

Ongewone presentatie van schildklier- carcinoom: valkuilen in diagnostiek

Unusual presentation of thyroid carcinoma: pitfalls in diagnostics

drs. A. Heijne¹, prof. dr. H.J. Bonjer² en dr. F.C. den Boer³

Samenvatting

Doel en achtergrond: De incidentie van schildklier-carcinoom neemt toe. De eerste presentatie van schildklier-carcinoom is in 10-20% van de gevallen buiten de schildklier gelegen.

Methoden: Beschrijving van 3 casus in het Zaans Medisch Centrum en VU medisch centrum.

Resultaten: Als gevolg van een atypische presentatie en gebrek aan eenduidigheid in de diagnostiek kan vertraging ontstaan in het diagnosticeren en behandelen van een maligniteit.

Conclusie: Bij een zwelling in de hals moet men bedacht zijn op een (metastase van) schildklier-carcinoom, ook als de diagnostiek in de richting van een benigne afwijking wijst.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:66-72)

Summary

Aim and background: The incidence of thyroid carcinoma is increasing. The first presentation of thyroid carcinoma is in 10-20% located outside the thyroid gland.

Methods: Description of 3 cases in the Zaans Medical Centre and VU medical centre.

Results: As a result of an atypical presentation and lack of uniformity in results of imaging and cytology, there can be a delay in diagnosing and treating a malignancy.

Conclusion: Any neck mass should be carefully considered as a (metastasis of) thyroid carcinoma, even if imaging and cytology points towards a benign lesion.

Inleiding

De incidentie van schildklier-carcinoom neemt toe: in 2002 waren er 391 nieuwe patiënten in Nederland, in 2012 steeg dit aantal naar 646.¹ De presentatie van een schildklier-carcinoom is meestal een zwelling in de schildklier, maar zeker niet altijd. Ongeveer 10-20% van de zwellingen bij eerste presentatie is buiten de schildklier gelegen.² De diagnostiek en behandeling van zowel in als buiten de schildklier gelegen schildklier-carcinoom is complex, waardoor vertraging kan ontstaan in de diagnose en behandeling. Wij beschrijven 3 casus waarbij door de atypische presentatie en matige betrouwbaarheid van het aanvullend onderzoek in eerste instantie verkeerde diagnoses zijn gesteld.

Casus 1

Een 72-jarige vrouw, bekend met onder andere een subklinische hypothyreoïdie, werd door de internist gezien in verband met een mediane zwelling in de hals. Bij lichamelijk onderzoek werd een 3 centimeter grote zwelling in de mediaanlijn gepalpeerd die meebewoog bij slikken. Er waren geen lymfeklieren palpabel. De echo liet een normale schildklier met craniaal daarvan een deels cysteus, deels solide nodus van 2 centimeter in de mediaanlijn zien. Dit zou mogelijk ectopisch schildklierweefsel zijn met een cysteuze component. Door middel van dunnaaldbiopsie werden cellen verkregen die bij microscopisch onderzoek werden gekwalificeerd als bloed met enkele

¹arts-assistent chirurgie, afdeling Heelkunde, Zaans Medisch Centrum, ²chirurg, afdeling Heelkunde, VU medisch centrum, ³chirurg, afdeling Heelkunde, Zaans Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. F.C. den Boer, chirurg, afdeling Heelkunde, Zaans Medisch Centrum, Postbus 210, 1500 EE Zaandam, tel: 075 650 74 40, e-mailadres: boer.f@zaansmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: ectopisch schildklier-carcinoom, folliculair schildklier-carcinoom, gedifferentieerd schildklier-carcinoom, laterale halscyste, mediane halscyste, papillair schildklier-carcinoom

Keywords: brachial cleft cyst, differentiated thyroid carcinoma, ectopic thyroid cancer, follicular thyroid carcinoma, papillary thyroid carcinoma, thyroglossal duct cyst



Figuur 1. Massa links in de hals, posterieur van de musculus sternocleidomastoïdeus gelegen.

groepjes epitheliale cellen, zonder aanwijzingen voor maligniteit. Derhalve werd een expectatief beleid afgesproken. Zeven jaar later wordt de patiënte door de huisarts verwezen naar de polikliniek Chirurgie in verband met pijnklachten en toename van de zwelling. Op een echo en MRI-scan werd een cysteuze structuur met solide componenten gezien van 4,4 bij 2,5 centimeter, passend bij een gecompliceerde mediane halscyste, zonder aanwijzingen voor pathologische lymfeklieren. In overleg met de patiënte werd besloten tot een operatie volgens Sistrunk: de cyste en de ductus thyreoglossus werden geresecteerd met medenemen van het centrale deel van het hyoïd tot aan het foramen coecum. Microscopisch onderzoek van het verwijderde weefsel liet een mediane halscyste met een papillair schildklier carcinoom van 1,8 centimeter zien. Hierop werd besloten een totale thyreoïdectomie te verrichten. Microscopisch onderzoek van de schildklier zelf toonde een klein papillair microcarcinoom van 1,5 millimeter. De patiënte werd nabehandeld met radioactief jodium.

Casus 2

Een 58-jarige vrouw, bekend met primaire hypothyreoïdie, werd door de huisarts verwezen naar de internist in verband met een sinds enkele maanden bestaande zwelling links in de hals. Zij was recentelijk gestopt met roken. Bij lichamelijk onderzoek was een vast elastische zwelling van 5 centimeter in de halsregio 2 links palpabel, zonder lymfeklieren. De internist verwees

haar naar de KNO-arts die geen bijzonderheden op KNO-gebied vond. Een echo toonde een grote cysteuze massa links in de hals met solide partijen met daaromheen vergrote lymfeklieren, waarbij werd gedacht aan een necrotische lymfeklier op basis van een metastase of infectie, dan wel een geïnfecteerde laterale halscyste. De schildklier was enigszins inhomogeen met enkele nodi. Op de CT-scan van de hals en thorax was het beeld van een necrotische lymfeklier links zichtbaar (zie *Figuur 1*) met lymfeklieren kleiner dan 1 centimeter in de directe omgeving, waarbij werd gedacht aan een metastase of infectie. In de linkerschildklierkwab werd een kleine hypodensiteit gezien waarvan de oorzaak verder onduidelijk was. Er werd een punctie verricht van de zwelling links in de hals waarbij het cytologisch beeld paste bij een cyste, zonder aanwijzingen voor maligniteit. De internist verwees de patiënte vervolgens naar de chirurg voor een excisie. Peroperatief bleek de cyste posterieur van de musculus sternocleidomastoïdeus te liggen (in tegenstelling tot een laterale halscyste die meestal anterieur van deze spier ligt) zonder verbinding met de tonsilnis. Microscopisch onderzoek toonde een 5 bij 3 bij 2,7 centimeter grote lymfeklier met een cysteuze metastase van een papillair schildklier carcinoom. Aanvullend werd een totale thyreoïdectomie verricht zonder halsklierdissectie, aangezien er geen andere vergrote lymfeklieren op de CT aanwezig waren. De patholoog stelde een papillair schildklier carcinoom van 1,7 centimeter in de linker-

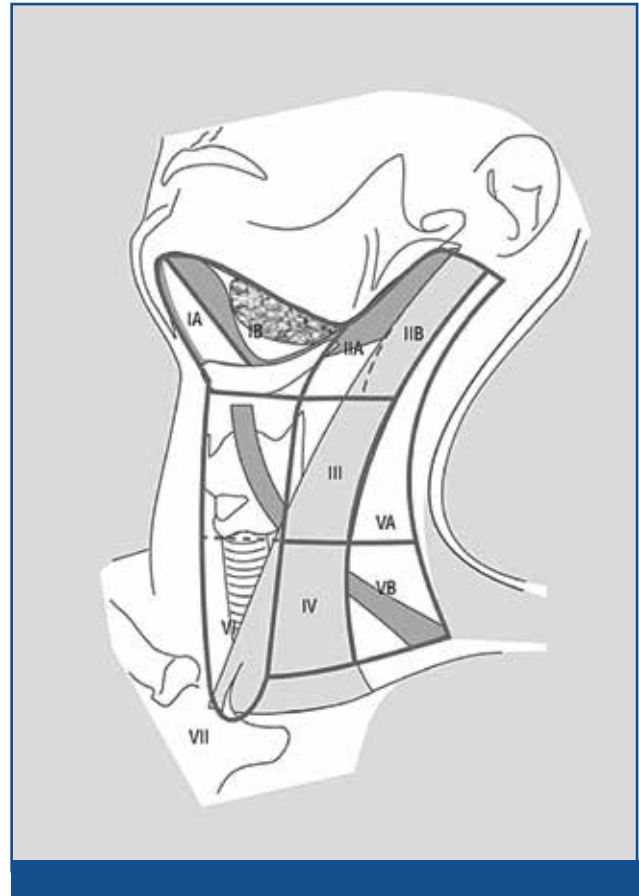
schildklierkwab vast. De patiënte werd nabehandeld met radioactief jodium.

Casus 3

Een 77-jarige man werd door de huisarts naar de KNO-arts verwezen in verband met een zwelling rechts in de hals. Hij had 20 jaar veel gerookt en gebruikte 3 tot 4 eenheden alcohol per dag. Bij lichamelijk onderzoek werd een nodus van 2,5 bij 3,5 centimeter in halsregio 2 rechts gepalpeerd die meebewoog bij slikken. Een echo liet een normale schildklier met een zwelling in regio 2 rechts in de hals zien. Een aanvullende CT-scan liet dezelfde cysteuze laesie met een diameter van 2,5 centimeter zien, mogelijk uitgaande van de rechterschildklierkwab, zonder andere afwijkingen in het hoofd-halsgebied. Er werd een dunnaaldbiopsie van de zwelling verricht. Cytologie toonde oncocytair veranderde cellen, zonder aanwijzingen voor maligniteit. Hierop werd de patiënt doorgestuurd naar de internist die nogmaals een echogeleide punctie liet verrichten door de radioloog. Cytologie liet het beeld passend bij hyperplastisch schildklierweefsel zien. De patiënt werd 2 jaar vervolgd, tweemaal werd er een punctie gedaan. Bij de eerste punctie liet de cytologie een beeld passend bij een cyste zien. Bij de laatste punctie werden voor schildkliercarcinoom verdachte cellen gevonden. Er volgde een totale thyreoïdectomie en een halsklierdissectie van regio 2, 3, 4 rechts en 6, waarbij opviel dat de zwelling geen directe relatie had met de schildklier. Microscopisch onderzoek toonde een schildklier met een micropapillair schildkliercarcinoom van 1 millimeter. De laesie op niveau 2 rechts in de hals bleek een papillair schildkliercarcinoom van 3 centimeter. Omdat deze geen pre-existent lymfeklierweefsel bevatte, werd het in het pathologieverslag beschouwd als een ectopisch papillair schildkliercarcinoom. De halsklierdissectie leverde 5 lymfeklieren op zonder maligne cellen. De patiënt werd nabehandeld met radioactief jodium.

Discussie

Schildkliernodi komen veelvuldig voor, echter slechts 5% van alle bij de huisarts gepresenteerde nodi is maligne.⁴ Ongeveer 99% van alle schildkliercarcinomen ontstaat in de schildklier zelf.³ Het primair in de schildklier gelegen carcinoom kan klein en niet-palpabel zijn, terwijl de pathologische lymfeklieren dit wel zijn. De beschreven patiënten hadden een palpabele afwijking in de hals buiten de schildklier gelegen, waarbij niet direct aan schildkliercarcinoom werd gedacht. De diagnose werd pas duidelijk na pa-



Figuur 2. Halsregio's volgens Robbins.

thologisch onderzoek van het resectiepreparaat. De presentatie van een schildkliercarcinoom en de diagnostische uitslagen zijn vaak niet eenduidig, waardoor vertraging in het diagnostisch proces kan ontstaan.

Bij iedere zwelling in de hals dient een zorgvuldige anamnese en volledig en adequaat onderzoek van het hoofd-halsgebied, met name van de mondholte, orofarynx, hypofarynx, nasofarynx, larynx, huid en hals plaats te vinden, zoals beschreven in de richtlijn 'Klier in de hals' van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren. Tevens is het belangrijk de lokalisatie van de zwelling volgens de halsregio's van Robbins te bepalen (zie *Figuur 2*).⁵ Metastasen in lymfeklieren gelokaliseerd in regio 1-2-3 en het bovenste deel van regio 5 zijn bijna altijd afkomstig van primaire tumoren in het hoofd-halsgebied. Metastasen in de onderste delen van de hals zijn meestal afkomstig van primaire tumoren elders, zoals in de tractus respiratorius, de tractus digestivus of de mammae. Met name het papillair schildkliercarcinoom metastaseert lymfogene, voornamelijk naar regio 6, maar in mindere mate kunnen ook de overige regio's aangedaan zijn.⁶ De overgrote meerderheid van metastasen in de hals zijn plaveiselcelcarcinomen, afkomstig van lip, mondholte, orofarynx, hypofarynx, nasofarynx en larynx.

Naast tabak- en alcoholgebruik, wat de belangrijkste risicofactoren zijn, is er een sterk verband vastgesteld tussen humaan papillomavirus (HPV)-infectie en het ontstaan van kanker in de orofarynx. In de westerse wereld neemt deze HPV-geassocieerde vorm sterk toe en metastasen hiervan hebben veelal een cysteus aspect.^{7,10} De schildklier ontwikkelt zich in het embryo vanaf ongeveer week 5 postconceptioneel ter plaatse van het foramen caecum en daalt af naar ventraal en caudaal door het zich ontwikkelende hyoid naar de definitieve plaats in de hals, waarbij de ductus thyreoglossus wordt gevormd. Vanaf de zevende embryonale week atrofieert de ductus en blijft er een restant in de vorm van de lobus pyramidalis over. Soms blijft er een meer craniaal gelegen deel van de ductus thyreoglossus bestaan, die aanleiding kan geven tot een mediane halscyste. Andere lokalisaties van ectopisch schildklierweefsel zijn linguaal, laryngotracheaal en lateraal in de hals.³

Meestal presenteert de mediane halscyste zich op jonge leeftijd als palpabele zwelling in de mediaanlijn van de hals, craniaal van de isthmus van de schildklier, rond het hyoid of sublinguaal. Van de mediane halscysten bevat 5-60% ectopisch schildklierweefsel. Bij kinderen kan dit de enige focus van schildklierweefsel zijn en moet voor het verwijderen van de mediane halscyste een echo van de schildklier plaatsvinden. De mediane halscyste gevonden bij patiënt 1 bleek schildkliercarcinoom te bevatten. In ongeveer 1% van de chirurgisch verwijderde cysten wordt een schildkliercarcinoom gevonden.⁸ Gezien de leeftijd van patiënt 1 is iedere zwelling in de hals verdacht voor maligniteit en had herhaling van de punctie moeten worden overwogen.

Bij patiënt 2 bestond een verdenking op een laterale halscyste of necrotische lymfeklier op basis van een metastase of infectie. Het microscopisch onderzoek wees uit dat het om een cysteuze lymfekliermetastase van een papillair schildkliercarcinoom ging. Bij deze casus had de punctie echogeleid moeten worden herhaald vanwege de grote kans op maligniteit. Gezien er sprake was van een gemetastaseerd papillair schildkliercarcinoom, had volgens de huidige inzichten een selectieve halsklierdissectie moeten worden overwogen. Nu is alleen de aangedane klier via 'lymph node picking' verwijderd, waarbij er frequenter recidieven optreden.⁹ Recidieven zijn vaak goed te behandelen, maar een operatie in een eerder geopereerd gebied geeft een hoger morbiditeitsrisico en meer belasting voor de patiënt.

Zowel plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied als schildkliercarcinomen kunnen aanleiding

geven tot lymfekliermetastasen in de hals met soms cysteuze transformatie.¹⁰ Ongeveer 10% van alle cysten lateraal in de hals blijkt (een metastase van) een schildkliercarcinoom te betreffen.¹¹ Differentiaaldiagnostisch kan in eerste instantie aan een gewone laterale halscyste worden gedacht. Dit is een rest van de tweede kieuwspleet waaruit zich de tonsilnis ontwikkelt. Een laterale halscyste kan zich op de kindereleeftijd of op volwassen leeftijd openbaren en is altijd ergens aan de voorrand van de musculus sternocleidomastoïdeus gelokaliseerd.

Een andere verklaring voor de aanwezigheid van een schildkliercarcinoom in een cysteuze afwijking lateraal in de hals is dat het carcinoom ontstaat uit ectopisch schildklierweefsel. Dit zou lateraal in de hals terecht komen door epitheliale inclusies van schildklierweefsel, die via lymfebanen naar de lymfeklieren migreren en vervolgens maligne ontaarden en degenereren tot cysten.¹² Een alternatieve theorie is dat de laterale aanleg van de schildklier zich uit de vierde kieuwboog ontwikkelt en dat er onderweg ectopisch schildklierweefsel achterblijft, zoals dit ook in de ductus thyreoglossus kan gebeuren. Mogelijk was er bij patiënt 3 sprake van een schildkliercarcinoom dat zich lateraal in de hals uit ectopisch schildklierweefsel heeft ontwikkeld, zoals de pathologische conclusie suggereert, maar dit is zeldzaam. Papillair schildkliercarcinoom metastaseert in 30-90% van de gevallen naar de lymfeklieren, waarbij de lymfeklier volledig kan zijn ingenomen door schildkliercarcinoom.¹³ Metastasering vanuit het micropapillair schildkliercarcinoom is in deze casus veel waarschijnlijker.

Bij een verdachte palpabele zwelling in de hals is, na uitgebreid onderzoek van het hoofd-halsgebied, echografie met eventuele echografisch geleide dunnaaldbiopsie het eerste aangewezen diagnosticum. Bij een niet-classificerende diagnose dient de cytologische punctie te worden herhaald. Mocht deze nog geen diagnose opleveren, dan is een excisiebiopsie geïndiceerd. Open incisiebiopsie of dikkenaaldbiopsie wordt afgeraden in verband met de kans op het ontwikkelen van entmetastasen.

In een meta-analyse uit 2008 van 3.459 puncties van palpabele zwellingen in het hoofd-halsgebied bleek de sensitiviteit en specificiteit van palpatiegeleide dunnaaldbiopsie erg hoog.¹⁴ De sensitiviteit verschilde per orgaan en was voor lymfeklieren met 94,2% het hoogst en voor de schildklier en cysten ongeveer 79%. Werd er echter gekeken naar histologische diagnose, dan daalde deze voor het gedifferentieerd schildkliercarcinoom naar 59%. Veelvoorkomende problemen bij cytologisch onderzoek van dunnaaldbiopsie

Tabel 1. Bethesda-classificatie voor schildklier cytologie: risico op maligniteit en managementsuggesties.¹²

Diagnostische categorie	Risico op maligniteit (%)	Managementsuggesties
1. Niet-diagnostisch	1-4	Herhalen echogeleide dunnaaldbiopsie
2. Benigne	0-3	Klinische follow-up
3. Atypie of folliculaire laesie van onzekere betekenis	5-15	Herhaal echogeleide dunnaaldbiopsie
4. Folliculaire neoplasie – verdacht voor folliculaire neoplasie	15-30	Diagnostische hemithyreoïdectomie
5. Verdacht voor maligniteit	60-75	Diagnostische hemi- of totale thyreoïdectomie
6. Maligne	97-99	Totale thyreoïdectomie

zijn niet-diagnostische puncties bij cysten door een beperkt aantal cellen, subclassificatie van lymfomen, moeilijk onderscheid tussen folliculair adenoom en carcinoom, en cytologische diagnose van puncties in bestraald gebied. Wordt er bijvoorbeeld specifiek gekeken naar de sensitiviteit van dunnaaldbiopsie bij de detectie van schildklier carcinoom in de mediane halscyste, dan is dit slechts 53%.¹⁵ Dunnaaldbiopsie dient bij voorkeur echogeleid plaats te vinden, aangezien er dan minder niet-diagnostische puncties voorkomen en het percentage fout-positieve en fout-negatieve uitslagen lager is in vergelijking met dunnaaldbiopsie op geleide van palpatie.¹⁶

In de afgelopen decennia varieerde de gebruikte terminologie voor het cytologische beeld gevonden bij dunnaaldbiopsie van schildkliernodi significant per patholoog. Door middel van 'The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology' is de cytologische uitslag gestandaardiseerd. In dit systeem wordt een zestal categorieën onderscheiden, waarbij elke categorie de grootte van het risico op maligniteit impliceert. Hieruit volgt een advies over het te volgen diagnostische of operatieve traject (zie *Tabel 1*).¹⁷

Behandeling en prognose

De casus in dit artikel zijn beschreven tot en met de operatie. De verdere behandeling met radioactief jodium en follow-up zijn buiten beschouwing gelaten om de aandacht en discussie op het onderwerp van het artikel te richten, namelijk de ongewone presentatie en de diagnostische valkuilen. De standaardbehandeling van schildklier carcinoom bestaat uit een totale thyreoïdectomie, gevolgd door behandeling van de schildklierresten met radioactief jodium. De behandeling met radioactief jodium is alleen goed mogelijk als vrijwel al het schildklierweefsel is verwij-

derd. Bij lymfeklieren groter dan 1 centimeter is een selectieve halsklierdissectie van regio 2a, 3, 4, 5b en 6 geïndiceerd.¹⁸

Door zeldzaam voorkomen van het ectopisch schildklier carcinoom is hiervoor geen wetenschappelijk onderbouwde behandeling bekend. Bij een mediane halscyste zou bij afwezigheid van klinisch of radiologisch verdachte nodi in de schildklier volgens sommigen kunnen worden volstaan met een operatie volgens Sistrunk. Een totale thyreoïdectomie lijkt geen significant effect te hebben op de prognose op de lange termijn.¹⁹ Anderen pleiten voor een totale thyreoïdectomie gevolgd door therapie met radioactief jodium, gezien de tamelijk hoge frequentie van additionele maligne foci in de regionale lymfeklieren en in de schildklier zelf.⁶ Daarnaast wordt de diagnose vaak pas achteraf gesteld, waardoor de radicaliteit niet altijd gewaarborgd is. Een completerende thyreoïdectomie is dan zinvol. Verschillende auteurs neigen naar een beleid waarbij onderscheid wordt gemaakt in hoog- en laagrisicopatiënten.^{3,19} Bij patiënten jonger dan 45 jaar met een kleine tumor (<1 cm) zonder doorgroei en zonder klinisch of radiologisch verdachte nodi in de schildklier zelf zou een operatie volgens Sistrunk volstaan.

Bij een lateraal in de hals gelegen schildklier carcinoom speelt onduidelijkheid over het ontstaan, en daarmee het onderscheid tussen een primaire tumor versus een metastase, een rol. Meestal wordt pas geconcludeerd dat het een primaire tumor lateraal in de hals betreft, nadat er geen primaire tumor in het resectiepreparaat van de totale thyreoïdectomie wordt gevonden. Een risico-inschatting door middel van klinisch en beeldvormend onderzoek in de vorm van MRI en echografie van de schildklier en de hals zou een mogelijke oplossing zijn. De meeste auteurs bevelen

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De eerste presentatie van schildkliercarcinoom is in 10-20% van de gevallen buiten de schildklier gelegen.
2. Bij een zwelling in de hals moet men bedacht zijn op een (metastase van) schildkliercarcinoom, ook als dunne-naaldbiopsie en radiologie in de richting van een benigne afwijking wijzen.
3. Gestandaardiseerde beschrijving van de radiologische en pathologische bevindingen (Bethesda-classificatie) kunnen handvatten geven in de diagnostiek en behandeling van een (ectopisch) schildkliercarcinoom.
4. Multidisciplinair overleg is belangrijk bij verdenking op een (metastase van een) schildkliercarcinoom.
5. De behandeling van een ectopisch schildkliercarcinoom bestaat in ieder geval uit chirurgische excisie van de maligniteit, eventueel gevolgd door totale thyreoïdectomie en behandeling met radioactief jodium.

echter direct een totale thyreoïdectomie aan, gezien het feit dat het toch vaak lymfekliermetastasen betreft. De prognose van patiënten met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom lateraal in de hals zonder primaire tumor in de schildklier lijkt goed.^{3,12}

Conclusie

In dit artikel zijn 3 casus beschreven waarbij door atypische presentatie en matige betrouwbaarheid van het aanvullend onderzoek vertraging is ontstaan in het verkrijgen van de juiste diagnose en behandeling. De eerste presentatie van een schildkliercarcinoom is regelmatig buiten de schildklier gelegen. Bij een (cysteuze) zwelling in de hals dienen huisarts, KNO-arts, internist of chirurg altijd te denken aan een (schildklier)carcinoom, ook als beeldvorming en dunne-naaldbiopsie in de richting van een benigne afwijking wijzen. Daarbij kan worden gedacht aan een primair schildkliercarcinoom in ectopisch schildklierweefsel of een metastase, welk onderscheid vaak lastig te maken is. Gestandaardiseerde beschrijving van de radiologische en pathologie-uitslagen en multidisciplinair overleg zijn belangrijk in de diagnostiek en behandeling van een (ectopisch) schildkliercarcinoom, zeker gezien de matige betrouwbaarheid van cytologie buiten de schildklier. De behandeling van een ectopisch schildkliercarcinoom bestaat in ieder geval uit chirurgische excisie van de maligniteit, eventueel gevolgd door totale thyreoïdectomie, halsklierdissectie en behandeling met radioactief jodium.

Referenties

1. Integraal Kankercentrum Nederland. Te raadplegen via www.cijfersoverkanker.nl.
2. Nussbaum M, Bukachevsky R. Thyroid carcinoma presenting as a regional neck mass. *Head Neck* 1990;12:114-7.
3. Klubo-Gwiezdzińska J, Manes RP, Chia SH, et al. Clinical review: ectopic cervical thyroid carcinoma - review of the literature with illustrative case series. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2684-91.
4. Landelijke richtlijn Schildkliercarcinoom. Versie 1.1. *Oncoline*, 2007.
5. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:536-538.
6. Nam IC, Park JO, Joo YH, et al. Pattern and predictive factors of regional lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a prospective study. *Head Neck* 2013;35:40-5.
7. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer - systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35:747-55.
8. Goslings JC, Goslings BM, De Vries N, et al. Een mediane halscyste met ectopisch schildkliercarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:672-4.
9. Davidson HC, Park BJ, Johnson JT. Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope* 2008;118:2161-5.
10. Schouten CS, Akrum RA, Van der Velden L. Cysteuze zwelling in de hals. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5087.
11. Seven H, Gurkan A, Cinar U, et al. Incidence of occult thyroid carcinoma metastases in lateral cervical cysts. *Am J Otolaryngol* 2004;25:11-7.
12. Ruhl DS, Sheridan MF, Sniezek JC. Papillary Thyroid Carcinoma in a Branchial Cleft Cyst without a Thyroid Primary: Navigating a Diagnostic Dilemma. *Case Rep Otolaryngol* 2013 Jul 11 [Epub ahead of print].

13. Ahuja S, Ernst H, Lenz K. Papillary thyroid carcinoma: occurrence and types of lymph node metastases. *Endocrinol Invest* 1991;14:543-9.
14. Tandon S, Shahab R, Benton JL, et al. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2008;30:1246-52.
15. Yang YJ, Haghir S, Wnamaker JR, Powers CN. Diagnosis of papillary carcinoma in a thyroglossal duct cyst by fine needle aspiration biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:139-42.
16. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:15-21.
17. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009;19:1159-65.
18. Ferris R, Goldenberg D, Haymart MR, et al. American Thyroid Association consensus review of the anatomy, terminology and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012 Jan 16 [Epub ahead of print].
19. Patel SG, Escrig M, Shaha AR, et al. Management of well-differentiated thyroid carcinoma presenting within a thyroglossal duct cyst. *J Surg Oncol* 2002;79:134-9; discussion 140-1.

Ontvangen 16 oktober 2014, geaccepteerd 8 januari 2015.

Verkorte productinformatie Faslodex® (29FEB2012)

Farmaceutische vorm en samenstelling: Faslodex bevat 250 mg fulvestrant in 5 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit. **Farmacotherapeutische categorie:** endocriene therapie, anti-oestrogenen. **ATC code:** L02BA03. **Indicatie:** Faslodex wordt gebruikt voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met oestrogenreceptor positieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij recidief tijdens of na adjuvante antioestrogenbehandeling of progressie van de ziekte tijdens een antioestrogenbehandeling. **Dosering:** Volwassen vrouwen (inclusief ouderen): 500 mg met intervallen van 1 maand, met een aanvullende 500 mg dosis 2 weken na de initiële dosis. Langzaam intramusculair toedienen van 2 opeenvolgende 5 ml injecties (1-2 minuten/injectie), één in elke bilspier. De veiligheid en werkzaamheid van Faslodex bij kinderen vanaf de geboorte tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min). Veiligheid en werkzaamheid werden niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min). Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie, echter Faslodex dient met voorzichtigheid te worden gebruikt omdat de blootstelling aan fulvestrant toegenomen kan zijn. Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen, zwangerschap en borstvoeding, ernstige leverinsufficiëntie. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min), een bloedende diathese, thrombocytopenie of bij patiënten die anticoagulantia gebruiken. Er moet rekening worden gehouden met trombo-embolische voorvallen bij risicopatiënten. Fulvestrant geeft mogelijk risico op osteoporose. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met asthenie voor het besturen van voertuigen en het bedienen van machines. **Interacties:** Er zijn geen klinisch relevante interacties bekend. **Bijwerkingen:** Zeer vaak ($\geq 1/10$): misselijkheid; verhoogde leverenzymen (ALT, AST, ALP); asthenie; reacties op de plaats van injectie. Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): urineweginfecties; overgevoelighedsreacties; anorexie; hoofdpijn; veneuze trombo-embolie; warmteopwellingen (opvliegers); braken; diarree; verhoogd bilirubine; huiduitslag; ruggijn. Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): leverfalen; hepatitis; verhoogd gamma-GT; vaginale moniliasis; leukorroe; vaginale bloedingen; bloeding op de plaats van injectie; hematoom op de plaats van injectie. **Afleverstatus:** U.R., volledige vergoeding. **Uitgebreide productinformatie:** voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de SPC-tekst op www.astrazeneca.nl (SPC tekst Faslodex® goedgekeurd 17 februari 2012). Voor overige informatie en literatuurservice: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22.

AstraZeneca
ONCOLOGY

FASLODEX® 500mg
fulvestrant

48-8101011/exp.date juli 2015

GAZYVARO™
obinutuzumab

Roche

Referentie: 1. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014 Mar 20;370(12):1101-10.

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Gazyvaro™

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. **Samenstelling:** Gazyvaro 1.000 mg concentraat voor oplossing voor infusie. **Indicatie(s):** Gazyvaro in combinatie met chloorambucil is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met nog niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL) en met comorbiditeiten waardoor zij niet in aanmerking komen voor een behandeling op basis van een volledige dosis fludarabine. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **Dosering en wijze van toediening:** Gazyvaro moet worden toegediend onder nauwlettend toezicht van een ervaren arts in een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten direct beschikbaar zijn. Cyclus 1: de aanbevolen dosis Gazyvaro is 1.000 mg toegediend op dag 1 (indien nodig verdeeld over dag 1 en 2), en op dag 8 en dag 15 van de eerste 28-daagse behandelcyclus. Er moeten twee infusiezakken worden klaargemaakt voor de infusie op dag 1 en 2 (100 mg voor dag 1 en 900 mg voor dag 2). Indien de eerste zak zonder wijzigingen in de infusiesnelheid of zonder onderbrekingen in zijn geheel kon worden toegediend, mag de tweede zak op dezelfde dag worden toegediend. Indien er wijzigingen worden aangebracht in de infusiesnelheid of onderbrekingen zijn tijdens de eerste 100 mg, moet de tweede zak op de volgende dag worden toegediend. Cyclus 2: de aanbevolen dosis Gazyvaro is 1.000 mg op dag 1. **Waarschuwingen:** de meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met Gazyvaro waren infusiegerelateerde reacties (IRR's), die hoofdzakelijk optraden tijdens infusie van de eerste 1.000 mg. De mitigerende maatregelen voor het beperken van IRR's moeten worden gevolgd. De incidentie en ernst van infusiegerelateerde symptomen daalden aanzienlijk na infusie van de eerste 1.000 mg, waarbij de meeste patiënten geen IRR's kregen bij de daaropvolgende toedieningen van Gazyvaro. Er zijn ook gevallen gemeld van het cytokineafgiftesyndroom (*cytokine release syndrome*) bij het gebruik van

Gazyvaro. Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) werd gemeld bij patiënten die werden behandeld met Gazyvaro. Anafylaxie werd gemeld bij met Gazyvaro behandelde patiënten, dit kan moeilijk te onderscheiden zijn van IRR's. Tumorlysisyndroom (TLS) werd gemeld bij behandeling met Gazyvaro. Er zijn meldingen gedaan van ernstige en levensbedreigende neutropenie, inclusief febrile neutropenie, tijdens behandeling met Gazyvaro. Ernstige en levensbedreigende trombocytopenie, inclusief acute trombocytopenie (optredend binnen 24 uur na de infusie) werd waargenomen tijdens behandeling met Gazyvaro. Bij patiënten met onderliggende hartaandoeningen zijn aritmieën (zoals atriumfibrilleren en tachyarritmie), angina pectoris, acuut coronair syndroom, myocardiinfarct en hartfalen voorgekomen tijdens de behandeling met Gazyvaro. Gazyvaro mag niet worden toegediend wanneer een actieve infectie aanwezig is en voorzichtigheid moet worden betracht wanneer het gebruik van Gazyvaro bij patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende of chronische infecties wordt overwogen. Reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV), wat in sommige gevallen tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden leidt, kan optreden bij patiënten die worden behandeld met anti CD20-antilichamen, waaronder Gazyvaro. **Interacties:** vanwege het immunosuppressieve effect van obinutuzumab wordt vaccinatie met levende vaccins niet aangeraden gedurende de behandeling en tot herstel van het aantal B-cellen. De combinatie van obinutuzumab met chloorambucil kan een neutropenie verergeren. **Bijwerkingen:** de meest frequent waargenomen bijwerkingen zijn IRR's, neutropenie en trombocytopenie. Andere ernstige bijwerkingen zijn tumorlysisyndroom, cardiale voorvallen en zeer zelden PML. De overige bijwerkingen die zeer vaak voorkomen zijn anemie, diarree en pyrexie. Overige bijwerkingen die vaak voorkomen zijn urineweginfectie, nasofaryngitis, orale herpes, rinitis, faryngitis, plaveiselcelcarcinoom van de huid, leukopenie, hyperurikemie, atriumfibrilleren, hypertensie, hoesten, verstopping, alopecia, artralgie, ruggijn, musculoskeletale borstpijn, daling van het aantal witte bloedcellen, daling van het aantal neutrofielen, gewichtstoename. **Afleverstatus:** U.R. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Neem voor medische informatie en/of het melden van bijwerkingen contact op met Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA Woerden, 0348-438171. Voor Roche Oncology services zie www.rocheoncology.nl. **Datum:** 07/2014 (v01).