
T2	Tumor >5cm, geen invasie
T3	Tumor met lokale invasie, zonder invasie van de omgevende organen
T4	Tumor met invasie van omgevende organen
Regionale lymfonodi (N)	
N0	Negatieve regionale lymfonodi
N1	Positieve regionale lymfonodi,
Metastasen op afstand (M)	
M0	Geen metastasen op afstand
M1	Metastasen op afstand

Tabel 7: Stadia

Stage	T	N	M
I	1	0	0
II	2	0	0
III	1	1	0
	2	1	0
	3	0	0
IV	Any	Any	1
	3	1	0
	4	1	0

3.2. Bijnierincidentaloom

3.2.1. Differentiaaldiagnose

Van groot belang is dat voorafgaand manipulatie (biopsie, resectie) van elk bijnierletsel – ook bij patiënten gekend met een andere primaire maligniteit – de mogelijkheid van overmatige catecholamineproductie (feochromocytoom) uitgesloten wordt a.h.v. dosage van metanefrineconcentratie in een 24-uurs urinecollectie of op plasma!

- Adrenale corticale tumor
 - a. Adenoma
 - b. Nodulaire hyperplasie
 - c. Carcinoma
- Adrenale medullaïre tumor
 - a. Feochromocytoom (benigne/maligne)
 - b. Ganglioneuroma
 - c. Neuroblastoma
- Andere adrenale tumoren
 - a. Myelolipoma
 - b. Metastasen
 - c. Miscellaneous (harmatoma)
- Infecties, granulomen, infiltraties
 - a. Abces
 - b. Amyloidosis
 - c. Histoplasmose, coccidiomycose, blastomycose, tuberculose
 - d. Sarcoïdose
 - e. Cytomegalievirus
- Cysten en pseudocysten
 - a. Parasieten

- b. Endotheliaal
 - c. Degeneratieve adenomen
 - d. Retentiecyste
- Bloeding
- Pseudoadrenale massa's
 - a. Pancreasletsels
 - b. Nierletsels
 - c. Vasculaire letsels (aneurysmata, tortueuse milt- en nierven)

3.2.2. Therapeutisch beleid

- Hormonale testen (renine, aldosteron, DHEAS, cortisol, cortisol na 1 mg dexamethasone, 24u cortisolurie, 24u metanefrines,...). Indien vermoeden van Conn, Cushing, andere steroidproducerende tumoren, feochromocytoom verder diagnostisch uit te werken en plannen voor adrenalectomie en/of biopsie
- Diameter >4 cm op CT/NMR of irregulaire randen en densiteit, irregulaire vorm: adrenalectomie plannen.
- Diameter <4 cm op CT/NMR: CT na 3-6 maanden, nadien elk jaar, jaarlijkse herevaluatie hormonale testen. Indien toename tumorgrootte of positieve hormonale testen: adrenalectomie.

3.3. Maligne feochromocytoom (adrenaal/extra-adrenaal)

3.3.1. Therapeutisch beleid

1) Antihypertensiva/hydratatie

Antihypertensiva zijn noodzakelijk om de bloeddruk en de geassocieerde cardiovasculaire symptomen onder controle te krijgen en om de patiënt voor te bereiden voor de operatie.

In eerste tijd dient alfalyse opgestart te worden. Het voorkeursalfalyticum is fenoxymetamine (dibenyline). Pas na adequate alfalyse kan bètalyse geassocieerd worden. Eventueel moet een calcium antagonist of een ander antihypertensivum geassocieerd worden.

De combinatie van fenoxymetamine, een bètablokker en voldoende zoutinname (start 10 à 14 dagen voor chirurgie) leidt tot een betere bloeddrukcontrole en een verminderd operatief risico. Preoperatieve intraveneuze vochttoediening onder toezicht van een endocrinoloog is noodzakelijk.

2) Chirurgie

Chirurgische excisie of debulking van primaire tumor en/of metastasen (laparotomie/laparoscopie; afhankelijk van de diameter) is de eerste keuzetherapie bij een maligne feochromocytoom.

3) Tumorirradiatie met ¹³¹I-MIBG/radiolabeled-Octreotide

Indien captatie op MIBG-scan kan een behandeling met ¹³¹I-MIBG overwogen worden. Het therapeutisch en lange termijn effect hiervan is slechts beperkt.

Indien captatie op Octreotide-scan kan een behandeling met radioactief Octreotide overwogen worden (slechts in bepaalde centra mogelijk).

4) Chemotherapie: Cyclofosfamide, Vincristine en Dacarbazine, Temozolomide

Chemotherapie heeft slechts een beperkt therapeutisch effect en er is geen bewezen langdurig effect, ook niet bij herhaalde toedieningen.

5) Radiotherapie

Er is geen evidentie dat radiotherapie effectief is bij de behandeling van maligne feochromocytoom. Radiofrequente ablatie van pijnlijke bot- en levermetastasen kan overwogen worden.

6) Genetische screening

Meestal (60%) komt een feochromocytoom sporadisch voor. Familiale predispositie wordt kan gezien worden bij een patiënt met MEN-2A, MEN-2B, Von Hippel Lindau, Neurofibromatose T1, familiale paraganglioma van hals of globustumoren (SDH-syndromen). Alle patiënten met feochromocytoom/paraganglioom moeten daarom verwezen worden voor genetische screening.

3.4. Bijniercortex-Carcinoma

3.4.1. Therapeutisch beleid

1) Chirurgie

Chirurgische resectie is de eerste keuze therapie, hetzij met curatieve of palliatieve intentie. Excisie reduceert de tumormassa en de eventuele hypersecretie van de steroïden. Chirurgie is de enige therapie met bewezen effect op de overleving. Chirurgische radicale resectie met een blokresectie van lokale invasie is geïndiceerd bij alle patiënten (behalve soms in stadium IV). Eventueel kan een heringreep noodzakelijk zijn bij lokaal recidief.

2) Mitotane (o,p'-DDD)

Postoperatief kan adjuvante behandeling gegeven worden met Lysodren, hetzij lage dosis (1,5 – 2 gram/dag) of hogere dosis (4-14 gram).

Hogere dosis Lysodren (12-14 gram) gaat gepaard met veel bijwerkingen. De spiegel van Lysodren moet gevolgd worden.

3) Chemotherapie: Cisplatinum, Etoposide, 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Adriamycine, Vincristine, Gossipol, Suramin, Melphalan, Streptozotocin

De ervaring met chemotherapie is beperkt. Monotherapie geeft een zeer lage respons rate met een korte responsduur. Combinatie van multiple chemotherapeutica werden getest in kleine groepen en gaan gepaard met significante bijwerkingen. De beste resultaten zouden bereikt worden door een combinatie van Etoposide, Doxorubicin, Cisplatinum, geassocieerd met Lysodren .

4) Ketoconazole, Aminoglutethimide, Metirapone, mifepristone

Deze therapie kan overwogen worden bij hypersecretie van cortisol of andere steroïden, doch er is geen bewezen effect op de overleving. Levertesten dienen strikt opgevolgd te worden bij behandeling met ketoconazole.

5) Radiotherapie

Er is geen evidentie dat radiotherapie effectief is bij de behandeling van een bijniercortex-carcinoma. Het kan geïndiceerd zijn bij een niet te reseceren tumorale massa met lokale symptomen. Te overwegen bij irradicale resectie i.g.v. unieke ziektelokalisatie.

6) Genetische screening

Het bijniercortex-carcinoma kan geassocieerd zijn met een chromosomale abnormaliteit en een genetisch syndroom, nl MEN-1, Li-Fraumenisyndroom, Wiedermann-Beckwithsyndroom, Carney's complex. Gerichte genetische screening is aanbevolen.

3.5. Referenties

- 1) Boscaro M, Fallo F, Barzon L. *Adrenocortical carcinoma: epidemiology and natural history. Minerva Endocrinology* 1995;20:49-94.
- 2) Doguotti I, Berruti A, Pia A. *Cytotoxic chemotherapy for adrenocortical carcinoma. Minerva Endocrinology* 1995;20:105-109.
- 3) Favia G, Lumachi F, Carraro P. *Adrenocortical carcinoma. Minerva Endocrinology* 1995;20:95-99.
- 4) Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience. *Adrenocortical Tumors. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:1317-1324.
- 5) Turner HE, Moore NR, Byrne JV. *Pituitary, adrenal and thyroid incidentalomas. Endocrine Related Cancer* 1998;5:131-150.
- 6) Mantero F, Arnaldi G. *Investigation protocol: adrenal enlargement. Clinical Endocrinology* 1999;50:141-146.
- 7) Ahlman H, Khorram-Manesh A, Jansson S. *Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma. World J Surg* 2001;25:927-933.
- 8) Brandi LM, Gagel RF, Angeli A. *Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:5658-5671.
- 9) Kopf D, Goretzki PE, Lehnert H. *Clinical management of malignant adrenal tumors. J Cancer Res Clin Oncol*

- 2001;127:143-155.
- 10) Shapiro B, Gross MD, Shulkin B. *Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. Trends in Endocrinology and Metabolism* 201;12:469-475.
 - 11) Pacak K. *Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. Annals of Internal Medicine* 2001;134:315-329.
 - 12) Sisson JC. *Radiopharmaceutical treatment of pheochromocytomas. Ann NY Acad Sci* 2002; 970:54-60.
 - 13) Terzolo M, Pia A, Ali A. *Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87:998-1003.
 - 14) Walther MM. *New therapeutic and surgical approaches for sporadic and hereditary pheochromocytoma. Ann NY Acad Sci* 2002;970:41-53.
 - 15) Bravo EL, Tagle R. *Pheochromocytoma: State of the art and future prospect. Endocrine Reviews* 2003;24:539-553.
 - 16) Allolio B, Hahner S, Weisman D, Fasnacht M. *Management of adrenal cortical carcinoma. Clin Endocrinol* 2004;60:273.
 - 17) Abiven G et al. *Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91:2650.
 - 18) Allolio B, Fassnacht M. *Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:2027.
 - 19) Fassnacht M et al. *Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenal cortical carcinoma. JCEM* 2006;91:4501.
 - 20) Libé R, Frattici A, Bertherat J. *Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. Endocrine related cancer* 2007;14:13.
 - 21) Schteingart DE. *Adjuvant mitotane therapy of adrenal cancer – use and controversy. NJEM* 2007; 356:2415.
 - 22) Terzolo M et al. *Adjuvant mitotane treatment for adrenal carcinoma. NEJM* 2007; 356:2372.