

# Endocrinologie

## Schildkliernodus: goed- of kwaadaardig?

**Schildkliernodi zijn soms maligne, maar meestal niet. Een precieze diagnose is noodzakelijk om een overbodige ingreep te voorkomen, die mogelijke blijvende schade teweegbrengt.**

A. van Coevorden

Redactionele coördinatie:  
M. Langendries

### EXPRESINFORMATIE

Slechts 5% van de schildkliernodi is kwaadaardig, de meeste nodi zijn benigne. Risicofactoren voor maligniteit zijn mannelijke sekse, zeer jonge of oudere leeftijd, een familieanamnese van schildklierkanker, en een voorgeschiedenis van therapeutische of accidentele bestraling. 'Warme' nodi bij scintigrafie zijn zelden maligne.

### Epidemiologie

Schildkliernodi zijn zeer frequent. In landen zoals de Verenigde Staten, waar preventief jodiumsupplementen aan de voeding wordt toegevoegd, kan een schildkliernodus worden gepalpeerd bij 4-7% van de algemene bevolking.<sup>1</sup> Bij systematisch onderzoek met echografie of autopsie loopt de prevalentie van nodi evenwel op tot 50%. Slechts 10% van de nodi is palpabel.<sup>1</sup>

De prevalentie is veel hoger in streken waar een matig of ernstig jodiumtekort heerst.<sup>2</sup> Schildkliernodi komen 4-maal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.<sup>2</sup> Meestal betreft het goedaardige letsels; slechts 5% is maligne.<sup>3</sup>

Een schildkliernodus kan ontstaan in een normale schildklier of in een difuus struma.

### Histologische classificatie van schildkliernodi

Een schildkliernodus kan niet alleen benigne of maligne zijn, men moet ook uitmaken of het om solitaire nodus gaat, dan wel om multipele nodi.

- **Benigne nodi.** Een benigne nodus kan voorkomen bij een inflammatoire aandoening van de schildklier, zoals thyroïditis van Hashimoto en subacute of bacteriële thyroïditis. De schildkliernodus is mogelijk hyperplastisch, zoals bij een multinodair (sporadisch) struma; er kan ook sprake zijn van een compensatoir mechanisme na partiële thyroïdectomie. Daarnaast kan het gaan om een cyste of een adenoom. Tabel 1 geeft een classificatie van benigne schildkliernodi.

- **Maligne nodi.** Een schildklier carcinoom kan zich ontwikkelen uit de eigenlijke schildklier cellen of folliculaire cellen. We onderscheiden daarbij twee grote categorieën. Enerzijds is er het gedifferentieerd carcinoom – in

hoofdzaak gaat het hier om het papillaire carcinoom en het folliculaire carcinoom, goed voor 75% van de gevallen van schildklierkanker. Anderzijds is er het ongedifferentieerde anaplastische schildklier carcinoom, dat minder dan 5% van de maligne nodi uitmaakt en doorgaans optreedt in oudere leeftijdsgroepen.

Het medullair schildklier carcinoom is afkomstig van een ander celtype dan de al genoemde, namelijk de calcitoninecellen of 'C-cellen'. Dit type is aanwezig in 5% van de gevallen – 20% daarvan is familiaal.

Daarnaast moet het lymfoom worden vermeld, dat 10% uitmaakt van de maligne aandoeningen van de schildklier in de leeftijdsgroep vanaf de 60 jaar. Ten slotte mag de mogelijkheid van metastasen niet uit het oog worden verloren. Tabel 2 toont de classificatie van maligne schildkliertumoren.

### Kenmerken die wijzen op maligniteit

Verschillende kenmerken doen een benigne dan wel een maligne gezwel vermoeden.

• **Klinische bevindingen.** Bij mannen is een nodus tweemaal vaker maligne dan bij vrouwen. Het risico van maligniteit verschilt ook naargelang de leeftijd van de patiënt: de kans is groter bij patiënten ouder dan 60 jaar of jonger dan 20 jaar.<sup>2</sup> Ook de familiale anamnese kan wijzen op een verhoogd risico.<sup>4</sup> Van slechts één omgevingsfactor is bewezen dat hij het risico van schildkliercarcinoom vergroot, en dat is blootstelling aan straling. Het kan daarbij gaan om therapeutische bestraling bij oncologische aandoeningen van het hoofd en de hals<sup>5</sup> of om accidentele bestraling zoals bij de kernramp van Tsjernobyl.<sup>6</sup> Het risico dat bestraling meebrengt, is bijzonder hoog bij kinderen jonger dan 15 jaar. De latentietijd tussen bestraling en de diagnose van een schildkliercarcinoom bedraagt ongeveer 5 jaar en een verhoogd risico blijft 20 jaar lang bestaan.

• **Scintigrafie.** De nodus is functioneel wanneer hij schildklierhormonen afscheidt, en in dat geval neemt hij ook radioactief jodium op. Bij scintigrafie ziet men dan een isocapterende of hypercapterende nodus – men spreekt hier van een ‘warme’ nodus. Een nodus die weinig of niet functioneel is, zal weinig of geen tracer opnemen (hypo-capterend of niet-capterend). In dit geval spreekt men van een ‘koude’ nodus, een term die toepasselijk is voor 80% van de nodi. De meeste warme nodi zijn benigne; ze komen vaker voor in streken waar een jodiumtekort heerst en bij vrouwen ouder dan 40 jaar.

• **Echografie.** Een echografisch onderzoek helpt uit te maken of het om een cyste gaat, een vaste nodus of een gemengd letsel. Cystische nodi zijn bijna steeds goedaardig. De echografie leert ook of het gaat om een solitair gezwel dan wel om multipale nodi. Wanneer een patiënt met een struma één overheersende nodus vertoont,

beperkt dit niet het risico dat het een schildkliercarcinoom betreft.

**EXPRESINFORMATIE**

Bij nodi die kleiner zijn dan 1 cm volstaat het om de patiënt te volgen. Het diagnostische en therapeutische beleid bij nodi die groter zijn dan 1 cm, is afhankelijk van de bevindingen van de anamnese, de schildklierfunctietests, de scintigrafie, de echografie en het cytologisch onderzoek.

**Differentiële diagnose**

Behalve in enkele bijzondere omstandigheden is bij nodi die kleiner zijn dan 1 cm, verder onderzoek niet aangewezen; deze nodi zijn gewoonlijk niet palpabel en worden bij toeval ontdekt bij een radiologisch onderzoek. Het volstaat dan om de patiënt te volgen; wanneer de nodi groter worden, is aanvullend onderzoek wel aangewezen. Bij nodi groter dan 1 cm wordt het beleid bepaald door de bevindingen van de anamnese en het klinisch onderzoek.

**Anamnese en klinische verschijnselen**

De anamnese kan een licht werpen op het aanwezige risico. De bevindingen van het lichamelijk onderzoek kunnen wijzen in de richting van een maligne aandoening. De patiënten worden op grond van deze bevindingen ingedeeld in drie groepen, naargelang ze een laag, matig of hoog risico hebben van schildkliercarcinoom.

- Als er geen symptomen of klachten zijn, is het risico laag.
- Het risico is matig als de patiënt aan een van de volgende criteria beantwoordt: een leeftijd jonger dan 20 of ouder dan 60 jaar, mannelijk geslacht, positieve familiale voorgeschiedenis, en een palpabele nodus.
- Als de nodus snel groeit, vast aanvoelt

Tabel 1

**Classificatie van benigne schildkliernodi**

**Inflammatoire nodi**

lymfocyttaire thyroïditis of thyroïditis van Hashimoto  
subacute (of virale) of acute (bacteriële) thyroïditis

**Hyperplastische nodi**

sporadisch multinodulair  
struma – compensatoir na partiële thyroïdectomie

**Goedaardige tumoren**

cystische schildkliernodus: gewone cyste (colloïd of hemorragisch)\*  
vaste nodus: macrofolliculair of microfolliculair adenoom\*\*

\* Cystische schildkliernodi zijn afunctionele letsels (koude nodi)  
\*\* Adenomen kunnen afunctioneel (koude nodi) of functioneel (warme nodi) zijn

Tabel 2

**Pathologisch-anatomische classificatie van de belangrijkste vormen van schildkliercarcinoom**

**carcinoom van epitheelcellen**

gedifferentieerd schildkliercarcinoom (75% van de gevallen)

- papillair carcinoom
- folliculair carcinoom

anaplastisch ongedifferentieerd carcinoom (< 5%)

**medullair schildkliercarcinoom**

(ontstaan uit C- of calcitoninecellen)

**lymfoom**

**metastasen**

Tabel 3

3

### Kans op schildkliercarcinoom volgens het ingeschatte risiconiveau

Risiconiveau	Frequentie	Incidentie van kanker
Laag	± 40%	10%
Matig	± 40%	15%
Hoog	± 20%	70%

en een onregelmatige consistentie heeft, als hij vergroeid is met de naburige structuren, wanneer zich dysfonie manifesteert en de halsklieren palpabel zijn, is er waarschijnlijk sprake van maligniteit.<sup>3</sup>

Tabel 3 geeft de frequentie weer van gevallen met een laag, matig en hoog risico en vermeldt bij elk risiconiveau de incidentie van schildkliercarcinoom. Bij patiënten met 2 hoogrisicofactoren is het risico van schildkliercarcinoom 100%. Zij moeten meteen worden verwezen voor chirurgie.

#### Laboratoriumonderzoek en scintigrafie

Bij een patiënt met een nodus groter dan 1 cm zonder een positieve voorgeschiedenis of omstandigheden die het vermoeden van maligniteit verhogen, wordt het lichamelijke onderzoek aangevuld met laboratoriumtests. Het TSH-gehalte moet worden gemeten, wat niets vertelt over de aard van de nodus maar wel informatie oplevert over de schildklierfunctie. Bij een verlaagd of onmeetbaar laag TSH-gehalte wordt een scintigrafie uitgevoerd om een warme nodus op te sporen. Het belang hiervan schuilt in de al eerder beschreven vaststelling dat een warme nodus zeer zelden kwaadaardig is. Bij een warme nodus moet de schildklierfunctie worden gevolgd om hyperthyreoïdie op te sporen.

In de Verenigde Staten wordt dit algoritme strikt gevolgd en begint men

met een bepaling van het thyroïdstimulerend hormoon (TSH). Als dat laag is, volgt een scintigrafie. Een warme nodus is zeldzaam in de Verenigde Staten; maar in België wordt de scintigrafie al vaak samen met het schildklierfunctieonderzoek uitgevoerd.

Het heeft geen zin meteen bepalingen aan te vragen van thyroglobuline (Tg), antistoffen tegen schildklierperoxidase en Tg, en jodium in de urine. Bij een positieve familieanamnese van schildklierkanker wordt een bepaling van calcitonine aanbevolen: een abnormale waarde wijst in dit geval op een medullair carcinoom. Het systematisch bepalen van de calcitonineconcentratie bij een koude nodus is erg omstrepen. Volgens Amerikaanse auteurs is de rendabiliteit van dit onderzoek matig, gezien de lage prevalentie van medullair schildkliercarcinoom. Maar Europese centra pleiten voor het systematisch aanvragen van deze bepaling wegens de ongunstige prognose van het medullair carcinoom.

#### De rol van echografie

Als de schildkliernodus bij scintigrafie koud of isocapterend is, wordt eerst een echografie uitgevoerd. Het resultaat van de echografie is in principe doorslaggevend, maar de waarde van dit onderzoek hangt in sterke mate af van de arts die het uitvoert. De echografie wijst uit of het gaat om een strikt solitaire schildkliernodus dan wel om een uni- of bilateraal multinodulair

struma. In het geval van een gewoon multinodulair struma volstaat verdere follow-up. Een nodulair kropgezwel met één dominante nodus moet verder worden onderzocht.

De echografie levert precieze informatie op over het volume van de schildklier en over de aard van de nodus (vast, vloeibaar of gemengd). Ook kunnen meteen de halsklieren worden onderzocht. Een patiënt met echografisch verdachte halsklieren en een hoog klinisch vermoeden van maligniteit wordt meteen verwezen voor chirurgie zonder verder diagnostisch onderzoek.

#### Cytologische diagnose

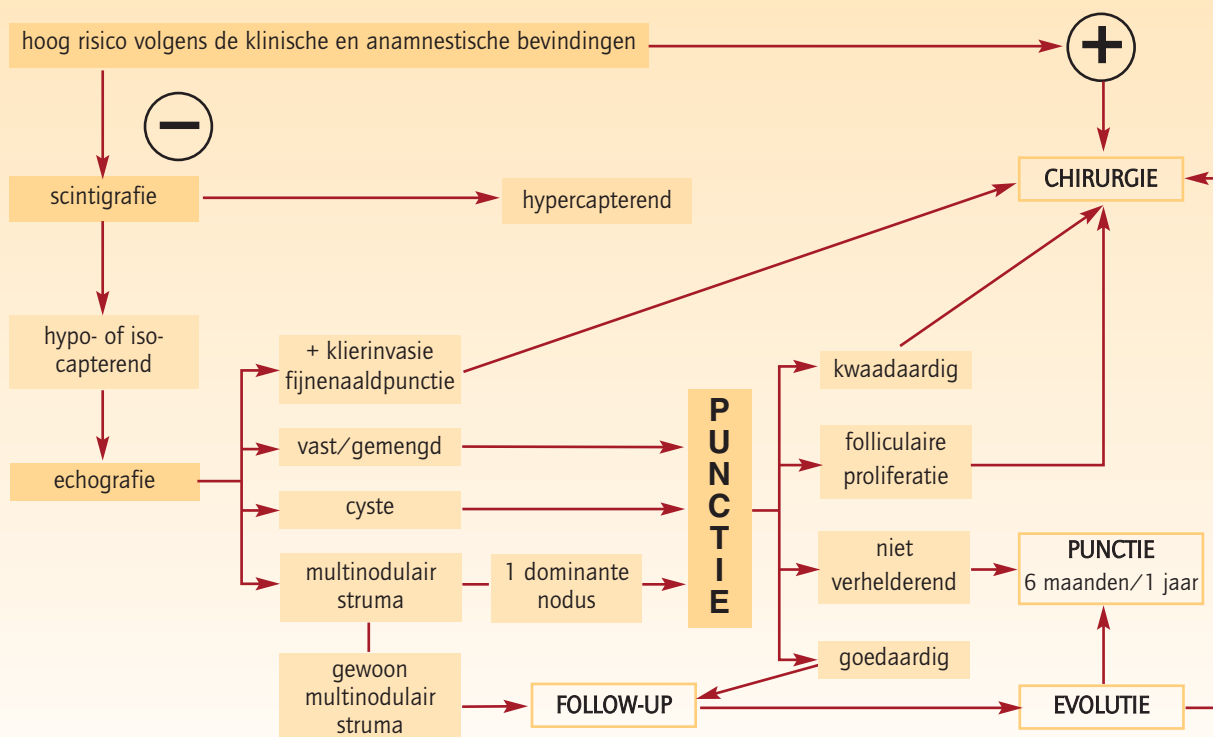
Cytologie is de efficiëntste diagnostische methode om na te gaan of een schildkliernodus goed- of kwaadaardig is. Een fijnaaldpunctie geschiedt onder echografische controle en zonder verdoving. De ervaring van de patholoog is bepalend voor de betrouwbaarheid van het cytologisch onderzoek. Bij 5 tot 10% van de puncties is het monster inadequaat doordat het onvoldoende folliculaire cellen bevat; dat kan afhankelijk zijn van de aard van de nodus (fibrose), maar ook van de ervaring van de persoon die de punctie uitvoert. De gevoeligheid van het cytologisch onderzoek bedraagt 70 tot 95%.<sup>7</sup> Afgaand op een geruststellend resultaat zullen maar weinig kankergezwellen worden gemist. Ook de specificiteit van dit onderzoek is uitstekend: het aantal foutpositieve diagnoses van carcinoom bedraagt minder dan 5%.<sup>1</sup>

Een schildkliernodus groter dan 1 cm moet steeds worden gepuncteerd, behalve wanneer het gaat om een toxische nodus bij een TSH-gehalte lager dan 0,4 mE/l of een onmeetbaar laag TSH.

#### Chirurgische verwijzing

Op grond van het cytologisch onderzoek wordt de schildkliernodus

## Evaluatie van een palpabele schildkliernodus



Figuur 1 – Diagnostisch beleid bij een schildkliernodus.

getypeerd als benigne of maligne, als verdacht of als een folliculaire proliferatie. Wanneer de patholoog een letsel met folliculaire proliferatie beschrijft, is het een moeilijke opgave om een goedaardig folliculair adenoom te onderscheiden van een folliculair carcinoom. In dat geval is chirurgie formeel aangewezen omdat de waarschijnlijkheid van carcinoom 20-25% bedraagt.<sup>3</sup> De voor een folliculair carcinoom typische kapsel- of bloedvatinvase kan alleen worden aangetoond door histologisch onderzoek van het chirurgisch verwijderd specimen. Ook risicofactoren zoals de grootte van de tumor (> 4 cm), mannelijk geslacht en een solitaire nodus, kunnen een argument vormen om de patiënt te verwijzen voor chirurgie.

Als de punctie weinig relevante gegevens oplevert maar geen celatypie aan het licht brengt, is het raadzaam binnen een redelijke tijdspanne een nieuwe punctie uit te voeren – of na 3 tot 6 maanden een echografische controle te verrichten die gevolgd wordt door een nieuwe punctie, met name als de nodus groter is geworden.

Figuur 1 toont het algoritme dat wordt gevolgd bij een schildkliernodus. ■

**Dr. Anne van Coevorden** is diensthoofd nucleaire geneeskunde aan het CHU Tivoli van La Louvière en consultant op de dienst endocrinologie van het Erasmusziekenhuis in Brussel. Ze maakt deel uit van een multidisciplinair team voor schildklierkanker in het CHU Tivoli en het Erasmusziekenhuis, en werkte mee aan de redactie van de richtlijnen van de *Belgische Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde*.

#### Referenties:

1. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *New Eng J Med* 1993;328, 553-559.
2. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93:366-9.
3. Pacini F, Burroni L, Ciuoli C, et al. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *Europ J Nuc Medicine and molecular imaging* 2004;31: 1443-1449.
4. Harach HR, Williams GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma; a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994;25: 549-561.
5. Tucker MA, Morris Jones PH, Boice JD, Jr, Robison LL, Stone BJ, Stovall M, Jenkin RDT, Lubin JH, Baum ES, Siegel SE, meadows AT, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res* 1991;51: 2885-2888.
6. Baverstock K, Egloff B, Pinchera A, et al. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992, 359:21-22.
7. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine-needle aspiration in management of thyroid nodules. *Endocrinologist* 1991;1:194-202.